



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**KOAH TANILI VE STEROİD KULLANAN HASTALARIN
ENFEKSİYON KAYNAKLI ACİL SERVİS
BAŞVURULARININ PROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. TALHA KARAHAN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. NEZİHAT RANA DİŞEL**

ADANA-2020



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**KOAH TANILI VE STEROİD KULLANAN HASTALARIN
ENFEKSİYON KAYNAKLI ACİL SERVİS
BAŞVURULARININ PROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. TALHA KARAHAN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. NEZİHAT RANA DİŞEL**

**Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonunun TTU-2018-10882 nolu Projesi
ile desteklenmiştir.**

ADANA-2020

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesi sürecinde ve her aşamasında değerli katkılarını esirgemeyen, eğitim ve öğretimimizde bize yol gösteren, asistanı olmaktan onur duyduğum değerli hocam Doç. Dr. Nezihat Rana DİŞEL'e,

Asistanlık hayatım boyunca eğitimime büyük katkı sağlayan, fikirlerini ve desteklerini bizlerle paylaşan, bizlere örnek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Zeynep KEKEÇ, Prof. Dr. Ahmet SEBE, Prof. Dr. Ayça AÇIKALIN AKPINAR,

Zorlu asistanlık sürecini beraber geçirdiğim başta Mehmet ÖZBULAT, Mustafa Oğuz TUĞCAN, Ömer TAŞKIN olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, tüm acil servis çalışanlarına ve hemşire arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi tezimin de her aşamasında gösterdiği anlayış ve destekten ötürü sevgili eşim Emine Selcen KARAHAN'a ve sevgili kızımız; hayatımızın neşesi, anlamı Zeynep Sare'ye teşekkür ederim.

Saygılarımla
Dr. Talha KARAHAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
KISALTMALAR LİSTESİ	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. KOAH.....	4
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.2.1. Mortalite.....	5
2.1.2.2. Morbidite	5
2.1.3. Risk Faktörleri	5
2.1.4. Patogenez ve Patofizyoloji.....	7
2.1.4.1. Patogenez	7
2.1.4.2. Patofizyoloji.....	9
2.1.5. Klinik Değerlendirme ve Tanısal Yaklaşım	10
2.1.5.1. Semptomlar	10
2.1.5.2. Fizik Muayene	12
2.1.5.3. Fonksiyonel Tanı Yöntemleri	12
2.1.5.3.1. Spirometre.....	12
2.1.5.3.2. Akciğer Volümleri	13

2.1.5.3.3. Oksimetre ve Arter Kan Gazı	14
2.1.5.3.4. Radyoloji.....	14
2.1.6. Tedavi Yaklaşımı	15
2.1.6.1. Stabil KOAH'ta Farmakolojik Tedavi.....	15
2.1.6.1.1. Bronkodilatatörler	15
2.1.6.1.1.1. Beta-2 Agonistler	15
2.1.6.1.1.2. Antikolinerjikler.....	16
2.1.6.1.1.3. Metilksantinler	16
2.1.6.1.2. Kortikosteroidler	16
2.1.6.1.2.1. İn hale Kortikosteroidler	16
2.1.6.1.2.2. Sistemik Kortikosteroidler	17
2.1.6.1.3. Antibiyotikler.....	17
2.1.6.2. KOAH'ta Non-Farmakolojik Tedavi.....	18
2.1.6.2.1. Oksijen Tedavisi	18
2.1.6.2.2. Nazal Kanül İle Yüksek Akış Oksijen Tedavisi (YAOT)	18
2.1.6.3. Atakların Yönetimi	19
2.1.7. Tedavi, Yatış ve Taburculuk Kriterleri	22
2.2. Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal Aks	23
2.2.1. Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal Aksın Görevleri	23
2.2.2. Adrenal Yetmezlik.....	24
2.2.2.1. Tanımı ve Sınıflaması	24
2.2.2.2. Primer Adrenal Yetmezlik	24
2.2.2.3. Sekonder Adrenal Yetmezlik.....	25
2.2.2.4. Subklinik Adrenal Yetmezlik	25
2.2.2.5. Klinik ve Laboratuvar Bulguları	25
3. MATERYAL ve METOD	27

3.1. Çalışmanın Yapılışı.....	27
3.2. Araştırma Dışı Bırakılma Kriterleri	27
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	27
3.4. Araştırmada Kullanılan Çalışma Föyü	28
3.5. Laboratuvar Referans Aralıkları	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. İndeks Başvuruda Acil Serviste Steroid Tedavisi Alma Durumlarına İlişkin Bulgular	32
4.2. Hastaların Son 3 Ayda Steroid Kullanma Durumlarına İlişkin Bulgular	40
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR.....	54
7. KAYNAKLAR	59
8. ÖZGEÇMİŞ	72

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 1. Düzeltilmiş tıbbi araştırma konseyi dispne skoru (Modifiye medical research council - mMrc).....	11
Tablo 2. KOAH değerlendirme testi (CAT)	11
Tablo 3. Laboratuvar referans aralıkları	30
Tablo 4. Vital bulgular referans aralıkları	30
Tablo 5. Hastaların cinsiyet ve yaşlarına ilişkin bulgular	30
Tablo 6. Hastaların acil serviste steroid tedavisi alma durumları ile vital bulgularının ölçümüne ilişkin bulguların incelenmesi	32
Tablo 7. Hastaların son 6 ayda acil servise başvuru ve steroid kullanım durumunun incelenmesi.....	33
Tablo 8. Hastaların yatış ve mortalite durumlarının incelenmesi	34
Tablo 9. Hastaların laboratuvar ilişkin bulgular	34
Tablo 10. Hastaların indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alma durumları ile şikâyetlerine ilişkin bulguların incelenmesi.....	35
Tablo 11. Hastaların indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alma ile ek hastalarına ilişkin bulguların incelenmesi	36
Tablo 12. Hastaların indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alma ile fizik muayene bulguların incelenmesi.....	36
Tablo 13. Hastaların indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alma durumları ile kullandıkları ilaçların incelenmesi	37
Tablo 14. Hastaların indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alma durumları ile acil servise başvuru bulgularının incelenmesi	37
Tablo 15. Hastaların indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alma durumları ile yatış ve mortalite bulgularının incelenmesi.....	38
Tablo 16. Hastaların indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alma durumları ile laboratuvar bulgularının incelenmesi	39
Tablo 17. Hastaların indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alma ve son 3 ayda steroid kullanma durumları ile acil servise başvuru şikâyetleri açısından incelenmesi	41
Tablo 18. Hastaların indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alma ve son 3 ayda steroid kullanma durumları ile ek hastalık varlığı açısından incelenmesi.....	42
Tablo 19. Hastaların indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alma ve son 3 ayda steroid kullanma durumlarının fizik muayene açısından incelenmesi.....	43
Tablo 20. Hastaların indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alma ve son 3 ayda steroid kullanma durumlarının kullandıkları ilaçlar açısından incelenmesi	44
Tablo 21. Hastaların indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alma ve son 3 ayda steroid kullanma durumlarının acil servise başvuru, yatış ve ölüm açısından incelenmesi	44
Tablo 22. Hastaların indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alma ve son 3 ayda steroid kullanma durumlarının laboratuvar değerleri açısından incelenmesi	45

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Hastaların cinsiyet dağılımı	30
Şekil 2. Hastaların şikayetlerine ilişkin bulgular	31
Şekil 3. Hastaların ek hastalıklarına ilişkin bulgular	31
Şekil 4. Hastaların fizik muayenelerine ilişkin bulgular	33
Şekil 5. Hastaların kullandıkları ilaçlara ilişkin bulgular.....	33



KISALTMALAR LİSTESİ

AAT	: Alfa-1 Antritripsin
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AKG	: Arteriyel Kan Gazı
ATS	: Amerikan Toraks Derneği (American Thoracic Society)
AVP	: Arginin Vasopressin
AY	: Adrenal Yetmezlik
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CAT	: KOAH Değerlendirme Testi (COPD Assessment Test)
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CRP	: C-reaktif Proteinin
DLCO	: Akciğer Karbonmonoksit Diffüzyon Kapasitesi
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
FEV1	: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm
FRC	: Fonksiyonel Residual Capacity
FVC	: Zorlu Vital Kapasite (Force Vital Capacity)
GK	: Glukokortikoid
GOLD	: KOAH Küresel Girişim (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)
GÖR	: Gastroözofajiyal Reflü
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
HPA	: Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal
Ig A	: İmmünglobulin A
İKS	: İnhaler Kortikosteroid
İV	: İntravenöz
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LABA	: Uzun Etkili Beta 2 Agonist
mMRC	: Düzeltilmiş Tıbbi Araştırma Konseyi Dispne Skoru (Modified Medical Research Council)
NIMV	: Non-invaziv Mekanik Ventilasyon
Nrf2	: Transkripsiyon Faktörü

POMC	: Pro-Opiomelanokortin
RV	: Rezidüel Volüm
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
SpO2	: Periferik Arteriyel Oksijen Satürasyonu
TLC	: Total Akciğer Kapasitesi (Total Lung Capacity)
USOT	: Uzun Süreli Oksijen Tedavisi
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
VA	: Alveolar Hacim (Alveolar Volüme)
VC	: Vital Kapasite (Vital Capacity)
YAOT	: Yüksek Akış Oksijen Tedavisi



ÖZET

KOAH Tanılı ve Steroid Kullanan Hastaların Enfeksiyon Kaynaklı Acil Servis Başvurularının Prospektif Değerlendirilmesi

Giriş ve amaç: Steroidler KOAH hastalarında atak sıklığı, hastanede yatış süresi ve mortaliteyi azalttığı bilinen ve kılavuzlarda kullanımı açıklanmış ilaçlardır. Klinik gözlemimiz ülkemizde KOAH hastalarının steroid kullanımlarının kılavuz önerisinin çok üstünde olduğu şeklindedir. Çalışma amacımız steroid kullanımının yaygın olduğu KOAH tanılı hastalarda steroidle bağlı sürrenal baskılanma var mı ve steroid kullanımı ile sık acil servis başvuru arasında ilişki var mı sorularına yanıt aramaktır. Hastaların enfeksiyon ile sepsis sıklığında artış olup olmadığını ve mortalitelerine etkilerini de araştırmayı amaçladık.

Metod: Prospektif kesitsel klinik araştırma olan çalışmamız, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde (ÇÜTF) tek merkezli olarak Etik Kurulu onayı ve Bilimsel Araştırmalar Proje biriminin desteği ile yapıldı. Çalışmaya 1 Mayıs 2018-1 Ekim 2019 tarihleri arasında nefes darlığı şikayeti ile ÇÜTF Acil Tıp Anabilim Dalı Erişkin Acil Servisine başvuran 18 yaş üstü çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip KOAH hastaları dahil edildi. Hastalara ait demografik, klinik ve rutin laboratuvar verileri ile laktat klirensi, CRP, prokalsitonin, ACTH, kortizol seviyeleri, acil servise başvuru sayıları, yatış durumları ve süreleri, 1 aylık mortaliteleri incelendi. Hastalar son 3 ayda steroid kullanıp kullanmama ve indeks acil servis başvurularında steroid alıp almama durumlarına göre değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilip verileri tam olan 50 hastanın 41'i (% 82,0) erkekti. Hastaların yaş ortalamaları 66,72 yıl (49-85 yaş aralığı) idi. Hastaların şikayet, fizik muayene bulguları, ek hastalıkları, yatış ve mortalite verileri, ACTH, prokalsitonin, laktat ortalamaları acil serviste steroid alan ve almayan hastaları içeren gruplar arasında benzerdi. Hastalardan acil serviste steroid tedavisi alanların balgam şikayeti ($p=0,005$), KY ek hastalığı oranı ($p=0,007$), analjezik kullanmama durumu ($p=0,033$), solunum sayıları ($p=0,049$), ral ($p=0,049$), ronküs ($p=0,00$), nötrofil yüzdesi ($p=0,028$), Hb ($p=0,011$) ve HCT ($p=0,018$) ortalamaları, almayanların oranından istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu. İndeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi almamış hastalardan, son 3 ayda steroid kullananların lenfosit yüzdesinin ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,041$). İndeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi almış hastaların hemoglobin ve hematokrit değer ortalamaları incelendiğinde, son 3 ayda steroid kullanmayanlara göre, kullananlarda istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü (Hb için $p=0,010$ ve HCT için $p=0,004$). İndeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi almış hastaların, son üç ayda steroid kullanmayanların kortizol seviyelerinin kullananlardan istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük olduğu bulundu ($p=0,013$). Ancak indeks başvuruda steroid alan hastaların ortalama kortizol değerleri almayanlardan ve son 3 ayda steroid kullananlarda da düşük bulundu ($p>0,05$).

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda indeks başvuru da acil serviste steroid tedavisi alanlarda balgam şikayeti, KY varlığı, solunum sayısı, ral ve ronküs sıklığı, nötrofil yüzdeleri, hemoglobin ve hematokrit değerleri steroid almayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Kortizol ve ACTH değerleri steroid kullananlarda düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da KOAH hastalarında steroid kullanımına bağlı sürrenal baskılanma gelişebileceğini ve hastaların bu açıdan takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Ancak daha fazla sayıda hasta ve kortizol ve ACTH için mükerrer örnekleme yapılabilen ileri çalışmaların bu durumun daha net ortaya koyabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: KOAH, steroid, sürrenal baskılanma, ACTH, kortizol



ABSTRACT

Prospective Evaluation of Infection-Induced Emergency Department Applications in Patients Diagnosed with COPD and Using Steroids

Objective: Steroids, as described in guidelines, reduces incidence of attacks, duration of hospitalization and mortality in COPD patients. Our clinical observations show that steroid usage of the COPD patients is above the recommendation of the guidelines. The goal of our study is in COPD patients whom steroid usage is common whether there is a link between surrenal gland supression and frequent emergenceny medicine application due to steroid usage. We also aimed to investigate whether there is an increase in the frequency of infection and sepsis of patients and their effects on mortality.

Materials and methods: Our study, which is a prospective cross-sectional clinical research, was conducted in Çukurova University Faculty of Medicine (ÇÜTF) with the approval of the Ethics Committee and the support of the Scientific Research Project unit. COPD patients who were admitted to the ÇÜTF Department of Emergency Medicine Adult Emergency Department with the complaint of shortness of breath were included in the study over 18 years of age between May 1, 2018 and October 1, 2019. Demographic, clinical and routine laboratory results, lactate clearance, CRP, procalcitonin, ACTH, cortisol levels, the number of admissions to the emergency service, hospitalization and duration, 1 month mortality of patiends were examined. Patients were evaluated whether they were on steroid treatment or whether they were given steroids in Emergency room.

Results: 41 (82.0%) of the 50 patients who were included in the study and whose data were complete were male. The mean age of the patients was 66.72 years (49-85 years old). Patients' complaints, physical examination findings, comorbidities, hospitalization and mortality data, ACTH, procalcitonin, lactate averages were similar among the groups who received and did not receive steroids in the emergency room. Sputum complaint ($p = 0.005$), HF comorbidity rate ($p = 0.007$), non-analgesic use ($p = 0.033$), respiratory rate ($p = 0.049$), ral ($p = 0.049$), roncus ($p = 0.00$), percent of neutrophils ($p = 0.028$), Hb ($p = 0.011$) and HCT ($p = 0.018$) averages were found to be statistically significantly higher in the patients who received steroid treatments in emergency room than those who did not. In the index application, the mean lymphocyte percentages of the patients who received steroid treatment in the last 3 month in the emergency room were found to be statistically significantly higher than the patients who did not receive steroid treatments. When the average of hemoglobin and hematocrit values of the patients who received steroid treatment in the emergency room was examined in the index application, it was observed that the users who used the steroids in the last 3 months were statistically higher than those who did not use steroids ($p = 0.04$ for Hb and $p = 0.004$ for HCT). When the average cortisol levels of the patients who received steroid treatment in the emergency department was examined in the index application, it was found that those who did not use steroids in the last three months were significantly higher cortizol values than those who used steroid in last 3 months. (p

= 0.013). However, the average cortisol value of patients who received steroids on index application were lower than in those who did not take steroid treatments and who used steroids in the last 3 months. ($p > 0,05$).

Discussion and Conclusion: In our study, the incidence of sputum complaints, rales and rhoncus incidence, neutrophil percentages, hemoglobin and hematocrit values of steroid users were found to be statistically significantly higher than compared to non-steroid users. Cortisol and ACTH levels were low in steroid users, but there was no statistically significant difference. We think that adrenal suppression related to steroid use in COPD patients may develop and patients should be followed in this respect. However, we think that further studies, which can be repeatedly sampled for cortisol and ACTH with more patients may reveal this situation more clearly.

Keywords: ACTH, COPD, Cortisol, Steroid, Adrenal suppression



1. GİRİŞ ve AMAÇ

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 karakterize, yaygın, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır.¹ KOAH günümüzde dünyadaki ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada yer almaktadır ancak 2020 yılında üçüncü sıraya yükseleceği beklenmektedir. Dünya genelinde kronik morbidite ve mortalitenin önemli nedeni olan bir halk sağlığı sorunudur. KOAH'ın kendisi ve komplikasyonları nedeniyle yıllardır birçok insan beklenen yaşam süresinden daha önce hayatını kaybetmektedir ve bu insanların yaşam kalitesini düşürmektedir. Risk faktörlerine maruziyetin devam etmesi ve yaşlanan nüfus nedeniyle KOAH yükünün önümüzdeki yıllarda küresel olarak artması beklenmektedir.²

KOAH alevlenmesi, ek tedavi gerektirecek şekilde solunum semptomlarında kötüleşme olarak tanımlanmaktadır.³⁻⁵ Bu alevlenmeler hafif (yalnızca kısa etkili bronkodilatör ile tedavi edilen), orta (kısa etkili bronkodilatöre ek olarak antibiyotik ve/veya oral kortikosteroid ile tedavi edilen) ve ağır (acil servis başvurusu veya hastane yatışı gerektiren) olarak sınıflanmaktadır.⁶⁻⁸ Alevlenme ile başvuran hastaların farmakolojik tedavisinde bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotik kombinasyonları kullanılmaktadır.

Alevlenmeler, çeşitli faktörlerce ortaya çıkarılabilse de en sık neden solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Bakteriyel enfeksiyon ve çevresel faktörlerin, başlatabilmesi/büyütebilmesine rağmen viral enfeksiyonlar; alevlenmenin temel tetikleyicisidir. Tedavinin ana hedefi, mevcut alevlenmenin negatif etkilerini azaltmak ve sonrakileri önlemektir. Ağır tabloya sahip alevlenmeler akut solunum yetmezliği ile ilişkili olabilmektedir. Alevlenmeleri taklit edebilen ve veya ağırlaştırabilen durumlar (pnömoni, pulmoner tromboemboli, konjestif kalp yetmezliği, pnömotoraks ve plevral effüzyon gibi) ayırıcı tanı açısından mutlaka akılda tutulmalı ve bu durumlar varsa tedavi edilmelidir.

Çalışmalardan elde edilen veriler, KOAH alevlenmelerindeki sistemik glukokortikoidlerin iyileşme süresini kısalttığını ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiğini göstermektedir. Ayrıca oksijenizasyonu arttırırken erken dönem nüks

riskini, tedavi başarısızlığını ve hastaneye yatış süresini azalttığı bildirilmiştir.⁹⁻¹⁴ İntravenöz (iv) tedavi ile etkinliği eşit bulunduğu için oral prednizon 5 gün süreyle, dozu günlük 40 mg şeklinde önerilir.^{15,16}

Kortikosteroidler antienflamatuvar, antiallerjik ve immünsüpresif etkileri nedeniyle sık kullanılan, adrenal korteksten salgılanan, steroid yapılı hormonlar ve sentezle elde edilen aynı yapıdaki analoglardır.¹⁷ Steroidler hematopoetik sistem üzerinde de bazı etkilere sahiptir. Hemoglobini, eritrosit, polimorfonükleer lökosit ve trombositin kemik iliği ve kandaki düzeyini artırmaktadırlar. Polimorfonükleer lökositlerin salınımını artırır, vasküler alandan çıkışını azaltır ve kandaki yarılanma ömrünü uzatırlar. Yeniden dağılımla kanda eozinofil, bazofil, monosit ve lenfositlerin sayısını azaltırlar.^{18,19}

Kortikosteroidleri başlamadan önce hastaya ilacın kullanım esasları, yan etkileri ve tedavideki yeri detaylı bir şekilde anlatılmalıdır. İlaç bilinçli bir şekilde başlanmalı ve kesilirken de bilinçli bir şekilde kesilmelidir. Uzun süreli steroid kullanımı enfeksiyon riskinde artış ve sürrenal yetmezliğe yol açabilir. KOAH atak tedavisinde steroid kullanımı literatürde belirtilen ‘uzun süreli steroid kullanımı ‘ tanımına uymaz. KOAH hastaları genellikle yatış süresince veya ayaktan 5-10 gün steroid tedavi almaktalar. Ayrıca sık hastane başvurusu ve yatışı olan hastaların durumu farklı olabilir.

Adrenal yetmezliğin 100 binde 1-4 kişiyi etkilediği düşünülmektedir. Literatürde vakaların çoğu primer adrenal yetmezlik sebeplerinden olan Addison hastalığına bağlıdır. Diğer primer adrenal yetmezlik sebepleri arasında travma, ilaçlar, enfeksiyonlar, infiltratif hastalıklar ve genetik bozukluklar yer alıyor. Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu (AIDS) hastalarının adrenal yetmezlik geliştirme ihtimali %20 civarındadır. Tersine, sekonder adrenal yetmezlik, uzun süreli glukokortikoid tedavisinin aniden bırakılması ve beyin tümörü, ilaçlar, nekroz ve kanama, enfeksiyöz hastalıklar, infiltratif hastalıklar gibi pitüiter bezi etkileyen sebeplerden kaynaklanmaktadır. Hipotalamik hastalıklar sonucu oluşan yetmezliğe de tersiyer adrenal yetmezlik adı verilmektedir.

Klinik tecrübe ve gözlemlerimiz KOAH tanılı hastaların acil servislere sık başvuru yaptığı, her nefes darlığı şikayetlerinin atak mı enfeksiyona bağlı mı olup olmadığı ayırt edilmeden steroid uygulama eğilimi nedeniyle hastalarımızın kılavuzlarda önerilenin çok üstünde steroid aldığı şeklindedir. Ülkemizde acil

başvurularında iv 1 mg/kg prednol pratikte kullanılmaktadır bu da normal dozun 2-3 kat fazlasına denk gelmektedir. Steroidin inflamatuvar yanıtı bozduğunu dolayısıyla enfeksiyona yatkınlığı artırdığını ve enfeksiyonla mücadeleyi zorlaştırdığını biliyoruz. Bu durum KOAH hastalarında sepsise zemin hazırlıyor mu atak sıklıklarını artırıyor mu gibi soruları aklımıza getirmektedir.

Çalışmadaki amacımız steroid kullanımının yaygın olduğu KOAH tanılı hastalarda steroide bağlı sürrenal baskılanma var mı ve steroid kullanımı ile sık acil servis başvuru arasında ilişki var mı sorularına yanıt aramaktır. Hastaların enfeksiyon ile sepsis sıklığında artış olup olmadığını ve mortalitelerine etkilerini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

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 karakterize, yaygın, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır.¹

KOAH için karakteristik olan kronik hava akımı kısıtlılığına, küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiolit) ve parankim yıkımının (amfizem) kişiden kişiye değişen göreceli katkıları sebep olur. Bu değişiklikler her zaman beraber olmaz, fakat zaman içinde farklı oranlarda gelişir. Kronik inflamasyon küçük hava yollarını daraltan ve akciğer parankimini harap eden yapısal değişikliklere sebep olur. Küçük hava yollarının kaybı da hava akımının kısıtlanmasına ve mukosiliyer fonksiyon bozukluğuna katkı sağlar. Hava akımı kısıtlanması, genellikle spirometri ile ölçülür. Spirometri, akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan ve tekrarlanabilen bir testtir.¹

KOAH'ın daha önceki birçok tanımlamasında amfizem ve kronik bronşit terimleri vurgulanmıştır fakat şimdiki ve önceki Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı için Küresel Girişim (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease -GOLD) raporunda bu terimler yer almamıştır. Amfizem (akciğerin gaz değişiminin olduğu bölgelerin - alveoller- yıkımı) patolojik bir terimdir ve KOAH'lı hastalarda var olan yapısal anormalliklerden yalnızca birini tanımlar. Kronik bronşit (ardışık iki yılda en az 3 ay öksürük ve balgam üretimi olması) klinik ve epidemiyolojik olarak halen yararlı bir terim olmasına karşın, bu tanımlama kullanıldığında hastaların çok az bir kısmı bu grupta yer almaktadır. Ancak kronik bronşiti tanımlamak için alternatif tanımlar kullanıldığında veya daha yaşlı popülasyonlar mesleki gazlara veya dumana fazla maruziyet açısından sorgulandığında kronik bronşit prevalansı artmaktadır.^{20,21}

Kronik solunumsal semptomların, hava akımı kısıtlanmasından önce gelebileceğini ve akut solunumsal olaylarla bağlantılı olabileceğini bilmek önemlidir.²² Kronik solunumsal semptomlar, normal spirometri bulguları olan kişilerde de mevcuttur

ve hava akımı kısıtlılığı olmayan önemli sayıda sigara içicisinde, amfizem varlığı, hava yolu duvar kalınlaşması ve hava hapsi gibi değişik durumlarla kendini gösteren akciğer hastalığına ait yapısal bulgular vardır.^{22,23}

2.1.2. Epidemiyoloji

2.1.2.1. Mortalite

KOAH'ta mortalite üzerine yapılmış birçok çalışma olmakla birlikte, kişinin KOAH tanısı almasının sıklıkla gecikmesi sebebiyle, hâlâ bu verilerin güvenilirliği sınırlıdır.^{24,25} KOAH, günümüzde önemli ve seneden seneye artan morbidite ve mortalite sebeplerinden biridir. Gelişmiş ülkelerde KOAH nedenli ölüm sayısının yılda yaklaşık 300 bin kişi (tüm ölümlerin yaklaşık % 10'u) olduğu bildirilmiştir.²⁶ 2020 yılında tüm dünyada en yaygın 3. ölüm sebebi olması beklenmektedir. KOAH'a bağlı ölüm oranlarındaki artışın sebepleri; sigara içme oranlarındaki artış, koroner arter hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları gibi diğer ölüm nedenlerinin giderek azalması ve insan ömrünün uzaması ile yaşlı popülasyondaki artıştır.²⁷

2.1.2.2. Morbidite

Mevcut verilere bakıldığında KOAH'ta morbiditenin yaşla birlikte arttığı görülmektedir. KOAH morbiditesi, sigara içimi, yaşlanma ve komorbiditelerden (kardiyovasküler hastalıklar, kas-iskelet bozuklukları, diyabetes mellitus gibi) etkilenebilir ve bu etkenler kişinin genel sağlık durumunda bozulmaya sebep olabilir.¹ Dünya sağlık örgütüne göre, KOAH hem sakatlık nedeniyle kaybedilen seneler açısından, hem de erken ölümler sebebiyle kaybedilen seneler açısından önemli bir morbidite sebebidir.²⁸

2.1.3. Risk Faktörleri

KOAH genellikle birden fazla risk faktörünün birleşimi ile ortaya çıkmaktadır. Hastalık gelişiminden sorumlu risk faktörleri; kişiye ait faktörler ve çevresel faktörleri içermektedir.

En iyi bilinen genetik risk faktörü kalıtsal alfa-1 antritripsin (AAT) eksikliğidir. Günümüzde KOAH'tan sorumlu diğer genler konusunda bilgiler yetersizdir.²⁹

Yaş, KOAH gelişimi için risk faktörlerinden biridir. Geçmişte yapılan çalışmalara baktığımızda erkek cinsiyetinin ön planda olmasına rağmen, günümüzde kadınların tütün kullanımının fazlalaşması hastalığın gelişme oranının her iki cinsiyette eşit hale getirmiştir. Bazı çalışmalarda kadınların tütün dumanına daha duyarlı olduğu ve eşit miktarda sigara içmelerine rağmen erkeklere göre kadınlarda daha şiddetli hastalık geliştiği bildirilmiştir.²⁹

Akciğer gelişimi intrauterin dönemde başlar ve çocukluk dönemine kadar devam eder. Bu süreçteki maruziyetler akciğer gelişimini etkiler ve ilerleyen zamanda KOAH gelişimi açısından bireysel riski artırma potansiyeline sahiptir. Nitekim, doğum ağırlığı ve erken çocukluk döneminde geçirilen solunum yolu enfeksiyonlar ile yetişkinlikteki birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volümü (FEV1) arasında pozitif bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir.³⁰ Çocukluk dönemi şiddetli solunumsal enfeksiyon öyküsü, yetişkinlik döneminde azalmış akciğer fonksiyonu ve artmış solunumsal semptomlarla ilişkilidir. Human immunodeficiency virüs (HIV) enfeksiyonu ve tüberkülozun da KOAH gelişimi açısından risk faktörleri olduğu bildirilmiştir.²⁹

Tüm dünyada sigara içimi en çok karşılaşılan risk faktörüdür. Pasif sigara içimi de akciğerin toplam inhale partikül ve gaz yükünü fazlalaştırarak KOAH gelişimine ortam hazırlar. Gebelik döneminde annenin tütün kullanımı intrauterin dönemde fetüsün akciğer büyüme ve gelişme kapasitesini ve immün sistemi etkileyerek fetüs için riske sebep olabilir.²⁹ Organik ve inorganik tozlar, kimyasal ajanlar ve buharları içeren mesleki maruziyetler, KOAH için önemi yeterince bilinmeyen risk faktörleridir. Amerikan Toraks Derneği (ATD), mesleki maruziyetlerin KOAH ile ilişkili solunumsal semptomlar veya fonksiyonel bozulmadan % 10-20 oranında sorumlu olduğunu bildirilmiştir.²⁹ Açık ateşte ya da iyi çalışmayan sobalarda yakılan odun, tezek, bitki kökleri ve kömür yüksek oranda iç ortam hava kirliliğine sebep olabilir. Giderek artan kanıtlar iyi havalanmayan evlerde ısınma veya yemek pişirme amacıyla kullanılan biyomas yakıtların yol açtığı iç ortam hava kirliliğinin KOAH gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.³⁰ Tüm dünyada yaklaşık 3 milyar insan evlerinde ısınma ve yemek pişirme amacıyla biyomas yakıt veya kömür kullanmakta ve bu durum risk altındaki popülasyonun ne kadar büyük olduğunu göstermektedir.²⁹

Düşük sosyoekonomik durumun hastalık gelişiminde artmış risk faktörü olduğu bilinse de fakat tam olarak yoksulluğun hangi bölümü ile bağlantılı olduğu

açıklanamamıştır. Mevcut güçlü kanıtlar, KOAH gelişimi ile ters bir ilişkisi bulunduğunu gösterse de bu durumun iç ve dış ortam hava kirliliği, kalabalık yaşam, yetersiz beslenme, enfeksiyonlar veya yoksullukla ilişkili diğer faktörlerle bağlantısı olup olmadığı bilinmemektedir.²⁹

Astım ile ilgili yapılan çalışmalarda, yetişkin astımlı bireylerde zaman içinde KOAH gelişme riskinin, astımı olmayan bireylere göre 12 kat fazla olduğu, astımlı hastalarda % 20 oranında geri dönüşümsüz hava akımı obstrüksiyonu geliştiği gösterilmiştir. Astımlı çocuklarda akciğer büyümesindeki azalma kalıbını inceleyen bir çalışmada bu çocukların erken yetişkinlik döneminde % 11 oranında KOAH ile uyumlu akciğer fonksiyon bozulması geliştiği bildirilmiştir.²⁹ Kronik bronşitte görülen mukus aşırı üretiminin ve artmış FEV1 azalması arasında ilişki olduğu, sigara içen genç erişkinlerde kronik bronşit varlığının KOAH gelişme riskini arttırdığı son senelerde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.²⁹

2.1.4. Patogenez ve Patofizyoloji

Sigara dumanı veya biyomas yakıtlardan çıkan duman gibi zehirli partiküllerin inhalasyonu akciğerlerde inflamasyona sebep olur. Bu kronik inflamatuvar cevap, amfizemle sonuçlanan parankimal doku yıkımına ve normal tamir ve savunma mekanizmalarının bozulması sonucu küçük hava yollarında fibroze sebep olabilir. Bu patolojik değişiklikler hava hapsine ve ilerleyici hava akımı kısıtlılığına neden olur.

2.1.4.1. Patogenez

KOAH'ın karakteristik patolojik değişiklikleri solunum yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda izlenir. KOAH'ta gözlenen patolojik değişiklikler, akciğerin farklı bölümlerinde gelişen kronik inflamasyon, tekrarlanan hasar ve onarımdan kaynaklanan yapısal değişiklikleri içerir. Sistemik inflamasyon mevcut olabilir ve KOAH hastalarında bulunan çoklu komorbid durumlarda rol oynayabilir.^{31,32}

KOAH'lı hastaların solunum yollarında gözlenen artmış kronik inflamatuvar yanıtın mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır fakat en azından kısmen genetik olarak belirlenmiştir. Oksidatif stres ve proteaz miktarındaki yükselme, akciğerdeki inflamasyonu daha da arttırabilir. Bu mekanizmalar birlikte KOAH'ta

karakteristik patolojik değişikliklere neden olabilir. Akciğer inflamasyonu sigarayı bıraktıktan sonra bilinmeyen mekanizmalarla devam eder.^{33,34}

Oksidatif stres: Oksidatif stres, KOAH gelişimine katkı sağlayabilir.^{32,35} KOAH'lı hastaların nefesinde, balgamında ve sistemik dolaşımında oksidatif stres biyobelirteçleri (hidrojen peroksit, 8-izoprostan gibi) artar. Oksidatif stres alevlenmelerde daha da artar. Oksidanlar hem sigara dumanından hem de inhale edilen diğer partiküllerden kaynaklanır ve makrofaj ve nötrofil gibi aktive inflamatuvar hücrelerden salınır. Ayrıca antioksidan genleri düzenleyen transkripsiyon faktörü (Nrf2) seviyelerinde düşmeye bağlı olarak KOAH hastalarında endojen antioksidanlar da azalabilir. Bu durum oksidatif strese katkıda bulunabilir.^{36,37}

Proteaz – antiproteaz dengesizliği: KOAH hastalarının akciğerlerinde, bağ dokusu bileşenlerini parçalayan proteazlar ile bu durumu dengeleyen antiproteazlar arasındaki dengesizliği gösteren önemli kanıtlar vardır.³⁸ KOAH hastalarında inflamatuvar ve epitelyal hücrelerde üretilen çeşitli proteaz seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır. Bu proteazların birbirleriyle etkileşime girebileceğine dair kanıtlar artmaktadır. Akciğer parankiminde majör bir bağ dokusu bileşeni olan elastinin proteaz aracılı yıkımının, amfizem için önemli bir neden olduğu görüşü hakimdir; ancak hava yolu değişikliklerinde bu ilişki henüz net olarak aydınlatılamamıştır.³⁹

İnflamatuvar hücreler: KOAH; periferik hava yollarında, akciğer parankiminde ve pulmoner damarlarda artmış makrofajlar, nötrofiller ve T helper 1, T helper 17 ve interlökin C3 hücrelerini içeren artmış lenfositlerle karakterizedir. Özellikle astımla klinik örtüşmenin olduğu durumlarda bazı hastalarda eozinofiller, T helper 2 veya interlökin C2 hücrelerinde de artış olabilir. Bütün bu inflamatuvar hücreler, epitel hücreleri ve diğer yapısal hücrelerle birlikte çoklu inflamatuvar mediatörleri salgılar.³² Son zamanlarda yapılan bir çalışma, lokal Immünglobulin A (Ig A) eksikliğinin bakteriyel translokasyon, küçük hava yolu inflamasyonu ve hava yolu yeniden yapılması ile ilişkili olduğunu göstermektedir.⁴⁰

İnflamatuvar mediatörler: KOAH hastalarında artmış olduğu gösterilen çeşitli inflamatuvar mediatörler bulunmaktadır. Bunlardan kemotaktik faktörler inflamatuvar hücreleri dolaşımdan çeker, proinflamatuvar sitokinler inflamatuvar süreci artırır ve büyüme faktörleri yapısal değişiklikleri uyarır.⁴¹

2.1.4.2. Patofizyoloji

Hava akımı kısıtlılığı ve hava hapsi: Küçük hava yollarındaki inflamasyon, fibrozis ve solunum yolundaki sekresyon artışı, FEV1 / FVC oranındaki azalma ve KOAH için karakteristik olan FEV1'deki hızlı düşüşle bağlantılıdır.⁴² Periferik hava yollarındaki kısıtlılık, ekspirasyon sırasında giderek artan hava hapsine neden olur ve bu durum hiperinflasyon ile sonuçlanır. Hiperinflasyonun hastalığın erken döneminde ortaya çıktığı ve efor dispnesinin temel mekanizması olduğu düşünülmektedir.^{43,44} Periferik hava yollarına etkili bronkodilatörler hava hapsini azaltır, böylece akciğer volümlerini azaltır, semptomları iyileştirir ve egzersiz kapasitesini artırır.⁴⁵

Gaz değişim bozuklukları: Gaz değişim bozuklukları hipoksemi ve hiperkapni ile sonuçlanır ve bu durum KOAH'ta çeşitli mekanizmalarla meydana gelir. Sıklıkla oksijen ve karbondioksit değişimi, hastalık ilerledikçe bozulur. Azalmış ventilasyon; artmış ölü boşluk ventilasyonu veya azalmış ventilatuar dürtü ile ilişkili olabilir. Azalmış ventilasyon, solunum kas yetmezliği, şiddetli hava yolu kısıtlılığı ve hiperinflasyon nedeniyle solunum çabasının artması karbondioksit retansiyonuna sebep olabilir.^{44,46}

Mukus hipersekresyonu: Kronik prodüktif öksürükle sonuçlanan mukus hipersekresyonu, kronik bronşitin bir özelliğidir ve hava akımı kısıtlılığı ile bağlantılı olması gerekmez. KOAH'lı tüm hastalarda semptomatik mukus hipersekresyonu olmaz. Mukus hipersekresyonu, hem sigara dumanının hem de diğer zararlı ajanların yaptığı kronik hava yolu irritasyonuna bağlı olarak artan sayıda goblet hücresi ve genişlemiş submukozal bezlerden kaynaklanmaktadır. Çeşitli mediatörler ve proteazlar mukus hipersekresyonunu uyarır ve bunların çoğu etkilerini epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) aktive ederek gösterir.⁴⁷

Pulmoner hipertansiyon: KOAH'ta pulmoner hipertansiyon geç dönemde gelişebilir ve temelde küçük pulmoner arterlerin hipoksik vazokonstrüksiyonu sebebiyle oluşur ve intimal hiperplazi ve daha sonra düz kas hipertrofisi / hiperplazisini içeren yapısal değişikliklerle sonuçlanır.⁴⁸ Hafif KOAH'lılarda veya sigara içicilerde bile pulmoner mikrovasküler yatakta önemli anormallikler vardır.⁴⁹⁻⁵¹ KOAH'ta, endotel fonksiyon bozuklukları sebebiyle hava yollarındakine benzer şekilde, damarlarda da inflamatuvar cevap izlenir. Amfizemde pulmoner kapiller yataktaki kayıp, pulmoner dolaşımdaki basınç artışına katkıda bulunabilir. Giderek artan pulmoner hipertansiyon

sağ ventrikül hipertrofisine ve sonuç olarak da sağ kalp yetmezliğine sebep olabilir. İlginç olarak, bilgisayarlı tomografi kesitlerinde ölçülen pulmoner arter çapının, önceki alevlenme öyküsünden bağımsız olarak, alevlenme riski ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir.⁵²

Alevlenmeler: Bakteriyel ve/veya viral solunum yolu enfeksiyonları, çevre kirliliği veya bilinmeyen nedenlerle tetiklenen alevlenmeler, KOAH hastalarında sık meydana gelir. Alevlenmeler sırasında azalmış ekspiratuar akımla birlikte artmış hiperinflasyon ve hava hapsi vardır, bu durum dispne artışa sebep olur. Ayrıca hipoksemi ile sonuçlanan ventilasyon perfüzyon bozuklukları da görülebilir. Alevlenmeler sırasında hava yolu inflamasyonunda artış olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Pnömoni, tromboembolizm veya akut kalp yetmezliği gibi diğer bazı durumlar KOAH alevlenmesini taklit edebilir veya şiddetlendirebilir.^{53,54}

Bir hastanın gelecekte geçireceği alevlenme sıklığının en önemli prediktörü, bir önceki yılda yaşamış olduğu alevlenme sayısıdır.⁸

KOAH alevlenmesi sırasında semptomlar genellikle 7 ile 10 gün arasında sonlanır, ancak bazı olaylar daha uzun sürebilir. Eğer alevlenmelerin düzelmesi yavaş ise hastalığın ilerlemesi daha olasıdır. Sekizinci haftada hastaların % 20'si alevlenme öncesi durumlarına geri dönmemiş durumdadırlar.⁸

Hastaneye akut KOAH alevlenmesi nedeniyle yatan hastalarda en önemli prognostik faktörler iler yaş, erkek cinsiyet, sigaraya devam edilmesi, komorbiditeler, önceki alevlenme sıklığı, eşlik eden sepsis, arteriyel kan gazındaki pH ve pO₂ düşüklüğü ve serum albumin düzeyi düşüklüğüdür.⁵⁵

2.1.5. Klinik Değerlendirme ve Tanısal Yaklaşım

2.1.5.1. Semptomlar

Kronik ve progresif dispne, öksürük ve balgam KOAH'ın en karakteristik semptomlarıdır. Olguların % 30'una yakın bir oranda balgamlı bir öksürük vardır. Semptomlar hava akımı kısıtlanmasından önce de meydana gelebilir. Anlamlı hava akımı kısıtlanması, kronik dispne ve/veya öksürük ve balgam çıkarma olmadan da gelişebileceği gibi, bunun tam tersi de mümkündür. Semptomlar günden güne değişkenlik gösterir. KOAH tanısı temel olarak, hava akımı kısıtlanmasının belirlenmesi

ile konmasına rağmen; pratikte tedavi ihtiyacına, semptomların hastanın yaşamı üzerindeki etkisi değerlendirilerek karar verilir.^{56,57}

Dispne, KOAH'ın kardinal semptomudur, fiziksel aktivite kısıtlılığının en önemli sebebidir ve genellikle anksiyete de hastalığa eşlik eder.⁵⁸ GOLD rehberinde semptomları değerlendirmek için Düzeltilmiş Tıbbi Araştırma Konseyi Dispne Skoru (modifiye Medical Research Council - mMrc) veya KOAH değerlendirme testi (CAT) kullanılması önerilmektedir.⁵⁹ Tablo 1 ve 2'de bunlara yer verilmiştir.

Tablo 1. Düzeltilmiş tıbbi araştırma konseyi dispne skoru (Modifiye medical research council - mMrc)

Derece	Tanım
0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor.
1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor.
2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşlarıma göre 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 2. KOAH değerlendirme testi (CAT)

Değerlendirilen parametreler	Derecelendirme	Değerlendirilen parametreler
Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum
Akciğerlerimde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim tamamen 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 bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden çıkmaya hiç çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evimden çıkmaya çekiniyorum
Rahat uyuyorum	0 1 2 3 4 5	Rahat uyuyamıyorum
Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç güçlü/enerji hissetmiyorum
Toplam skor		

KOAH'ın ilk semptomu genellikle kronik öksürüktür. Hasta tarafından sigara ve/veya çevresel maruziyetlere bağlı olduğu düşünüldüğü için sıklıkla anormal bir durum olarak algılanmaz.⁶⁰

Balgam normal bireylerde de 24 saatte yaklaşık 100 ml kadar oluşur ancak bu miktar farkına varılmadan yutulur. Bu sebeple hastanın farkına varacak kadar balgamı olması patolojik kabul edilir.⁶¹

Wheezing ve göğüste sıkışma, günden güne ve gün içinde değişebilen KOAH'ın semptomlarıdır.⁵⁹ Göğüs ağrısı, genellikle KOAH'lı olgularda gelişen bir komplikasyon sebebi ile görülür. Pnömotoraks veya pulmoner emboli göğüs ağrısının en sık karşılaşılan nedenleri olmakla birlikte, gastroözofajiyal reflü (GÖR) veya peptik ulcusa bağlı da olabilir.⁶² Hastalığın ilerleyen dönemlerinde iştahsızlık, yorgunluk ve kilo kaybı sıklıkla görülen problemlerdir. Yine hastalığın ileri evrelerinde gelişen fiziksel aktivite kısıtlılığı ve hareketsizlik, sosyal izolasyon ve psikiyatrik bozuklukların gelişmesinde etkili olmaktadır. Hipoksemi, hafıza kaybı ve dikkat eksikliğine, hiperkarbi ise kognitif bozukluklara neden olabilir.^{63,64}

2.1.5.2. Fizik Muayene

Erken KOAH evresinde, fizik muayene genellikle normal bulunur. Hastalık ilerledikçe bazı bulgular ortaya çıkar. İleri evrede oldukça karakteristik bulgular görülür. İleri evredeki hastalarda muayenede solunumun ekspirasyon fazı uzamıştır ve ekspirasyonda hışıltı (wheezing) duyulur. Toraks içi gaz volümü artmış olduğundan hipersonorite ve fiçı göğüs sık rastlanan bulgulardır. Ağır obstruksiyonu olan hastalarda yardımcı solunum kaslarının kullanımı, santral veya periferik siyanoz, büyük dudak solunumu gözlenebilen bulgulardır. Sistemik bulgular genellikle ileri evrede ortaya çıkabilen; kilo kaybı, yağ dokusunda azalma ve kaslarda erime şeklinde gözlenebilen bulgulardır.⁶⁵

2.1.5.3. Fonksiyonel Tanı Yöntemleri

2.1.5.3.1. Spirometre

Solunum fonksiyon testi (SFT), KOAH'ta tanı, hastalığın ağırlık derecesinin saptanması, tedaviye yanıtın izlenmesi, alevlenmelerin değerlendirilmesi, prognoz ve etiyolojinin saptanması amacıyla en sık kullanılan, tekrarlanabilir, objektif, noninvaziv, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir laboratuvar yöntemidir. Ayrıca vücut kompozisyonu, dispne skoru gibi başka bazı nonfonksiyonel parametrelerle birlikte hastanın yaşam süresini, mortalite olasılığını tahmin etmede de yararlı olmaktadır.^{66,67} KOAH'ın kesin tanısı spirometri ile konur. Tanı kriteri post-bronkodilatör FEV1/FVC oranının % 70'in altında olmasıdır. 'Sabit oran' kriteri basittir ve referans değerlerden bağımsızdır.

Ayrıca tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Klinik çalışmalarda tedavi önerilerinin büyük kısmı, bu kritere dayanılarak oluşturulmuştur.⁵⁹

Spirometrik ölçümlerin kısa etkili bronkodilatör inhalasyonu sonrasında yapılması, değişkenliğin en aza indirilmesinin sağlanması açısından önerilmektedir. Postbronkodilatör spirometrik ölçüm, tanı ve hastalık ağırlığının derecelendirilmesinde gereklidir, ancak reverzibilite testi (reverzibilite düzeyinin ölçülmesi) önerilmemektedir. Reverzibilite düzeyi ölçümünün, KOAH tanısı konulmasında, astım ile ayırıcı tanıda veya bronkodilatör ve kortikosteroidler ile uzun süreli tedaviye cevabı belirlemede katkısının olmadığı gösterilmiştir.^{1,68}

FEV₁'deki azalma hava yolları obstrüksiyonunun tipik bulgusu olarak değerlendirilir ve büyük hava yollarındaki değişimi yansıtır. Fakat bu özelliğinden dolayı KOAH'ın erken dönemlerinde hassas bir belirteç olmayabilir. Bu yüzden erken dönemde KOAH'ın değerlendirilmesinde, FEV₁/FVC oranının daha duyarlı bir indeks olduğu kabul edilmektedir. Orta-ileri derecedeki KOAH'ta ise FEV₁ değeri hava akımındaki kısıtlanmayı daha iyi yansıtmaktadır. Dolayısıyla GOLD, KOAH'ta hava yolu obstrüksiyonunun şiddetinin ve hastalığın evresinin belirlenmesinde FEV₁'in mutlak değeri ve FEV₁/FVC oranını birlikte değerlendirme zorunluluğunu getirmiştir.⁶⁴ Epidemiyolojik çalışmalarda, KOAH tanısı için genç yaş gruplarında FEV₁/FVC < % 70 sabit oranı yerine, FEV₁/FVC oranlarının beklenene göre değerlendirilmesi tanısal duyarlılığın artırılmasında daha önemli olabilir.⁶⁹

2.1.5.3.2. Akciğer Volümleri

KOAH'ta statik akciğer kompliansında artış ve akciğer esneklik basıncında azalma mevcuttur (solunum sistemi hastalıkları). Akciğer volümlerindeki ilk değişiklik akciğer tabanlarında hava yollarının erken kapanması ile bağlantılı olarak Rezidüel Volüm (RV) deki artıştır. RV daha da arttıkça Fonksiyonel Residüel Capacity (FRC), Total Lung Capacity (TLC) ve RV/TLC oranı artar, Vital Capacity (VC) azalır.⁷⁰ Amfizemli olgularda alveolokapiller membranda alan kaybı sonucunda total difüzyon alanının azalması, alveolokapiller membrana komşu kapillerlerde kayıp sonucunda vasküler yatak kaybı, doku harabiyeti sonucu oluşan büyük hava keseciklerinde oksijen molekülünün alveol epiteline kadar katettiği mesafede genişleme ve) oranında bozulmaya bağlı olarak Akciğer Karbonmonoksit Diffüzyon Kapasitesi (DLCO) azalır.

DLCO ile birlikte difüzyon kapasitesinin alveolar volüme (VA) oranı olan transfer katsayısının (DLCO/VA) azalması, amfizem için tipik bir bulgudur.⁷¹

2.1.5.3.3. Oksimetre ve Arter Kan Gazı

KOAH'ta hastalık ne kadar şiddetli ise hipoksemi ve hiperkapni de o kadar belirgindir.⁷² Oksimetre, hastanın arteriyel oksijen satürasyonunun değerlendirilmesi ve oksijen ihtiyacının belirlenmesi amacıyla kullanılır. Solunum yetmezliği ya da sağ kalp yetmezliği olanlarda oksimetre ile ölçüm yapılmalıdır. Periferik arteriyel oksijen satürasyonu (SpO₂) < % 92 ise arteriyel kan gazı (AKG) bakılması önerilir.^{73,74} Alevlenme dönemindeki hastanın klinik durumunu değerlendirmek için de arter kan gazlarının ölçümü önemli bir parametredir. Akut alevlenme sırasında kan gazı analizi yapılması gereklidir. Özellikle kronik hiperkapnik hastaların alevlenmelerinde mutlaka bakılmalıdır.^{75,76}

2.1.5.3.4. Radyoloji

PA akciğer grafisindeki aşırı havalanma bulguları KOAH'ı destekleyebilir, fakat tanı koydurucu değildir. Aşırı havalanmanın varlığı halinde diyafram kubbesi düzleşir, damla kalp görünümü saptanabilir, periferde damar gölgeleri silikleşmiştir. Lateral grafide sternum arkasındaki ve kalbin arkasındaki alanlarda hiperinflasyon ve genişleme, manibrium sterni ile çıkan aort arasındaki mesafe >2 cm'yi geçer. Diyafram düzleşmiş, yan grafide diyafram ile sternum arasındaki açı genişlemiş, toraks ön-arka çapı artmıştır. Bilgisayarlı tomografinin rutin olarak çekilmesi önerilmemektedir. Akciğer hacim azaltıcı cerrahi için değerlendirilecek olgularda, amfizem dağılımının belirlenmesi amacıyla ince kesit bilgisayarlı tomografi (YRBT) çekilmesi gerekir.⁷⁷

2.1.6. Tedavi Yaklaşımı

2.1.6.1. Stabil KOAH'ta Farmakolojik Tedavi

2.1.6.1.1. Bronkodilatatörler

2.1.6.1.1.1. Beta-2 Agonistler

Beta-2 adrenerjik reseptörleri stimüle ederek, hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP)'yi artırır ve bronş düz kas gevşemesine sebep olur. Farklı uyaranlarla meydana gelen bronkospazma karşı koruyucu etkisi mevcuttur.

Kısa etkili beta-2 agonistlerin inhalasyon yoluyla etkisi dakikalar içinde başlamakta, 15-30 dakikada maksimuma ulaşır, etkisi 4-6 saat devam etmektedir. Düzenli uzun etkili beta-2 agonist kullanan hastalarda gerektiğinde nebulizatörle yüksek doz kısa etkili beta-2 agonist verilmesi kardiyovasküler yan etkileri arttıracığından önerilmemektedir. Düzenli kullanımdan çok gereğinde kurtarıcı ilaç olarak kullanılmaktadır.⁷⁸

Formoterol: Orta derecede lipofilik özelliğe sahiptir. Sıvı fazda da bulunabildiğinden β_2 reseptörlerini hızlı aktive edebilirler. Bu sebeple etkisi hızlı başlar. Bağlandığı membranlardan yavaş bir şekilde ayrılarak etkisini uzun süre devam ettirebilir. Formoterolun akciğer fonksiyonları üzerine etkisi, kısa etkili beta-2 agonistlerden daha fazladır. Solunum fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini artırmaktadır.^{79,80}

Salmeterol: Lipofilik özelliğe sahip olmasından dolayı bağlandığı hücre membranında uzun süreli etki gösterirler. Solunum fonksiyonlarına etkisi 2-5 saat arasında başlar ve etki süresi 12 saat kadar devam eder. Salmeterol dispneyi azaltır, egzersiz kapasitesini artırır. Günde 2 kez 50 μ g doz ile kullanıldığında anlamlı etkiler gösterir.⁸¹

İndakaterol: Tam bir β_2 -agonist gibi davranan Erişkin hastalarda hava akımı obstrüksiyonunun idame tedavisi için kullanılan bir ilaçtır. Yapılan çalışmalarda indakaterol ile plaseboya göre FEV1 değerinde anlamlı artış, yaşam kalitesinde iyileşme göstermektedir. Bronkodilatör etkisine tolerans gelişimi saptanmamıştır. Yapılan başka bir çalışmada kurtarma tedavisi kullanımında ve nefes darlığında düzelme sağlandığı gözlemlendi.⁸²

2.1.6.1.1.2. Antikolinerjikler

Antikolinerjikler, muskarinik reseptörlerdeki asetilkolinin etkisini bloke ederek bronkodilatasyon yapar.

İpratropium bromür kısa etkili, tiotropium uzun etkilidir. İpratropium bromür gibi kısa etkili inhale antikolinerjiklerin bronkodilatör etkileri 30 dakikada başlar ve 6-8 saatte sonlanır.

Tiotropium gibi uzun etkili inhale antikolinerjikler ise, M2 reseptörlerden hızla ayrıldığı için, M1 ve M2 reseptörlerde daha selektif bir antagonizma oluşturur. Etki başlangıcı 30-60 dakika olup, etkisi 24 saatten daha uzun devam eder.

Tiotropium; semptomları, yaşam kalitesini, alevlenmeleri ve bununla ilişkili hastaneye yatışlarını azaltır.⁷⁸ Yüksek dozlarda ağız kuruluğu yapar, kalp atım sayısını veya kan basıncını etkilemez.

2.1.6.1.1.3. Metilksantinler

En sık kullanılanı teofilindir ve sitokrom P450 tarafından metabolize edilir. Temel etkisi seçici olmayan fosfodiesteraz inhibitördür. Yan etkilerin sıklığı ve bronkodilatör etkisinin daha az olması sebebiyle teofilin kullanımı azalmıştır. Uzun etkili inhale bronkodilatörler teofilinden daha etkilidir ve bu ilaçlar varsa, alınabiliyor, hasta uyum sağlayabiliyorsa, teofilin önerilmez.⁸³ Teofilin hava hapsini azaltmakta ve periferik hava yolları üzerinde etki göstermektedir. Balgamdaki nörofillerin azalması, anti-inflamatuar etkisi olduğunun göstergesidir.⁸⁴

2.1.6.1.2. Kortikosteroidler

2.1.6.1.2.1. İn hale Kortikosteroidler

İnhale kortikosteroidlerin KOAH'ta akciğer ve sistemik enflamasyondaki etkileri konusundaki bilgiler çelişkilidir ve stabil KOAH tedavisinde kullanımı spesifik endikasyonlarla sınırlıdır. KOAH tedavisinde tek başına inhale steroidin düzenli kullanımı önerilmez. FEV1 değeri beklenenin % 60'ın altında olan stabil hastalarda ve sık alevlenme öyküsü olan KOAH'ta uzun etkili bir bronkodilatöre eklenen inhale steroidlerin düzenli kullanımı semptomları, akciğer fonksiyonlarını, yaşam kalitesini iyileştirir ve alevlenme sıklığını azaltır.^{7,85,86}

Bazı hastalarda inhale steroidlerin kesilmesi FEV1’de bir miktar düşüşe, semptomlarda ve orta şiddetteki alevlenmelerde artışa neden olabilir. Tedavide inhale steroidlerin uzun dönemde kullanımı FEV1 kaybını değiştirmez ve mortalite üzerinde etkisi yoktur.^{87,88}

2.1.6.1.2.2. Sistemik Kortikosteroidler

Glukokortikoidler: Çalışmalardan elde edilen veriler, KOAH alevlenmelerindeki sistemik glukokortikoidlerin iyileşme süresini kısalttığını ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiğini (FEV1) göstermektedir. Ayrıca oksijenizasyonu artırırken erken dönem nüks riskini, tedavi başarısızlığını ve hastaneye yatış süresini azalttığı bildirilmiştir.⁹⁻¹⁴ İntravenöz tedavi ile etkinliği eşit bulunduğu için oral prednizon 5 gün süreyle, dozu günlük 40 mg şeklinde önerilir.^{15,16} Tek başına nebulize budesonid, bazı hastalarda alevlenme tedavisinde uygun bir alternatif olabilir ve intravenöz metilprednisolon ile benzer yararı gösterebilir. Ancak bu durum bölgesel maliyet durumlarına göre değişiklik gösterebilir.^{10,15,16,89} Özellikle ağır hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) başlangıcında inhaler kortikosteroid (İKS) ve uzun etkili Beta 2 Agonist (LABA) ile yoğunlaştırılmış 10 günlük tedavi alevlenmelerin azalması ile bağlantılı olabilir.⁹⁰ Güncel çalışmalar, düşük kan eozinofil seviyesi olan hastaların KOAH alevlenmesi tedavisinde glukokortikoidlerin daha az yarar sağladığını göstermektedir.^{8,91,92}

2.1.6.1.3. Antibiyotikler

KOAH alevlenmesi olan hastada: üç temel semptom (dispnede artma, balgam miktarında artma ve balgam pürülansında artma) varsa; ya da bu semptomların ikisi mevcut olup, birisi balgamın pürülansında artma ise; ya da mekanik ventilasyon gerektiriyorsa (invaziv veya noninvaziv) antibiyotik verilmelidir.^{86,93} Tedavi süresi 5-7 gün olarak önerilmiştir.⁹⁴ Başlangıçta ampirik tedavi olarak aminopenisilin+klavülonik asit, makrolid veya tetrasiklin kullanılır. Sık alevlenme geçiren, ciddi hava akım kısıtlılığı olan hastalarda ve/veya mekanik ventilasyon gerektiren alevlenmelerde, gram negatif bakteriler (Pseudomonas türleri gibi) veya dirençli patojenler bahsi geçen antibiyotiklere dirençli olduğundan, balgam kültürü alınmalıdır.

İlacın uygulanma yoluna (oral/intravenöz), hastanın yutabilme durumuna ve antibiyotiğin farmakokinetiğine bağlı olarak karar verilmelidir ve eğer uygunsa öncelikle oral yol tercih edilmelidir.

Alevlenmelerde antibiyotik kullanımını yönlendiren biyobelirteçlerle ilgili C-reaktif proteinin (CRP) etkisini araştıran çalışmalarda hem bakteriyel hem de viral enfeksiyonlarda yükseldiği rapor edildiğinden kullanılması önerilmemektedir.^{95,96} Çalışılan diğer bir biyolojik belirteç prokalsitonindir. Bu bakteriyel enfeksiyonlara daha spesifik bir belirteçtir ve antibiyotik kullanımı konusundaki karar için değerli olabilir.⁹⁷

2.1.6.2. KOAH'ta Non-Farmakolojik Tedavi

2.1.6.2.1. Oksijen Tedavisi

Alevlenme tedavisinin önemli bir bileşenidir. Oksijen desteği, hastanın hipoksemisini iyileştirmek için hedef saturasyon % 88-92 olacak şekilde titre edilmelidir.⁹⁸ Oksijen tedavisi başladıktan sonra, karbondioksit tutulumu ve/veya kötüleşen asidoz olup olmadığını görmek ve tatmin edici oksijenizasyon sağlandığını görmek için kan gazları sıklıkla kontrol edilmelidir. Venturi maskeler (yüksek akışlı cihazlar) nazal kanüllere oranla daha doğru ve kontrollü olarak oksijenizasyon sağlamaktadır.⁹⁹

2.1.6.2.2. Nazal Kanül İle Yüksek Akış Oksijen Tedavisi (YAOT)

Akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda nazal kanül ile yüksek akım oksijen tedavisi, standart oksijen tedavisine veya non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyona alternatif olabilir. Bazı çalışmalarda, akut solunum yetmezliği olan hastalarda nazal kanül ile yüksek akım oksijen tedavisinin entübasyon ihtiyacını ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.¹⁰⁰ YAOT oksijenasyon ve ventilasyonu iyileştirmekte, hiperkarbiyi azaltmaktadır.¹⁰¹

KOAH'ta non-farmakolojik tedavi seçenekleri; eğitim ve özyönetim, fiziksel aktivite, pulmoner rehabilitasyon, solunum desteği ve girişimsel işlemler olarak sınıflandırılabilir. Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT)'nin kronik solunum yetmezliği ve istirahat hipoksemisi olan hastalarda sağkalımı artırdığı bilinmektedir. USOT endikasyonları:

- $PaO_2 \leq 55$ mmHg veya $SpO_2 < \% 88$ olması,
- $PaO_2 > 55$ mmHg ve $PaO_2 < 60$ mmHg arasında olması durumunda ve pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliğini düşündüren periferik ödem veya polisitemi olması şeklinde belirlenmiştir.²⁷

USOT tedavisi önerilen hastalarda 1-1,5 ay sonra hastanın stabil olduğu dönemde oksijen tedavi endikasyonunun ve etkin kullanım olup olmadığının kontrol edilmesi önerilmektedir.²⁷

Noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) çok ağır KOAH hastalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Gündüz hiperkapnisi ve yakın zamanda hastane yatışı olan olgularda tedavi seçeneği olarak akılda bulundurulmalıdır.

Girişimsel bronkoskopi ve cerrahi girişimler; homojen veya heterojen amfizemi olan uygun medikal tedaviye rağmen ciddi hava hapsi olan olgularda önerilmektedir.²⁷ Ciddi hava yolu obstrüksiyonu (FEV_1 ; % 20-45), hiperinflasyonu [reziduel volüm (RV)>% 175 veya RV/total akciğer kapasitesi (TLC)>0,58], 6 dakika yürüme testi 100-500 m olan hastalar bu tedaviler için aday olabilmektedir.²⁷ Ciddi pulmoner hipertansiyonu veya ek hastalığı olan, daha önceden akciğer cerrahisi geçiren, bronşiektazisi bulunan, ciddi hiperkapnisi ($PaCO_2 > 60$ mmHg) ve 20 hipoksemisi ($PaO_2 < 45$ mmHg) olan, sol kalp veya konjestif kalp yetmezliği olan ve antikoagulan-antiagregan tedavi alan hastalara uygulanması önerilmemektedir.²⁷

2.1.6.3. Atakların Yönetimi

KOAH atak; “semptomlarda ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanan akut bir kötüleşme” olarak tanımlanmaktadır.²⁷ Ataklarda en sık etkenler viral olmakla birlikte, bakteriyel etkenler, hava kirliliği, sigara kullanımı ve ortam sıcaklığı da ataklara sebep olabilmektedir. Ancak viral etkenlerin sebep olduğu atakların daha şiddetli olduğu ve daha uzun sürdüğü belirtilmektedir.²⁷

Hastaneye yatan hastalarda atak şiddet grupları; solunum yetmezliği olmayanlar, hayatı tehdit edici olmayan akut solunum yetmezliği olanlar ve hayatı tehdit edici olan akut solunum yetmezliği olanlar olarak sınıflandırılmıştır.¹⁰²

Ataklarda β_2 agonistler tercih edilen bronkodilatör ilaçlardır ancak antikolinergiklere üstünlüğü gösterilememiştir. β_2 agonistlerin hızlı etki göstermeleri ve yan etki profillerinin daha az olması sebebiyle de tercih edilmektedirler.¹⁰³

Ciddi ama hayatı tehdit etmeyen ataklarda bronkodilatörün doz ve sıklığı artırılır. β_2 agonist ve antikolinergik tedavi kombinasyonu etkilidir. Kombinasyon tedavisinin kullanımı, maliyetin azaltılması ve kolay kullanım açısından da önerilmektedir. Ciddi dispnesi olan ve kooperasyon kısıtlılığı sebebiyle inhaler tedavi alamayacak olan hastalarda hazne veya nebulizatör ile ilaçların kullanımı etkinliği artırmaktadır. Ciddi olgularla yüksek doz nebulize tedavi ihtiyaç olduğu sürece devam edilmelidir ancak akut dönem geçtikten sonra idame inhaler tedaviye geçilmelidir.¹⁰⁴

Atak şiddetinin belirlenmesinde 1987 yılında Anthonisen tarafından belirlenen şiddet sınıflaması da sıklıkla kullanılmaktadır. Anthonisen atakları Grup I, Grup II ve Grup III olarak sınıflandırmıştır. Dispne, balgam pürülansı ve balgam miktarında artış olarak üç temel kriterin varlığı Grup I, iki kriterin varlığı Grup II ve yalnızca bir kriter varlığı ise Grup III olarak sınıflandırılmıştır.¹⁰⁵

KOAH ataklı hastada: üç kardinal semptom olan dispnede artma, balgam miktarında artma ve balgam pürülansında artma şikayetlerinden üçü de varsa; veya birisi balgam pürülansında artma olan iki kardinal semptom mevcutsa; ya da mekanik ventilasyon (invaziv veya noninvaziv) ihtiyacı mevcutsa tedaviye antibiyotik eklenmesi önerilmektedir.⁶¹ Tedavi süresi GOLD 2018 güncellemesinde 5-7 gün olarak belirtilmiştir.²⁷ Prokalsitonin, bakteriyel enfeksiyonlar için önemli bir belirteçtir ancak kolay erişilebilir olmaması ve maliyetin yüksek olması nedeniyle sık kullanılmamaktadır.¹⁰⁶

Metilksantinler yan etki profilleri nedeniyle GOLD 2018 kılavuzunda önerilmemektedir.²⁷ Hastanede yatış gerektiren atağı olan hastalarda oksijen tedavisi, tedavinin en önemli komponentlerinden birini oluşturmaktadır. Oksijen saturasyonu % 88-92 arasında tutulacak şekilde oksijen tedavisi önerilmektedir.

Ventilasyon desteği: Alevlenmelerde ventilasyon desteği, servis ya da yoğun bakım yatışı gerektiren hastalarda noninvaziv ya da invaziv olarak sağlanabilir. Solunum uyarıcıları, akut solunum yetmezliğinde önerilmemektedir.¹⁰⁷

Ayrıca kontrendikasyon olmayan akut solunum yetmezliği hastalarında NIMV kullanımı; invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltması, yatış süresini kısaltması ve sağkalıma olumlu etkileri olması nedeniyle önerilmektedir.²⁷

KOAH atakta noninvaziv mekanik ventilasyon gereken hastaların seçimi¹⁰⁸

NIMV için seçim ölçütleri

- Yardımcı solunum kaslarının kullanıldığı ve paradoksal abdominal hareketlerin gözlendiği orta şiddette ya da şiddetli nefes darlığı
- Orta şiddette veya şiddetli asidoz ($\text{pH} < 7.35$) ve/veya hiperkapni ($\text{PaCO}_2 > 45\text{mmHg}$)
- Solunum sayısı $> 24/\text{dakika}$

NIMV için dışlanma ölçütleri

- Kalp ve/veya solunumun durması
- Stabil olmayan kardiyovasküler durum (hipotansiyon, aritmi, miyokard enfarktüsü)
- Solunum dışı organ yetmezliği (ansefalopati, şok, hemodinamik bozukluk, ciddi üst GİS kanaması)
- Bilinç bulanıklığı, somnolans, uyumsuzluk
- Yapışkan ya da koyu sekresyon ve aspirasyon riskinin yüksekliği
- Yakın zamanda yüz cerrahisi ya da gastrointestinal cerrahi
- Kafa ve yüz travması
- Nazofarenks anomalileri
- Yanık
- Aşırı obezite

İnvaziv Mekanik Ventilasyon: Noninvaziv mekanik ventilasyonu tolere edemeyen veya aşağıda belirtilen endilasyonlardan birine sahip olan hastalarda invaziv mekanik ventilasyon tedavisine geçilmelidir.¹⁰⁹

KOAH Alevlenmesinde İnvaziv Mekanik Ventilasyon Endikasyonları

- NIMV tolere edememe veya tedavi yanıtınlığı
- Respiratuvar ya da kardiyak arrest sonrası
- Sedasyona cevap vermeyen bilinç kaybı ve psikomotor ajitasyon
- Masif aspirasyon veya sebat eden kusma
- Solunum yolu sekresyonların temizlenememesi
- Vazoaktif ajanlara ve sıvı tedavisine cevap vermeyen ciddi hemodinamik instabilite
- Ciddi ventriküler / supraventriküler aritmiler

- NIMV tedavisini tolere edemeyen hayatı tehdit eden hipoksemi mevcut olan hastalar

2.1.7. Tedavi, Yatış ve Taburculuk Kriterleri

KOAH atak tedavisinin amacı, mevcut atağın etkilerini en aza indirmek, oluşan ek komorbiditeleri ve sonraki atakları önlemektir.¹¹⁰ Atağın ya da altta yatan hastalığın ciddiyetine bağlı olarak hastalar yatarak ya da ayaktan izlemele tedavi edilebilirler. Atakların % 80'i kortikosteroid, bronkodilatör ve antibiyotik tedavilerle ayaktan izlenebilir.⁸

Hastalar Acil Servis'e başvurduklarında oksijen desteği sağlanmalı; sonrasında atağın hayatı tehdit edip etmediği, solunum işindeki artış ve gaz değişimindeki bozulmaya bakılarak invaziv-olmayan ventilasyon ihtiyacı saptanmalıdır. Bunlardan herhangi birinin varlığında hastaya yoğun bakım yatışı önerilmeliyken bu bulguların hiçbirini yoksa Acil Servis ya da serviste izlemi yapılabilir.

Yatarak izlemi gereken hastalar çok farklı klinik tablolarla başvurabilirler ancak hastalar genel olarak solunum yetmezliğinin varlığına ve seviyesine göre 3 grupta değerlendirilerek izlenmelidir.¹¹¹

- Solunum yetmezliği olmayan hastalar; solunum sayısı 20-30/dakika arasında olup, yardımcı solunum kaslarını kullanma ihtiyaçları yoktur. Hipoksimi varsa % 28-35 arası FiO2'ye yanıt verir düzeydedir. Kan gazında hiperkarbi ve asidoz yoktur.
- Hayatı tehdit etmeyen düzeyde solunum yetmezliği olan hastalar; yardımcı solunum kası kullanımına ihtiyaç duyan bu hastaların solunum sayıları 30/dakika üzerindedir. Hipoksi % 35-40 FiO2 ile solutulunca düzelir. Kan gazında asidozu olmayan bu hastaların hiperkarbi düzeyleri PaCO2 60 mmHg'yi geçmeyecek düzeydedir
- Hayatı tehdit edici düzeyde solunum yetmezliği olan hastalar; yine solunum kası eşlik eder şekilde 30/dakika üzerinde solurlar. Bu hastalarda hipoksi % 40 ve üzerinde FiO2 ile solutulmaya yanıt verir ya da hipoksi yanıt vermez. Bu hasta grubunda hiperkarbi derin olup PCO2 60 mmHg üzerindedir ve asidoz ile beraber mental durumda kötüleşme karakteristiktir.

2.2. Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal Aks

2.2.1. Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal Aksın Görevleri

Stres sisteminin başlıca kontrolü; hipotalamus, beyin sapı ve lokus seruleusnorepinefrin sistemi tarafından yapılır.¹¹² Stres durumunda organizma, bu sistemler aracılığıyla tehlikeye yanıt olarak çeşitli koruyucu yanıtlar meydana getirir. Bu sistemin santral mekanizmaları; hipotalamik hormonlar olan Arginin vasopressin (AVP), Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ile pro-opiomelanokortin kaynaklı peptidler ve beyin sapı kaynaklı norepinefrindir. Periferal mekanizmalarını ise glukokortikoidler, norepinefrin ve epinefrin oluşturur.

Beynin kognitif ve korku fonksiyonları, uyku-uyanıklık merkezleri, büyüme ve üreme sistemleri, tiroid hormon aksı, gastrointestinal ve kardiyorespiratuar sistem, metabolik ve immün sistem stres sisteminin kontrolü altındadır. Bu sisteme ait disfonksiyonlar büyüme, gelişme, davranış ve metabolizma üzerine olumsuz etki göstererek akut ve kronik bozukluklara sebep olurlar.

Hipotalamik CRH ve AVP, hipofizden salınan Adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve adrenal glukokortikoidler Hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aksı oluşturur. HPA aksının aktivasyonu strese karşı cevap olarak hipotalamusun paraventriküler nükleuslarından CRH salınımı ile başlar. CRH, ACTH' nın sentez ve salınımını uyarır.¹¹³ CRH, HPA aksının regülasyonunda ve stres durumlarında hipofizden artmış ACTH cevabında önemli rol oynar.¹¹⁴ Paraventriküler çekirdeklerin parvoselüler sinir uçlarından salınan AVP de hipofizden ACTH salınımını uyarıcı etki gösterir. Bu AVP, magnoselüler sinir uçlarından salınan ve plazma osmolalitesini düzenleyen AVP'den farklıdır.¹⁶ ACTH, 39 aminoasit yapısında bir hormondur. 241 aminoasit yapısında bir öncül molekül olan pro-opiomelanokortin (POMC)'in bir parçası olarak ön hipofizden salınır. Sentetik ACTH 1-24 (Synacthen) ticari olarak mevcuttur ve bu molekül ile hipotalamo-hipofizadrenal aksı, dolayısıyla adrenal rezervi değerlendirmek mümkündür. Dolaşımdaki ACTH adrenal korteksten glukokortikoid (GK) salınımını uyarır. Glukokortikoidler de birçok yaşamsal metabolik olaylar da rol alırlar. Fiziksel stres, ateş, cerrahi, yanık, hipoglisemi, hipotansiyon ve egzersiz durumlarında ACTH ve kortizol yanıtı artar. Bütün bu durumlar, strese karşı normal bir karşıt düzenleyici yanıt olarak değerlendirilebilir.¹¹³

CRH ve AVP sirkadiyen ritimle salgılanır ve sabah erken saatlerde ACTH ve kortizol seviyelerinin artmasına sebep olurlar. ACTH düzeyleri 05.00-09.00 saatleri arasında en yüksek, 18.00-24.00 saatleri arasında en düşüktür. Sirkadiyen ritm hem gece-gündüz hem uyku-uyanıklık paternlerinden etkilenir.¹¹⁴

Glukokortikoidler, hipotalamus ve hipofizi negatif feedback mekanizması ile kontrol ederek bazal HPA aks aktivitesinin sürdürülmesi ve stres cevabının uygun biçimde sonlandırılmasında önemli rol üstlenirler.¹¹² CRH ve AVP' nin salınımları, çeşitli hormonal ve nöronal inputlarla kontrol edilmektedir. Glukokortikoid negatif feedback mekanizması, parvoselüler nöronlara da etki ederek CRH ve AVP'nin salınmasını da baskılar.¹¹³

Sabah ACTH düzeyinin normal sınırları 10-60 pg/ml olarak kabul edilmektedir. Bazal ACTH düzeyinin yüksek olması primer adrenal yetmezliği, düşük normal olması sekonder ya da tersiyer adrenal yetmezliği düşündürmelidir.¹¹⁵

2.2.2. Adrenal Yetmezlik

2.2.2.1. Tanımı ve Sınıflaması

Adrenal yetmezlik (AY), adrenal korteksten konjenital veya akiz nedenlere bağlı yeterli glukokortikoid ve mineralokortikoid salınamaması sonucu oluşan klinik tablodur. AY, primer ve sekonder olmak üzere iki grupta sınıflandırılır. Primer AY'e "Addison hastalığı" da denilmektedir.¹¹⁶

2.2.2.2. Primer Adrenal Yetmezlik

İlk kez 1855 yılında Thomas Addison tarafından tanımlanmıştır. Kadınlarda erkeklere oranla 2,6 kat daha fazla görülmektedir. Hastalarda zayıflık, güçsüzlük, kilo kaybı, hiperpigmentasyon ve gastrointestinal yakınmalar mevcuttur. AY'in belirgin hale gelebilmesi için korteksin % 90'ından fazlasının harap olması gerekmektedir. Etiyolojide otoimmün patolojiler ve idiyopatik tip sık olmakla birlikte tüberkülozun da önemi unutulmamalıdır. Yenidoğanın metabolizma bozuklukları (konjenital adrenal hiperplazi, adrenolökodistrofi, Smith-Lemni-Opitz sendromu, adrenal hipoplazia konjenita, familyal GK eksikliği, IMAGE sendromu, Triple A sendromu gibi), ilaçlar, enfeksiyonlar ve adrenal bezin hemorajisi, adrenal bezin tümöral hücreler tarafından

infiltrasyonu ve bilateral adrenalectomi primer AY'in diğerk sebepleridir. Akut primer AY'in nedenlerinden biri de sepsis (meningokok ve psödomonas sepsisi) ve septik şok olgularında görülen adrenal hemorajidir. Özellikle meningokok sepsisi sırasında gelişen ve "Waterhouse-Friderichsen" sendromu olarak tanımlanan bu tablonun hızlı fark edilerek tedavi edilmesi önemlidir.^{116,117}

2.2.2.3. Sekonder Adrenal Yetmezlik

Adrenal bezde herhangi bir bozukluk olmadan hipotalamus veya ön hipofiz bezindeki bir bozukluk nedeniyle ACTH salgınamaması sonucu adrenal bezden kortizol sentezlenemez. Genellikle HPA aksını baskılayan güçlü bir glukokortikoidin uzun süre kullanımını takiben aniden kesilmesine bağlı olarak oluşur. Santral sinir sistemi lezyonları ve radyasyonu, hipofizer gelişim anomalileri, nöropeptid anomalileri, izole konjenital ACTH eksikliği, Cushing sendromu sekonder adrenal yetmezliğin en sık sebepleridir.^{116,117}

2.2.2.4. Subklinik Adrenal Yetmezlik

Subklinik adrenal yetmezlik; kliniği belirgin olmayan ve stres durumlarında yeterli kortizol sentezlenememesiyle karakterize bir durumdur. Preklinik veya rölatif adrenal yetmezlik olarak da adlandırılır. Akut gelişen kritik bir hastalıkta vücudun strese adaptasyonu için kortizol salgınının uygun bir şekilde gerçekleşmesi gerekir. Böylece kortizol, beyin ve kalbi içeren vital organlara yakıt sağlanmasını, vasküler tonusun korunmasını, katekolaminlere ve anjiyotensine cevapsızlığın düzelmesini sağlar ve immün yanıtı modüle eder. Subklinik AY' li hastalarda stres dışı kortizol salgınımı yeterlidir, ancak stres anındaki artmış kortizol ihtiyacı karşılanamadığından adrenal kriz ortaya çıkabilir. Bu hastalarda hipovolemi ve yüksek atımlı kardiyak yetmezlik gelişebilir ve vazopressör destek tedavi ile birlikte fizyolojik dozda glukokortikoid tedavi de önerilmektedir.^{118,119}

2.2.2.5. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Akut adrenal yetmezlik; iştahsızlık, halsizlik, bulantı-kusma, ateş, karın ağrısı gibi nonspesifik bulgulardan, konfüzyon ve komaya kadar gidebilen ağır bulgulara kadar

geniş bir yelpazede klinik tabloya neden olabilir. Kùltùrlerde ùreme olmayan ve antibiyotik tedavisine cevap vermeyen yùksek ateş ve açıklanamayan bilinç değişiklikleri olabilir. Kronik adrenal yetmezlikte ise en sık görùlen bulgular; kronik halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, postural hipotansiyon ve senkoptur. Mineralokortikoid eksikliğine bağlı hiponatremi, hiperpotasemi ve hafif hiperkloremik asidoz olabilir. Akut kritik hastalıkta adrenal yetmezlik ile birlikte varolan hastalığın semptomları da bulunacağından klinik tablo karışabilir. Özellikle sıvı tedavisine refrakter hipotansiyon ve vazoaaktif ilaç gereksinimi olduğunda adrenal yetmezlikten kuşulanılmalıdır. Hiponatremi ve hiperpotasemi önemli laboratuvar bulgularıdır. Volùm kaybına bağlı serum ùre azotu ve kreatininde artış ve hafif asidoz görùlebilir. Açlık kan şekerinde düşme, normokrom normositer anemi, nùtropeni, eozinofili ve rùlatif lenfositoz olabilir. Serum kortizol düzeyi düşük, ACTH düzeyi ise yüksek saptanır. İdrarda sodyum ve klorür atılımı artmış, potasyum atılımı azalmıştır. Elektrokardiyogramda hiperpotasemi sebebiyle sivri T, basık P dalgası ve geniş QRS olabilir.^{116,117}

3. MATERİYAL ve METOD

3.1. Çalışmanın Yapılışı

Çalışmamıza Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurul onayı alınarak başlandı. İleriye dönük kesitsel klinik çalışmamıza 1 Mayıs 2018 - 1 Ekim 2019 tarihleri arasında KOAH tanılı ve nefes darlığı nedeniyle Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Erişkin Acil servisine başvuran 18 yaşından büyük hastalar dahil edildi. Tez araştırmasına dahil edilen hastaların; bilinçleri açık ise kendilerine, değilse hasta yakınlarına kısa bir bilgilendirme yapılarak hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Hastalara ait yaş, cinsiyet, geliş şikayetleri, KOAH'a eşlik eden komirbiteler, vital bulguları, fizik muayene bulguları, kullandıkları ilaçlar, acil başvuru sayıları, yatış durumları ve süreleri, bir aylık mortaliteleri, tam kan sayımı, rutin biyokimya (glukoz, ast, alt, sodyum, potasyum, üre, kreatinin) ve laktat CRP, PCT, ACTH, kortizol, kan gazı parametreleri bilgi formuna kaydedildi. Dahil olma kriterlerini karşılayan hastaların sonuçları değerlendirmeye alındı. Hastalar son üç ayda steroid kullanıp kullanmama ve indeks başvuru acil serviste steroid tedavisi alma durumlarına göre değerlendirildi.

3.2. Araştırma Dışı Bırakılma Kriterleri

Bilinen sürrenal yetmezliği, kafa travması, dış merkezde yatmaktayken üst merkez olarak hastanemize sevk edilmiş, cerrahi geçirmiş, hipovolemik hemorajik şoku olan hastalar ve acil servise 14.00-08.00 saatleri arasında gelmiş hastalar çalışma dışı bırakıldı. ACTH testi 08.00-14.00 arasında çalışılmakta ve kan bekletilememektedir. Ayrıca bilgilendirilmiş gönüllü onam formu olmayan ve KOAH tanısı olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Daha önceden hazırlanmış olan çalışma föylerine hastaların laboratuvar sonuçları ve aldıkları tedaviler kaydedildi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama, sapma ve minimum-maksimum olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin

karşılaştırılmasında Pearson's Ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilerek ikili değişkenlerde student t-testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0,05 olarak alındı.

3.4. Araştırmada Kullanılan Çalışma Föyü

ÇALIŞMA FÖYÜ

PROTOKOL :		YAŞ:		TARİH:				
ADI SOYADI:		CİNSİYET:		TELEF:				
GELİŞ ŞİKAY ETİ:	NEFES DARLIĞI:		GÖĞÜS AĞRISI:		ÇARPINTI:			
	PRESENKOP:		DİĞER:					
<u>FİZİK MUAYENE ve ÖLÇÜMLER:</u> E... V... M... = GKS... O2 Sat: %... TA:mm/Hg Nb: SS: Ateş: <u>AC SES:</u> <u>RAL:</u> <u>RONKÜS:</u> <u>PTÖ:</u> <u>JVD:</u>			<u>VAROLAN HASTALIKLAR:</u> DM: () KAH: () HT: () KY: () KOAH: () SVO: () BY: () KANSER: () TİPİ: DİĞER:					
<u>KULLANDIĞI İLAÇLAR:</u> BRONKODİLATOR () AntiHT () ANTİBİYOTİK: NSAID () Analjezik () Steroid () Diğer <u>YATIS:</u> EVET () HAYIR () Klinik: Tanı: Gün Sayısı:			<u>Acilde Aldığı Tedaviler:</u> Adrenalin: () Salbutamol: () Steroid: () İpratropium Bromür: () Diğer: () <u>SEVK:</u> EVET () HAYIR () Sevk Nedeni: Sevk edilen merkez:					
<u>EKSİTUS:</u> EVET () HAYIR () Nedeni:			<u>Yatış/Tab. Sonrası EKSİTUS:</u> EVET () HAYIR () Tarih:					
LABORATUVAR	Laktat:		Glu:		WBC:		Kangazı PH:	
	PCT:		AST:		Hb:		PCO2:	
	CRP:		ALT:		Hct:		HCO3:	
	ACTH :		BUN:		Plt:		BE:	
	KORTI ZOL:		Cr:					

3.5. Laboratuvar Referans Aralıkları

Çalışmada hastalardan alınan kan örneklerinin laboratuvar referans aralıkları Tablo 3’te, vital bulgular referans aralıkları ise Tablo 4’de özetlendi.

Tablo 3. Laboratuvar referans aralıkları

Enzim	Referans Aralıkları
Laktat U/L	125 - 225
PCT % (Prokalsitonin)	0,12 - 0,36
CRP mg/L (C-Reaktif Peptit)	0 – 5
Glukoz	70 - 100 mg/dl
AST (Aspartat Aminotransferaz)	15 - 41 U/L
ALT (Alanin Aminotransferaz)	7 - 35 U/L
Sodyum	136 - 146 mmol/L
Potasyum	3,6 - 5,1 mmol/L
Kreatinin	0,4 - 1 mg/dl
BUN (Blood Urea Nitrogen)	8 - 20 mg/dl
WBC (White Blood Cell) 10 ³ /µL	4,8 - 10,8
Nötrofil 10 ³ /µL	1,8 - 7,7
Lenfosit 10 ³ /µL	0,9 - 5,2
Eozinofil 10 ³ /µL	0 - 0,4
Platelet	130 - 400 x1000
Hemoglobin	12 - 16 g/dL
Hematokrit	35 - 50
PO2 mmHg	80 - 100
SO2 (%)	75 - 99
PCO2	35-45
pH	7,35 - 7,45
Be	-3 / +3
HCO3	21 - 29 mmol/L
ACTH	10 - 50
Kortizol	6,7 - 22,6

Tablo 4. Vital bulgular referans aralıkları

Fiziki muayene	Referans Aralıkları
Ateş	36 - 37,5 arası
Sistolik kan basıncı	90 - 130 arası
Diastolik kan basıncı	80 - 89
Ortalama arteriyel basınç	60 - 90
Nabız	60 - 100 arası
Solunum sayısı	12 - 20 arası
Oksijen saturasyonu (%)	88-92

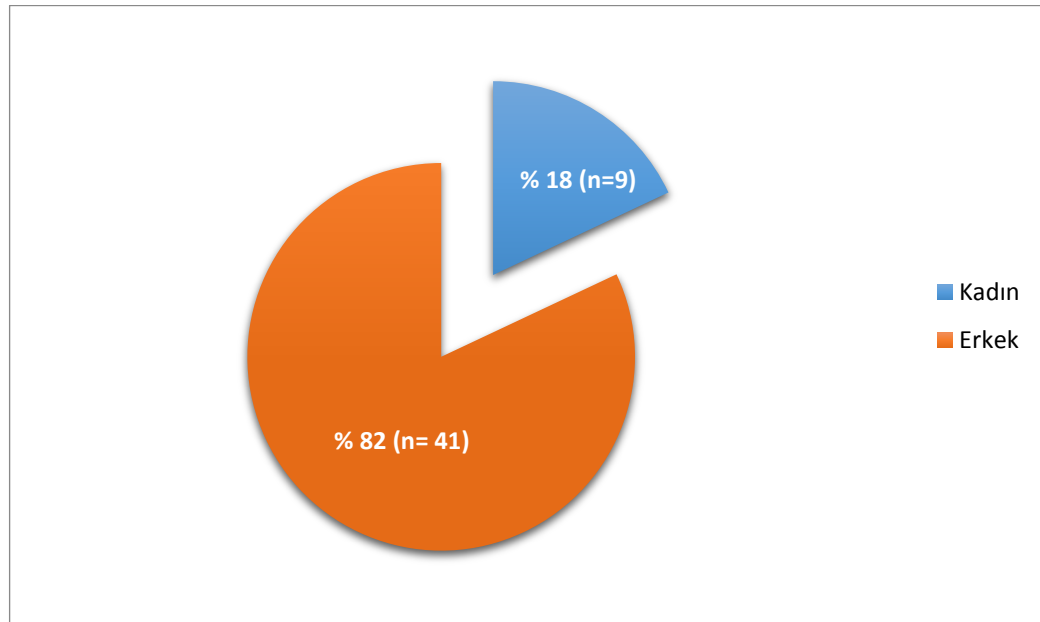
4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip 50 hasta mevcuttu. Bu 50 hastanın 41'i (% 82,0) erkekti. Hastaların yaş ortalamaları 66,72 yıl (49-85 yaş aralığı) idi. Kadınların yaş ortalamaları, erkeklerin yaş ortalamalarından daha yüksek olmasına karşın aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,125$) (Şekil 1) (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların cinsiyet ve yaşlarına ilişkin bulgular

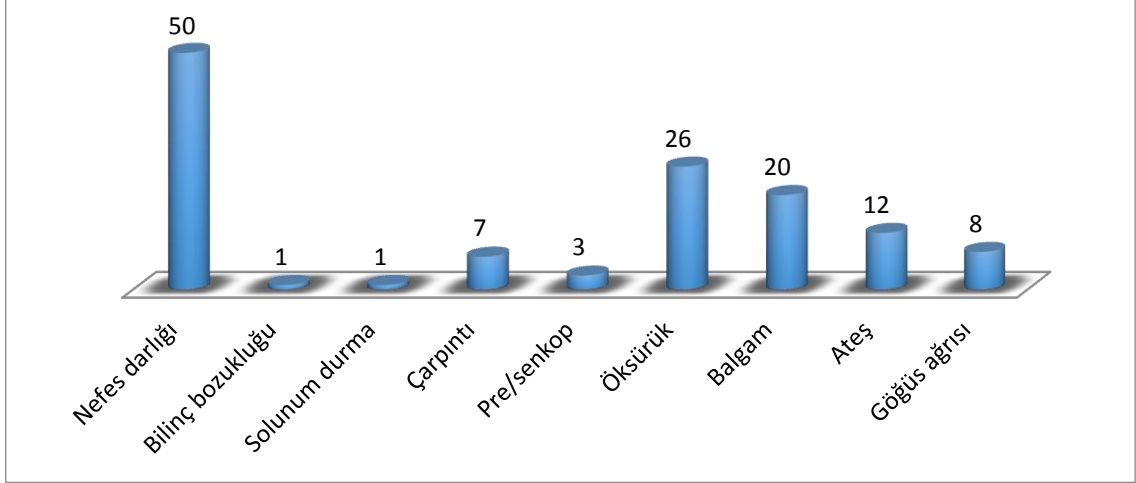
				Ort±ss	Min-Maks	p*
Yaş				66,72±8,74	49-85	
Cinsiyete göre yaş dağılımı*		Kadın		70,78±10,40	54-84	0,125
		Erkek		65,83±8,21	49-85	
Son 3 ayda steroid						
İndeks başvuru acil serviste steroid tedavisi	Almayanlar	Erkek	Kullanmayanlar	64,0±10,39	52-70	0,460
			Kullananlar	68,0±4,35	63-71	
		Kadın	Kullanmayanlar	68,75±12,25	54-84	
			Kullananlar	72,33±13,42	57-82	
	Alanlar	Erkek	Kullanmayanlar	62,08±6,13	49-71	0,278
			Kullananlar	68,0±8,95	55-85	
		Kadın	Kullanmayanlar	69,0±0,0	69-69	
			Kullananlar	76,0±0,0	76-76	

* $p>0,05$



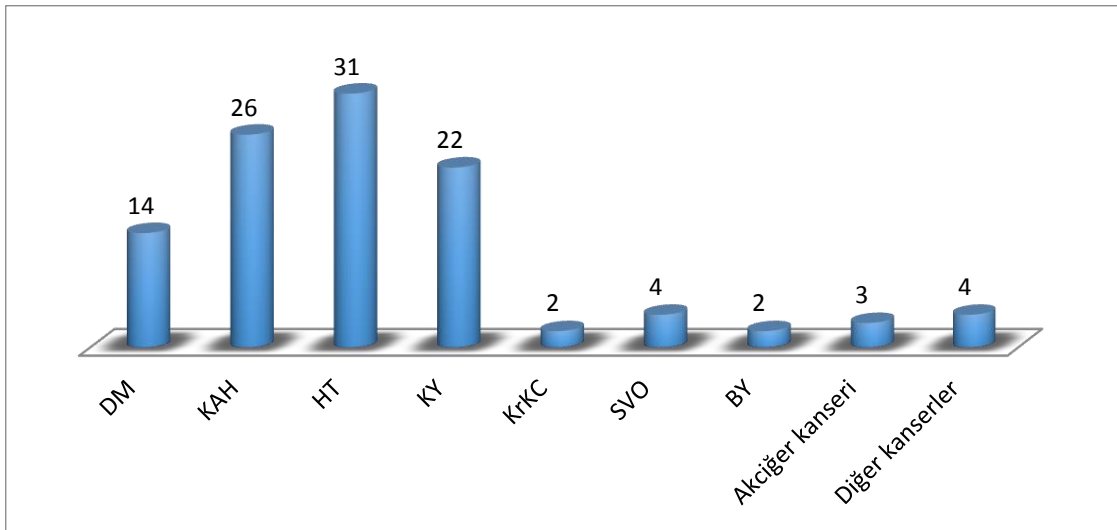
Şekil 1. Hastaların cinsiyet dağılımı

Nefes darlığı şikayeti ile başvuran KOAH tanılı hastalardan 26'sında (% 52) öksürük, 20'sinde (% 40,0) ise balgam şikayetinin daha fazla olduğu tespit edildi. Bilinç bozukluğu (% 2,0) ve solunumun durması (% 2,0) bulguları ise birer hastada gözlemlendi (Şekil 2).



Şekil 2. Hastaların şikayetlerine ilişkin bulgular

Acil servise başvuran kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanılı hastaların 31'inde (% 62,0) hipertansiyon (HT) varlığı, 26'sında (% 52,0) ise koroner arter hastalığı (KAH) varlığı en yüksek olarak gözlenirken, kronik karaciğer (Kr KC) (% 4,0) ve böbrek yetmezliği (BY) (% 4,0) ek hastalıklarının ikişer hastada olduğu belirlendi (Şekil 3).



Şekil 3. Hastaların ek hastalıklarına ilişkin bulgular

4.1. İndeks Başvuruda Acil Serviste Steroid Tedavisi Alma Durumlarına

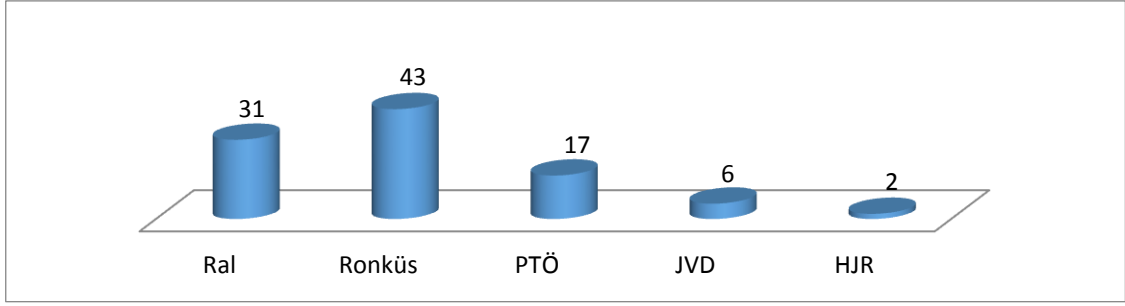
İlişkin Bulgular

Acil servise başvuran hastalardan indeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alma durumları ile hastaların ateş ($p=0,608$), sistolik kan basıncı ($p=0,514$), diyastolik kan basıncı ($p=0,793$), ortalama arteriyel basınç ($p=0,160$), nabız ($p=0,318$) ve saturasyon ($p=0,170$) bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Hastalardan acil serviste steroid tedavisi alanların solunum sayıları, almayanlarınkinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti ($p=0,049$) (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların acil serviste steroid tedavisi alma durumları ile vital bulgularının ölçümlerine ilişkin bulguların incelenmesi

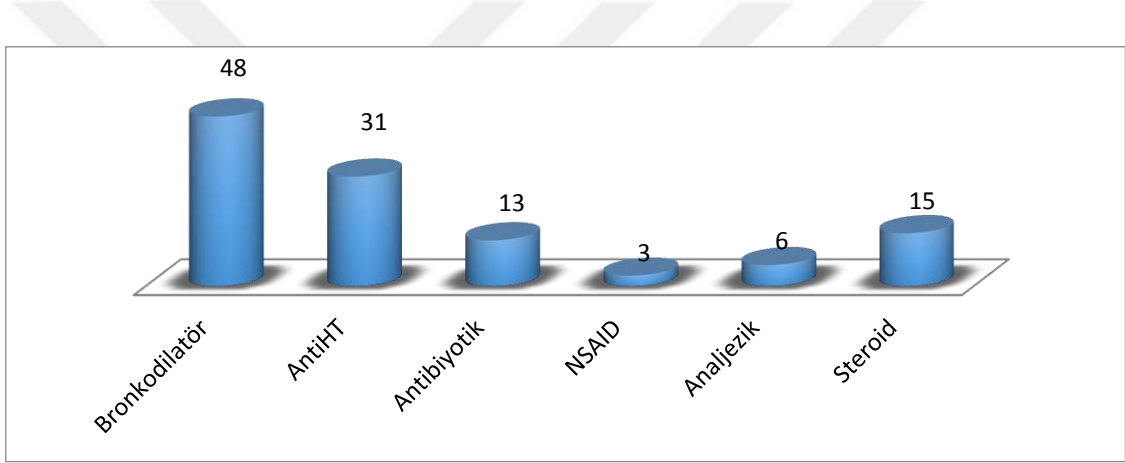
		İndeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alma			p
		Almayanlar (n= 13) Ort±ss (Min-Maks)	Alayanlar (n= 37) Ort±ss (Min-Maks)	Toplam (n=50) Ort±ss (Min-Maks)	
Ateş		36,85±1,01 (35,8-39,6)	36,70±0,82 (35,5-39,1)	36,74±0,86 (35,5-39,6)	0,608
		Almayanlar (n= 13) n (%)	Alanlar (n= 37) n (%)	Toplam (n=50) n (%)	p
Sistolik	Normal	8 (61,5)	21 (56,8)	29 (58,0)	
	Yüksek	5 (38,5)	16 (43,2)	21 (42,0)	0,514
Diyastolik	Düşük	1 (7,7)	4 (10,8)	5 (10,0)	0,793
	Normal	11 (84,6)	28 (75,7)	39 (78,0)	
	Yüksek	1 (7,7)	5 (13,5)	6 (12,0)	
Ortalama arteriyel basınç	Düşük	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (2,0)	0,160
	Normal	10 (76,9)	26 (70,3)	36 (72,0)	
	Yüksek	2 (15,4)	11 (29,7)	13 (26,0)	
Nabız	Normal	8 (61,5)	18 (48,6)	26 (52,0)	0,318
	Taşikardik	5 (38,5)	19 (51,4)	24 (48,0)	
Solunum sayısı	Normal	3 (23,1)	1 (2,7)	4 (8,0)	0,049*
	Yüksek	10 (76,9)	36 (97,3)	46 (92,0)	
Saturasyon	<90 altı	4 (30,8)	19 (51,4)	23 (46,0)	0,170
	≥90 üstü	9 (69,2)	18 (48,6)	27 (54,0)	

Hastaların fizik muayene bulguları incelendiğinde; 31'inde (% 62,0) ral, 43'ünde (% 86,0) ronküs, 17'sinde (% 34,0) pretibial ödem (PTÖ), 6'sında (% 12,0) juguler venöz distansiyon (JVD) ve 2'sinde (% 4,0) hepato juguler reflü (HJR) bulgularının varlığı tespit edildi (Şekil 4).



Şekil 4. Hastaların fizik muayenelerine ilişkin bulgular

Çalışmada yer alan KOAH'lı hastaların 48'i (% 96,0) bronkodilatör, 31'i (% 62,0) anti hipertansif ve 15'i (% 30,0) oral veya inhale steroid olmak üzere çeşitli ilaçlar kullandıkları belirlendi (Şekil 5).



Şekil 5. Hastaların kullandıkları ilaçlara ilişkin bulgular

Hastaların son 6 ayda acil servise başvuru sayısı ortalamaları 7,10 (0-30 aralığı) idi. Hastalardan 29'unun (% 58,0) son 3 ayda oral ve inhale steroid kullandığı gözlenirken 37 (% 74,0) hastada acil servis başvurusunda steroid kullandığı belirlendi. Başvurudan sonraki 1 ay içinde 32 (% 64,0) hastanın steroid kullandığı saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların son 6 ayda acil servise başvuru ve steroid kullanım durumunun incelenmesi

		Ort±ss	Min-Maks
Son 6 ayda acil servise başvuru sayısı		7,10±7,59	0-30
		Frekans (n)	Yüzde (%)
Son 3 ayda oral ve inhale steroid kullanımı	Yok	21	42,0
	Var	29	58,0
Acil servis başvurusunda steroid alması	Yok	13	26,0
	Var	37	74,0
Başvurudan sonraki 1 ay içinde steroid kullanımı	Yok	18	36,0
	Var	32	64,0

Hastaların yatış gün sayıları ortalama 10,04 (1-21 gün) gündü. Hastalardan 30'u (% 60,0) yatarak tedavi görmüşken, 10 (% 20) hastanın bir aylık süre içerisinde öldüğü belirlendi (Tablo 8). Hastaların laboratuvar bulguları Tablo 8'de özetlendi.

Tablo 8. Hastaların yatış ve mortalite durumlarının incelenmesi

		Ort±ss	Min-Maks
Yattığı gün sayısı		10,04±5,17	1-21
		Frekans (n)	Yüzde (%)
Yatış durumu	Yok	20	40,0
	Var	30	60,0
1 aylık ölüm	Yok	40	80,0
	Var	10	20,0

Tablo 9. Hastaların laboratuvar ilişkin bulgular

		Ort±ss	Min-Maks
Laktat		2,82±1,73	0,93-12,57
PCT		0,23±0,48	0-2,44
CRP		38,07±53,66	0,5-311
Glukoz		154,04±76,63	65-432
AST		30,48±21,90	9-112
ALT		19,98±10,32	4-56
Sodyum		137,16±4,27	125-143
Potasyum		4,31±0,56	3,2-5,5
Kreatinin		0,84±0,33	0,32-2,26
BUN		21,37±8,46	8,14-44,57
WBC		17242,0±22936,73	2700-153000
Nötrofil yüzdesi		71,97±19,70	6-92
Lenfosit yüzdesi		15,96±15,32	1-91
Eozinofil yüzdesi		0,76±1,25	0-5
Platelet *10 ³		250,14±120,75	22-603
HB		12,95±2,20	7,8-20,0
HCT		39,16±6,22	23,1-60
PO2		46,08±21,76	12-120
SO2		68,04±22,63	13,4-98,1
pH		7,37±0,05	7,22-7,49
PCO2		49,60±12,10	26-73,1
BE		3,17±4,58	-7,0-13,0
HCO3		28,33±5,42	16-39
		Frekans (n)	Yüzde (%)
ACTH	<10 düşük	13	26,0
	10<normal<50	32	64,0
	>50 üzeri	5	10,0
Kortizol	<6,6 düşük	18	36,0
	6,7<normal<22,6	29	58,0
	>22,6 yüksek	3	6,0

Acil serviste indeks başvuruda hastaların steroid alma durumları ile nefes darlığı (p=1,000), bilinç bozukluğu (p=0,260), solunum durması (p=0,740), çarpıntı (p=0,594), pre/senkop (p=0,604), öksürük (p=0,208), ateş (p=0,107) ve göğüs ağrısı (p=0,659)

şikayetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı saptandı. İndeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alan hastalarda balgam şikayeti görülme sıklığı, steroid almayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,005$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alma durumları ile şikayetlerine ilişkin bulguların incelenmesi

		İndeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alma			p
		Almayanlar (n= 13) n(%)	Alanlar (n= 37) n(%)	Toplam (n=50) n(%)	
Nefes darlığı	Yok	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
	Var	13 (100,0)	37 (100,0)	50 (100,0)	
Bilinç bozukluğu	Yok	12 (92,3)	37 (100,0)	49 (98,0)	0,260
	Var	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (2,0)	
Solunum durması	Yok	13 (100,0)	36 (97,3)	49 (98,0)	0,740
	Var	0 (0,0)	1 (2,7)	1 (2,0)	
Çarpıntı	Yok	11 (84,6)	32 (86,5)	43 (86,0)	0,594
	Var	2 (15,4)	5 (13,5)	7 (14,0)	
Pre/senkop	Yok	12 (92,3)	35 (94,6)	47 (94,0)	0,604
	Var	1 (7,7)	2 (5,4)	3 (6,0)	
Öksürük	Yok	8 (61,5)	16 (43,2)	24 (48,0)	0,208
	Var	5 (38,5)	21 (56,8)	26 (52,0)	
Balgam	Yok	12 (92,3)	18 (48,6)	30 (60,0)	0,005*
	Var	1 (7,7)	19 (51,4)	20 (40,0)	
Ateş	Yok	12 (92,3)	26 (70,3)	38 (76,0)	0,107
	Var	1 (7,7)	11 (29,7)	12 (24,0)	
Göğüs ağrısı	Yok	11 (84,6)	31 (83,8)	42 (84,0)	0,659
	Var	2 (15,4)	6 (16,2)	8 (16,0)	

Hastaların indeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alma durumları ile DM ($p=0,264$), KAH ($p=0,131$), HT ($p=0,390$), KrKC ($p=0,544$), SVO ($p=0,287$), BY ($p=0,544$), akciğer kanseri ($p=0,396$) ve diğer kanserler ($p=0,275$) şeklindeki hastalıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı tespit edildi. İndeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alan hastalarda KY ek hastalığı oranı, almayanların oranından istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu ($p=0,007$) (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların indeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alma ile ek hastalarına ilişkin bulguların incelenmesi

İndeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alma					p
		Almayanlar (n= 13) n(%)	Alanlar (n= 37) n(%)	Toplam (n=50) n(%)	
DM	Yok	8 (61,5)	28 (75,7)	36 (72,0)	0,264
	Var	5 (38,5)	9 (24,3)	14 (28,0)	
KAH	Yok	4 (30,8)	20 (54,1)	24 (48,0)	0,131
	Var	9 (69,2)	17 (45,9)	26 (52,0)	
HT	Yok	4 (30,8)	15 (40,5)	19 (38,0)	0,390
	Var	9 (69,2)	22 (59,5)	31 (62,0)	
KY	Yok	3 (23,1)	25 (67,6)	28 (56,0)	0,007*
	Var	10 (76,9)	12 (32,4)	22 (44,0)	
KrKC	Yok	13 (100,0)	35 (94,6)	48 (96,0)	0,544
	Var	0 (0,0)	2 (5,4)	2 (4,0)	
SVO	Yok	13 (100,0)	33 (89,2)	46 (92,0)	0,287
	Var	0 (0,0)	4 (10,8)	4 (8,0)	
BY	Yok	13 (100,0)	35 (94,6)	48 (96,0)	0,544
	Var	0 (0,0)	2 (5,4)	2 (4,0)	
Akciğer kanseri	Yok	13 (100,0)	34 (91,9)	47 (94,0)	0,396
	Var	0 (0,0)	3 (8,1)	3 (6,0)	
Diğer kanserler	Yok	11 (84,6)	35 (94,6)	46 (92,0)	0,275
	Var	2 (15,4)	2 (5,4)	4 (8,0)	

Hastaların indeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alma durumları ile JVD ve HJR bulgularıyla aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (sırasıyla p=0,173 ve p=0,456). Ral ve ronküs steroid kullananlarda, PTÖ ise indeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi almayanlarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek oranda görüldü (sırasıyla p=0,049, p=0,000, p=0,003) (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların indeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alma ile fizik muayene bulguların incelenmesi

İndeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alma					p
		Almayanlar (n= 13) n(%)	Alanlar (n= 37) n(%)	Toplam (n=50) n(%)	
Ral	Yok	2 (15,4)	17 (45,9)	19 (38,0)	0,049*
	Var	11 (84,6)	20 (54,1)	31 (62,0)	
Ronküs	Yok	7 (53,8)	0 (0,0)	7 (14,0)	0,000*
	Var	6 (46,2)	37 (100,0)	43 (86,0)	
PTÖ	Yok	4 (30,8)	29 (78,4)	33 (66,0)	0,003*
	Var	9 (69,2)	8 (21,6)	17 (34,0)	
JVD	Yok	10 (76,9)	34 (91,9)	44 (88,0)	0,173
	Var	3 (23,1)	3 (8,1)	6 (12,0)	
HJR	Yok	12 (92,3)	36 (97,3)	48 (96,0)	0,456
	Var	1 (7,7)	1 (2,7)	2 (4,0)	

Hastalardan indeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alma durumları ile bronkodilatör (p=0,064), anti-HT (p=0,390), antibiyotik (p=0,547) ve NSAID (p=0,396) kullanma durumlarıyla aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Hastalardan analjezik kullanmama durumuna bakıldığında, indeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alanların almayanlardan daha yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alma durumları ile kullandıkları ilaçların incelenmesi

		İndeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alma			p
		Almayanlar (n= 13) n(%)	Alanlar (n= 37) n(%)	Toplam (n=50) n(%)	
Bronkodilatör	Yok	2 (15,4)	0 (0,0)	2 (4,0)	0,064
	Var	11 (84,6)	37 (100,0)	48 (96,0)	
AntiHT	Yok	4 (30,8)	15 (40,5)	19 (38,0)	0,390
	Var	9 (69,2)	22 (59,5)	31 (62,0)	
Antibiyotik	Yok	10 (76,9)	27 (73,0)	37 (74,0)	0,547
	Var	3 (23,1)	10 (27,0)	13 (26,0)	
NSAID	Yok	13 (100,0)	34 (91,9)	47 (94,0)	0,396
	Var	0 (0,0)	3 (8,1)	3 (6,0)	
Analjezik	Yok	9 (69,2)	35 (94,6)	44 (88,0)	0,033*
	Var	4 (30,8)	2 (5,4)	6 (12,0)	

Hastaların indeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alma durumları ile son 6 ayda acile başvuru sayıları (p=0,667), son 3 ayda oral ve inhaler steroid kullanma (p=0,247) ve başvurudan sonraki 1 ay içinde steroid kullanma (p=0,542) bulguları ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı tespit edildi (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların indeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alma durumları ile acil servise başvuru bulgularının incelenmesi

		İndeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alma			p
		Almayanlar (n= 13) Ort±ss (Min-Maks)	Alanlar (n= 37) Ort±ss (Min-Maks)	Toplam (n=50) Ort±ss (Min-Maks)	
Son 6 ayda acile başvuru sayısı		6,31±6,70 (0-20)	7,38±7,95 (0-30)	7,10±7,59 (0-30)	0,667
		Kullanmayanlar (n= 13) n(%)	Kullananlar (n= 37) n(%)	Toplam (n=50) n(%)	p
Son 3 ayda oral ve inhaler steroid kullanımı	Yok	7 (53,8)	14 (37,8)	21 (42,0)	
	Var	6 (46,2)	23 (62,2)	29 (58,0)	0,247
Başvurudan sonraki 1 ay içinde steroid kullanımı	Yok	5 (38,5)	13 (35,1)	18 (36,0)	0,542
	Var	8 (61,5)	24 (64,9)	32 (64,0)	

İndeks acil servis başvurusunda hastalardan acil serviste steroid tedavisi alanların yattıkları gün sayıları, almayanlardan daha düşük olmasına karşın aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,465).

Hastaların yatış durumları (p=0,582) ve 1 aylık ölüm (p=0,485) oranlarının, acil serviste steroid tedavisi alma açısından farklılık olmadığı tespit edildi (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların indeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alma durumları ile yatış ve mortalite bulgularının incelenmesi

İndeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alma					
		Almayanlar (n= 13) Ort±ss (Min- Maks)	Alanlar (n= 37) Ort±ss (Min- Maks)	Toplam (n=50) Ort±ss (Min- Maks)	p
Yattığı gün sayısı		11,6±5,22 (7-20)	9,68±5,22 (1-21)	10,04±5,17 (1-21)	0,465
		Almayanlar (n= 13) n(%)	Alanlar (n= 37) n(%)	Toplam (n=50) n(%)	
Yatış durumu	Yok	5 (38,5)	15 (40,5)	20 (40,0)	0,582
	Var	8 (61,5)	22 (59,5)	30 (60,0)	
1 aylık ölüm	Yok	11 (84,6)	29 (78,4)	40 (80,0)	0,485
	Var	2 (15,4)	8 (21,6)	10 (20,0)	

Hasta gruplarının laktat (p=0,551), PCT (p=0,769), CRP (p=0,201), ACTH (p=0,922), Kortizol (p=0,186), Glukoz (p=0,909), AST (p=0,227), ALT (p=0,297), Sodyum (p=0,082), Potasyum (p=0,121), Kreatinin (p=0,062), BUN (p=0,261), WBC (p=0,139), lenfosit yüzdesi (p=0,056), eozinofil yüzdesi (p=0,522), platelet*10³ (p=0,585), PO2 (p=0,250), SO2 (p=0,615), pH (p=0,869), PCO2 (p=0,421), BE (p=0,463) ve HCO3 (p=0,318) değerleri açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olmadığı tespit edildi.

İndeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alan grupta yer alan hastaların nötrofil yüzdesi (p=0,028), Hb (p=0,011) ve HCT (p=0,018) ortalamalarının, almayan grupta yer alan hastaların ortalamalarından daha yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların indeks başvuru acil serviste steroid tedavisi alma durumları ile laboratuvar bulgularının incelenmesi

	İndeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alma			P
	Almayanlar (n= 13) Ort±ss (Min-Maks)	Alanlar (n= 37) Ort±ss (Min-Maks)	Toplam (n=50) Ort±ss (Min-Maks)	
Laktat	2,57±1,09 (0,93-4,09)	2,90±1,91 (1-12,57)	2,82±1,73 (0,93-12,57)	0,551
PCT	0,26±0,66 (0,02-2,44)	0,22±0,41 (0,0-2,25)	0,23±0,48 (0,0-2,44)	0,769
CRP	21,58±19,58 (1,97-55,90)	43,87±60,49 (0,5-311,0)	38,07±53,66 (0,5-311)	0,201
ACTH	28,76±35,84 (4-132)	27,65±34,87 (4-171)	27,94±34,76 (4-171)	0,922
Kortizol	13,37±8,96 (2,83-30,8)	10,14±6,90 (0,85-21,0)	10,98±7,53 (0,85-30,8)	0,186
Glukoz	156,15±70,31 (65-281)	153,3±79,64 (80-432)	154,04±76,63 (65-432)	0,909
AST	36,85±28,65 (13-112)	28,24±18,96 (9-105)	30,48±21,90 (9-112)	0,227
ALT	17,38±8,10 (4-30)	20,89±10,94 (7-56)	19,98±10,32 (4-56)	0,297
Sodyum	135,38±6,29 (125-143)	137,78±3,19 (133-143)	137,1±4,27 (125-143)	0,082
Potasyum	4,10±0,68 (3,2-5,3)	4,38±0,50 (3,6-5,5)	4,31±0,56 (3,2-5,5)	0,121
Kreatinin	0,69±0,26 (0,32-1,08)	0,89±0,34 (0,43-2,26)	0,84±0,33 (0,32-2,26)	0,062
BUN	19,08±9,46 (8,72-44,3)	22,17±8,07 (8,14-44,57)	21,37±8,46 (8,14-44,57)	0,261
WBC*10 ³	14,71±14,91 (4,9-62,9)	14,38±10,93 (2,7-68,3)	14,38±10,93 (2,7-68,3)	0,933
Nötrofil yüzdesi	61,75±27,01 (6-86)	75,56±15,30 (28-92)	71,97±19,70 (6-92)	0,028*
Lenfosit yüzdesi	22,93±22,88 (1-91)	13,51±11,02 (1-45)	15,96±15,32 (1-91)	0,056
Eozinofil yüzdesi	0,95±1,36 (0-5)	0,69±1,22 (0-4)	0,76±1,25 (0-5)	0,522
Platelet*10 ³	266,07±153,38 (87-603)	244,54±109,0 (22-502)	250,14±120,75 (22-603)	0,585
Hb	11,63±1,59 (9-13,9)	13,41±2,22 (7,8-20,0)	12,95±2,20 (7,8-20,0)	0,011*
HCT	35,70±4,23 (28,1-42,1)	40,37±6,40 (23,1-60,0)	39,16±6,22 (23,1-60,0)	0,018*
PO2	40,06±16,34 (12-80)	48,20±23,19 (12-120)	46,08±21,76 (12-120)	0,250
SO2	65,29±24,05 (13,4-95,1)	69,01±22,37 (20-98,1)	68,04±22,63 (13,4-98,1)	0,615
pH	7,37±0,06 (7,22-7,47)	7,37±0,04 (7,29-7,49)	7,37±0,05 (7,22-7,49)	0,869
PCO2	51,95±13,36 (33-73,1)	48,77±11,70 (26-72)	49,60±12,10 (26-73,1)	0,421
BE	3,99±4,93 (-3,2-13,0)	2,89±4,49 (-7,0-11,2)	3,17±4,58 (-7,0-13,0)	0,463
HCO3	29,64±5,74 (22-39)	27,87±5,31 (16-37)	28,33±5,42 (16-39)	0,318

Tablo 16'nın devamı

		Almayanlar (n= 13) n(%)	Alanlar (n= 37) n(%)	Toplam (n=50) n(%)	p
ACTH	Düşük	4 (30,8)	9 (24,3)	13 (26,0)	0,623
	Normal	7 (53,8)	25 (67,6)	32 (64,0)	
	Yüksek	2 (15,4)	3 (8,1)	5 (10,0)	
Kortizol	Düşük	2 (23,1)	15 (40,5)	18 (36,0)	0,009*
	Normal	7 (53,8)	22 (59,5)	29 (58,0)	
	Yüksek	3 (23,1)	0 (0,0)	3 (6,0)	

4.2. Hastaların Son 3 Ayda Steroid Kullanma Durumlarına İlişkin Bulgular

İndeks acil servis başvurusunda steroid alma durumu ile son üç ayda steroid kullanma durumu değerlendirildiğinde, hastaların herhangi bir durumda steroid alma/almama durumlarının; nefes darlığı, bilinç bozukluğu, solunum durması, çarpıntı, pre/senkop, balgam, ateş ve göğüs ağrısı şikayet ve bulguları açısından aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yaratmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

Son 3 ayda steroid kullanmayan hastalara indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alanların öksürük şikayet oranı istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu ($p=0,015$). Öksürük şikayeti, son 3 ayda steroid kullananlarda da yüksek olmasına karşın, bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 17. Hastaların indeks başvuru da acil serviste steroid tedavisi alma ve son 3 ayda steroid kullanma durumları ile acil servise başvuru şikayetleri açısından incelenmesi

			İndeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi		p
			Almayanlar (n= 13) n(%)	Alanlar (n= 37) n(%)	
Son 3 ayda steroid	Nefes darlığı	Kullanmayanlar	Yok	0 (0,0)	1,000
			Var	7 (100,0)	
	Kullananlar	Yok	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
		Var	6 (100,0)	23 (100,0)	
	Bilinç bozukluğu	Kullanmayanlar	Yok	6 (85,7)	0,333
		Var	1 (14,3)	0 (0,0)	
	Kullananlar	Yok	6 (100,0)	23 (100,0)	1,000
		Var	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Solunum durması	Kullanmayanlar	Yok	7 (100,0)	0,667
		Var	0 (0,0)	1 (7,1)	
	Kullananlar	Yok	6 (100,0)	23 (100,0)	1,000
		Var	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Çarpıntı	Kullanmayanlar	Yok	6 (85,7)	0,333
		Var	1 (14,3)	0 (0,0)	
	Kullananlar	Yok	5 (83,3)	18 (78,3)	0,638
		Var	1 (16,7)	5 (21,7)	
	Pre/senkop	Kullanmayanlar	Yok	6 (85,7)	0,333
		Var	1 (14,3)	0 (0,0)	
	Kullananlar	Yok	6 (100)	21 (91,3)	0,623
		Var	0 (0,0)	2 (8,7)	
	Öksürük	Kullanmayanlar	Yok	7 (100)	0,015*
		Var	0 (0,0)	8 (57,1)	
	Kullananlar	Yok	1 (16,7)	10 (43,5)	0,237
		Var	5 (83,3)	13 (56,5)	
	Balgam	Kullanmayanlar	Yok	7 (100)	0,055
		Var	0 (0,0)	6 (42,9)	
	Kullananlar	Yok	5 (83,3)	10 (43,5)	0,099
		Var	1 (16,7)	13 (56,5)	
	Ateş	Kullanmayanlar	Yok	7 (100)	0,098
		Var	0 (0,0)	5 (35,7)	
	Kullananlar	Yok	5 (83,3)	17 (73,9)	0,545
		Var	1 (16,7)	6 (26,1)	
	Göğüs ağrısı	Kullanmayanlar	Yok	6 (85,7)	0,726
		Var	1 (14,3)	2 (14,3)	
	Kullananlar	Yok	5 (83,3)	19 (82,6)	0,731
		Var	1 (16,7)	4 (17,4)	

Hastaların indeks başvuru da acil serviste steroid tedavisi alma durumları ile son 3 ayda steroid kullanma durumları değerlendirildiğinde DM, KAH, HT, KrKC, SVO, BY, Akciğer kanseri ve diğer kanserlere sahip olmak açısından aralarında istatistiksel anlamlı ilişki gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 18).

Kalp yetmezliği, indeks başvuru da acil serviste steroid tedavisi alıp son 3 ayda da steroid kullananlarda istatistiksel açıdan anlamlı yüksek idi ($p=0,004$).

Tablo 18. Hastaların indeks başvuru acil serviste steroid tedavisi alma ve son 3 ayda steroid kullanma durumları ile ek hastalık varlığı açısından incelenmesi

			İndeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi		p
			Almayanlar (n= 13) n(%)	Alanlar (n= 37) n(%)	
Son 3 ayda steroid	DM	Kullanmayanlar	Yok	3 (42,9)	0,127
			Var	4 (57,1)	
		Kullanıcılar	Yok	5 (83,3)	0,545
			Var	1 (16,7)	
	KAH	Kullanmayanlar	Yok	2 (28,6)	0,221
			Var	5 (71,4)	
		Kullanıcılar	Yok	2 (33,3)	0,361
			Var	4 (66,7)	
	HT	Kullanmayanlar	Yok	2 (28,6)	0,221
			Var	5 (71,4)	
		Kullanıcılar	Yok	2 (33,3)	0,625
			Var	4 (66,7)	
	KY	Kullanmayanlar	Yok	3 (42,9)	0,319
			Var	4 (57,1)	
		Kullanıcılar	Yok	0 (0,0)	0,004*
			Var	6 (100)	
	KrKC	Kullanmayanlar	Yok	7 (100)	0,667
			Var	0 (0,0)	
		Kullanıcılar	Yok	6 (100)	0,793
			Var	0 (0,0)	
	SVO	Kullanmayanlar	Yok	7 (100)	1,000
			Var	0 (0,0)	
		Kullanıcılar	Yok	6 (100)	0,373
			Var	0 (0,0)	
	BY	Kullanmayanlar	Yok	7 (100)	1,000
			Var	0 (0,0)	
		Kullanıcılar	Yok	6 (100)	0,623
			Var	0 (0,0)	
	Akciğer kanser	Kullanmayanlar	Yok	7 (100)	0,433
			Var	0 (0,0)	
		Kullanıcılar	Yok	6 (100,0)	0,793
			Var	0 (0,0)	
	Diğer kanserler	Kullanmayanlar	Yok	5 (71,4)	0,247
			Var	2 (28,6)	
		Kullanıcılar	Yok	6 (100)	0,793
			Var	0 (0,0)	

Hastaların indeks başvuru acil serviste steroid tedavisi alma ve son 3 ayda steroid kullanma durumlarına göre JVD ve HJR bulguları açısından istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 19). Ral oranı indeks başvuru acil serviste steroid tedavisi alanlarda, son 3 ayda steroid kullanmayanlardan yüksek olmasına karşın aralarındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmazken, son 3 ayda steroid kullananların ral oranı indeks başvuru acil serviste steroid tedavisi alanlarda

istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu ($p=0,039$). Ronküs varlığı, indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alanlarda, son 3 ayda steroid kullanansalar da ($p=0,001$) kullanmasalar da ($p=0,026$) istatistiksel açıdan anlamlı yüksek sayıda idi. PTÖ bulgusu indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alanlarda, son 3 ayda steroid kullanmayan hastalarda daha yüksek olmasına karşın aralarındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmazken, son 3 ayda steroid kullananlarda istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,00$) (Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alma ve son 3 ayda steroid kullanma durumlarının fizik muayene açısından incelenmesi

			İndeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi		p
			Almayanlar (n= 13) n(%)	Alanlar (n= 37) n(%)	
Son 3 ayda steroid	Ral	Kullanmayanlar	Yok	2 (28,6)	0,443
			Var	5 (71,4)	
		Kullananlar	Yok	0 (0,0)	0,039*
			Var	6 (100)	
	Ronküs	Kullanmayanlar	Yok	3 (42,9)	0,026*
			Var	4 (57,1)	
		Kullananlar	Yok	4 (66,7)	0,001*
			Var	2 (33,3)	
	PTÖ	Kullanmayanlar	Yok	4 (57,1)	0,557
			Var	3 (42,9)	
		Kullananlar	Yok	0 (0,0)	0,000*
			Var	6 (100)	
	JVD	Kullanmayanlar	Yok	6 (85,7)	0,567
			Var	1 (14,3)	
		Kullananlar	Yok	4 (66,7)	0,180
			Var	2 (33,3)	
	HJR	Kullanmayanlar	Yok	7 (100,0)	0,667
			Var	0 (0,0)	
		Kullananlar	Yok	5 (83,3)	0,207
			Var	1 (16,7)	

Hastaların indeks başvuruda steroid tedavisi alma durumları ile son 3 ayda steroid kullanma durumlarının, bronkodilatör, anti HT, antibiyotik ve NSAID kullanma bulgularına istatistiksel açıdan anlamlı etkisi bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların indeks başvuru acil serviste steroid tedavisi alma ve son 3 ayda steroid kullanma durumlarının kullandıkları ilaçlar açısından incelenmesi

			İndeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi		p
			Almayanlar (n= 13) n(%)	Alanlar (n= 37) n(%)	
Son 3 ayda steroid	Bronkodilatör	Kullanmayanlar	Yok	2 (28,6)	0 (0,0)
			Var	5 (71,4)	14 (100)
	Kullanmayanlar	Yok	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
		Var	6 (100)	23 (100)	
	antiHT	Kullanmayanlar	Yok	1 (14,3)	7 (50,0)
			Var	6 (85,7)	7 (50,0)
	Kullanmayanlar	Yok	3 (50,0)	8 (34,8)	0,408
		Var	3 (50,0)	15 (65,2)	
	Antibiyotik	Kullanmayanlar	Yok	7 (100)	11 (78,6)
			Var	0 (0,0)	3 (21,4)
	Kullanmayanlar	Yok	3 (50,0)	16 (69,6)	0,331
		Var	3 (50,0)	7 (30,4)	
Son 3 ayda steroid	NSAID	Kullanmayanlar	Yok	7 (100)	12 (85,7)
			Var	0 (0,0)	2 (14,3)
	Kullanmayanlar	Yok	6 (100)	22 (95,7)	0,793
		Var	0 (0,0)	1 (4,3)	
	Analjezik	Kullanmayanlar	Yok	5 (71,4)	13 (92,9)
			Var	2 (28,6)	1 (7,1)
	Kullanmayanlar	Yok	4 (66,7)	22 (95,7)	0,100
		Var	2 (33,3)	1 (4,3)	

Hastaların indeks başvuru steroid tedavisi alma durumları ile son 3 ayda steroid kullanma durumlarının bir aylık ölüm, yatış, son altı ayda acil başvuru sayısı ve yattığı gün sayısı bulgularına istatistiksel açıdan anlamlı etkisi bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 21).

Tablo 21. Hastaların indeks başvuru acil serviste steroid tedavisi alma ve son 3 ayda steroid kullanma durumlarının acil servise başvuru, yatış ve ölüm açısından incelenmesi

			İndeks başvuruda acil serviste steroid		p
			Almayanlar (n= 13) n(%)	Alanlar (n= 37) n(%)	
Son 3 ayda steroid	1 aylık ölüm	Kullanmayanlar	Yok	6(85,7)	11(78,6)
			Var	1(14,3)	3(21,4)
	Kullanmayanlar	Yok	5(83,3)	18(78,3)	0,638
		Var	1(16,7)	5(21,7)	
	Yatış	Kullanmayanlar	Yok	4(57,1)	7(50,0)
			Var	3(42,9)	7(50,0)
	Kullanmayanlar	Yok	1(16,7)	8(34,8)	0,375
		Var	5(83,3)	15(65,2)	
	Son 6 ayda acil başvuru sayısı	Kullanmayanlar	4,86±6,98	5,57±8,15	0,845
		Kullanmayanlar	8,0±6,54	8,48±7,80	0,892
	Yattığı gün sayısı	Kullanmayanlar	20,0±0,0	10,71±7,22	0,275
		Kullanmayanlar	9,50±2,64	9,2±4,21	0,895

Hastaların indeks başvuru steroid tedavisi alma durumları ile son 3 ayda steroid kullanma durumlarının; laktat, PCT, CRP, ACTH, glukoz, AST, ALT, sodyum, potasyum, kreatinin, BUN, WBC*10, nötrofil yüzdesi, eozinofil yüzdesi, platelet*10³, pO₂, sO₂, pH, pCO₂, BE ve HCO₃ değerlerine istatistiksel açıdan anlamlı etkisi bulunmadı (p>0,05) (Tablo 22). İndeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi almamış hastalardan, son 3 ayda steroid kullananların lenfosit yüzdelerinin ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0,041). İndeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi almış hastaların hemoglobin ve hematokrit değer ortalamaları incelendiğinde, son 3 ayda steroid kullanmayanlara göre, kullananlarda istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü (Hb için p=0,010 ve HCT için p=0,004) (Tablo 22).

İndeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi almış olanların kortizol seviyelerine bakıldığında, son üç ayda steroid kullanmayanların kortizol seviyelerinin kullananlardan istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunurken (p=0,013), son üç ayda steroid kullananların da kortizol değerlerinin daha düşük olduğu ancak bunun istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulundu (p>0,05) (Tablo 22).

Tablo 22. Hastaların indeks başvuru acil serviste steroid tedavisi alma ve son 3 ayda steroid kullanma durumlarının laboratuvar değerleri açısından incelenmesi

İndeks başvuru da acil serviste steroid tedavisi					p
		Almayanlar (n= 13)	Alanlar (n= 37)		
Son 3 ayda steroid	Laktat	Kullanmayanlar	2,25±0,72	3,23±2,91	0,394
		Kullananlar	2,94±1,39	2,70±0,93	0,622
	PCT	Kullanmayanlar	0,39±0,90	0,22±0,35	0,546
		Kullananlar	0,11±0,14	0,21±0,44	0,601
	CRP	Kullanmayanlar	20,93±21,22	41,67±81,85	0,522
		Kullananlar	22,34±19,46	45,21±44,98	0,239
	ACTH	Kullanmayanlar	27,08±21,71	24,49±19,86	0,788
		Kullananlar	30,72±50,09	29,58±41,80	0,955
	Kortizol	Kullanmayanlar	18,77±8,65	9,34±6,80	0,013*
		Kullananlar	12,48±8,56	7,06±3,77	0,248
	Glukoz	Kullanmayanlar	173,71±71,3	151,21±59,5	0,454
		Kullananlar	135,67±69,5	154,57±90,9	0,641
	AST	Kullanmayanlar	45,14±36,4	37,64±24,7	0,582
		Kullananlar	27,17±13,07	22,5±11,6	0,402
	ALT	Kullanmayanlar	17,14±8,76	23,79±11,3	0,192
		Kullananlar	17,67±8,09	19,13±10,54	0,755
	Sodyum	Kullanmayanlar	136,0±6,83	137,29±3,6	0,574
		Kullananlar	134,67±6,15	138,09±2,95	0,057
Potasyum	Kullanmayanlar	4,12±0,66	4,39±0,49	0,305	
	Kullananlar	4,08±0,75	4,38±0,51	0,264	
Kreatinin	Kullanmayanlar	0,71±0,27	0,86±0,33	0,310	
	Kullananlar	0,66±0,27	0,91±0,36	0,135	

Son 3 ayda steroid	BUN	Kullanmayanlar	16,63±5,52	21,48±7,18	0,134
		Kullananlar	21,95±12,65	22,59±8,69	0,883
	Wbc*10	Kullanmayanlar	10867,29±3876,9	16750±16497,2	0,369
		Kullananlar	192000±21697	12947,8±5389,4	0,206
	Nötrofil yüzdesi	Kullanmayanlar	60,91±26,47	77,05±12,29	0,068
		Kullananlar	62,72±30,14	74,65±17,07	0,207
	Lenfosit yüzdesi	Kullanmayanlar	31,57±28,10	13,56±9,70	0,041*
		Kullananlar	12,85±9,05	13,47±11,96	0,907
	Eozinofil yüzdesi	Kullanmayanlar	0,63±0,65	0,72±1,30	0,862
		Kullananlar	1,33±1,90	0,67±1,20	0,300
	Platelet*10 ³	Kullanmayanlar	259428,5±166125	242285,7±126729	0,795
		Kullananlar	273833±152358	245913±99738,7	0,589
	Hb	Kullanmayanlar	12,17±1,57	13,65±2,79	0,211
		Kullananlar	11,01±1,5	13,27±1,84	0,010*
	HCT	Kullanmayanlar	37,58±3,76	40,91±8,7	0,352
		Kullananlar	33,5±3,92	40,0±4,64	0,004*
	pO2	Kullanmayanlar	31,2±11,7	44,8±21,36	0,136
		Kullananlar	50,4±15,3	50,2±24,4	0,989
	sO2	Kullanmayanlar	52,1±24,7	68,06±22,9	0,160
		Kullananlar	7,35±0,07	7,36±0,04	0,257
	pH	Kullanmayanlar	7,36±0,05	7,39±0,04	0,738
		Kullananlar	7,39±0,04	7,37±0,05	0,418
	pCO2	Kullanmayanlar	52,07±13,25	48,5±12,7	0,557
		Kullananlar	51,81±14,7	48,9±11,33	0,608
	BE	Kullanmayanlar	2,45±4,26	1,9±4,55	0,798
		Kullananlar	5,78±5,42	3,48±4,45	0,290
	HCO3	Kullanmayanlar	28,3±5,01	26,89±5,7	0,587
		Kullananlar	31,2±6,6	28,4±5,1	0,281

5. TARTIŞMA

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tüm dünyada, özellikle de gelişmekte olan ülkelerde giderek artan önemli bir küresel sağlık sorunudur.¹²⁰ Mortalite ve morbiditesi yüksek olan KOAH, uzun süreli ve sık hastane yatışlarına da sebep olabilmektedir.^{120,121} Ayrıca literatürde KOAH'lı hastaların akut alevlenme durumunda sıklıkla acil servise başvurdıkları bildirilmektedir.^{122,123}

Çalışmamızda KOAH hastalarının nefes darlığı şikayeti ile acil servise başvuruları enfeksiyon varlığı ve steroid kullanma durumları doğrultusunda incelendi. Hacıevliyagil ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların yaş ortalamasını 61,9 yıl olarak belirlemişlerdir.¹²¹ Varol ve ark. yaptığı çalışmada çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 65,3 olarak belirtmişlerdir.¹²⁴ Ulubay'ın çalışmasında yer alan hasta grubunun yaşlarının ise 45 yaş üzeri olduğu gözlenmiştir.¹²⁵ Acil servisimize başvuran hastaların yaş ortalamaları 66,72 yıl iken kadınların yaş ortalamaları erkeklerden yüksek bulundu.

KOAH'ın ülkemizdeki görülme sıklığı 40 yaş üstü yetişkinlerde % 15 ile 20 arasındadır. Yıldırım ve ark. yaptıkları bir çalışmada çalışmaya katılan 99 hastanın 77'sinin (% 77,8) erkek olduğunu vurgulamışlardır.¹²³ Emre ve ark. yaptıkları bir çalışmada, hastaların % 91,3'ünün erkek olduğunu belirtmiştir.¹²⁶ Bizim çalışmamızda da erkek hastaların oranı, kadın hasta sayısından yaklaşık 4 kat fazla olarak saptandı. Tanrıverdi tarafından yapılan bir çalışmada ise KOAH akut alevlenme nedeni ile yatarak tedavi alanlarda cinsiyet açısından farklılık bulunmadığını bildirmiştir.¹²⁷ Tanrıverdi elde ettiği bu sonucu her ne kadar erkek cinsiyetin KOAH hasta grubunun çoğunluğunu oluştursa da sigara kullanımının kadınlar lehine artmasından dolayı kadınların ilerleyen yıllarda erkeklerin oranlarını yakalayabileceği kanısında olduğu görüşünü bildirmektedir.

KOAH'lı hastalarda nefes darlığı, ilk ve en sık görülen, şiddeti giderek artan bir semptomdur.^{122,128} Hastaların genel durumunu etkileyen nefes darlığı, erken mortaliteye sebep olmaktadır.^{129,130} Yapılan bir çalışmada da KOAH hastalarının esas semptomu dispnedir ve ne kadar patolojik semptom olarak kabul edilmese de öksürük en sık görülen semptomlardan birisi olduğu bildirilmiştir.¹³¹ Öksürük ve balgam, KOAH tanılı hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte ve medikal tedavilerde artışa, hastaneye yatışlara ve erken ölümlere sebep olmaktadır.¹³² Bizim çalışmamızda nefes

darlığı dahil edilme kriteri idi. Hastaların % 52,0'sinde öksürük, % 40,0'ında balgam gözlenmesine karşın, hastaların diğer şikayet sıklıkları birbirlerine yakın olarak bulundu. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde hasta grubumuzda varolan semptomlar sıklıkları literatür ile uyumlu bulundu. Ayrıca çalışmamızda indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alan hastalarda balgam görülme sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu. Bilinç bozukluğu, solunum durması, çarpıntı, pre/senkop, öksürük, ateş ve göğüs ağrısı bulguları indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alan ve almayanlarda benzerlik gösterdiği tespit edildi. Acil serviste yapılan başka bir çalışmada, KOAH hastalarında nefes darlığı, öksürük, balgam oranlarının taburcu ve yatışı uygun görülen hastalarda benzer olduğu bildirilmiştir.¹³³ Bizim çalışmamızda ise son 3 ayda steroid kullanmayanların öksürük oranının, indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alan hastalarda yüksek olduğu gözlemlendi.

Hastanede yatışı sırasında ölen KOAH hastalarında yapılan bir çalışmada KOAH'a en sık kardiyovasküler hastalıklar ve DM'nin eşlik ettiği bildirilmiştir.^{134,135} Yıldırım ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların 80'inde (% 80,8) en az bir komordite saptanmıştır.¹²³ Chen ve ark. yaptığı çalışmada kor pulmonale, solunum yetmezliği ve hipertansiyon varlığı olanlarda daha sık rastlanıldığı saptanmıştır.¹³⁶ Bizim çalışmamızda literatür ile benzer olarak hastaların % 62,0'sinde HT, % 52,0'sinde KAH ve % 44'ünde KY varlığı saptandı. Çalışmamızda ek hastalık görülme sıklığının yüksek bulunmasını hasta grubumuzun yaşlı olmasından ve bunun ek hastalık varlığını arttırmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alan hastalarda KY'nin istatistiksel anlamlı şekilde daha sık olduğu gözlemlendi. DM, KAH, HT, KırKC, SVO, BY, akciğer kanseri ve diğer kanserlerin (prostat, meme ve kolon) sıklıklarının indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alan ve almayan hastalarda benzerlik gösterdiği tespit edildi. Yapılan çalışmalarda glukokortikoid kullanımının kalp yetmezliği yönetimi için hem pediatrik hem de yetişkinlere yönelik kılavuz ilkelerin dışında kaldığı bildirilmektedir.^{137,138} Bizim çalışmamızda da son 3 ayda steroid kullanan hastalarda KY oranının, indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alan hastalarda istatistiksel açıdan yüksek olduğu saptandı.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında, hastaların klinikleri ile hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti arasındaki ilişkinin zayıf olduğu, klinik olarak çok kötü görünen hastaların, fizik muayene ve vital parameterlerin normal olabileceği

söylenmektedir.¹³⁹ Deveci ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada KOAH hastalarının bazal solunum sayılarının arttığını saptamıştır.¹⁴⁰ Literatüre göre KOAH hastalarının tedavi öncesi arteriyel kan gazı parametrelerine göre hipoksi ve saturasyonlarında düşüklük olduğu bildirilmiştir.¹⁴¹ Başka bir çalışmanın sonuçlarında ise KOAH hastaları atak ile başvurduğu andaki arteriyel kan gazı parametre sonuçlarına göre hipoksi, oksijen saturasyonda düşüklük ve hiperkarbi olduğu bildirilmiştir.¹⁴² İkibinonbeş yılında yapılmış bir çalışmanın sonuçlarına göre KOAH atak ile başvuran hastalarda PaO₂'nin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandığı (hipoksik olduğu) bildirilmiştir.¹⁴³ Bizim çalışmamızda hastaların sistolik kan basıncı değeri 21 (% 42) hastada, diyastolik kan basıncı 6 (% 12) hastada yüksek, 5 (% 10) hastada düşük gözlenirken, ortalama arteriyel kan basıncı ise 13 (% 26) hastada yüksek saptandı. Acil servisimize başvuran hastaların yaklaşık yarısında taşikardi gözlenirken, tamamına yakınının solunum sayıları yüksek bulundu. Literatürde KOAH hastalarında steroid kullananların solunum sayıları ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bizim çalışmamızda ise steroid kullananlarda solunum sayısı, steroid kullanmayanların oranlarından istatistiksel anlamda yüksek bulundu. Hastaların 27'sinin (% 54,0) saturasyon değeri ise 90 ve üzeri olduğu ve bulguların literatür ile uyumluluk gösterdiği saptandı.

Başka bir çalışmada inhale madde bağımlılığı olanların solunum sistemi muayenelerinde patolojik akciğer seslerinden olan ral ve ronküs ile PTÖ bulgularının saptandığı bildirilmiştir.¹⁴⁴ KOAH hastaları üzerinde yapılan çalışmada da ral ve ronküs bulguları yüksek olduğu bildirilmiştir.¹⁴⁵ Bizim çalışmamızda da hastalarda ral, ronküs ve PTÖ bulgularının daha sık gözlemlendiği bulundu, ancak hastalarımızın hiçbirinde madde bağımlılığı yoktu. Ronküslerin, maddelerin inhalasyonuna bağlı gelişen bronkospazmın klinik yansıması olduğu düşünülebilir, bu bağlamda literatüründe bu görüşümüzü desteklediği düşünülmektedir. Hastalardan indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alan hastalarda ral, ronküs ve PTÖ bulguları, indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi almayan hastaların oranlarından istatistiksel anlamda daha yüksek bulundu. Bu bulgu belirgin ronküsü olan hastaların, değerlendiren doktor tarafından steroid ihtiyacı olduğunu düşündürdüğü şeklinde yorumlanabilir. Acilde indeks başvuruda steroid almayan 13 hastanın 6'sı son üç ayda steroid kullanmıştı ve 6 hastada ral varlığı istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Elde edilen bu bulgunun,

yetmezlik, yüklenme ve enfeksiyona bağlı sebeplerden kaynaklanabileceği düşünüldü. Acil serviste yapılan başka bir çalışmada hastaların fizik muayene bulgularında ronküs ve ral varlığı, hastaneye yatışı uygun görülenlerde daha yüksek bulunmuştur.¹³³ Kanser hastaları üzerine yapılan bir çalışmada sistem muayenelerinde hastalarda ral, ronküs ve pretibial ödem oranı yüksek bulunmuştur.¹⁴⁶ Bizim çalışmamızda son 3 ayda steroid kullananlarda ronküs bulgusu düşük, streoid kullanmayanlarda ise ronküs bulgusu yüksek bulunurken, indeks başvuru acil serviste steroid tedavisi alanların tamamında ronküs bulgusuna rastlanıldı. PTÖ bulguları ise son 3 ayda streoid alanların tamamında gözlenirken, indeks başvuru acil serviste steroid tedavisi alanlarda düşük bulundu.

Hastalar dispne, öksürük ve balgam semptomlarını azaltmak amacıyla spirometre ve bronkodilatör ilaçlar kullanmaktadır.¹⁴⁷ Bizim çalışmamızda da hastaların % 96,0'sının düzenli bronkodilatör kullanıldığı belirlendi. Ayrıca indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi almayanlarda analjezik kullanma oranlarının, indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alan hastalara göre daha yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Buda analjezik kullanımının steroid uygulanmasını azaltabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Sullivan ve ark. acil servise başvurup buradan hastaneye yatırılan KOAH hastalarının % 72,8 oranında olduğunu bildirmişlerdir.¹⁴⁸ Ely ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, 44 KOAH'lı hasta ile KOAH dışı nedenlerle yatan 256 hastayı karşılaştırılmış ve KOAH'lı grupta olanların, diğer gruba göre hastane yatış süresinin daha uzun ve anlamlı derecede yüksek olduğu belirtmiştir.¹⁴⁹ Acil serviste yapılan bir çalışmada da KOAH atak ile başvuran hastaların % 62,8'inin acil servisten taburcu edildikleri, % 34,4'ünün yatışının uygun görüldüğü, % 0,7'sinin ise acil serviste eksitus olduğu bildirilmiştir.¹⁵⁰ Kurt'un çalışmasında KOAH nedeni ile hastaneye yatırılan hastaların % 19,3'ünün acil servis başvurusundan 3 ay sonra öldüğü; diğer bir deyişle hastaneye yatırılan her 5 hastadan birinin 3 ay içinde öldüğünü bildirmiştir.¹⁵¹ Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumluluk göstererek hastalarımızın % 60,0'ının yatışının uygun görüldüğü saptandı. Acilde eksitus olan hastamız olmadı ancak hastalarımızın % 20'si ilk bir ayda öldü.

Yapılan bir çalışmada oral steroidlerin şiddetli alevlenmelerde hastanede kalış süresini kısalttığı gösterilmiştir.⁹ Benzer şekilde antibiyotikler de bronşit alevlenmelerinin şiddetini azaltmaktadır.¹⁵² Bizim çalışmamızda yatışı uygun görülen

hastalardan indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alanların ortalama 9,68 gün yattıkları gözlenirken bu oranın, indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi almayanlardan daha düşük olduğu bulundu. Elde edilen bulgular çalışmamızda steroidin KOAH atak sayısını azaltması beklenirken son 3 ayda steroid kullanan hastaların acil servise başvuru oranı yüksek bulundu. Hastalardan indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alanların son 6 ayda acil servise başvuru sayılarının, son 3 ayda oral ve inhaler steroid kullanma durumları ile başvurudan sonraki 1 ay içinde steroid kullanma durumlarının, indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi almayanların oranlarından daha yüksek olduğu tespit edilip, buna karşın aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmamasının hasta örneklem sayımızın azlığından kaynaklandığını düşündürmektedir.

Yapılan bir çalışmada KOAH akut ataklarında CRP'nin yükseldiği ve 14 gün ve 6 ay sonraki mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁵³ Sin ve arkadaşlarının 6629 olguyla yaptıkları çalışmada KOAH'lı hastaların lökosit, CRP, trombosit ve fibrinojen düzeyleri hava yolu kısıtlılığı olmayan sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanmıştır.¹⁵⁴ Thomsen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada KOAH hastalarında CRP, fibrinojen ve lökosit sayısının arttığı ve bu hastalarda atak riskinde de yükseldiği belirtilmiştir.¹⁵⁵ Başka bir çalışma sonuçlarına göre KOAH atak ile başvuran hastalarda CRP'nin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandığı bildirilmiştir.¹⁵⁶ Diğer çalışmalarda da KOAH atak ile başvuran hastaların bazı laboratuvar değerlerinin (CRP, WBC, sedimentasyon, nötrofil/lenfosit oranı) stabil KOAH ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.¹⁵⁷ Nötrofil, CRP ve WBC'nin, KOAH atak ile başvuran hastalarda yükseldiği belirtilmiştir.¹⁵⁸ Bizim çalışmamızda ise indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alanlarda nötrofil yüzdesi, Hb ve HCT değerleri, indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi almayan hastalara göre daha yüksek bulundu. KOAH hastaları üzerine yapılan bir çalışmada hastaların Hb ve HCT oranları benzer bulunmuştur.¹⁴⁵ Bizim çalışmamızda ise Hb ve HCT oranları ise son 3 ayda steroid kullananlarda, indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alanlarda istatistiksel açıdan anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi. İndeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alan hastalarda laktat, CRP, ALT, kreatinin, BUN, platelet, PO₂ ve SO₂ bulgularının, indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi almayanların ortalamalarından daha yüksek olmasına karşın,

aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılığın bulunamamasının, çalışmamızda yer alan hasta sayısının azlığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Son 3 ayda steroid kullanmayanların kortizol ve lenfosit yüzde oranı, indeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi almayanlarda daha yüksek bulundu.

Kortizolün ACTH salgılanmasını negatif geribildirim ile etkilediği bilinmektedir.¹⁵⁹ Ayrıca yapılan bir çalışmada serum kortizol düzeyinin artması veya azalması ACTH'nin aksi yönde artmasına veya azalmasına yol açmaktadır.¹⁶⁰ Dışarıdan glukokortikoid alımı ACTH salgılanmasını baskılar iken, adrenalektomi operasyonu geçirmiş bireylerde ACTH seviyesinin arttığı gözlenmiştir.¹⁵⁹ KOAH'lı hastaların atak sırasında alması önerilen steroid dozu 5-7 gün süreyle 40 mg/gün olmasına karşın çalışmamızda yer alan hastaların sık acil başvurusu, sık İV/oral/inhaler steroide maruz kalma durumunun GOLD kılavuzunda önerilenden yüksek dozlara sebep olduğunu gözlemlediğimizden, steroid kullananlarda ACTH ve kortizolu düşük beklemekteyiz. Bizim çalışmamızda hastalardan indeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alanların kortizol seviyelerinin düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı. Çalışmamızda elde edilen bu bulgu indeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alan hastaların, kortizol seviyelerinin düşük olması önceden baskılanmaya bağlı olduğunu düşündürebilir. Kortizolu düşük olan hastaların, klinik olarak daha kötü olup, acilde steroid verilmesi gerektiği şeklinde düşünülerek yönetilmesi sözkonusu olabilir. Ayrıca çalışmamızda son üç ayda steroid kullanan hastaların kortizol değerlerinin daha düşük olduğu gözlenmesine karşın bu oran istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Hastaların ACTH değerleri de steroid kullanan hastalarda düşük bulunmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı farklılığın bulunamaması çalışmamızda yer alan hasta örneklem sayısından kaynaklandığı düşünüldü. Çalışmamızda tek ACTH örnekleme alınması, hastanemiz laboratuvar imkanları nedeni ile araştırma protokolümüzde ACTH ölçümünün sabah 08:00 ile 14:00 saatleri arasında yapılması, ACTH diüurnal ritm ile salındığından elde edilen verilerin hipotezimizi destekler şekilde yorumlanmasını da zorlaştırmaktadır.

KOAH hastalarında PCT ile diğer infeksiyon belirteçlerinin karşılaştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Stolz ve arkadaşlarının KOAH tanısı olan hastalarda yaptıkları çalışmada PCT düzeyinin yüksek CRP ve lökosit sayısı ile birlikte ilişkili olduğu saptanmıştır.⁹⁰ Bizim çalışmamızda ise acilde steroid alanların PCT ortalamaları,

indeks başvuru da acil serviste steroid tedavisi almayanların ortalamasından düşük olmasına karşın aralarındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı bulunmaması, hasta örneklem sayımızın azlığından kaynaklandığı düşünüldü.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı nefes darlığı şikayeti ile acil servisimize başvuran KOAH olgularımızın sayısının azlığıdır. Bu istatistiksel verilerimizin bazılarında sınırlı anlamlılık bulmamıza neden olmuş olabilir. ACTH diüurnal ritme göre salındığı için sabah saat 06:00'da, kortizol sabah saat 08:00'de örneklendirilmesi gerekmektedir. Ancak bizim çalışmamızda hastanemiz laboratuvar imkanları nedeni ile araştırma protokolümüzde ACTH ve kortizol ölçümlerinin sabah 08:00 ile 14:00 saatleri arasında yapıldığından ACTH ve kortizol düzeyleri istenilen doğrultuda düşük saptanmamış olabilir. Hastaların diğer hastane başvuruları ve her başvuruda aldıkları steroid miktarlarına tam olarak ulaşamadığından, anamnez güvenilirliğinin az olması kümülatif steroid kullanım miktarlarını bilememekteyiz. Örneğin son 3 ayda acil servise başvuru sayılarının ve aldıkları steroid miktarlarının bilinmesi, hastaların steroide ne kadar maruz kaldıklarını da bilmemizi sağlayabilirdi.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza 50 hasta alındı.
2. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 66,72 yıl idi. Erkeklerin yaş ortalaması 65,83 iken kadınların yaş ortalaması 70,78 idi.
3. Hastaların tamamında nefes darlığı şikayeti gözlenirken, 26'sında (% 52) öksürük, 20'sinde (% 40) ise balgam şikayeti olduğu tespit edildi. Bilinç bozukluğu ve solunum durması ise birer hastada gözlemlendi.
4. Acil servise başvuran KOAH tanılı hastaların 31 (% 62,0)'inde HT, 26 (% 52,0)'sında ise KAH en sık görülen ek hastalık iken, Kr KC (% 4,0) ve BY (% 4,0) ek hastalıkları ikişer hastada olduğu belirlendi.
5. Hastaların ateşleri ortalama 36,74 °C olup, en düşük ateş 35,5 °C en yüksek ateş 39,6 °C idi.
6. Hastalardan 21'inde (% 42,0) sistolik kan basıncı yüksekti.
7. İndeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alan hastalarda KY ek hastalığı oranı, almayanların oranından istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu.
8. İndeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alan hastalarda balgam şikayeti görülme sıklığı, steroid almayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
9. Hastalardan analjezik kullanma durumu, indeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alanlarda daha az olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu.
10. Hastalardan acil serviste steroid tedavisi alanların solunum sayıları, almayanlarınkinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti.
11. İndeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alan grupta yer alan hastaların nötrofil yüzdesi, Hb ve HCT ortalamalarının, almayan grupta yer alan hastaların ortalamalarından daha yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu.
12. Kalp yetmezliği, indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alıp son 3 ayda da steroid kullananlarda istatistiksel açıdan anlamlı yüksek idi.
13. Ral oranı indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alanlarda, son 3 ayda steroid kullanmayanlardan yüksek olmasına karşın aralarındaki farklılık

istatistiksel açıdan anlamlı bulunmazken, son 3 ayda steroid kullananların ral oranı indeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alanlarda istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu.

14. Ronküs varlığı, indeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alanlarda, son 3 ayda steroid kullananlar da kullanmasalar da istatistiksel açıdan anlamlı yüksek sayıda idi.
15. PTÖ bulgusu indeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alanlarda, son 3 ayda steroid kullanmayan hastalarda daha yüksek olmasına karşın aralarındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmazken, son 3 ayda steroid kullananlarda istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu.
16. İndeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi almamış hastalardan, son 3 ayda steroid kullananların lenfosit yüzdelerinin ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. İndeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi almış hastaların hemoglobin ve hematokrit değer ortalamaları incelendiğinde, son 3 ayda steroid kullanmayanlara göre, kullananlarda istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü.
17. İndeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi almış olanların kortizol seviyelerine bakıldığında, son üç ayda steroid kullanmayanların kortizol seviyelerinin kullananlardan istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunurken, son üç ayda steroid kullananların da kortizol değerlerinin daha düşük olduğu ancak bunun istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulundu.
18. İndeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alan ve almayan hastalar incelendiğinde laktat, PCT, CR, ACTH, Kortizol, glukoz, AST, ALT, Sodyum, Potasyum, Kreatinin, BUN, WBC, lenfosit yüzdesi, eozinofil yüzdesi, platelet*10³, PO₂, SO₂, pH, PCO₂, BE ve HCO₃ değerleri açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olmadığı tespit edildi.
19. İndeks başvurusunda acil serviste steroid tedavisi alan grupta yer alan hastaların nötrofil yüzdesi, Hb ve HCT ortalamalarının, almayan grupta yer alan hastaların ortalamalarından daha yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu.

20. İndeks acil servis başvurusunda hastalardan acil serviste steroid tedavisi alanların yattıkları gün sayıları, almayanlardan daha düşük olmasına karşın aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı.
21. Hastaların yatış durumları ve 1 aylık ölüm oranlarının, acil serviste steroid tedavisi alma açısından farklılık olmadığı tespit edildi.
22. Son 3 ayda steroid kullanmayan hastalara indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alanların öksürük şikayet oranı istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu.
23. Öksürük şikayeti, son 3 ayda steroid kullananlarda yüksek olmasına karşın, bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.
24. Kalp yetmezliği, indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alıp son 3 ayda da steroid kullananlarda istatistiksel açıdan anlamlı yüksek idi.
25. Ral oranı indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alanlarda, son 3 ayda steroid kullanmayanlardan yüksek olmasına karşın aralarındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmazken, son 3 ayda steroid kullananların ral oranı indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alanlarda istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu.
26. Ronküs varlığı, indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alanlarda, son 3 ayda steroid kullananlar da kullanmasalar da istatistiksel açıdan anlamlı yüksek sayıda idi.
27. PTÖ bulgusu indeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi alanlarda, son 3 ayda steroid kullanmayan hastalarda daha yüksek olmasına karşın aralarındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmazken, son 3 ayda steroid kullananlarda istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu.
28. İndeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi almamış hastalardan, son 3 ayda steroid kullananların lenfosit yüzdelерinin ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.
29. İndeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi almış hastaların hemoglobin ve hematokrit değeri ortalamaları incelendiğinde, son 3 ayda steroid kullanmayanlara göre, kullananlarda istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü.

30. Hastaların indeks başvuru steroid tedavisi alma durumları ile son 3 ayda steroid kullanma durumlarının; laktat, PCT, CRP, ACTH, glukoz, AST, ALT, sodyum, potasyum, kreatinin, BUN, WBC*10³, nötrofil yüzdesi, eozinofil yüzdesi, platelet*10³, pO₂, sO₂, pH, pCO₂, BE ve HCO₃ değerlerine istatistiksel açıdan anlamlı etkisi bulunmadı.
31. Bazı hastaların ACTH seviyeleri düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
32. İndeks başvuruda acil serviste steroid tedavisi almış olanların kortizol seviyelerine bakıldığında, son üç ayda steroid kullanmayanların kortizol seviyelerinin kullananlardan istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunurken, son üç ayda steroid kullananların da kortizol değerlerinin daha düşük olduğu ancak bunun istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulundu.
33. Hastaların indeks başvuru steroid tedavisi alma durumları ile son 3 ayda steroid kullanma durumlarının bir aylık ölüm, yatış, son altı ayda acil başvuru sayısı ve yattığı gün sayısı bulgularına istatistiksel açıdan anlamlı etkisi bulunmadı.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda önerilerimiz aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

1. KOAH hastaları sürrenal yetmezlik açısından takibe alınabilir.
2. Acil servislerde pratikte uygulanan steroid miktarı azaltılabilir, acil servise başvuran hastaların steroid kullanım öyküsünü iyi sorgulamak gerekir.
3. KOAH hastalarındaki şok nedenlerinden biri olarak sürrenal yetmezlik akılda tutulmalıdır.
4. CRP, WBC ve laktat gibi parametlerin tek başlarına yatış kararında etkili olmaması önerilir.
5. Yaptığımız çalışmada alınan kan örnekleri sabah 08.00-14.00 arasında alınmış olup ACTH diüurnal ritm ile salındığı için, tek ACTH alınması yorumlamak için yetersiz olduğundan ACTH ölçüm daha hassas ve değerlendirilmesinin daha ayrıntılı olacağı çalışmalar planlanabilir.
6. Çalışmamızda hasta sayısının kısıtlılığı ve örnek alım zamanı en önemli sorundu ancak ileride yapılacak daha kapsamlı çalışmaların, KOAH

hastalarını fazla steroid kullanımına bağı sürrenal baskılanma açısından daha net değerlendirebileceğini düşünmekteyiz.

7. İleride yapılacak çalışmalarda vücut kitle indeksine göre aldıkları kümülatif steroid hesaplanması daha faydalı sonuçlar verebilir.



7. KAYNAKLAR

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), **2019**.
2. **Mathers CD, Loncar D.** Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* **2006**; 3(11):442.
3. **Hurst JR, Wedzicha JA.** What is (and what is not) a COPD exacerbation: thoughts from the new GOLD guidelines. *Thorax*, **2007**; 62(3):198-9.
4. **Wedzicha JA, Seemungal TA.** COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet*, **2007**; 370(9589): 786-96.
5. **Burge S, Wedzicha JA.** COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl*, **2003**; 41:46-53.
6. **Decramer M, Celli B, Kesten S, et al.** Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, **2009**; 374(9696):1171-8.
7. **Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al.** Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res*, **2009**; 10:59.
8. **Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al.** Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, **2010**; 363(12):1128-38.
9. **Davies L, Angus RM, Calverley PM.** Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet*, **1999**; 354(9177):456-60.
10. **Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquement N, Haddon J, 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. *Am J Respir Crit Care Me*. **2002**; 165(5):698-703.
11. **Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al.** Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*, **1999**; 340(25):1941-7.
12. **Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ.** Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*, **1996**; 154(2):407-12.

13. **Alia I, de la Cal MA, Esteban A, et al.** Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med*, **2011**; 171(21):1939-46.
14. **Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al.** Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, **2003**; 348(26):2618-25.
15. **Stallberg B, Selroos O, Vogelmeier C, Andersson E, Ekstrom T, Larsson K.** Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, noninferiority, parallel-group, multicentre study, *Respir Res*, **2009**; 19:10-11.
16. **Ding Z, Li X, Lu Y, et al.** A randomized, controlled multicentric study of inhaled budesonide and intravenous methylprednisolone in the treatment on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, **2016**; 121:39-47.
17. **Samancı N, Balcı N.** Kortikosteroidler ve klinikte kullanımı. *T Klin Tıp Bilimleri*, **2006**; 21:131-40.
18. **Gilman Goodman A, Hardman JG, Limbird LE.** Adrenocortical steroids. The Pharmacological basis of theurapeutics 9th ed. **1998**;59:1465-85.
19. **Kayaalp SO.** Glukokortikoidler. *Tıbbi farmakoloji*. **2000**; 2:1301-16.
20. American Lung Association Epidemiology and Statistics Unit. Trends in COPD (Chronic Bronchitis and Emphysema): Morbidity and Mortality. **2013**.
21. **Kim V, Crapo J, Zhao H.** Comparison between an alternative and the classic definition of chronic bronchitis in COPD Gene. *Annals of the American Thoracic Society*, **2015**; 12(3):332-9.
22. **Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al.** Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med*, **2016**; 374(19):1811-21.
23. **Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, et al.** Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *LAMA Intern Med*, **2015**; 175(9):1539-49.
24. **Annesi-Maesano I.** Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon*, **2006**; 38:41-70.
25. **Viegi G, Scognamiglio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L.** Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration*, **2001**; 68:4-19.
26. **Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S.** Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD Turkey Study).

27. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) **2018**.
28. Türk Toraks Derneği, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Koruma, Tanı ve Tedavi Raporu
29. **GOLD**. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD, **2017**.
30. Türk Toraks Derneği, Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2017 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) Raporuna Bakışı, Mart **2017**
31. **Hogg JC, Timens W**. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annual Review of Pathology*, **2009**; 4:435-59.
32. **Barnes PJ**. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*, **2016**; 138(1):16-27.
33. **Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, et al**. Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **2015**; 192(4):438-45.
34. **Lee SH, Goswami S, Grudo A, et al**. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nature Medicine*, **2007**; 13(5):567-9.
35. **Domej W, Oetl K, Renner W**. Oxidative stress and free radicals in COPD--implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, **2014**; 9:1207-24.
36. **Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al**. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*, **2007**; 30(6):1180-5.
37. **Malhotra D, Thimmulappa R, Vij N, et al**. Heightened endoplasmic reticulum stress in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of Nrf2-regulated proteasomal activity. *Am J Respir Crit Care Med*, **2009**; 180(12): 1196-207.
38. **Stockley RA**. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med*, **1999**; 160(5):49-52.
39. **Johnson SR**. Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone. *Thorax*. **2016**; 71(2):105-6.
40. **Polosukhin VV, Richmond BW, Du RH, et al**. Secretory IgA Deficiency in Individual Small Airways Is Associated with Persistent Inflammation and Remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*, **2017**; 195(8):1010-21.

41. **Barnes PJ.** Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*, **2014**; 35(1):71-86.
42. **Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al.** The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, **2004**; 350(26):2645-53.
43. **Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam YM, O'Donnell DE.** Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **2008**; 177(6):622.
44. **Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, et al.** Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med*, **2015**; 191(12):1384-94.
45. **Casaburi R, Maltais F, Porszasz J, et al.** Effects of tiotropium on hyperinflation and treadmill exercise tolerance in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of the American Thoracic Society*, **2014**; 11(9):1351-61.
46. **Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD.** Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol*, **2009**; 106(6):1902-8.
47. **Burgel PR, Nadel JA.** Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. *Eur Respir J*, **2008**; 32(4):1068-81.
48. **Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K.** The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev*, **2014**; 23(133):350-5.
49. **Iyer KS, Newell JD, Jr, Jin D, et al.** Quantitative Dual-Energy Computed Tomography Supports a Vascular Etiology of Smoking-induced Inflammatory Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **2016**; 193(6):652-61.
50. **Alford SK, van Beek EJ, McLennan G, Hoffman EA.** Heterogeneity of pulmonary perfusion as a mechanistic image-based phenotype in emphysema susceptible smokers. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2010**; 107(16):7485-90.
51. **Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA.** Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest*, **2008**; 134(4):808-14.
52. **Wells JM, Washko GR, Han MK, et al.** Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med*, **2012**; 367(10):913-21.
53. **Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE.** Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J*, **2005**; 26(3):420-8.

54. **Barbera JA, Roca J, Ferrer A, et al.** Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, **1997**; 10(6):1285-91.
55. **Miller J, Edwards LD, Agusti A, et al.** Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*, **2013**; 107(9):1376-84.
56. **Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, et al.** Symptom variability in patients with severe COPD—a panEuropean cross-sectional study. *European Respiratory Journal*, **2010**; 511-2010.
57. **de Oca MM, Perez-Padilla R, Talamo C, Halbert RJ, Moreno D, Lopez MV, et al.** Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, **2010**; 23(1):29-35.
58. **Miravittles M, Worth H, Soler Cataluna JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N, 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):122.
59. **Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Celli BR, Chen R, et al.** Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*, **2017**; 195(5):557-582.
60. **Council MR.** Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. *Lancet*, **1965**; 1:775-779.
61. **Adams SG, Melo JC, Luther M, Anzueto A.** Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest*, **2000**; 117(5):1345-1352.
62. **Irwin RS, Richter JE.** Gastroesophageal reflux and chronic cough. *The American Journal of Gastroenterology*, **2000**; 95(8):9-14.
63. **Rutten EP, Calverley PMA, Casaburi R, Agusti A.** 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):239-247.
64. **Van Ede L, Yzermans C, Brouwer H.** Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax*, **1999**; 54(8):688-692.
65. **Akın Kaya MK, Metintaş M, Özlü T.** in Solunum Sistemi Hastalıkları. İstanbul Tıp Kitabevi. **2010**:663-666.
66. **Jackson H, Hubbard R.** Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ*, **2003**; 327(7416):653-654.

67. **Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al.** The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*, **2004**; 350(10):1005-1012.
68. **Albert P, Agusti A, Edwards L, Tal-Singer R, Yates J, Bakke P, Celli BR, et al.** Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, **2012**; 67(8):701-708.
69. **Humerfelt S, Gulsvik A, Skjaerven R, Nilssen S, Kvåle G, Sulheim O, et al.** Decline in FEV1 and airflow limitation related to occupational exposures in men of an urban community. *European Respiratory Journal*, **1993**; 6(8):1095-1103.
70. **Fraser R, Colman N, Müller N.** Synopsis of the chest diseases. Türктаş H (editör), **2006**;(3):161-87.
71. **Acıcan T.** Güncel bilgiler ışığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, **2003**:11.
72. **Schenkel NS, Burdet L, de Muralt B, Fitting JW.** Oxygen saturation during daily activities in chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*, **1996**; 9(12):2584-2589.
73. **Amalakanti S, Pentakota MR.** Pulse oximetry overestimates oxygen saturation in COPD. *Respiratory Care*, **2015**;443-5.
74. **Kelly AM, McAlpine R, Kyle E.** How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respiratory Medicine*, **2001**; 95(5):336-340.
75. **Gibson G, MacNee W.** Chronic obstructive pulmonary disease: investigations and assessment of severity. *European Respiratory Monograph*, **2006**; 38:24.
76. **Burge PS, Calverley PMA, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK.** Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*, **2000**; 320(7245):1297-1303.
77. **Derneği T.** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi rehberi, in Toraks Dergisi. **2000**.
78. **Cook D, Guyatt G, Wong E, Goldstein R, Bedard M, Austin P, et al.** Regular versus as-needed short-acting inhaled β -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **2001**; 163(1):85-90.
79. **Kottakis J, Cioppa GD, Creemers J, Greefhorst L, Lecler V, Pistelli R, et al.** Faster Onset of Bronchodilation with Formoterol than with Salmeterol in Patients with Stable, Moderate-Severe Copd: Results of a Randomized, Double-Blind Clinical Study. *Canadian Respiratory Journal*, **2002**; 9(2):107-115.

80. **D'Urzo AD, De Salvo MC, Ramirez-Rivera A, Almeida J, Sichletidis L, Rapatz G, et al.** In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium: a 3-week, randomized, double-blind, within-patient, multicenter study. *Chest*, **2001**; 119(5):1347-1356.
81. **ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K, et al.** Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest*, **2001**; 119(6):1661-1670.
82. **Mahler DA, D'urzo A, Bateman ED, Özkan SA, White T, Peckitt C, et al.** Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax*, **2012**; 67(9):781-788.
83. **Rothberg MB, Pekow PS, Lahti M, Brody O, Skiest DJ, Lindenauer PK.** Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Jama*, **2010**; 303(20):2035-2042.
84. **Barnes PJ.** New concepts in chronic obstructive pulmonary disease. *Annual Review of Medicine*, **2003**; 54(1):113-129.
85. **Burge PS.** EUROSCOP, ISOLDE and the Copenhagen city lung study. **1999**, BMJ Publishing Group Ltd.
86. **Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al.** Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: the Lung Health Study. *Jama*, **1994**; 272(19):1497-1505.
87. **Yang IA, Fong KM, Sim EH, Black PN, Lasseerson TJ.** Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev*, **2007**; 18(2):29-91.
88. **Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E.** Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, **2008**; 300(20):2407-2416.
89. **Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, In E.** The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J*, **2007**; 29(4):660-7.
90. **Stolz D, Hirsch HH, Schilter D, et al.** Intensified Therapy with Inhaled Corticosteroids and Long-Acting beta2-Agonists at the Onset of Upper Respiratory Tract Infection to Prevent Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial, *Am J Respir Crit Care Med*, **2018**; 197(9):1136-1146.
91. **Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al.** Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, **2012**; 186(1):48-55.

92. **Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al.** Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*, **2011**; 184(6):662- 71.
93. **Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al.** Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*, **2005**; 26(6):1138-80.
94. **Masterton RG, Burley CJ.** Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents*, **2001**; 18(6):503- 12.
95. **Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG.** C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J*, **2015**; 45(1):76-86.
96. **Peng C, Tian C, Zhang Y, Yang X, Feng Y, Fan H.** C-reactive protein levels predict bacterial exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The American Journal of the Medical Sciences*, **2013**; 345(3):190-4.
97. **Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, 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):600-7.
98. **Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R.** Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ*, **2010**; 341:5462.
99. **Celli BR, MacNee W.** ATS ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*, **2004**; 23(6):932-46.
100. **Frat JP, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW.** High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Annals of Translational Medicine*, **2017**; 5(14):297.
101. **Fraser JF, Spooner AJ, Dunster KR, Anstey CM, Corley A.** Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end - expiratory lung volumes: a randomised crossover trial. *BMJ Journals*, **2016**; 71(8):759-761.
102. **Köktürk N, Gürgün A, Şen E, et al.** Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2017 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Raporuna Bakışı, <https://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/1042017161917-tumu.pdf>
103. **Mador MJ, Modi K.** Comparing Various Exercise Tests for Assessing the Response to Pulmonary Rehabilitation in Patients With COPD. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. **2016**; 36:132-9.

- 104. Saryal SB, Acıcan T.** Güncel bilgiler ışığında kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, **2003**;191-216.
- 105. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al.** Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* **1987**; 106:196-204.
- 106. Grolimund E, Kutz A, Marlowe RJ, et al.** Long-term Prognosis in COPD Exacerbation: Role of Biomarkers, Clinical Variables and Exacerbation Type. *COPD*, **2015**; 12:295-305.
- 107. National Institute for Health and Care Excellence.** Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. **2010**. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG101>.
- 108. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi uzlaş Raporu.** *Türk Toraks Dergisi*, **2010**; 11:1.
- 109. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al.** Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med*, **2002**; 28(12):1.
- 110. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J.** Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*, **2006**; 4(1):101-24.
- 111. Celli BR, Barnes PJ.** Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, *European Respiratory Journal*, **2007**; 29:1224-38.
- 112. Kyrou I, Tsigos C.** Stress hormones: physiological stress and regulation of metabolism. *Curr Opin Pharmacol.* **2009**; 9(6):787-793.
- 113. Papadimitriou A, Priftis KN.** Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroimmunomodulation.* **2009**; 16(5):265-271.
- 114. Kageyama K, Suda T.** Role and action in the pituitary corticotroph of corticotropin-releasing factor (CRF) in the hypothalamus. *Peptides.* **2009**; 30(4):810-816.
- 115. Yordam N, Alikashiöğlu A, Bideci A.** Çocuk ve Adolesanda Endokrin Testler. *Pediatr Endokrinol ve oksoloji derneği yayınları II*, Ankara. **2006**:151-158.
- 116. White PC.** Disorders of the adrenal gland. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme JW St., Behrman RE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. **2015**:1923-1943.
- 117. Koloğlu EG.** Temel ve Klinik Endokrinoloji. Nobel Tıp Yayınları, Ankara. **2005**:525-544.

118. **Cooper MS, Stewart PM.** Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* **2003;** 348(8):727-734.
119. **Marik PE, Zaloga GP.** Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med.* **2003;** 31(1):141-145.
120. **Özdemir T, Aydın L, Türkkani M, Kılıç T.** KOAH Hastaları Hastaneden Çıkıyor mu? **2014.**
121. **Hacıevliyagil SS, Mutlu LC, Gülbaş G, Yetkin Ö, Günen H.** Göğüs hastalıkları servisine yatan hastaların hastane yatış maliyetlerinin karşılaştırılması. *Toraks Dergisi.* **2006;** 7(1):11-6.
122. **Shingai K, Kanezaki M, Senjyu H.** Distractive auditory stimuli alleviate the perception of dyspnea induced by low-intensity exercise in elderly subjects with COPD. *Respiratory care.* **2015;** 60(5):689-94.
123. **Yıldırım F, Türk M, Öztürk C.** Costs of the Patients Hospitalized with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a University Hospital, *European Respiratory Journal,* **2015;** 46.
124. **Varol Y, Varol U, Başer Z, Usta L, Balcı G, Özacar R.** The Cost of COPD Exacerbations Managed in Hospital. *Turk Toraks Dergisi/Turkish Thoracic Journal.* **2013;** 14(1).
125. **Ulubay G.** Koah'lı hastalarda atak nedeni ile hastane yatışlarının maliyet analizi: Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Örneği: Başkent Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara, **2014.**
126. **Emre JÇ, Özdemir Ö, Baysak A, Aksoy Ü, Özdemir P, Öz AT, et al.** Clinical factors affecting the costs of hospitalized chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eurasian J Pulmonol.* **2014;** 16:180-3.
127. **Tanrıverdi H.** Erzincan Devlet Hastanesinde KOAH'lı hastaların doğrudan maliyet analizi. *Düzce Tıp Dergisi,* **2013;** 15(2):15-8.
128. **Borges-Santos E, Wada JT, da Silva CM, Silva RA, Stelmach R, Carvalho CR, et al.** Anxiety and depression are related to dyspnea and clinical control but not with thoracoabdominal mechanics in patients with COPD. *Respiratory Physiology & Neurobiology.* **2015;** 210:1-6.
129. **Stridsman C, Skär L, Hedman L, Rönmark E, Lindberg A.** Fatigue affects health status and predicts mortality among subjects with COPD: report from the population-based OLIN COPD study. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* **2015;** 12(2):199-206.
130. **Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM.** COPD and gender differences: an update. *Translational Research.* **2013;** 162(4):208-18.

131. Kavalci C, Yılmaz MS, Kayıpmaz AE, Işık B, Çelikel E, Kavalci G, et al. Correlation of CAT Score With Peak Expiratory Flow in Acute Exacerbation of COPD Patients. *Journal of the National Medical Association*, 2016; 108(3):164-168.
132. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Annals of Internal Medicine*. 2011; 155(3):179-91.
133. Keçecioğlu A. KOAH alevlenmeli hastada CAT skorlamasının acil servisten yatış kararına etkisinin değerlendirilmesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017.
134. Rubinsztajn R, Chazan R. An analysis of the causes of mortality and co-morbidities in hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Advances in Respiratory Medicine*. 2011; 79(5):343-6.
135. Kuyucu T, Güçlü S, Saylan B, Demir C, Senol T, Güner S, et al. A cross-sectional observational study to investigate daily symptom variability, effects of symptom on morning activities and therapeutic expectations of patients and physicians in COPD-SUNRISE study. *Tüberkuloz ve toraks*. 2011; 59(4):328-39.
136. Chen Y-h, Yao W-z, Cai B-q, Wang H, Deng X-m, Gao H-l, et al. Economic analysis in admitted patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chinese Medical Journal*. 2008; 121(7):587-91.
137. Kantor PF, Loughheed J, Dancea A, McGillion M, Barbosa N, Chan C, et al. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol*. 2013; 29:1535-1552.
138. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice G. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013; 128:240-327.
139. Demir G, Acıcan T. KOAH'ta klinik yaklaşım ve dispnenin değerlendirilmesi. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Saryal SB, Acıcan T(Ed), Ankara, Bilimsel Tıp. 2003:35-48.
140. Deveci F, Akpınar M, Çelikten E, Büyükçirgin M, Taşdöğen N, Perim K. KOAH'a bağlı akut solunum yetmezliğinde noninvaziv mekanik ventilasyonun etkinliği. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2001; 49(1):28-36.
141. Orhan Z, Köksal N, Gökırmak M, Hacıevliyagil SS, Hasanoğlu HC, Mehmet N, Yıldırım Z. KOAH Akut Alevlenmesinde Oksidatif Stres ve Tedavinin Oksidan-Antioksidan Denge Üzerine Etkisi. *Solunum Hastalıkları*, 2003; 14:5-10.

142. **Karakurt Z, Altınöz H, Yarkın T.** Akut Solunum Yetmezliği Bulunan KOAH Olgularında Noninvaziv Pozitif Basıncılı Ventilasyon. *Yoğun Bakım Dergisi*, **2004**; 4(1):50-56.
143. **Tudorache E, Oancea C, Avram C, Fira-Mladinescu O, Petrescu L, Timar B.** Balance impairment and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*, **2015**:10.
144. **Çiyiltepe F.** Alkol dışı madde bağımlılığı olan kişilere solunum sisteminin değerlendirilmesi, Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Antalya, **2014**.
145. **Ersoy ZG.** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut atağında prokalsitoninin klinik önemi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Ankara, **2009**.
146. **Sönmezer MÇ, Sevim Ş, Tülek N, Kaya E, Erdinç FŞ, Ertem G.** İntravezikal BCG uygulaması sonrası gelişen BCG sepsisi: bir olgu sunumu, *Flora*, **2019**; 24(1):63-66.
147. **Haroon S, Adab P, Griffin C, Jordan R.** Case finding for chronic obstructive pulmonary disease in primary care: a pilot randomised controlled trial. *Br J Gen Pract*. **2013**; 63(606):55-62.
148. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), **2017**.
149. **Ely EW, Baker AM, Evans GW, Haponik EF.** The distribution of costs of care in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Critical Care Medicine*. **2000**; 28(2):408-13.
150. **Kale Y.** Acil servisimize başvuran akut KOAH atak hastalarının klinik, demografik özelliklerinin ve maliyetlerinin analizi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Bolu, **2018**.
151. **Kurt N.** KOAH alevlenmesi nedeniyle acil servisten hastaneye yatırılan hastalarda bazal ve kontrol CRP düzeylerinin prognoz üzerine etkisi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Antalya, **2018**.
152. **Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D.** Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* **1995**; 273:957-60.
153. **Bekar N.** Kronik obstrüktif akciğer hastalığında copeptinin akut atakta seyri, CRP ile ilişkisi ve atak sonrası hastalığın takibinde yeri, sağlık bakanlığı Yedikule göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi eğitim ve araştırma hastanesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, **2009**.
154. **Sin Don D, Man SF.** Why Are Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases? *Circulation*, **2000**; 107:1514.

155. **Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG.** Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. **2013**; 309(22):2353-2361.
156. **Tudorache E, Oancea C, Avram C, Fira-Mladinescu O, Petrescu L, Timar B.** Balance impairment and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*, **2015**:10.
157. **Taylan M, Demir M, Kaya H, Selimoglu Sen H, Abakay O, Carkanat Aİ, Abakay A, Tanrikulu AC, Sezgi C.** Alternations of the Neutrophil-lymphocyte Ratio During the Period of Stable and Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Clin Respir J*. **2015**; 1-7.
158. **Titova E, Aune MW, Fonn K, Henriksen AH, Asberg A.** Neutrophil CD64 Expression as a Diagnostic Marker in Patients Hospitalized with Exacerbations of COPD: A Prospective Observational Study. *Lung*, **2015**; 193(5):717-24.
159. **Çakır M, Ağırman İ, Mungan İ, Orhan F, Ökten A.** Topikal steroid kullanımına bağlı iyatrojenik cushing sendromu, *Türk Pediatri Arşivi*, **2005**; 40:102-4.
160. **Gaillarg RC.** Neuroendocrine regulation. In: Bertrand J, Rappaport R, Sizonenkp PC (eds). *Pediatric Endocrinology*. 2 nd edition. USA: Williams & Wilkins, **1993**:19-45.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Talha KARAHAN
Doğum Tarihi ve Yeri : 07/03/1991 - MERSİN
Medeni Durumu : Evli
Adres : Balcalı Hastanesi Sarıçam/ADANA
Telefon : 0530 0130109
E- posta : talhakarahan2829@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Balcalı Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı
Sarıçam/ADANA
Bingöl Genç Devlet Hastanesi
Genç/BİNGÖL
Yabancı Dil(ler) : İngilizce