



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

**KOAH ALEVLENMESİ NEDENİYLE
ACİL SERVİSTEN HASTANEYE YATIRILAN
HASTALARDA BAZAL VE KONTROL
CRP DÜZEYLERİNİN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nilay KURT

Antalya, 2018



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

**KOAH ALEVLENMESİ NEDENİYLE
ACİL SERVİSTEN HASTANEYE YATIRILAN
HASTALARDA BAZAL VE KONTROL
CRP DÜZEYLERİNİN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nilay KURT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cem OKTAY

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2018

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Cem OKTAY'a, tez çalışmam içindeki istatistik analizinde desteğini ve tecrübesini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Yeşim ŞENOL'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana sürekli destek olan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı bölümündeki bütün hocalarıma teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca maddi manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme de sonsuz teşekkürler ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Çizelgeler Dizini	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)	3
2.1.1. Tanımlama ve tanısı	3
2.1.2. Risk faktörleri	4
2.1.3. Patoloji ve patofizyoloji	6
2.1.4. Mortalite ve morbidite	7
2.2. KOAH Atak	9
2.2.1. Tanımlama	9
2.2.2. Etyoloji	9
2.2.3. Tanı ve tetkik	10
2.2.4. Tedavi, yatış ve taburculuk kriterleri	10
2.2.5. Prognoz	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Çalışma Planı ve Hastalar	18
3.2. İstatistiksel Analiz	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ	35
7. ÖZET	36
8. ABSTRACT	37
9. KAYNAKLAR	39
10. EKLER	55
Ek 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	55

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AIDS	Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu
BNP	Beyin Natriüretik Peptit
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CRP	C-Reaktif Protein
EKG	Elektrokardiyografi
FEV1	Zorlu Ekspiratuar Hacim-1
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GOLD	KOAH'ın Tanısı, Yönetimi ve Korunma İçin Küresel Strateji
HİV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
SFT	Solunum Fonksiyon Testi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil

Sayfa

4.1. Çalışma popülasyonunun akış şeması

21



ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. KOAH tanısını düşündüren temel göstergeler	4
2.2. KOAH atakta önerilen yatış endikasyonları	11
2.3. Yoğun Bakım ve Solunum Destek Ünitesinde takip endikasyonları	15
2.4. Non-invaziv mekanik ventilasyon endikasyonları	15
2.5. Önerilen invaziv mekanik ventilasyon endikasyonları	16
3.1. Yapılan laboratuvar tetkiklerinin özellikleri	20
4.1. Hastaların demografik özelliklerinin ve komorbiditelerinin mortalite öngörme üzerine olan etkisi	22
4.2. Kontrol amacı ile CRP ve lökosit istenen hasta sayıları ve istem örneklerinin alım saatleri	24
4.3. CRP ve lökosit ortalama değerlerinin mortalite ile karşılaştırılması	25
4.4. CRP değerlerinin eşik değere göre mortalite ile karşılaştırılması	26
4.5. Lökosit değerlerinin normal sınırlarda ya da yüksek olmasına göre mortalite ile karşılaştırılması	26
4.6. Acil Servis'te çalışılan arteriyel kan gazı parametreleri değerleri ortalamalarının mortalite ile karşılaştırılması	27
4.7. Acil Servis'te çalışılan arteriyel kan gazı parametrelerinin eşik değerlerinin mortalite ile karşılaştırılması	28

1. GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), son 10 yılda mortalitenin arttığı birkaç kronik hastalıktan birisidir (1). Küresel olarak her yıl yaklaşık 3 milyon kişi KOAH'tan ölmektedir (2). Gelişmekte olan ülkelerde sigara içiminin giderek artması ve gelişmiş ülkelerde nüfusun giderek yaşlanması nedeniyle KOAH prevalansının önümüzdeki 30 yılda artacağı ve 2030 yılına kadar KOAH ve ilişkili nedenlerden ölümlerin yılda 4,5 milyonu aşacağı öngörülmektedir (3,4). KOAH, mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden birisi olmasından ötürü dünya çapında önemi artan bir sosyo-ekonomik yük olmaya devam etmektedir (5).

KOAH kronik bir hastalık olması yanında ataklarla seyrettiği dönemde Acil Servis başvurularına ve hastane yatışlarına neden olmaktadır. KOAH atakları ekonomik ve sosyal yük oluşturmaya ek olarak hastalığın ilerlemesinde de önemli rol oynar (6,7). Bu ataklar solunum sıkıntısı ve balgam miktarında artış gibi semptomlarda ek tedavi ihtiyacı oluşturan akut kötüleşme olarak tanımlanır (8). KOAH atakları, 2000 yılında yayınlanan konsensus raporuna göre hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılır (9):

- a. Hafif Atak: Hasta normal yaşantısına devam eder ancak ilaç kullanma ihtiyacı artmıştır.
- b. Orta Atak: Hastanın ilaç kullanma ihtiyacı artmıştır ve ilave tıbbi yardım gerekir.
- c. Şiddetli Atak: Hastanın kliniği mutlaka hastaneye yatış gerektirir.

Hastaneye yatacak kadar şiddetli atak geçiren olgularda mortalite %10'a, yoğun bakıma alınan hastalarda ise %24'e kadar çıkabilir. Özellikle yaşlı ve komorbid hastalığı olanlarda mortalite daha da yüksektir (9,10).

Zorlu ekspiratuar hacim-1 (FEV1) KOAH'ta havayolu obstrüksiyonunun şiddeti konusunda önemli bir fizyolojik belirteç olmasına rağmen, mortalite için prediktif değeri zayıftır (11). Bununla beraber, KOAH atak nedenli hastaneye yatan hastalarda mortalite ile ilgili faktörlerle ilgili hala yeterli bilginiz bulunmamaktadır (12).

Bu araştırmanın amacı Acil Servis'e KOAH atak nedeniyle başvuran ve hastaneye yatırılan hastalarda bazal ve kontrol C-Reaktif protein (CRP) değerlerinin prognoz üzerine etkisi olup olmadığını tespit etmektir. Bazal CRP değerinin kısa dönem (3.ay) mortalite üzerinde prognostik değeri olup olmadığının araştırılması yanında kontrol CRP değerlerinin görülmesinin gerekli olup olmadığı analiz edilecektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ)

2.1.1. Tanımlama ve tanısı

“KOAİ’nin Tanısı, Yönetimi ve Korunma İçin Küresel Strateji” (GOLD) 2017 raporuna göre KOAİ, genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveoler anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlarla karakterize, yaygın, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (13).

KOAİ temelinde, küçük havayolu hastalığı (örneğin, obstrüktif bronşiolit) ve parankimal hasarın (amfizem) katkısıyla oluşan kronik havayolu kısıtlanması mevcuttur. Küçük havayolu hastalığı ve amfizem başlangıçta her hastada birlikte görülmeseler de süreç içerisinde değişen oranlarda birlikte görülürler. Kronik inflamasyon yapısal değişikliklere neden olur, küçük havayollarındaki daralma ve akciğer parankimindeki hasarlanma sonucu alveoller küçük havayolları ile bağlantılarını kaybeder ve akciğer elastisitesi artar. Sonuç olarak bu değişiklikler, ekspiryumda havayollarının açık kalmasını azaltır. Küçük havayollarındaki kayıp havayolu kısıtlanmasına katkı sağlar. Oluşan mukosiliyer fonksiyon bozukluğu da hastalığın karakteristik özelliğidir (13).

Eskiden KOAİ tanımlaması içerisinde kronik bronşit ve amfizemin birlikteliğinden bahsedilirdi. Amfizem yani alveolar hava değişim membranındaki hasar patolojik tanımlamada kullanılabilir ancak yaygın yapısal hasarın yalnızca bir kısmını oluşturur.

Kronik bronşit yani birbirini izleyen en az 2 yıl boyunca her yıl en az 3 ay devam eden öksürük ve balgam çıkarma, klinik ve epidemiyolojik olarak faydalı bir tanımlama olabilir ancak KOAİ’yi tanımlamada yetersiz kalmaktadır (13).

KOAİ tanısı dispne, kronik öksürük ve balgam öyküsü olan ve/veya hastalık için çevresel risk faktörlerini içeren hastalarda düşünülmelidir (Çizelge 2.1). Kesin tanısı ise spirometrik testlerle konulur. Semptomu ve risk faktörleri olan hastalarda bronkodilatör tedavi sonrasında ölçülen FEV₁/Zorlu vital kapasite (FVC) <0,7 olması geri dönüşümsüz havayolu kısıtlanmasını göstererek tanıyı koydurur (13).

Çizelge 2.1. KOAH tanısını düşündüren temel göstergeler.

40 yaş üzeri her hastada bu göstergelerin varlığında KOAH düşünülmeli ve spirometri yapılmalıdır. Bu göstergelerin hiçbirisi doğrudan tanı koydurucu değil ancak ne kadar çok gösterge varsa o kadar olasılık artar.	
Nefes darlığı:	Zamanla artan Persistan Egzersizle artan
Kronik öksürük:	Aralıklı ya da balgamsız olabilir Tekrarlayan hırıltı
Kronik balgam:	Balgamın her çeşidi KOAH düşündürür
Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları	
Risk faktörleri:	Bireysel faktörler Sigara içimi Ev içi ısınma ve pişirme nedenli oluşan duman Mesleki faktörler
Çocukluk çağı faktörleri ve/veya aile öyküsü:	Örneğin, düşük doğum ağırlığı, çocukluk çağı solunum yolu enfeksiyonları

2.1.2. Risk faktörleri

Sigara içimi KOAH risk faktörleri arasında en çok çalışılanı olup bu hastalık için tek risk faktörü değildir. Sigara içmeyen kişilerin de havayolu kısıtlanmasının olabileceği bilinmektedir (14). Yine de sigara içmeyenlerde içenlere göre hem hastalık seyrinin daha hafif olduğu hem de inflamatuvar yükün daha az olduğu saptanmıştır (15).

KOAH oluşumunda genetik ve çevresel faktörler bir arada etkilidir. Ağır sigara içicilerinin bile yalnızca %50'si KOAH tanısı almaktadır (15). Bu da çevresel risklerin etkisinin genetik özelliklere göre değiştiğini ve ek risk faktörlerinin etkili olabileceğini göstermektedir.

Genetik faktörler arasında en iyi bilineni alfa-1 antitripsin eksikliği olmakla beraber çok az sayıda kişide hasarla ilişkilidir ve yalnızca çevresel hasarı arttırdığı saptanmıştır (16). KOAH ile ilgili birçok genetik çalışma yapılmakla birlikte bu genlerin ya da ürettikleri yapıların doğrudan KOAH oluşumuyla bağlantısı saptanmamıştır (17-22).

Yaş her zaman KOAH için bir risk faktörü olarak belirtilmiştir. Aslında yaşlanma havayollarında ve parankimde benzerleri KOAH'da da görülen bazı

yapısal değişikliklere yol açar. Ancak yaş artışı ile birlikte KOAH sıklığındaki artışın çevresel birikimin etkisinden mi yoksa yaşlanmanın oluşturduğu değişikliklerden mi kaynaklandığı bilinmemektedir (23).

Geçmişte erkek cinsiyetin KOAH açısından daha fazla risk taşıdığı düşünülse de son dönemdeki çalışmalar sigara içimi eğilimlerinin bunu belirlediğini göstermektedir (24). Hatta son dönemde oluşan bir karşıt görüş kadınların sigara içiminin yarattığı hasara daha duyarlı olduğunu ve eşit sigara içimi sonucu kadınlarda daha ciddi hastalık tablosu oluştuğunu söylemektedir (25-27). Bu karşıt tez hayvan çalışmaları ve insan patolojik spesmenleriyle de doğrulanmıştır (28,29).

Akciğer gelişimi gestasyonel, çocukluk ve gençlik dönemindeki maruziyetlerden etkilenir (30,31). Spirometride ölçülen FEV1'in KOAH oluşumunda bireysel olarak riski belirleyebildiği düşünülmekteydi (32,33). Gestasyonel ya da çocukluk çağında akciğer gelişimine etki eden her faktörün KOAH oluşumunda risk yaratabileceği söylenmektedir. Son dönemde yapılan bir çalışmada KOAH olan hastaların %50'sinin akciğer gelişimde anormallik olduğu, geri kalan %50'sinin ise normal akciğer gelişimine rağmen KOAH olduğu saptanmıştır (34).

Sigara dışında diğer tütün ürünleri ve esrarın da riski arttırdığı bilinmektedir (35,36). Pasif içicilik olarak adlandırılan sigara içen insanlarla aynı ortamda bulunmanın da respiratuvar semptomlara ve KOAH'a neden olabileceği bilinmektedir (37). Organik-inorganik tozları, duman ve kimyasalları içeren mesleki maruziyet de küçümsemiş olmasına rağmen aslında önemli risk faktörlerindendir (38,39). Bunlarla beraber odun, kömür ve hayvan artıklarının ev içi ısınma ya da pişirme gibi nedenlerle kullanımı da özellikle yetersiz havalandırma sağlanmış alanlarda ciddi riske neden olmaktadır (40-42). Hava kirliliğinin ise KOAH oluşumundaki etkisi net olarak bilinmemekle beraber, çocukluk döneminde akciğer gelişimini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (38,43)

Astım hastalığı KOAH oluşumu için risk faktörü olabilir. Astımlı hastaların %20'sinin havayolu kısıtlanmasının kalıcı hale geldiği söylenmektedir (44). Astım olan hastalarda olmayanlara göre KOAH sıklığı 12 kat fazladır (45). Ancak yetişkin hastalarda astım ile KOAH ayrımı yapmak çoğu zaman kolay değildir.

Yine astımda görölmesini beklediğimiz aşırı havayolu duyarlılığının astım olmayan hastalarda KOAH için bağımsız bir öncül olabileceği gösterilmiştir (46,47).

Kronik bronşitin ise sigara içen genç yetişkinlerde KOAH oluşumunda artışa neden olduğu bilinmektedir (48). Ayrıca atak sıklığında ve şiddetinde de artışa neden olduğu gösterilmiştir (49).

Ciddi çocukluk çağı enfeksiyonlarının akciğer gelişiminde azalmaya yol açtığı ve yetişkinlikte solunumsal semptomlarda etkisi olduğu bilinmektedir (50). KOAH hastalarının ataklarında rol oynadığı bilinse de enfeksiyonların KOAH oluşumundaki etkisi net olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonunun sigara ilişkili amfizemi tetiklediği ve KOAH oluşumunda rolü olduğu bilinmektedir (51). Yine tüberküloz da KOAH risk faktörleri arasında sayılabilir (52).

2.1.3. Patoloji ve patofizyoloji

Sigara tüm dünyada KOAH için en önemli risk faktörüdür, ancak diğer inhaler zararlı parçacıklar ve gazlar da KOAH oluşumunda etkilidir. Bu tür maddelerin inhalasyonu kronik bir inflamatuvar yanıtı neden olur ve bazı bireylerin akciğerlerinde oksidatif stres oluşturması, KOAH'daki karakteristik anormalliklere neden olur (53). Buna ek olarak hastaların maruziyeti sonlansa bile diğer patobiyolojik etkenlerin katkısıyla hastalığın ilerlemesi devam eder. Bu patobiyolojik etkenler, genetik ve epigenetik olarak belirlenen yanıtları, proteaz antiproteaz dengesizliklerini, flora ve çevre etkileşimini, flora değişimini, kontrolsüz hücre ölümünü, hızlanmış akciğer yaşlanmasını, kronik immün yanıtı, pulmoner endotelial hücre fonksiyonu bozukluğunu ve kistik fibroz transmembran iletim düzenleyicisi (CTFR) gen fonksiyonu bozukluğuna bağlı anormal iyon transportunu içerir (54-61).

Bu mekanizmaların tamamı akciğerde 4 bölgeyi etkiler (62-66):

1. Proksimal havayolları
2. Distal havayolları
3. Akciğer parankimi
4. Vasküler yapılar

Sonuçta oluşan patolojik değişimler amfizem, mukus hipersekresyonu, siliyer fonksiyon bozukluğu, havayolu kısıtlanması, aşırı havalanma, anormal gaz değişimi ve pulmoner hipertansiyon gibi sonuçlar ortaya çıkartır ki bunlar KOAH'ın karakteristik özellikleridir (67-68).

2.1.4. Mortalite ve morbidite

Mortalite hastalığa bağlı oluşan ölümler olarak tanımlanmakta; morbidite ise klasik tanımlamada Acil Servis ve poliklinik başvurusu ile hastane yatışlarını içerir (13). Dünya Sağlık Örgütüne göre 2011 yılında ABD'de KOAH en sık ölüm nedenleri arasında 3. sıradadır (69). Her ne kadar kullanılan tedavi modaliteleri gün geçtikçe daha etkili de olsa özellikle toplum yaşlanmasındaki ve sigara içimindeki artış nedeniyle KOAH mortalite nedenleri arasında üst sıralarda yerini korumaktadır (13).

Veriler bize mortalite ve morbidite tahminleri yaptırsa da aslında istatistiksel verilerden çok etkili faktörleri saptamak hem birincil koruma açısından hem de tanı ve tedavi yaklaşımında önemlidir (10). 2013'te yapılan bir meta-analizde KOAH atakları nedeni hastane ve yoğun bakıma yatırılan hastalarda uzun ve kısa dönem mortalite ile ilgili olabilecek faktörler saptanmıştır. Kalp yetmezliği ve artmış troponin düzeyleri kısa dönem mortalitede etkili saptanırken bilinen iskemik kalp hastalığı öyküsünün uzun dönem mortaliteyi arttırdığı belirlenmiştir. Yine diyabet varlığının olasılıkla kısa dönem mortalitede etkisi olabileceği söylenmiştir. Böbrek yetmezlikli hastaların kısa dönemde, malignensi varlığının ise uzun dönemde artmış mortalite ile ilişkisi saptanmıştır. Yaş artıkça uzun ve kısa dönem mortalite artarken, erkek cinsiyetin yalnızca kısa dönem mortalitede etkili olduğu gösterilmiştir. Kaşeksi ve artan kas yıkımının kronik sürecin bir sonucu olduğu bilinen hastalıkta azalmış vücut kitle indeksi de uzun ve kısa dönem mortalite ile ilişkilidir. Evde oksijen kullanımının da mortalide artış ile ilişkisi gösterilmiş olup; ileri evre KOAH da kısa dönem, düşük FEV1'li hastalarda ise uzun dönem mortalite artmıştır (10).

Biliyoruz ki halen KOAH ve ataklarında toplum kökenli pnömonide kullandığımıza benzer prognostik skorlamalar bulunmamaktadır (13). Mortalite ve morbiditede etkili faktörleri saptamak prognoza yönelik yapılacak skorlamaların

da öncülüdür (10). KOAH'ta mortaliteye yönelik skorlama sistemleri için çalışılmaktadır. En iyi bilinenlerden biri BODE indeksi olup vücut kitle indeksi, FEV1, egzersiz kapasitesi (6 dakika yürüyüş testi ile saptanan) ve dispneyi sınıflayarak 4 yıllık mortalite tahmini yapmaktadır (11). Bu uzun dönem mortalite skoru dışında özellikle KOAH atakla başvuran hastalarda yatış ve takip kararlarını verdirebilmesi için hastane içi ve kısa dönem mortalite saptamada kullanılacak skorlamalar üzerinde de çalışılmaktadır. Bunlardan ilki, 2008'de yapılan yalnızca yaş, günlük hayattaki nefes darlığı durumu ve hastaneye başvuru esnasında ciddiyet kriterlerine göre hastane içi ve sonrasında mortaliteyi saptamayı hedeflemiştir (70). Bunun dışında DECAF (71) ve modifiye DECAF (72) sınıflamaları çalışılmış, dispne, eosinopeni, akciğer grafisinde konsolidasyon ve asidemi varlığı ortak olup, ilki atrial fibrilasyonu 2.si ise yıllık hastane yatışının 2 ve üzerinde olmasını içermektedir. 2'si de 6 puan üzerinden değerlendirme yapar. DECAF ön planda hastane içi mortaliteyi göstermektedir. Son olarak toplum kökenli pnömonidekine benzer BAP-65 skorlaması olup, yine kan üre azotu, mental durumda bozulma, kalp hızının 109 atım/dakika üzerinde ve yaşı 65 üzerinde olmasını değerlendirmeye alır (73). Hala hangisinin uygun olduğu tartışılmaktadır ve hiçbir kılavuzlarda bulunmamaktadır (13).

Bizim çalışmamızda kullanacağımıza benzer şekilde mortalitede etkili olabilecek birçok biyomarker da çalışılmıştır. 2012'de yayınlanan bir meta-analizde KOAH atakta kullanılabilecek sistemik biyomarkerları taramıştır. Toplam 69 adet çalışmayı içeren bu meta-analiz KOAH atak tanısından ayırıcı tanısına, hastane kalış sürelerinden mortaliteye kadar etkili olan markerleri ayrı ayrı belirlemiştir. Albumin, troponin ve BNP düzeylerindeki artış ile eozinopeninin hastane yatış süreleri ile pozitif korele olduğu saptanmıştır. Bu meta-analizde yine prokalsitonin düzeyinin hem 2 yıllık mortalitede hem de yoğun bakıma yatıştaki artmış mortalitede etkili olduğu gösterilmiş. CRP ve BNP düzeylerinin mortaliteyi saptamada yetersiz olduğu ancak troponinin hastane içi mortaliteyi göstermedeki etkisi tartışmalı da olsa taburculuk sonrası mortaliteyi gösterebileceği söylenmiştir. Bu rutinde kullanılan markerlar dışında proadrenomedullin, proendotelin gibi çok sayıda yeni ve farklı marker düzeyi de çalışmalarda yer almıştır (74).

2.2. KOAH Atak

2.2.1. Tanımlama

Ataklar KOAH yönetiminde önemli yer tutar çünkü hastane yatışı ve tekrarlayan başvurulara sebep olurlar ve hastalığın ilerlemesi ile sonuçlanırlar. Ataklar solunum semptomlarında ek tedavi ihtiyacı olacak şekilde akut kötüleşme olarak tanımlanır (8). Alevlenmeler, 2000’de yayınlanan konsensus raporuna göre hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmıştır (9):

- a. Hafif Atak: Hasta normal yaşantısına devam eder ancak ilaç kullanma ihtiyacı artmıştır.
- b. Orta Atak: Hastanın ilaç kullanma ihtiyacı artmıştır ve ilave tıbbi yardım gerekir
- c. Şiddetli Atak: Hastanın kliniği mutlaka hastaneye yatış gerektir.

Ataklar sıklıkla artmış havayolu inflamasyonu ve mukus üretimine ek olarak hava hapsinde artışa bağlı oluşan kompleks bir durumdur. Bu değişiklikler alevlenmenin ana semptomu olan dispneye katkıda bulunur. Diğer semptomlar balgam pürülansı ve miktarında, öksürük ve hırıltıda artıştır (75). Ek olarak sistemik inflamasyonun sebep olduğu ekstrapulmoner semptomlar da görülebilir.

KOAH hastaları sıklıkla ek komorbiditelere sahip olmakla birlikte KOAH atakların ön planda akut koroner sendromlar, dekompanse kalp yetmezliği, pulmoner emboli ve pnömoni ile ayrımının yapılması gerekmektedir.

2.2.2. Etiyoloji

Ataklar sıklıkla respiratuar viral enfeksiyonlarla ayrıca bakteriyel enfeksiyonlar ve çevresel faktörlerle tetiklenir (76). Bunlar atağı başlatabilir ya da kötüleşmesine neden olabilir. En sık izole edilen virüs rinovirus olup, atak başlangıcından 1 hafta sonra da saptanabilir (77,78). Viral enfeksiyonlara bağlı olan ataklar daha çok kış mevsiminde görülüp hem daha şiddetli ve uzun hem de daha fazla yatış gerektiren ataklardır (13).

Ataklar esnasında artmış balgam görülebilir ve pürülan balgam varlığı balgamın bakteriyel olduğunu düşündürür (75,77,78). KOAH hastalarında kanda ve akciğerde artmış eozinofil varlığının önemli olduğu düşünülmektedir. Ataklar esnasında bütün inflamatuvar ajanlar gibi eozinofilin de artması beklenir. Ancak

balgamdaki eozinofil artışının viral enfeksiyonları gösterdiği düşünülmektedir (79-81). Bir hipoteze göre balgamda ve kanda artmış eozinofil ile seyreden ataklarda tedavi için verilen steroidlere yanıtın arttığı düşünülse de bu konuda halen çalışmalara ihtiyaç vardır (82).

2.2.3. Tanı ve tetkik

KOAH atak şüphesiyle başvuran hastanın ilk değerlendirmesinde mutlaka hastanın günlük aktivite kapasitesi gibi bazal özelliklerini ve atak esnasındaki değişikliklerini içeren bir öykü alınmalıdır. Eğer varsa eski kan gazı değerleri akciğer görüntülemesi ve spirometrik değerleri hastanın bazal değerlerini saptamada ve atak tanısı koymada fayda sağlayabilir.

Fizik muayenede hastalarda hava akımı kısıtlanmasına ve hava hapsine bağlı akciğer dinleme bulguları bulunabilir. Ayrıca akut solunum yetmezliği varlığında yardımcı solunum kaslarının solunuma katılımı, santral siyanoz, paradoksal göğüs hareketi gibi bulgular saptanabilir. Fizik muayenenin hastalığın ciddiyetinde yeri olan mental durumu saptamayı da hedeflemesi gerekir. Yine de fizik muayene bulgularının varlığı ya da yokluğu tanıda ve tedavi yaklaşımında fayda sağlamaz.

Yapılacak tetkikler hastalığın ciddiyetine göre seçilmelidir. KOAH atak düşünülen bütün hastalarda monitörizasyonun önemli bir kısmını pulse-oksimetre ölçümleri oluşturur. Özellikle hastanın bazal değerlerine göre değerlendirilmesi önemlidir ve tedavi yanıtının izleminde de rol oynar (83).

Arteriyel kan gazı takibi hipoksi, hiperkarbi ve asidotik tablonun saptanmasında önemlidir. Özellikle tedavi sonrasında oda havasında değerlendirilen arteriyel kan gazı değerleri atak yönetiminde önemlidir ve hastanın servise veya yoğun bakıma yatışı kararında rol oynayabilir (13)

Akciğer grafisi özellikle dekompanze kalp yetmezliği, pnömoni, kitle ya da pnömotoraks gibi ayırıcı tanıda yeri olabilecek alternatif tanılara yöneliktir. Bu komorbiditelerin atağın nedeni de olabileceği unutulmamalıdır (84,85).

EKG, kardiyak enzim ve BNP değerleri yine akut koroner sendromlar ve dekompanse kalp yetmezliği gibi ayırıcı tanılara yönelik görülebilir (86,87).

Ancak EKG monitorizasyonunun ciddi atağı olan ve klinik durumu stabil olmayan tüm hastalarda gerekli olduğu unutulmamalıdır.

Rutin hematolojik incelemeleri ve diğer kan değerlerini içeren tetkikler atak yönetiminde ve ayırıcı tanısında belirgin yer tutmazlar.

2.2.4. Tedavi, yatış ve taburculuk kriterleri

KOAH atak tedavisinin amacı, mevcut atağın etkilerini en aza indirmek, oluşan ek komorbiditeleri ve sonraki atakları önlemektir (88). Atağın ya da altta yatan hastalığın ciddiyetine bağlı olarak hastalar yatarak ya da ayaktan izlemle tedavi edilebilirler. Atakların %80'i kortikosteroid, bronkodilatör ve antibiyotik tedavilerle ayaktan izlenebilir (89-91).

Her kliniğin lokal olanaklarına göre değerlendirilmekle beraber önerilen hastaneye yatış endikasyonları Çizelge 2.2'de verilmiştir (13).

Çizelge 2.2. KOAH atakta önerilen yatış endikasyonları.

İstirahat dispnesi, artmış solunum sayısı, düşük oksijen satürasyonu ya da uyku hali konfüzyon gibi mental durumda ani kötüleşme
Akut solunum yetmezliği
Siyanoz, periferik ödem gibi yeni gelişen klinik bulgular
İlk tedavi sonrası belirgin klinik yanıtın olmaması
Kalp yetmezliği ya da yeni gelişen aritmiler gibi ciddi komorbidite varlığı
Sosyal desteğin yetersiz olması

Hastalar Acil Servis'e başvurdıklarında 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 hiçbiri 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 (90).

1. *Solunum yetmezliği olmayan hastalar*; solunum sayısı 20-30/dakika arasında olup, yardımcı solunum kaslarını kullanma ihtiyaçları yoktur. Hipoksimi varsa %28-35 arası FiO_2 'ye yanıt verir düzeydedir. Kan gazında hiperkarbi ve asidoz yoktur.
2. *Hayatı tehdit etmeyen düzeyde solunum yetmezliği olan hastalar*; yardımcı solunum kası kullanımına ihtiyaç duyan bu hastaların solunum sayıları 30/dakika üzerindedir. Hipoksi %35-40 FiO_2 ile solutulunca düzelir. Kan gazında asidozu olmayan bu hastaların hiperkarbi düzeyleri PaCO_2 60 mmHg'yi geçmeyecek düzeydedir.
3. *Hayatı tehdit edici düzeyde solunum yetmezliği olan hastalar*; yine solunum kası eşlik eder şekilde 30/dakika üzerinde solurlar. Bu hastalarda hipoksi %40 ve üzerinde FiO_2 ile solutulmaya yanıt verir ya da hipoksi yanıt vermez. Bu hasta grubunda hiperkarbi derin olup PCO_2 60 mmHg üzerindedir ve asidoz ile beraber mental durumda kötüleşme karakteristiktir.

KOAH atak tedavisi farmakolojik tedavi ve ventilasyonun sağlanması basamaklarından oluşur.

A. Farmakolojik Tedavi

1. Bronkodilatör tedavi: Akut atak başlangıç tedavisinde kısa etkili β_2 -mimetiklerin kısa etkili antikolinergik ajanlar eklenerek ya da eklenmeden kullanılması önerilmektedir (92,93). Yapılan bir meta analizde bu ajanların ölçülü doz inhaler ya da nebulizatör ile verilmesi arasında FEV1 düzeyleri açısından belirgin bir fark saptanmamıştır (94). Hatta ölçülü doz inhalerlerin ileri evre hastalarda kullanımının daha kolay olabileceği öngörülmektedir. Eğer devamlı nebulizatör tedavi verilmeyecekse hasta yanıtına göre saat başı 1 puf 2-3 doz sonrasında 2-4 saatte bir tekrarlayan dozlarda verilmesi önerilmektedir (13). Atak tedavisinde uzun etkili bronkodilatörlerin yeri olmamakla beraber, kullanan hastaların devam etmesi ve taburculuk sonrası erken dönemde başlanması

önerilmektedir (13). Yine intravenöz (iv) metilksantinlerin yan etkileri nedeniyle atak tedavisinde yeri yoktur (95,96).

2. Glukokortikoidler: KOAH atak esnasında kullanılan sistemik kortikosteroidlerin atak süresinde kısalma ve akciğer fonksiyonlarında düzelme yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca oksijenizasyonu düzeltmede (97-100), tedavi başarısızlığını (101) ve atak tekrarını azaltmada ve hastane kalışını kısaltmada (97,99,102) etkisi gösterilmiştir. Önerilen 40 mg prednizonun 5 günlük kullanımıdır (103). Oral ya da iv kullanım arasında fark bulunamamıştır (96). Nebülize budesonid bazı hastalarda oral kortikosteroidlere alternatif olsa da maliyeti daha fazladır (98,105,108). Son çalışmalarda kan eozinofil düzeyi düşük olan hastaların glukokortikoid yanıtının daha az olduğu söylenmektedir (79,82,89).

3. Antibiyotik tedavisi: KOAH atakta etkenlerin viral ya da bakteriyel (106,107) olabilmesi nedenli antibiyotik tedavisi hala tartışmalıdır (108-110). Genellikle bakteriyel kaynak düşündüren bulguların varlığında antibiyotik önerilmektedir.

Öksürük ve balgam pürülansında artış olan hastalara antibiyotik tedavisi verilen bir derlemede kısa dönem mortalitede %77, tedavi başarısızlığında %53, balgam pürülansında %44 azalma olduğu gösterilmiştir (111). Antibiyotik ihtiyacını saptamada yol gösterici olacak mı sorusuyla çeşitli belirteçlerin alındığı çalışmalarda CRP düzeylerinin bakteriyel viral ayrımı yapmada etkili olmadığı gösterilmiştir (112,113). Bununla beraber prokalsitonin düzeylerinin yönlendirici olabileceği, prokalsitonin bakılarak antibiyotik kararı vermenin aşırı antibiyotik verilmesinden koruyacağı ve benzer etkinlikte yan etki profilinde azalma yapacağı söylenmektedir. Yine de biliyoruz ki prokalsitonin hem her laboratuvarında çalışılmamakta hem de yüksek maliyetli bir tetkiktir (114-116). Antibiyotik kullanımı için kesin endikasyon invaziv ya da invaziv-olmayan mekanik ventilatör kullanımı ihtiyacıdır, bu hastalarda antibiyotik başlanmazsa mortalite ve hastane kökenli pnömoni sıklığı artmaktadır (117).

Özetle 3 ana semptom varlığında antibiyotik tedavi önerilir: Balgam pürülansında artış, balgam miktarında artış ve artan dispne. Bunlar arasından biri pürülans artışı olmak üzere en az ikisinin varlığında antibiyotik başlanmalıdır. Ek

olarak invaziv ya da invaziv-olmayan tüm mekanik ventilatöre bağlı hastalara antibiyotik tedavi verilmelidir (75,76). Tedavi süresi açısından önerilen 5-7 günlük tedavidir (118).

Seçilecek antibiyotikler lokal bakteriyel direnç özelliklerine göre olmalıdır. Genellikle ilk basamakta ampirik olarak aminopenisilin ve klavulanik asit kombinasyonuna makrolid ya da tetrasiklin eklenmesi önerilir. Özellikle ayaktan izlenecek hastalar için kültürlerin hem geç tanı vermesi hem de teknik hatalardan dolayı güvenilir sonuçlar vermemesi nedeniyle bu grup hastalar için kültür alınması önerilmemektedir. Ancak sık atak geçiren, ciddi havayolu kısıtlanması olan ve mekanik ventilatöre bağlı hastalar için dirençli patojenlerin saptanması amacıyla balgam kültürü gerekebilir (119-121). Etkinliği uygun ajan varlığında ve oral yolla alabilecek hastalar için oral antibiyoterapi seçilebilir.

B. Respiratuar Destek

1. Oksijen tedavisi: KOAH ataklarında hastane tedavisinin temelini oluşturur. Oksijen tedavisine yanıt oksijen saturasyonu %88-92 aralığında olacak şekilde tutularak izlenir (122). Bununla beraber oksijen verilmeye başlanan hastada, karbondioksit retansiyonu yaratılmadan ve asidoz kötüleşmeden yeterli oksijenizasyonu sağlamak amaçlanır ve bunu izlemek için kan gazı takibi yapılmalıdır. Bir çalışmada venöz kan gazının KOAH atak hastalarında kullanımı ile ilgili bu hastaları pulse-oksimetre ve venöz kan gazı izlemine almanın kolay ve konforlu olduğu söylenmiştir. Ancak bu çalışmada arteriyel ve venöz kan gazında pH değerlerinin benzer saptanmasına rağmen PCO₂ değerleri arasında belirgin fark mevcut olup üstelik hastaların atak ciddiyetlerine göre ayrımları yapılmamış ve yalnızca pH 7.30'un üstündeki hastalar çalışılmıştır (123). Son verilere göre izlemde halen altın standart, arteriyel kan gazı takibidir. Bu hastaları maske ile solutmanın nazal kanüllere göre daha doğru ve daha kontrollü bir yöntem olduğu unutulmamalıdır (85).

2. Respiratuar Destek: Ciddi atağı olan hastalar hastanenin solunum yetmezliğini tanıyıp tedavi edebilecek ekipman ve personel açısından uygun olan solunum destek üniteleri ve yoğun bakımlarda izlenmelidir. Yoğun bakım ve solunum destek ünitesinde takip için endikasyonlar Çizelge 2.3'te verilmiştir.

Çizelge 2.3. Yoğun Bakım ve Solunum Destek Ünitesinde takip endikasyonları.

Endikasyonlar
Başlangıç tedaviye yanıtızsız ciddi dispne
Bilinç değişikliği
Oksijen ya da invaziv-olmayan mekanik desteğe rağmen devam eden /kötüleşen hipoksi ($pO_2 < 40$) ve düzelmeyen ve kötüleşen ya da ciddi respiratuar asidoz ($pH < 7.25$)
İnvazif mekanik ventilasyon ihtiyacı
Hemodinamik instabilite, vasopressör ihtiyacı

i. Non-invaziv mekanik ventilasyon: Akut solunum yetmezlikli KOAH atak hastalarında mümkünse ilk basamak tedavide invaziv ventilasyona tercih edilmesi önerilmektedir (Çizelge 2.4). Bu 3 bulgudan birinin varlığı hastanın invaziv-olmayan ventilasyon ihtiyacını gösterir.

Çizelge 2.4. Non-invaziv mekanik ventilasyon endikasyonları.

Respiratuar asidoz ($pCO_2 > 45$ veya $pH < 7.35$)
Destek tedaviye yanıtızsız hipoksi
İnterkostal çekilme, abdominal solunum gibi yardımcı solunum kaslarını kullanacak kadar artmış solunumsal iş yükü varlığı ile seyreden ciddi dispne

Bir randomize kontrollü çalışmada invaziv-olmayan mekanik ventilasyonun başarısı %80-85'lerde saptanmıştır (125-127). Oksijenizasyonu düzeltmede hiperkarbiyi ve respiratuar asidozu kırmada etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca solunum sayısı ve solunum iş yükündeki artışta beraberinde ventilatör kökenli pnömonide ve hastane kalış süresinde düzelme sağlar. En önemlisi de mortalitede ve entübasyon oranlarında ciddi düşüş sağlamasıdır (115,119,120).

ii. **İnvaziv mekanik ventilasyon:** Önerilen invaziv mekanik ventilasyon endikasyonları Çizelge 2.5’de verilmiştir.

Çizelge 2.5. Önerilen invaziv mekanik ventilasyon endikasyonları.

İnvaziv-olmayan ventilasyonunun bulunmaması ya da hasta tarafından tolere edilememesi
İnvazif-olmayan ventilasyona rağmen hayatı tehdit eden hipoksi
Bilinçte azalma ya da sedasyon yanıtsız ajitasyon
Masif aspirasyon ya da inatçı kusma
Solunum sekresyonlarını temizlemedeki yetersizlik
Sıvı ve vazoaaktif ajanlara yanıtsız hemodinamik instabilite
Ciddi ventriküler ya da supraventriküler aritmiler
Solunum, kardiyak arrest sonrası

İnvaziv-olmayan ventilasyon tedavisine yanıtsız ya da başvuruda invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalar için uzun hastane yatışı ve artmış mortalitenin olduğu bilinmektedir (125). Aslında invaziv ventilasyon kararında atak nedeninin geri döndürülebilirliği, hasta isteği ve yoğun bakım şartlarının ulaşılabilirliği de etkilidir (125). Mekanik ventilasyon esnasında ventilatör kökenli pnömoni, barotravma, volüm travması, trakeostomi ihtiyacı ve entübasyondan ayrılamama en korkulan tablolardır.

2.2.5. Prognoz

Ataklar sıklıkla 7-10 gün civarında sürmektedir ama bazen daha uzun da sürebilir. Bununla beraber, atak sonrası 8. haftada hastaların %20’sinin atak öncesi durumuna dönmediği gösterilmiştir (127). Bu da atakların hastalık progresyonunu arttırdığının bir göstergesidir. İyileşme süresi beklenenden uzun olan atakların progresyona etkisi daha fazladır (128). Tek bir atak geçiren hastanın tekrar atak geçirme ihtimali de artmaktadır (89,129).

Atak sıklığı yapılan bir çalışmada yılda ortalama 1,3 olarak saptanmıştır (130). Ancak, bazı hastalar yılda 2 ve üzerinde atak geçirirler ki artan atak sıklığı sağ kalımı ve hayat kalitesini etkilemektedir (131). Sık atak geçirme açısından

riski belirlemede en önemli faktör hastanın bir önceki yıl geçirdiği atak sayısıdır (89). Ayrıca önceki yıla göre atak sıklığı artan hastaların daha ileri evre KOAH oldukları ve FEV1 değerindeki düşüşün atak sıklığında artışla ilişkili olduğu saptanmıştır (132). Atak sıklık ve ciddiyetinde artışa neden olan diğer faktörler aorta oranla artmış pulmoner arter çapı (133), bilgisayarlı tomografide (BT) ölçülen amfizem miktarı ve bronşiyal duvar kalınlığındaki azalma (134) ile kronik bronşit varlığıdır (56).

Akut solunum yetmezliği ile hastane yatan hastaların yatış esnasındaki mortalitesi %17-49 arasında saptanmıştır (135). KOAH atak nedenli hastane yatışı sonrası 5 yıllık mortalite %50 civarındadır (91). Bir çalışmada atak sonrası olumsuz sonuçlarla ilişkili faktörler ileri yaş, düşük vücut kitle indeksi, ek komorbiditelerin varlığı, önceki atak nedenli hastane yatışlarının varlığı, atağın ciddiyeti ve taburculuk sonrası oksijen ihtiyacının devam etmesidir olarak saptanmıştır (136). Diğer bir çalışma ise atakların sıklığı ve ciddiyeti arttıkça ve hastaların akciğer-egzersiz kapasiteleri, yaşam kalitesi azaldıkça ve BT’de bronşiyal duvar kalınlıkları azaldıkça mortalitede artış saptamıştır (10).

Atak ciddiyetinin kötü sonuçlarla ilişkisi olmasına rağmen KOAH atak nedenli invaziv mekanik ventilatöre bağlı izlenen hastaların mortalitesi diğer entübe hastalara göre daha düşüktür (137). Bu hasta grubunda 1 yıllık mortaliteyi tahmin etmede en önemli olan kriterler başvuru öncesinde düşük akciğer kapasitesi varlığı (FEV1 <%30), akciğer dışı ek komorbidite varlığı ve yatağa bağımlı olmasıdır. Unutulmamalıdır ki, bu hastalar kısmen de olsa mobil ve evde oksijen kullanmıyorsa, ek komorbiditesi olmayıp atak nedeni enfeksiyon gibi tedavi edilebilir bir klinik tablo ise invaziv mekanik destek sonrası iyileşip hayatlarına devam edebilmektedirler (13).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı ve Hastalar

Bu retrospektif kohort çalışma yıllık yaklaşık 100.000 hasta başvurusu olan Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'nde yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alındı (Karar Tarihi: 31.5.017, Sayı: 321) (Ek-1).

Çalışmaya 01 Ocak 2016 - 31 Aralık 2016 tarihleri arasında Acil Servis'e başvuran ve KOAH atak tanısı ile Göğüs Hastalıkları Servisi'ne ya da Göğüs Hastalıkları adına Yoğun Bakımlara yatırılan hastalar alındı. Bu amaçla Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden (MiaMed®) bu tarihler arasında Acil Servis'e başvurarak Göğüs Hastalıkları konsültasyonu istenen hastaların ICD-10 kodları ve tanımlarını içerecek şekilde veri alındı. Acil Servis'e başvuran tüm hastalar MiaMed® üzerinden dosya numaraları ile tarandı ve başvuruları sonrasında Göğüs Hastalıkları Servisi ve yoğun bakımlara yatışı olan hastalar seçildi. Seçilen bu hastalardan, Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması (International Classification of Diseases - ICD) 10. versiyona göre herhangi bir dönemde "J44-Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı" tanısı girişi yapılanlar belirlendi. Bu hastaların Acil Servis ve yatış esnasındaki dosya notları incelenerek özgeçmişlerinde KOAH tanımlarının olup olmadığı doğrulandı ve Acil Servis'ten yatış nedenlerinin KOAH atak olup olmadığı saptandı. Tekrarlayan yatışı olan hastaların her yatışı tek tek taranarak çalışmaya ayrı ayrı dahil edildi.

Özgeçmişlerinde astım tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu amaçla Hastane Bilgi Yönetim Sisteminde solunum fonksiyon testi (SFT) olan hastaların kalıcı obstrüksiyonu olup olmadığı da göz önünde bulunduruldu. Mevcut dosya bilgilerinden ve SFT'lerinden KOAH-astım ayrımı yapılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca Acil Servis'te Göğüs Hastalıkları konsültasyonu yapılan ancak başka bölümler tarafından yatırılarak tedavi edilen hastalar da dahil edilmedi. Yine Göğüs Hastalıkları tarafından yatış verilen servis ya da yoğun bakım ihtiyacı olup başka hastanelere sevk edilen hastalar da dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan hastaların yaşı, cinsiyeti kaydedildi. Charlson komorbidite skalasında yer alan ek hastalıkları yine dosya verileri ve hastaların düzenli olarak kullandığı ilaçlar üzerinden belirlendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların Diabetes Mellitus, karaciğer hastalığı, lokalize solid tümör, metastatik solid tümör, edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS), kronik böbrek hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, kronik pulmoner hastalık, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık veya geçici iskemik atak, hemipleji, demans, bağ dokusu hastalığı, lösemi ve peptik ülser hastalığı olup olmadığı tespit edildi.

Çalışmaya alınan hastaların Acil Servis başvurusundaki ve yatış esnasındaki lökosit, CRP düzeyleri laboratuvar sonuçlarından elde edildi. Başvurudaki ve yatış sırasında bakılan ilk 3 değer kaydedildi. Lökosit ve CRP değerlerinin laboratuvar kabullerine kaçınıcı saat değerleri olduğu hesaplandı. Bazı hastaların yer yokluğu nedeniyle yatırılmayıp Acil Servis'te kaldığı sürede bakılan ikinci lökosit ve CRP düzeyleri de yatış sonrası birinci değer olarak hesaplandı. Hastaların kan gazı sonuçlarından pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃ ve laktat değerleri kaydedildi. Çalışılan tetkiklerin normal değerleri ve çalışıldığı cihazlar Çizelge 3.1'de verildi.

Hastaların yatırıldığı yerler (servis ve yoğun bakım) sistemdeki dosyaları üzerinden belirlendi. Hastalara tedavi olarak kısa etkili bronkodilatör, steroid ve antibiyotik verilip verilmediği dosyalarından tarandı. Acil Servis'te ya da yatış esnasında invaziv ve non-invaziv mekanik ventilasyon yapıp yapılmadığı da tespit edildi. Devamlı non-invaziv mekanik ventilatör kullanımı olan hastalar için yatış esnasında non-invaziv mekanik ventilasyon yapıldığı kabul edildi.

Hastaların 3 aylık süre içindeki mortaliteleri tarandı. Hastane yatışı esnasında ölenlerin öldüğü gün belirlendi. Bunların dışında kalan hastaların kimlik numaraları ile Ölüm Bildirim Sistemi üzerinden 3 aylık süre içinde ölüm ölmedikleri saptandı. 3 aylık süre içinde ölüm bildirilmeyen hastalar sağ kabul edildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS® 11.0 paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı bulgular sayı ve yüzdeler ile ortalama ve standart hata olarak verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar ki- kare ve iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi ile incelenmiştir. Ki- kare testi ve iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi için p değeri 0,05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edilmiştir. Gruplar arasındaki risk değerinin hesaplanması için rölatif risk ve %95 güven aralığı sunulmuştur.

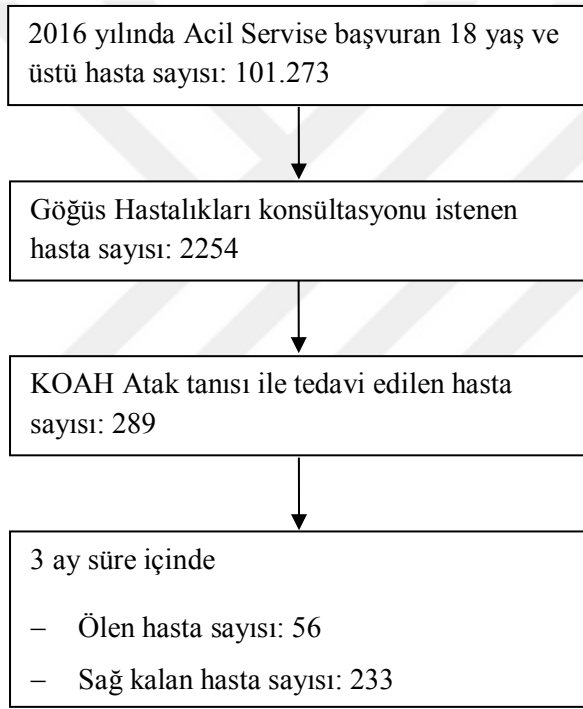
Çizelge 3.1. Yapılan laboratuvar tetkiklerinin özellikleri.

Tetkik	Normal değerleri	Çalışılan cihaz ve yöntem
Tam kan sayımı		
- Lökosit	4800-10800 /mm ³	Siemens Advia 120
CRP	0-0,5 mg/dL	Siemens Advia 2400
Kan gazı		Siemens Rapidlab 2400
- pH	7.35 – 7.45	
- PaO ₂	80-100 mmHg	
- PaCO ₂	35-45 mmHg	
- HCO ₃	22-26 mmol/L	
- Laktat	0,5-2 mmol/L	

Kısaltmalar: **CRP**: C-Reaktif Protein; **pH**: Hidrojen gücü (power of hydrogen); **PaO₂**: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı; **PaCO₂**: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı; **HCO₃**: Bikarbonat.

4. BULGULAR

Çalışma dönemi olan 01 Ocak 2016 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'ne 18 yaş üzerinde toplam 101.273 hasta başvurdu. Hastane bilgi yönetim sistemi kayıtlarından elde edilen veriye göre çalışma döneminde Acil Servis'e başvuran 2254 hastaya Göğüs Hastalıkları Konsültasyonu istendiği tespit edildi. Daha önceden KOAH tanısı olup KOAH atak nedeni ile yatırılan ve hastaneden çıkış tanısı KOAH olan toplam 289 hasta çalışmaya dahil edildi.



Şekil 4.1. Çalışma popülasyonunun akış şeması.

Çalışmaya alınan 289 hastanın 222'si (%76,8) erkek ve yaş ortalaması $71,64 \pm 10,26$ yıl idi. Acil servisten yatırıldıktan sonraki 3 ay içinde 56 hastanın (%19,3) öldüğü ve 233 hastanın (%80,7) sağ kaldığı hasta dosyalarından ve ölüm bildirim sisteminden tespit edildi. Üç ay içindeki mortalite ve sağ kalım ile hastaların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında sağ kalanların yaş ortalaması $71,49 \pm 10,43$ yıl iken ölen hastaların yaş ortalaması $72,29 \pm 9,54$ yıl olarak

belirlendi. Sağ kalan ve ölenlerin yaş ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,603$).

Hastalar, Charlson komorbidite indeksi içerisindeki 17 komorbid hastalığa sahip olup olmadıklarına göre değerlendirildi. Üç aylık mortalite açısından bu hastalıklardan hiçbirisinin varlığı ile anlamlı bir farklılık saptanmadı (Çizelge 4.1). Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirisinde karaciğer hastalığı öyküsü yoktu ve bazı komorbiditelerin sayıları ise çok azdı; özgeçmişlerine bakıldığında yalnızca 1 hastada AİDS, 1 hastada lösemi ve 2 hastada lenfoma tanısı olduğu tespit edildi ve bu hastalıklara sahip hastaların tamamının sağ kaldığı belirlendi.

Çizelge 4.1. Hastaların demografik özelliklerinin ve komorbiditelerinin mortalite öngörme üzerine olan etkisi.

Özellikler	Sağ Kalanlar	Ölenler	OR (%95 CI)	p^*
Cinsiyet				
Erkek	174 (74,6)	48 (85,7)	2,03 (0,91-4,54)	0,079
Kadın	59 (25,3)	8 (14,2)		
Diabetes mellitus				0,978
Var	67 (28,7)	16 (28,5)	0,99 (0,52-1,89)	
Yok	166 (71,3)	40 (71,5)		
Karaciğer hastalığı				
Var	0 (0,0)	0 (0,0)		
Yok	233 (100,0)	86 (100,0)		
Lokalize solid tümör				
Var	27 (11,5)	4 (7,1)	0,58 (0,19-1,75)	0,334
Yok	206 (88,5)	52 (92,9)		
Metastatik solid tümör				
Var	17 (7,2)	8 (14,2)	2,11 (0,86-5,19)	0,095
Yok	216 (92,8)	48 (85,8)		
AİDS**				
Var	1 (0,4)	0 (0,0)	0,80 (0,76-0,35)	0,623
Yok	232 (99,6)	56 (100,0)		
KBY				
Var	53 (22,7)	12 (21,4)	0,92 (0,45-1,88)	0,832
Yok	180 (77,3)	44 (78,6)		
KKY				
Var	66 (28,3)	22 (39,2)	1,63 (0,89-3,00)	0,110
Yok	167 (71,7)	34 (60,8)		
Miyokard enfarktüsü				
Var	67 (50,3)	10 (17,8)	0,53 (0,25-1,12)	0,098
Yok	166 (49,7)	46 (82,2)		

Çizelge 4.1 (Devam).Hastaların demografik özelliklerinin ve komorbiditelerinin mortalite öngörme üzerine olan etkisi.

Özellikler	Sağ Kalanlar	Ölenler	OR (%95 CI)	p*
PVH				
Var	29 (12,4)	3 (5)	0,39 (0,11-1,35)	0,129
Yok	204 (87,6)	53 (95)		
SVH ve GİA				
Var	12 (5,9)	3 (5,3)	1,04 (0,28-3,82)	0,950
Yok	221 (94,1)	53 (94,7)		
Demans				
Var	11 (4,7)	4 (7,1)	1,55 (0,47-5,07)	0,463
Yok	222 (95,3)	52 (92,9)		
Hemipleji				
Var	3 (1,2)	2 (3,5)	2,84 (0,46-17,41)	0,239
Yok	230 (98,8)	54 (96,5)		
Bağ doku hastalığı				
Var	5 (2,1)	1 (1,7)	0,82 (0,95-7,21)	0,865
Yok	228 (97,9)	55 (98,3)		
Lösemi				
Var	1 (0,4)	0 (0,0)	0,80 (0,76-0,85)	0,623
Yok	232 (99,6)	56 (100,0)		
Lenfoma				
Var	2 (0,8)	0 (0,0)	0,80 (0,76-0,85)	0,487
Yok	231 (99,2)	56 (100,0)		
Peptik ülser				
Var	37 (15,8)	10 (17,8)	1,15 (0,53-2,48)	0,719
Yok	196 (74,2)	46 (82,2)		

Kısaltmalar: **AIDS**: Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu; **KBY**: Kronik Böbrek Yetmezliği; **KKY**: Konjestif Kalp Yetmezliği; **PVH**: Periferik Vasküler Hastalık; **SVH**: Serebro Vasküler Hastalık; **GİA**: Geçici İskemik Atak

Acil Servis'e başvuru sırasında alınan CRP ve lökosit tetkiki sonrası yatırılan hastaların kontrol amacı ile alınan CRP ve lökosit değerleri hastaların laboratuvar tektik sonuçlarından elde edildi. Sağ kalan ve ölen hastalardan kontrol amacı ile alınan ilk üç CRP ve lökosit tetkikinin alım saatleri arasında istatistiksel farklılık tespit edilmedi. (Çizelge 4.2)

Çizelge 4.2. Kontrol amacı ile CRP ve lökosit istenen hasta sayıları ve istem örneklerinin alım saatleri.

Tetkik	Sağ Kalanlar		Ölenler		p
	İstenen Hasta Sayısı	İstem Örneği Alım Saati (ortalama±SD)	İstenen Hasta Sayısı	İstem Örneği Alım Saati (ortalama±SD)	
CRP					
CRP 1	229	31,8±18,8	54	21,8±18,7	0,491
CRP 2	210	66,0±26,2	51	67,9±32,3	0,659
CRP 3	174	98,1±33,5	44	99,0±33,6	0,878
Lökosit					
Lökosit 1	212	31,9±20,4	53	30,0±19,7	0,545
Lökosit 2	187	65,0±26,1	50	68,3±30,9	0,441
Lökosit 3	155	98,6±33,4	43	101,7±33,9	0,586

Kısaltmalar: **CRP**: C-Reaktif Protein

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

90 gün içinde ölen ve sağ kalan hastaların Acil Servis’e başvuru sırasında ve yatış sonrası istenen CRP ve lökosit sonuçlarının ortalamaları arasındaki farklılık değerlendirildi.

Acil Servis CRP değerleri için p=0,257; takipteki değerler içinse sırayla 0,938, 0,581 ve 0,180 olarak saptandı. Hastaların izleminde istenen hiçbir CRP değerinin mortaliteyi tahmin etmede anlamlı bir farklılık göstermediği belirlendi (Çizelge 4.3).

Lökosit sonuçları değerlendirildiğinde ise Acil Servis’teki değerler için sağ kalan hastalarda ortalama 11,4±4,7 olup ölen hastalarda 12,9±5,1 olarak saptandı; yapılan analizde istatistiksel farklılığa çok yakın bir değer olduğu görüldü (p=0,051). Ancak, hastaların takiplerinde alının tetkiklerin sonuçlarına göre istatistiksel anlamlı değişiklik olduğu belirlendi. Yatış sonrası lökosit değerleri için p değeri sırasıyla 0,046, 0,000 ve 0,000 olarak hesaplandı (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. CRP ve lökosit ortalama değerlerinin mortalite ile karşılaştırılması.

Tetkik	Sağ Kalanlar		Ölenler		p
	Sayı	Ortalama±SD (mg/dL)	Sayı	Ortalama±SD (x10 ³ /mm ³)	
CRP					
CRP acil	224	6,8 ± 7,4	56	8,0 ± 6,9	0,257
CRP 1	229	6,5 ± 6,6	54	6,6 ± 6,5	0,938
CRP 2	210	4,4 ± 5,3	51	4,8 ± 5,8	0,581
CRP 3	174	3,1 ± 4,2	44	4,1 ± 4,6	0,180
Lökosit					
Lökosit acil	226	11,4 ± 4,7	55	12,9 ± 5,1	0,051
Lökosit 1	225	10,7 ± 4,7	55	12,2 ± 5,6	0,046
Lökosit 2	202	10,1 ± 4,1	51	12,7 ± 5,9	0,000
Lökosit 3	169	9,4 ± 3,5	44	12,4 ± 5,9	0,000

Kısaltmalar: **CRP**: C-Reaktif Protein; **SD**: Standart Sapma

Üç ay içindeki ölüm ve sağ kalım arasındaki farklılık için CRP ve lökositin eşik değerlere göre de prognozu belirleme açısından etkisi analiz edildi (Çizelge 4.4). CRP için eşik değer 3 mg/dL alındı. Acil Servis başvurusundaki CRP değeri için olasılıklar oranı (OR) 1,87 (1,02-3,43 %95 CI) olup mortalitede anlamlı farklılık yarattığı saptandı. Yatış sonrası bakılan birinci ve ikinci CRP değerlerinin OR'si sırasıyla 0,87 (0,49-1,57 %95 CI) ve 1,02 (0,56-1,87 %95 CI) olup mortaliteyi belirlemede anlamlı farklılık yaratmadığı belirlendi. Ancak, yatış sonrası sağ kalanlarda ortalama 98,1±33,53 ve ölenlerde ortalama 99,0±33,6 saatlerde bakılan üçüncü CRP değerinin mortaliteyi belirlemede anlamlı olduğu saptandı [OR = 1,98 (1,05-3,71 %95 CI)].

Lökosit sonuçlarının normal aralığı 4,8x10³-10,8x10³ /mm³ olarak alındı. Normal ve yüksek değerler için analiz yapıldı (Çizelge 4.5). Sadece Acil Servis başvurusunda bakılan yüksek lökosit değerinin mortalite açısından anlamlı farklılık yarattığı saptandı [OR = 1,92(1,05-3,52%95 CI)]. Yatış sonrası bakılan değerlerin mortaliteyi tahmin etmede etkili olmadığı belirlendi: yatış sonrası birinci lökosit istemi için OR = 1,73 (0,94-3,18 %95 CI); ikinci lökosit için OR = 1,75 (0,98-3,28 %95 CI) ve üçüncü lökosit için OR = 1,66 (0,83-3,13 %95 CI).

Çizelge 4.4. CRP değerlerinin eşik değere göre mortalite ile karşılaştırılması.

Tetkik	Sağ Kalanlar Sayı (%)	Ölenler Sayı (%)	OR (%95 CI)	p
CRP acil				
<3mg/dL	119 (85,6)	20 (14,4)	1,87 (1,02-3,43)	0,039
≥3 mg/dL	114 (76)	36 (24)		
CRP 1				
<3mg/dL	109 (79,6)	28 (20,4)	0,87 (0,49-1,57)	0,665
≥3 mg/dL	124 (81,6)	28 (18,4)		
CRP 2				
<3mg/dL	147 (80,8)	35 (19,2)	1,02 (0,56-1,87)	0,935
≥3 mg/dL	86 (80,4)	21 (19,6)		
CRP 3				
<3mg/dL	182 (83,5)	36 (16,5)	1,98 (1,05-3,71)	0,031
≥3 mg/dL	51 (71,8)	20 (28,2)		

Çizelge 4.5. Lökosit değerlerinin normal sınırlarda ya da yüksek olmasına göre mortalite ile karşılaştırılması.

Tetkik	Sağ Kalanlar Sayı (%)	Ölenler Sayı (%)	OR (%95 CI)	p
Lökosit acil				
Normal	127 (85,2)	22 (14,8)	1,92 (1,05-3,52)	0,032
Yüksek	96 (75)	32 (25)		
Lökosit 1				
Normal	121 (84)	23 (16)	1,73 (0,94-3,18)	0,074
Yüksek	91 (75,2)	30 (24,8)		
Lökosit 2				
Normal	112 (83)	23 (17)	1,75 (0,98-3,28)	0,078
Yüksek	75 (73,5)	27 (26,5)		
Lökosit 3				
Normal	105 (81,4)	24 (18,6)	1,66 (0,83-3,13)	0,146
Yüksek	50 (72,5)	19 (27,5)		

Çalışmamızda hastaların Acil Servis'te alınan arteriyel kan gazları parametrelerinden pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃ ve laktat değerlerinin mortaliteye etkisi olup olmadığına da bakıldı. Alınan kan gazlarının oksijen tedavisi altında mı yoksa oda havasında mı olduğu net saptanamadığından hastaların hipoksemik olup olmadıkları (PaO₂ düzeyleri) değerlendirilmeye dahil edilmedi.

Hastaların arteriyel kan gazı değerleri için yapılan analizde PaCO₂ ve HCO₃ düzeylerindeki artışın mortaliteyi belirlemede etkisi olduğu saptandı: PaCO₂ için p=0,015 ve HCO₃ için p=0.011. pH ve laktat düzeylerindeki değişim ile mortalite arasında anlamlı farklılık saptanmadı: pH için p=0,589 ve laktat için p=0,341 (Çizelge 4.6)

Çizelge 4.6. Acil Servis'te çalışılan arteriyel kan gazı parametreleri değerleri ortalamalarının mortalite ile karşılaştırılması.

AKG Parametreleri	Sağ Kalanlar Ortalama±SD	Ölenler Ortalama±SD	p
pH	7,42±0,06	7,41±0,08	0,589
PaCO ₂	40,3±12,8	45,5±18,7	0,015
HCO ₃	25,0±5,2	27,1±6,3	0,011
Laktat	1,42±0,8.	1,55±1,2	0,341

Kısaltmalar: **AKG:** Arteriyel Kan Gazı; **SD:** Standart Sapma

Arteriyel kan gazı parametreleri sonuçlarının, normal sınırlar içinde olup olmamasına göre de değerlendirilme yapıldı; pH için normal aralık 7,35-7,45, PaCO₂ için 35-45 mm/Hg ve HCO₃ için 22-26 mmol/L olarak alındı.

Bu 3 değer normal, yüksek ve düşük değerleri için yapılan analizde üç parametre için de mortalite açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (pH için p=0,122, PaCO₂ için p=0,328 ve HCO₃ için ise p=0,227). Laktat için ise eşik değer 2 mmol/L alındı; normal ve yüksek değerler için mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmadı [OR=1,36 (0,63-2,71 %95 CI)] (Çizelge 4.7).

Çalışma döneminde Acil Servis'ten hastaneye yatırılan 30 hastanın (%10,3) yoğun bakıma, kalan 259 hastanın (%89,7) servis yataklarına yatırıldığı belirlendi. Yoğun bakıma yatan 30 hastanın 10'unun (%33,3) öldüğü, servise yatan 259 hastanın ise 46'sının (%17,8) öldüğü tespit edildi. Yatış yerleri açısından değerlendirildiğinde Acil Servis'ten yoğun bakıma yatış kararı verilmesinin 3 aylık mortaliteyi öngörmede etkili olduğu saptandı [OR=2,3 (1,01-5,27 %95 CI)].

Ortalama yatış süresi sağ kalan hastalar için 10,05±7,92 gün, yatış sonrası 3 ay içerisinde ölen hastalar için 13,96±11,19 gün olarak belirlendi; Hastaların hastanede kalış sürelerinin prognozu belirlenmek açısından anlamlı fark yarattığı

saptandı (p=0,003). KOAH tanısı ile Acil Servis'ten yatırılan hastaların ilk üç ay içinde mortalite oranları değerlendirdiğimiz bu çalışmada ölümün ortalama 42±25'inci günde olduğu belirlendi.

Çizelge 4.7. Acil Servis'te çalışılan arteriyel kan gazı parametrelerinin eşik değerlerinin mortalite ile karşılaştırılması.

Parametreler	Sağ Kalanlar	Ölenler	OR (%95 CI)	p
pH				
<7,35	18 (8,8)	8 (15,1)		0,122
7,35-7,45	127 (61,9)	25 (47,2)		
>7,45	60 (29,3)	20 (37,7)		
PaCO₂ (mmHg)				
<35	83 (38,8)	16 (29,6)		0,328
35-45	75 (35,1)	19 (35,2)		
>45	56 (26,2)	19 (35,2)		
HCO₃ (mmol/L)				
<22	48 (25,3)	8 (16,3)		0,277
22-26	70 (36,8)	17 (34,7)		
>26	72 (37,9)	24 (49,0)		
Laktat (mmol/L)				
<2	193 (82,8)	44 (78,6)	1,36 (0,63-2,71)	0,456
≥2	40 (17,2)	12 (21,4)		

Çalışmaya alınan hastaların Acil Servis'te ve yatış sonrasında tedavi olarak steroid, antibiyotik ve kısa etkili β -agonist alıp almadıkları hastaların elektronik dosyalarından tarandı. Çalışmadaki 289 hastanın tamamına kısa etkili β -agonist tedavi verildiği tespit edildi. Steroid ve antibiyotik tedavisinin mortaliteyi öngörmedeki etkisi değerlendirildi. Sadece 3 hasta hariç tüm hastalara steroid tedavisi verildiği görüldü; steroid almayan hastaların 3 ay sonunda sağ kaldığı belirlendi ve steroid tedavisinin mortalite üzerinde etkisi olup olmadığını söylemek için veriler yetersiz bulundu. Antibiyotik kullanmayan 37 hastadan 4'ü (%10,8) ve antibiyotik kullanan 252 hastanın 52'si (%20,6) yatış sonrası 3 ay içinde öldüğü tespit edildi. Antibiyotik kullanımının 3 aylık mortaliteyi öngörme üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı belirlendi [OR=2,14 (0,72-6,32 %95 CI)].

Hastaların solunum desteği için non-invaziv ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olup olmadığı hasta dosyalarından tarandı. Non-invaziv mekanik ventilasyon alan 65 hastanın 20'sinin (%30,8) yatış sonrası 3 ay içinde öldüğü tespit edildi. Non-invaziv ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda 3 aylık mortalitenin 2,32 kat arttığı belirlendi [OR=2,32 (1,22-4,38 %95 CI)].

Çalışmaya alınan 26 hastanın Acil Servis'te ya da yatış esnasında orotrakeal entübe edildiği tespit edildi; bu hastalardan 15'inin (%57,7) 3 ay içinde öldüğü belirlendi. Başvuru ve yatış esnasında entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacının 3 aylık mortaliteyi 7,5 kat arttırdığı saptandı [OR=7,56 (3,24-17,66 %95 CI)].



5. TARTIŞMA

KOAH toplum sağlığı için önemli bir tehdittir ve dünyada kronik morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindendir. KOAH günümüzde dünyadaki dördüncü ölüm nedeni olup, 2020 yılında üçüncü sıraya yükseleceği tahmin edilmektedir. 2012 yılında dünyada 3 milyondan fazla kişi KOAH nedeni ile ölmüş ve bu sayı tüm ölümlerin %6'sını oluşturmuştur (13).

KOAH'ın ülkemizdeki görülme sıklığı 40 yaş üstü yetişkinlerde %15 ile 20 arasındadır. Ülkemizde solunum sistemi hastalıkları en sık görülen 3. ölüm nedenidir ve bu ölümlerinde %61,5'i KOAH nedeniyledir (138).

KOAH gelişimin en önemli risk faktörü sigara içimi ile biyo yakıtlar ve hava kirliliğine maruziyet gibi çevresel etkenlerdir (13). Kronik seyirli bu hastalık dönemsel olarak araya giren solunumsal belirtilerin kötüleşmesi ile seyreder ve bu klinik tablo, akut atak ya da akut alevlenme olarak isimlendirir (8). Akut alevlenme hastalığın morbidite ve mortalitesinde önemli bir risk taşımakla beraber sağlık hizmetleri ve sağlık maliyetleri için büyük bir yük oluşturur (6,7). Bu nedenlerle de akut alevlenmelerde mortaliteyi öngörecektetikler, hastaların yatış kararında ve tedavisinde daha erken dönemde farklı yaklaşımların uygulanmasına yol açabilir. Bu çalışmadaki amacımız da Acil Servis'e KOAH alevlenmesi ile başvuran hastalarda, başvuru sırasında ve yatış sonrası bakılan CRP ve lökosit değerlerindeki değişikliklerin 3 aylık kısa dönem içindeki mortaliteyi öngörmedeki etkisini göstermektir. Acil Servis'te alınan arteriyel kan gazı parametrelerinin de mortaliteyi öngörmedeki etkisi ikinci amaç olarak analiz edildi.

Çalışmamızda, KOAH nedeni ile hastaneye yatırılan hastaların %19,3'ünün Acil Servis başvurusundan 3 ay sonra öldüğü tespit edildi; diğer bir deyişle hastaneye yatırılan her 5 hastadan birisi 3 ay içinde ölmüştü.

KOAH alevlenmesi nedeniyle yatırılan hastaların 3 yıllık izleminin yapıldığı bir prospektif çalışmada hastane içi mortalite %8,3 bulunmuş, 6 aylık, 1, 2 ve 3 yıllık mortalite sırasıyla %24, %33, %39 ve %49 olarak saptanmıştır (139). Yine ciddi alevlenmeler nedeni ile yatırılan hastaların izlendiği 16 çalışmayı

içeren bir meta-analiz içindeki 4 çalışmada, 3 aylık mortaliteye bakılmış ve ortalamaları çalışmamızla benzer şekilde, %18 olarak belirlenmiştir (91).

Çalışmamızda CRP'nin ortalama değerlerinin mortaliteyi öngörmeye etkili olmadığı saptandı. Aslında 2006 yılında 90 hastayı içeren bir çalışmada çok sayıda kan düzeyi CRP ile beraber değerlendirilmiş; 1 veya daha çok semptom varlığında KOAH alevlenme tanısı koydurmada en etkili değerin CRP olduğu söylenmiştir; alevlenme şiddetini ise herhangi bir kan değerinin saptayamadığı belirtilmiştir (140).

Stabil KOAH hastalarındaki mortalite açısından bakıldığında ise 1302 KOAH hastasını içeren bir çalışmada (Kopenhag Şehri Kalp Çalışması) CRP düzeylerinin hastaneye yatış ve mortaliteyi gösterme açısından 3 mg/L'nin altında ve üstündeki değerleri için anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (141). Ancak benzer şekilde KOAH hastalarının mortalitesini araştıran 2014 yılında yayınlanan bir meta-analizde CRP ve diğer dört kan değeri araştırılmış; CRP bakılan dört çalışma dahil edilerek yalnızca bir çalışmada 3 mg/L eşik değeri ile mortalitede anlamlı farklılık saptanmıştır. Meta-analiz sonucuna göre CRP'nin 3 mg/L'nin altında ve üstündeki değerler için mortalitede anlamlı farklılık saptanmamıştır (142).

Aslında bizim çalışmamızda baktığımız CRP için normal değer 0,5 mg/dL'nin altında olmakla beraber hastaların başka inflamatuvar durumlarının da CRP yüksekliğine katkı sağlayabileceği bilinmektedir. Bu nedenle eşik değer olarak normalin üst sınırı değil, 3 mg/dL alınarak değerlendirme yapılmış; Acil Servis'te ve yatış sonrası ileri dönemde (sağ kalanlarda ortalama 98. saatte ve ölenlerde 99. saatte) bakılan CRP'nin 3 aylık mortalitede etkisi olduğu gösterilmiştir. Bizim KOAH atak hastalarını değerlendirdiğimiz bu çalışmada stabil KOAH hastaları için önerilenin 10 katı olan bir değer almamızın nedeni atak tablosunun akut inflamatuvar yanıt yaratan bir durum olmasıdır. Çalışmamızda CRP'nin Acil Servis başvurusu esnasındaki değerlerinin 3 mg/dL üzerinde olan hastalarda mortalitenin artıyor olması başvuruda artan inflamasyonun prognozu kötüleştirdiğini göstermektedir. Bununla beraber 99-100. saatte yüksek CRP'nin mortaliteye etki etmesi ise inflamatuvar açıdan tedavi yanıtı alınamayan hastaların da prognozunun daha kötü olacağını düşündürmektedir.

167 hastanın dahil edildiği bir çalışmada bizimkine benzer şekilde KOAH alevlenme ile Acil Servis'e gelerek yatırılan hastalar alınmıştır. Hastaların yatışta, 14. gün ve 6. ay CRP değerleri bakılarak başvuru anındaki CRP düzeylerinin çok yüksek olduğu, 14. günde anlamlı düzeyde düştüğü ancak 14. gün ile 6 ay arasında fark olmadığı belirtilmiştir. Yine benzer şekilde CRP düzeyinin akut olay esnasında hızlıca yükseldiğini ancak kısa sürede yanıtsız hale geldiğini ve prognozu göstermede bu nedenle yetersiz olduğu söylenmiştir (143).

1704 hastanın alındığı ve hastaneye yatırılan hastaların inflamatuvar değerlerinin bakıldığı bir çalışmada ise taburculuk sonrası mortalitede ve tekrar yatışta CRP değerlerinin anlamlı derecede farklı olduğu saptamıştır. CRP'nin 19 mg/dL gibi yüksek bir değerinin üzerinde 6 aylık mortalitenin 1,5 kat arttığını söylemiştir (144).

CRP'nin aksine çalışmamızda lökosit değerleri için 3 aylık mortalitede anlamlı farklılık saptadık. Laboratuvarın normal değerinin üst sınırı olan $10,8 \times 10^3 / \text{mm}^3$ üzerindeki değerin Acil Servis başvurusunda anlamlı olduğunu, ortalama değer açısından ise yatış sonrası bakılan tüm değerlerin mortaliteyi etkilediğini belirledik. Ortalama değerler açısından bakıldığında ilerleyen saatlerde yüksek kalan değerlerin daha da anlamlı olduğu görüldü. Yukarıda bahsedilen CRP açısından 6 aylık mortalitede anlamlı farklılık veren Duman ve arkadaşlarının çalışmasında, yine çalışmamızın aksine lökosit değerlerinin mortalitede etkisi saptanmamıştır. Bu çalışma mortaliteye etki açısından nötrofil/lenfosit oranının anlamlı olduğunu söylemektedir (144).

Son dönemde yapılan çalışmalar lökosit değerinden çok alt grupları ve birbirlerine oranları ile ilgili değerlendirmeler yaptığı ve prognozda yeni parametreler saptanmaya çalışıldığı görülmüştür. Yine benzer şekilde nötrofil/lenfosit ile platelet/lenfosit oranlarının KOAH atakla yatırılan hastaların hastane içi mortalitesine etkisini saptayan çalışmada 303 hasta alınmış; hem lökosit hem de CRP değerleri açısından mortalitede farklılık saptanmıştır (145).

Kan gazı değerlerinin normal aralıklara göre değerlendirilmesinde hiçbir grupta 3 aylık mortalitede anlamlı farklılık bulunmadı. Yine de ortalama değerlere bakıldığında, ölen hastaların hem PaCO_2 hem de HCO_3 değerlerindeki artış görüldü. PH değerleri için ise ne ortalamada ne de yüksek ve düşük değerler ile

normal değerler için anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda hastaların yalnızca %9’unda pH <7,35 olup belki de az sayıda asidotik hasta varlığı farklılık saptanmamasına neden olmuş olabilir. Hastane içi mortaliteye bakan ve CRP-lokosit için anlamlı farklılık saptanan çalışmada benzer şekilde PaCO₂ değerlerinin artışının da mortalitede etkili olduğu belirlenmiştir (145). KOAH atak nedenli yatış yapılan hastaların tarandığı 8 haftalık bir prospektif çalışmada 19.150 hasta değerlendirmeye alınmış, hem hastane içi hem de taburculuk sonrası 90 günlük mortalitede solunumsal asidozun (pH <7,35) nemli bir gösterge olduğu gösterilmiştir (146).

İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan 244 hastanın girişim öncesinde alınan kan gazı değerlerine bakılan bir çalışmada ise, ne 90 günlük ne de 1 yıllık mortalitede bakılan kan gazı değerlerinin (PaO₂, PaCO₂ ve pH) hiçbirisi için anlamlı farklılık bulunmamıştır (147). Çalışmamızda doku düzeyinde hipoksinin göstergesi olan laktat düzeyi de değerlendirmeye alınmış ve 3 aylık mortalitede anlamlı farklılık saptanmamıştır. Terzano ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KOAH alevlenme nedenli hiperkarbik solunumsal yetmezliği olan hastalarda laktat değerinin yüksekliği ve yüksek seyretmesinin uzayan non-invaziv mekanik ventilasyona neden olduğu gösterilmiştir (148). Yine yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise KOAH atak nedeni ile Acil Servis’te değerlendirilen hastalar için laktat değerinin düşmesinin taburculuk kararında faydalı olabileceği gösterilmiştir (149).

Çalışmamızda non-invaziv mekanik ventilasyonun riski 2,3 kat, mekanik ventilasyonun ise 7,5 kat arttırdığı bulundu. Roberts ve arkadaşlarının çalışmasında her ikisi için ortak mortaliteye etkiyi 3,4 kat arttırdığını göstermiş (150). Yine saptadığımız uzamış yatış sresinin mortaliteye etkisi Gunen ve arkadaşlarının çalışmasında da bizimkine benzer şekilde saptanmıştır. Yatış süreleri ile hastane içi mortalitenin arttığı gösterilmiştir (139).

Çalışmamızın birkaç kısıtlılığı da mevcuttur. Öncelikle verilerin geriye dönük olarak toplanması ile istenen tetkiklerin sayı ve isteme saatleri ile hastalara verilen tedavinin standardize edilmediği söylenebilir. Buna rağmen CRP ve lökosit istem saatleri arasında anlamlı farklılık olmaması çalışmamızda elde edilen verilerin güvenli bir şekilde yorumlanmasını sağlamaktadır.

Çalışmamızdaki diğer bir kısıtlılık Charlson komorbidite indeksi gibi rakamsal bir değerlendirme yapılamasıdır. Ancak, hastaların komorbid hastalıkları varlığı değerlendirildiğinde sağ kalan ve ölen hasta grupları arasında farklılık olmaması çalışmamızda analiz edilen tetkiklerin sonuçlarını karşılaştırmamıza olanak sağlamaktadır.

Benzer bir şekilde KOAH atak nedeni ile yatırılan hastaların hava akımındaki sınırlılığın şiddetini gösteren bir sınıflama (örneğin, GOLD 1-4) kullanılmamıştır. Farklı şiddetteki ataklar mortalite üzerinde etkili olabileceği için inflamasyonu gösteren tetkiklerin farklı değerlerinin olmasına neden olmuş olabilir.



6. SONUÇ

Çalışmamız bize göstermiştir ki; CRP'nin ne Acil Servis'te ne de yatış sonrası takipte bakılan değerleri mortaliteyi öngörmeye etkili olmamaktadır. Bununla birlikte KOAH atak nedeni ile hastaneye yatırılan hastaların lökosit değerlerinin hem Acil Servis'te hem de yatış sonrası mortaliteyi öngörmeye etkili olduğu görülmüştür. Ek olarak, Acil Servis'te bakılan arteriyel kan gazı parametrelerinde PaCO_2 ve HCO_3 değerlerindeki artışın 3 aylık mortaliteyi öngörmeye etkili olduğu belirlenmiştir.



7. ÖZET

KOAH Alevlenmesi Nedeniyle Acil Servisten Hastaneye Yatırılan Hastalarda Bazal ve Kontrol CRP Düzeylerinin Prognoz Üzerine Etkisi

Amaç: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) toplum sağlığı için önemli bir tehdit olup dünyada kronik morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden birisidir. Bu çalışmanın amacı Acil Servis'e başvurarak hastaneye yatırılan KOAH hastalarında başvurusu esnasında ve yatış süresince istenen C-Reaktif Protein (CRP) ve lökosit değerlerinin mortalite ve prognoz üzerine etkisi olup olmadığına bakmaktır.

Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servis'ine 1 Ocak 2016 -31 Aralık 2016 tarihleri arasında başvuran ve hastanenin Göğüs Hastalıkları servisine ve yoğun bakıma yatırılan KOAH alevlenme hastaları çalışmaya alındı. Hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları ile birlikte tetkik edilen CRP, lökosit ve kan gazı değerleri, yatış yerleri ve aldıkları tedaviler değerlendirilerek 90 günlük mortalite üzerine etkisi analiz edildi.

Bulgular: Acil Servis CRP değerleri için $p=0,257$; takipteki değerler içinse sırayla 0,938, 0,581 ve 0,180 olarak saptandı ve kısa dönem mortalite üzerine etkisi tespit edilmedi. Lökosit değerlerinin ortalaması için ise Acil Serviste ($p=0,051$) yatış sonrası lökosit değerleri için p değeri sırasıyla 0,046, 0,000 ve 0,000 olarak hesaplandı. Lökosit değerinin $10,8 \times 10^3/\text{mm}^3$ eşik değeri ile Acil Servis başvurusunda bakılan yüksek lökosit değerinin mortalite açısından anlamlı farklılık yarattığı saptandı [OR = 1,92 (1,05-3,52%95 CI)]. PaCO_2 ve HCO_3 değerlerinin mortaliteyi öngörmeye anlamlı olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,011$ ve $p=0,015$).

Sonuç: Acil Serviste ve yatış sonrası izlemde bakılan CRP değerlerinin KOAH atak hastalarının mortalitesini öngörmeye etkisi olmamaktadır. Başvuru ve yatış sırasındaki lökosit değerleri ile Acil Servis'teki PaCO_2 ve HCO_3 düzeyleri 90 günlük mortaliteyi öngörmeye anlamlı bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: KOAH atak, CRP, mortalite

8. ABSTRACT

The Effect of Baseline and Control Levels of CRP on the Prognosis of Patients Admitted to the Hospital from the Emergency Department

Objective: COPD is a major threat to public health or one of the leading causes of chronic morbidity and mortality in the world. The objective of this study is to determine whether the desired C-Reactive Protein (CRP) and leukocyte counts during hospitalization and admission in patients with COPD admitted to the hospital by referral to the Emergency Department are on mortality and prognosis

Method: Patients with COPD exacerbation who presented to the Akdeniz University Hospital Emergency Department and admitted to either Pulmonary Diseases Ward or Intensive Care Unit during 01/01/2016-12/31/2016 were included in the study. For each patient CPR value, leucocyte number, blood gas values, disposition and received treatment with the demographic characteristics and comorbid diseases were analyzed and effect on 90-day mortality were investigated.

Results: P value for Emergency Department CRP is 0,257; p values during follow up were 0,938, 0,581 and 0,180 and none of the CRP values showed any short term mortality benefit.

For the mean value of leukocyte counts was calculated in Emergency Department as $p = 0,051$ and $0,046$, $0,000$ and $0,000$ in p values for leukocyte counts after hospitalization With a cut-off value of $10,8 \times 10^3/\text{mm}^3$ for leukocyte count, high leukocyte values in Emergency Department were statistically significant for mortality [OR = 1,92(1,05-3,52%95 CI)]. PaCO_2 and HCO_3 values were found to be significant in predicting mortality (respectively 0,015 and 0.011).

Discussion: The CRP values tested in Emergency Department and after admission are not predictive of the mortality of patients with COPD exacerbations. Leucocyte values at the time of admission and after admission,

PaCO₂ and HCO₃ levels in the emergency department were found to be statistically significant for a 90-day mortality estimate.

Key words: COPD exacerbation, CRP, mortality



9. KAYNAKLAR

1. NHLBI WHO Workshop Report. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 1–88 (2006) (Updated 2009) www.goldcopd.com (Erişim tarihi:18 Haziran 2017).
2. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385(9963): 117-71.
3. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27(2): 397-412.
4. World health organization. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/ (Erişim tarihi: 18 Haziran 2017).
5. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2095-128.
6. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004; 364: 613-20.
7. Halpin DM, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease: the disease and its burden to society. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 619-23.
8. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370(9589): 786-96.
9. Rodriquez-Roisin R. Toward a consensus definition exacerbations. *Chest* 2000; 117: 398-401.
10. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10(2): 81-9.

11. Celli R. Predictors of mortality in COPD. *Respir Med* 2010; 104(6): 773-9.
12. Bustamante-Fermosel A, De Miguel-Yanes JM, et al. Mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: the burden of clinical features. *Am J Emerg Med* 2007; 25(5): 515-22.
13. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org> (Erişim tarihi: 1 Haziran 2017).
14. Bernd L, Mary Ann M, William M, et al. COPD in Never Smokers: Results From the Population-Based Burden of Obstructive Lung Disease Study *Chest* 2011; 139(4): 752–63.
15. Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *Lancet Respir Med* 2013; 1(7): 543-50.
16. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365(9478): 2225-36.
17. Elkington PT, Cooke GS. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med* 2010; 362(13): 1241; author reply 1242.
18. Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ, et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet* 2010; 42(3): 200-2.
19. Pillai SG, Ge D, Zhu G, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet* 2009; 5(3): e1000421.
20. Soler Artigas M, Wain LV, Repapi E, et al. Effect of five genetic variants associated with lung function on the risk of chronic obstructive lung disease, and their joint effects on lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(7): 786-95.

21. Repapi E, Sayers I, Wain LV, et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. *Nat Genet* 2010; 42(1): 36-44.
22. Cho MH, McDonald ML, Zhou X, et al. Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease: a genome-wide association study and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2014; 2(3): 214-25.
23. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax* 2015; 70(5): 482-9.
24. Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 597-611.
25. Marilyn G. Foreman, Lening Z, et al. Early-Onset Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is Associated with Female Sex, Maternal Factors, and African American Race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(4): 414–20.
26. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2010; 36(5): 1034-41.
27. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6): 2152-8.
28. Martinez FJ, Curtis JL, Sciurba F, et al. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(3): 243-52.
29. Tam A, Churg A, Wright JL, et al. Sex Differences in Airway Remodeling in a Mouse Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(8): 825-34.
30. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303(6804): 671–5.

31. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatrics* 1993; 152(1): 55-8.
32. Elizabeth AR, Douglas CE, et al. Clinical and Radiologic Disease Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Intern Med* 2015; 175(9): 1539-49.
33. Debra A. Stern, Wayne J. Morgan, Anne L. Wright, et al. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007; 370(9589): 758–64.
34. Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 111-22.
35. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011; 139(4): 764-74.
36. Wan C. Tan, MB, Christine Lo, BSc, Aimee Jong, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study *CMAJ* 2009; 180(8): 814–20.
37. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007; 370(9589): 751-7.
38. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(5): 693-718.
39. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(5): 557-65.
40. Gan WQ, FitzGerald JM, Carlsten C, et al. Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(7): 721-7.

41. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005; 366(9480): 104-6.
42. Yumin Z, Yimin Z, Xiaochen L, et al. Lung Function and Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease after Improved Cooking Fuels and Kitchen Ventilation: A 9-Year Prospective Cohort Study. *PLoS Med* 2014; 11(3): e1001621.
43. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004; 351(11): 1057-67.
44. Vonk J, Jongepier H, Panhuysen C, et al. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003; 58(4): 322-7.
45. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, et al. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126(1): 59-65.
46. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136(1): 62-8.
47. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000; 356(9238): 1313-7.
48. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic Bronchitis Before Age 50 Years Predicts Incident Airflow Limitation and Mortality Risk. *Thorax* 2009; 64(10): 894–900.
49. Kim V, Han MK, Vance GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. *Chest* 2011; 140(3): 626-33.
50. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(7): 891-7.

51. Drummond MB and Kirk GD. HIV-associated obstructive lung diseases: insights and implications for the clinician. *Lancet Respir Med* 2014; 2(7): 583–92.
52. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2015; 32: 138–46.
53. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative Stress Study Group. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341–57.
54. Tzortzaki EG, Siafakas NM. A hypothesis for the initiation of COPD. *Eur Respir J* 2009; 34: 310–5.
55. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2355–65.
56. Pragman AA, Kim HB, Reilly CS, et al. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS ONE* 2012; 7: e47305.
57. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2445–54.
58. Demedts IK, Demoor T, Bracke KR, et al. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. *Respir Res* 2006; 7: 53.
59. Faner R, Rojas M, Macnee W, et al. Abnormal lung aging in chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 306–13.
60. Yang Q, Underwood MJ, Hsin MK, et al. Dysfunction of pulmonary vascular endothelium in chronic obstructive pulmonary disease: basic considerations for future drug development. *Curr Drug Metab* 2008; 9: 661–7.

61. Rab A, Rowe SM, Raju SV, et al. Cigarette smoke and CFTR: implications in the pathogenesis of COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013; 305: 530–41.
62. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 822–6.
63. Rennard SI. Inflammation and repair processes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 12–6.
64. Peinado VI, Barberá JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1605–11.
65. Rodriguez-Roisin R, MacNee W. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Monogr* 1998; 3: 107–26.
66. O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, et al. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 852–7.
67. Matsuba K, Wright JL, Wiggs BR, et al. The changes in airways structure associated with reduced forced expiratory volume in one second. *Eur Respir J* 1989; 2: 834–9.
68. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770–7.
69. Hoyert DL, Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 2012; 61(6): 1-51.
70. Roche N, Zureik M, Soussan D, Neukirch F, Perrotin D. Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department. *Eur Respir J* 2008; 32: 953–61.

71. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012; 67: 970–6.
72. Zidan MH, Rabie AK, Megahed MM, Abdel-Khalek MY. The usefulness of the DECAF score in predicting hospital mortality in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt J Chest Dis Tuberculosis* 2015; 64: 75-80.
73. Shorr AF, Sun X, Johannes RS, Yaitanes A, Tabak YP. Validation of a novel risk score for severity of illness in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2011; 140 (5): 1177-83.
74. Koutsokera A, Stolz D, Loukides S, Kostikas K. Systemic biomarkers in exacerbations of COPD: the evolving clinical challenge. *Chest* 2012; 141(2): 396-405.
75. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106(2): 196-204.
76. 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.
77. White A, Gompertz S, Stockley R. Chronic obstructive pulmonary disease. The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58(1): 73–80.
78. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(10): 1114-21.
79. 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.
80. Baines KJ, Pavord ID, Gibson PG. The role of biomarkers in the management of airways disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18(11): 1264-8.

81. Groenke L, Disse B. Blood eosinophil counts as markers of response to inhaled corticosteroids in COPD? *Lancet Respir Med* 2015; 3(8): e26.
82. 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.
83. Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C, for the Joint Expert Panel on COPD of the American College of Chest Physicians and the American College of Physicians/American Society of Internal Medicine. The evidence base for management of acute exacerbations of COPD: clinical practice guideline, part 1. *Chest* 2001; 119(4): 1185-9.
84. Washko GR. Diagnostic imaging in COPD. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 276-85.
85. Takasugi J, Godwin J. Radiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Radiol Clin North Am* 1998; 36: 29-55.
86. Mueller C, Laule-Kilian K, Frana B, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the management of acute dyspnea in patients with pulmonary disease. *Am Heart J* 2006; 151(2): 471-7.
87. Brekke PH, Omland T, Smith P, Søyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD-Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir Med* 2008; 102(9): 1243-7.
88. 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.
89. 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.
90. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease *European Respiratory Journal* 2007; 29: 1224-38.

91. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP, et al. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J* 2011; 37(3): 508-15.
92. 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> (available at:19.06.2017).
93. Celli BR, MacNee V, Agusti A, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Resp J* 2004; 23: 932-46.
94. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997; 157(15): 1736-44.
95. Graham Barr R, Rowe BH, Camargo CA Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003; 327(7416): 643.
96. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60(9): 713-7.
97. 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.
98. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J. Comparison of Nebulized Budesonide and Oral Prednisolone with Placebo in the Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease A Randomized Controlled Trial. *Em J Respi Crit Care Med* 2002; 165(5): 698-703.
99. 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.

100. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(2 Pt 1): 407-12.
101. Alía 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 ventilator support. *Arch Intern Med* 2011; 171(21): 1939-46.
102. 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.
103. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309(21): 2223-31.
104. de Jong YP1, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest* 2007; 132(6): 1741-7.
105. 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.
106. Ställberg B, Selroos O, Vogelmeier C, Andersson E, Ekström T, Larsson K. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study. *Respir Res* 2009; 10: 11.
107. Seemungal TA, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory Viruses, Symptoms, and Inflammatory Markers in Acute Exacerbations and Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease T. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 164(9): 1618-23.

108. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, 12: Cd010257.
109. Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D, et al. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2012; 39(6): 1354-60.
110. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117(6): 1638-45.
111. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD004403.
112. Clark TW, Medina MJ, Batham S, et al. C-reactive protein level and microbial etiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2015; 45(1): 76-86.
113. 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. *Am J Med Sci* 2013; 345(3): 190-4.
114. 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.
115. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302(10): 1059-66.
116. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD007498.

117. Nouria S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358(9298): 2020-5.
118. 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.
119. Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A..Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117(5): 1345-52.
120. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116(1): 40-6.
121. Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, Hernandez C, Rodriguez-Roisin R. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 Pt 1): 1498-505.
122. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c5462.
123. McKeever TM, Hearson G, Housley G, et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. *Thorax* 201; 71(3): 210-5.
124. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333(13): 817-22.

125. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(2): 152-9.
126. Consensus development conference committee. Clinical Indications for Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Chronic Respiratory Failure Due to Restrictive Lung Disease, COPD, and Nocturnal Hypoventilation—A Consensus Conference Report. *Chest* 1999; 116(2): 521-34.
127. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(5): 1608-13.
128. Donaldson GC, Law M, Kowlessar B, et al. Impact of Prolonged Exacerbation Recovery in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(8): 943-50.
129. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, et al. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(5): 369-74.
130. Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Arch Intern Med* 2002; 162(22): 2527-36.
131. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 Pt 1): 1418-22.
132. Donaldson GC, Müllerova H, Locantore N, et al. Factors associated with change in exacerbation frequency in COPD. *Respir Res* 2013; 14: 79.
133. 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.
134. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011; 261(1): 274-82.

135. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26(2): 234-41.
136. Piquet J, Chavaillon JM, David P, et al. High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2013; 42(4): 946-55.
137. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287(3): 345-55.
138. Erdiñç E, Polatlı M, Kocabaş A, et al. KOAH Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. (Mayıs 2006) <http://www.toraks.org.tr/ebook.aspx?book=58149090> (Erişim tarihi: 1 Ocak 2018).
139. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 234–41.
140. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(8): 867-74.
141. Dahl M, Vestbo J, Lange P, et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(3): 250-5.
142. Lomholt FK, Laulund AS, Bjarnason NH, et al. Meta-analysis of routine blood tests as predictors of mortality in COPD. *Eur Clin Respir J* 2014; 1: 10.3402.
143. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthale NG, et al. Copeptin, C-Reactive Protein, and Procalcitonin as Prognostic Biomarkers in Acute Exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131: 1058–67.
144. Duman D, Aksoy E, Coban Agca M, et al. The utility of inflammatory markers to predict readmissions and mortality in COPD cases with or without eosinophilia. *Int J of COPD* 2015; 10: 2469–78.

145. Yao CY, liu X, Tang Z, et al. Prognostic role of neutrophil–lymphocyte ratio and platelet–lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with aeCOPD. *International Journal of COPD* 2017;12: 2285–90.
146. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. *Eur Respir J* 2016; 47: 14–15.
147. Christensen S, Rasmussen L, Horva E, et al. Arterial blood gas derangement and level of comorbidity are not predictors of long-term mortality of COPD patients treated with mechanical ventilation. *Eur J of Anaesth* 2008; 25: 550–6.
148. Terzano C, Di Stefano F, Conti V, et al. Mixed Acid-Base Disorders, Hydroelectrolyte Imbalance and Lactate Production in Hypercapnic Respiratory Failure: The Role of Noninvasive Ventilation. *PLoS ONE* 2012; 7(4): e35245.
149. Durmuş U, Doğan NÖ, Pekdemir M, et al. The value of lactate clearance in admission decisions of patients with acute exacerbation of COPD. *Am J Emerg Med* 2017 Nov 4.
150. Roberts CM, Lowe D, Bucknall CE, et al. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 137-41.

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı.

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

2017

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Cem OKTAY	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Alevlenmesi Nedeniyle Acil Servisten Hastaneye Yatırılan Hastalarda Bazal ve Kontrol C-Reaktif Protein Düzeylerinin Prognoz Üzerine Etkisi	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 321	Tarih: 31.05.2017
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında <u>bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.</u>	

Prof.Dr. Ayda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Öğr.Gör.Dr.Mustafa Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye

Prof.Dr.Necmiye HADİMOĞLU
Üye

Prof.Dr.Selahattin KUMRU
Üye

Doç.Dr.Gülşüm Özge BAYRAK
Üye

Doç.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN
Üye

Doç.Dr.Oğuz DURSUN
Üye(lzinli)

Yrd.Doç.Dr.Mehtap TÜRKAY
Üye(lzinli)

Yrd.Doç.Dr.Banu NUR
Üye(lzinli)

Dr.Unal HILIR
Üye

Turgut ALTUN
Üye

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye(lzinli)