

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI AKUT
ATAKTA COPEPTİN DÜZEYİ VE SAĞKALIMLA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Nazife Özge ALTAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Erdal İN

ELAZIĞ
2020

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Figen DEVECİ

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Erdal İN _____ **Danışman**

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, bilgi, hoşgörü ve deneyimleri ile her zaman destek olan, başta tez danışmanım Doç. Dr. Erdal İN'e, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Figen DEVECİ'ye Prof. Dr. Teyfik TURGUT'a, Prof. Dr. Gamze KIRKIL'a, Dr. Öğretim Üyesi Mutlu KULUÖZTÜRK'e ve her zaman sevgilerini ve desteklerini hep üzerimde hissettiğim çok kıymetli anneme, babama ve mesai arkadaşlarıma tüm kalbimle teşekkür etmekten büyük mutluluk ve onur duyarım.



ÖZET

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), hava yolları ve akciğer parankiminin kronik enflamatuvar bir hastalığıdır. KOAH'lı hastalarda, klinik seyir alevlenme dönemlerinde stabil döneme göre kötüleşir. Copeptin, Arginin-vazopressin (AVP) ile ilişkili bir glikopeptiddir. Copeptin ağrı, enfeksiyon, hipoksemi, egzersiz, hipoglisemi, inme ve şok gibi bir çok fizyolojik ve patolojik uyaran tarafından salınmaktadır. Çalışmamızda KOAH akut atağı olan hastalarda serum copeptin düzeylerinin belirlenmesi ve copeptinin çeşitli inflamatuvar belirteçler, arteriyel kan gazı (AKG) ölçümleri, solunum fonksiyon testleri (SFT) parametreleri ile ilişkisinin saptanması, ayrıca atak sonrası 6 ay içinde mortal seyreden hastaların belirlenmesi ve copeptin düzeyi ile mortalite arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır.

Kliniğimize KOAH akut atak tanısı ile yatırılan 70 hastanın demografik verileri, SFT parametreleri, AKG değerleri kaydedildi. Hastalar ile benzer yaş ve cinsiyette olan 40 olgu kontrol grubu olarak belirlendi. Atak tedavisine başlamadan önce her hastadan ve kontrol grubundan copeptin düzeyi ölçümü için venöz kan alındı.

Çalışmaya dahil edilen KOAH hastalarının 61'i erkek, 9'u kadın ve yaş ortalaması 66.21 ± 6.59 olarak saptanırken, kontrol grubunun 32'si erkek, 8'i kadın ve yaş ortalaması 63.77 ± 5.26 olarak saptandı. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($\chi^2 = 0.994$, $p > 0.05$). Vücut kitle indeksleri de gruplar arasında farklılık göstermedi (KOAH grubunda 25.48 ± 6.28 , kontrol grubunda 24.48 ± 3.72 , $p > 0.05$). KOAH hastalarında hastalık süresi 5.8 ± 4.17 yıl, hastaneye yatış süresi ise 5.65 ± 3.93 gün idi. Serum copeptin düzeyi KOAH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (KOAH grubunda 7.25 ± 2.39 , kontrol grubunda 5.69 ± 2.06 , $p = 0.002$). KOAH grubu kendi içinde USOT kullanan/kullanmayan, ek hastalık olan/olmayan ve hastaneye yatış sayısı 1 veya ≥ 2 olan şeklinde gruplara ayrıldığında copeptin düzeylerinin gruplar arasında fark göstermediği saptandı ($p > 0.05$).

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı akut atak tanısı ile yatırılan hastalar mortalite açısından sorgulandığında, taburculuk sonrası 6 ay içindeki mortalite oranının %12.85 (n=9) olduğu saptandı. Mortal seyreden hastalar ile yaşayan

hastaların demografik verileri karşılaştırıldığında, sadece atak sayısı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.001$). Ayrıca, mortal seyreden hastaların PaCO_2 değerlerinin yaşayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek, SaO_2 değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (sırasıyla; $p=0.004$, $p=0.021$)

Serum copeptin düzeyleri ile demografik ve laboratuvar parametreler arasındaki ilişki araştırıldığında; kopeptin düzeyinin sadece FEV_1 ve PaO_2 düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiği saptandı (sırasıyla; $r=-0.350$, $p=0.003$, $r=-0.276$, $p=0.026$).

Serum copeptin düzeyinin KOAH atak sırasında yüksek olması, FEV_1 ve PaO_2 değerleri ile negatif korelasyon göstermesi, copeptin'in hava yolu obstrüksiyonu ve hipoksemi şiddetini öngörmede faydalı bir parametre olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: KOAH akut atak, copeptin, mortalite

ABSTRACT

COPEPTIN LEVEL IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ACUTE EXACERBATION AND RELATION BETWEEN MORTALITY

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a chronic inflammatory disease of airways and lung paranchyma. Clinical course in COPD patients during acute attack get worse than stabil period. Copeptin is a glycopeptid that is related with arginin-vazopressin (AVP). Copeptin is released by so many physiological and pathological stimulus like pain, infection, hypoxemia, exercise, hypoglisemia, stroke, and shock. It is aimed to determine the serum copeptin levels in COPD patients with acute attack, relation between copeptin and variable inflammatory biomarkers, arterial blood gas, pulmonary function test parameters, moreover it is aimed to determine the nonsurvivor patients within 6 months after attack, and to describe any realtion between copeptin level and mortality.

Demographic data, arterial blood gas, and pulmonary function test parameters of 70 COPD patients with acute attack who are hospitalized to our clinic were recorded. Forty cases who have similiar age and sex with patients were accepted as control group. Venous blood samples for determining copeptin levels were taken in patients and control group before starting attack therapy.

Of COPD patients included to the study, 61 were male, 9 were female, mean age was 66.21 ± 6.59 , 32 of control group were male, 8 were female, and mean age was 63.77 ± 5.26 . There was no significant statistical difference in age and sex between two groups ($\chi^2 = 0.994$, $p > 0.05$). Body mass index also showed no difference between groups (25.48 ± 6.28 in COPD group, 24.48 ± 3.72 in control group, $p > 0.05$). Disease duration in COPD patients was 5.8 ± 4.17 year, hospitalization duration was 5.65 ± 3.93 days.

Serum copeptin levels were significantly higher in COPD group than control group (7.25 ± 2.39 in COPD group, 5.69 ± 2.06 in control group, $p = 0.002$). When COPD patients grouped as; using LTOT/not using LTOT, having comorbidity or not, hospitalization number 1 or ≥ 2 , it is determined that copeptin levels did not show any difference between groups ($p > 0.05$).

When mortality rate was investigated in hospitalized COPD patients with acute attack, it was seen that mortality rate within 6 month after discharge was 12.85% (n=9). Demographic data of survivor and nonsurvivor patients showed only significant difference in number of attack ($p=0.001$). Moreover, PaCO_2 levels were significantly higher, and SaO_2 levels were significantly lower in nonsurvivor patients than survivors ($p=0.004$, $p=0.021$, respectively)

Relation between serum copeptin levels and demographic and laboratory data showed that; copeptin levels were negatively correlated with FEV_1 and PaO_2 levels ($r=-0.350$, $p=0.003$, $r=-0.276$, $p=0.026$, respectively).

It can be said that copeptin may be a useful parameter to predict airway obstruction and hypoxemia severity, because its level increased during COPD attack, and showed negative correlation between FEV_1 and PaO_2 .

Key words: COPD acute exacerbation, copeptin, mortality

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	2
1.1.1. Tanım	2
1.1.2. Epidemiyoloji	2
1.1.3. Hastalık Gelişiminde Risk Faktörleri	4
1.1.4. Patoloji	7
1.1.5. Patogenez	7
1.1.6. Patofizyoloji	8
1.1.7. Tanı	10
1.1.8. Semptomlar	10
1.1.9. Öykü	11
1.1.10. Fizik Muayene	11
1.1.11. Spirometri	12
1.1.12. Değerlendirme	12
1.1.12.1. Semptomların Değerlendirilmesi	13
1.1.12.2. Atak Riskinin Değerlendirilmesi	15
1.1.12.3. Eşlik Eden Kronik Hastalıkların Değerlendirilmesi	15
1.1.12.4. Kombine KOAH Değerlendirilmesi	16
1.1.13. Görüntüleme Yöntemleri	17
1.1.14. Akciğer Volümleri ve Difüzyon Kapasiteleri	17
1.1.15. Oksimetre ve Arter Kan Gazı Ölçümü	18
1.1.16. Egzersiz Testi ve Fiziksel Aktivitenin Değerlendirilmesi	18
1.1.17. Ayırıcı Tanı	18

1.1.18. Tedavi ve Koruma	18
1.1.18.1. Sigaranın Bıraktırılması	18
1.1.18.2. Sigaranın Bıraktırılması İçin Farmakoterapiler	19
1.1.18.3. Aşılama	19
1.1.19. Stabil KOAH Hastalarının Farmakolojik Tedavisi	20
1.1.19.1. Bronkodilatörler	20
1.1.19.1.1. Beta-2 Agonistler	20
1.1.19.1.2. Antimuskarinik İlaçlar	21
1.1.19.1.3. Metilksantinler	22
1.1.19.2. Kombinasyon Bronkodilatör Tedavi	22
1.1.19.2.1. İnhaler Kortikostreoidler	23
1.1.19.3. Uzun Etkili Bronkodilatör ile Kombine Edilen İKS	23
1.1.19.3.1. Üçlü İnhaler Tedavi	24
1.1.19.3.2. Oral Glukokortikoidler	25
1.1.19.3.3. Fosfodiesteraz -4 İnhibitörleri	25
1.1.19.3.4. Antibiotikler	25
1.1.19.4. Diğer Farmakolojik Tedaviler	26
1.1.19.4.1. Alfa 1 Antitripsin Eksikliği Tedavisi	26
1.1.19.4.2. Antitussifler	26
1.1.19.4.3. Vazodilatörler	26
1.1.19.4.4. Destek Tedavi	26
1.1.19.4.5. Oksijen Tedavisi	27
1.1.19.4.6. Ventilatör Desteği	27
1.2. KOAH Atak	28
1.2.1. Atak Tedavisi	30
1.2.2. Farmakolojik Tedavi	32
1.2.2.1. Bronkodilatörler	32
1.2.2.2. Glukokortikoidler	32
1.2.2.3. Antibiyotikler	33
1.2.2.4. Destek Tedavi	34
1.2.2.4.1. Oksijen tedavisi	34
1.2.2.4.2. Nazal Kanül ile Yüksek Akımlı Oksijen Tedavisi	34

1.2.2.4.3. Ventilatör Desteği	35
1.2.2.5. Hastaneden Taburculuk ve Takip	36
1.2.3. Atakların Önlenmesi	36
1.3. Copeptin	37
1.3.1. Hastalıklarla Copeptin İlişkisi	38
1.3.1.1. Kalp Yetmezliği veya Miyokard İnfarktüsünde Copeptin	38
1.3.1.2. Alt Solunum Yolu İnfeksiyonları ve Copeptin	38
1.3.1.3. Elektrolit Dengesizliği	39
1.3.1.4. Santral Sinir Sistemi Hastalıklarında Copeptin	39
2. GEREÇ ve YÖNTEM	40
2.1. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	40
2.2. Laboratuvar Ölçümleri	40
2.3. İstatistiksel Analiz	41
3. BULGULAR	42
4. TARTIŞMA	46
5. KAYNAKLAR	51
6. ÖZGEÇMİŞ	66

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	GOLD hava akımı kısıtlamasının sınıflandırılması	13
Tablo 2.	Modifiye MRC dispne skalası	14
Tablo 3.	KOAH değerlendirme anketi CAT (COPD assessment test)	14
Tablo 4.	Hastaneye yatış için endikasyonlar	30
Tablo 5.	Ağır ancak hayatı tehdit etmeyen atak tedavisi	31
Tablo 6.	Atak tedavisinde anahtar noktalar	32
Tablo 7.	Yoğun bakım ünitesine alınma endikasyonları	35
Tablo 8.	NIV endikasyonları	35
Tablo 9.	İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları	36
Tablo 10.	KOAH atak sıklığını azaltan uygulamalar	37
Tablo 11.	KOAH grubunun demografik ve laboratuvar verileri	42
Tablo 12.	USOT kullanan/kullanmayan, ek hastalık olan/olmayan ve hastaneye yatış sayısı 1 veya ≥ 2 olan grupların Copeptin düzeyleri	43
Tablo 13.	Mortal seyreden hastalar ile yaşayan hastaların demografik verileri	43
Tablo 14.	Mortal seyreden hastalar ile yaşayan hastaların laboratuvar verileri ve dispne skorları	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. ABCD değerlendirme testi	16
Şekil 2. Farmakolojik tedavi	28
Şekil 3. Tedavi takibi	28
Şekil 4. Copeptin ile FEV ₁ arasındaki negatif korelasyon	45
Şekil 5. Copeptin ile PaO ₂ arasındaki negatif korelasyon	45



KISALTMALAR LİSTESİ

AAT	: Alfa-1 Antitripsin
ADH	: Anti Diüretik Hormon
AKG	: Arter Kan Kızı
ATS	: American Thoracic Society
AVP	: Arginin-vazopressin
BODE	: Vücut kitle indeksi, hava akımı obstrüksiyonu (FEV_1), dispne, egzersiz kapasitesi (6 dk yürüme mesafesi)
BOLD	: Burden of Lung Disease
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAT	: COPD Assessment Test (KOAH değerlendirme testi)
CPAP	: Continious positive airway pressure (sürekli pozitif hava yolu basıncı)
CRP	: C-Reactive protein
CURB-65	: C=Konfüzyon, U=BUN >20 mg/dl, R=Solunum sayısı ≥ 30 /dak, B=Kan basıncı sistolik <90 mmHg veya diastolik ≤ 60 mmHg, 65=Yaş ≥ 65
DLCO	: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
FEV1	: Forced expiratory volüme in one second (1.saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü)
FVC	: Forced Vital Capacity (zorlu vital kapasite)
GOLD	: Global Initiative for Obstructive Lung Disease
HFOT	: Yüksek Akımlı Oksijen Tedavisi
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IMV	: İnvaziv Mekanik Ventilasyon
İKS	: İnhaler kortikosteroid
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LABA	: Uzun etkili beta-2 agonist
LAMA	: Uzun etkili antikolinerjik
LLN	: Normalin alt sınırı
LTOT	: Long Term Oxygen Therapy
mMRC	: Modified Medical Research Council
NIMV	: Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon
NRT	: Nikotin Replasman Tedavisi

PaCO₂	: Arteriyel kandaki parsiyel karbondioksit basıncı
PaO₂	: Arteriyel kandaki parsiyel oksijen basıncı
PCV13	: Pneumococcal conjugate vaccine (Konjuge pnömokok aşısı)
PDE-4	: Fosfodiesteraz-4
PLATINO	: Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities
PPSV23	: Pneumococcal polysaccharide vaccine (Polisakkarit pnömokok aşısı)
PSI	: Pneumonia Severity Index
SABA	: Kısa etkili beta-2 agonist
SAMA	: Kısa etkili antikolinerjik
SaO₂	: Arteriyel oksijen saturasyonu
TORCH	: TOwards a Revolution in COPD Health
USOT	: Uzun Süreli Oksijen Tedavisi

1. GİRİŞ

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), günümüzde hem gelişmekte hem de gelişmiş olan ülkelerde önemli bir sosyo-ekonomik sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde de dünyaya paralel olarak önemli bir sorundur. Dünya üzerinde önemli bir prevalansa sahip olan bu hastalık halen tüm ölüm sebepleri arasında dördüncü sırada olup, diğer hastalıkların mortalite oranlarının yıllar içinde düşmesine karşılık KOAH mortalitesi giderek artmaktadır ve yaklaşık 20 yıl sonra genel ölüm nedenleri arasında üçüncü sıraya çıkacağı tahmin edilmektedir (1).

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı kalıcı solunum yolu semptomları ve/veya zararlı partikül veya gazlara maruziyetin neden olduğu alveoller anomaliler ve hava yolu darlığı ile karakterize önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (2).

Alevlenmeler tedavi başarısızlığını ve hastalığın progresyonunu gösteren en önemli ölçüttür (3). Ataklar temel olarak viral enfeksiyonlar ile tetiklenir. Ancak bakteriyel enfeksiyonlar, hava kirliliği, çevre sıcaklığı da bu olayları başlatabilir. Hastaların %20'si atak sonrası 8. haftada atak öncesi dönemlerine erişemezler. KOAH ataklarının hastalık progresyonuna neden olduğu iyi bilinmektedir (2).

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı alevlenmesinin şiddetini tahmin etmek ve sonucunu öngörmek için yeni bir yaklaşım da biyomarkerlerin kullanılmasıdır. Copeptin, otuz dokuz amino asitten oluşan, arginin-vazopressin (AVP) ile ilişkili bir glikopeptiddir. Vasopressin prekürsörünün daha karalı bir C-terminal parçasıdır. Copeptin, AVP ile birlikte ozmotik ya da hemodinamik uyarı üzerine nörohipofizden eş zamanlı olarak salgınır. Copeptin fizyolojik fonksiyonu hala net olarak bilinmemektedir. Copeptin salgınımı ağrı, enfeksiyon, egzersiz hipoksemi, inme ve şok gibi birçok fizyolojik ve patolojik uyarı tarafından sağlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda, artmış serum copeptin düzeylerinin KOAH akut alevlenmesi, toplumdan kazanılmış ve ventilatörle ilişkili pnömoni, inme, konjestif kalp yetmezliği gibi birçok hastalıkta kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (4, 5).

Çalışmamızda KOAH akut alevlenmesi olan hastalarda serum copeptin düzeylerinin belirlenmesi ve copeptinin çeşitli inflamatuvar belirteçler, arteriyel kan gazı (AKG) ölçümleri, solunum fonksiyon testleri (SFT) parametreleriyle ilişkisinin saptanması, ayrıca atak sonrası 6 ay içinde mortal seyreden hastaların belirlenmesi ve

copeptin düzeyi ile mortalite arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır.

1.1. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

1.1.1. Tanım

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı kalıcı solunum yolu semptomları ve/veya zararlı partikül veya gazlara maruziyetin neden olduğu alveoller anomaliler ve hava yolu darlığı ile karakterize önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH'ın önemli bir özelliği olan kronik hava akımı kısıtlanması, kişiden kişiye farklılık gösterecek şekilde ve küçük hava yolu hastalığı (obstruktif bronşiyolit) ve parankim harabiyetinin (amfizem) ortak etkileri sonucunda gelişmektedir. Bu değişiklikler her zaman birlikte ortaya çıkmaz ama zamanla farklı oranlarda birliktelik gösterebilirler. Kronik enflamasyon yapısal değişikliklere, küçük hava yollarında daralmaya ve akciğer parankiminde destrüksiyona neden olur. Bu da küçük hava yolları ile alveoller arasındaki bağlantının kaybına ve akciğer elastik recoilde azalmaya neden olur. Küçük hava yollarındaki kayıp aynı zamanda hava yollarında darlığa ve mukosilier disfonksiyon gelişimine katkıda bulunur. Eski KOAH tanımlarında 'amfizem' ve 'kronik bronşit' ayrı terimler olarak tanımlanmaktaydı ama 2019 GOLD rehberinde ve daha önceki rehberlerde bu tanımlama yer almamaktadır. Amfizem veya gaz değişim alanlarının (alveoller) destrüksiyonu patolojik bir terimdir ama sıklıkla ve doğru olmayarak klinik bir tanım olarak kullanılmaktadır. Kronik bronşit; ardışık 2 yıl boyunca her yıl en az 3 ay olmak üzere öksürük ve balgam varlığı ile karakterizedir. Bu tanım halen klinik ve epidemiyolojik olarak faydalı bir tanımdır. Ancak bu tanımın kullanıldığı hastaların çok az kısmında kronik bronşit bulunmaktadır. Ancak ne zaman kronik bronşiti tanımlamak için alternatif tanımlar kullanılırsa veya sigara veya çevresel maruziyetin fazla olduğu yaşlı popülasyon göz önüne alınırsa kronik bronşit prevalansı daha fazla olacaktır (2).

1.1.2. Epidemiyoloji

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir, ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte aynı ülkede farklı

gruplar arasında da değişkenlik gösterir. Sıklıkla KOAH prevalansı direkt olarak sigara içime prevelansı ile ilişkilidir. Ancak birçok ülkede ev içi, dış ortam teması ve mesleksi temas KOAH'ın major risk faktörlerini oluşturur. KOAH prevelansı ve yaygınlığının ilerleyen yıllarda daha da artması beklenmektedir. Çünkü KOAH risk faktörleri ile temasın devam etmesi ve dünya popülasyonunun yaşlanması bu artışa neden olmaktadır (2).

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı prevelansı ile ilgili bilgiler survey metodlarının, tanısal kriterlerin ve analitik yaklaşımlarının farklılıkları nedeniyle değişkenlik göstermektedir. Çalışmaların tümünde KOAH sadece spirometrik olarak tanımlanmıştır, semptom ve spirometre birlikte kullanılmamıştır. 1990-2004 yılları arasında 28 ülkede yapılmış çalışmaların dahil edildiğı sistematiik derleme ve metaanalizde KOAH prevelansı sigara içenlerde ve içip bırakmışlarda hiç içmeyenlere göre daha yüksektir, ≥ 40 yaş olanlarda < 40 yaş olanlara göre ve erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir (6). PLATINO çalışmasında 5 Latin Amerikan ülkesinde her birinde 40 yaşından büyüklerde postbronkodilatör hava darlığı prevelansı araştırılmıştır. Her bir ülkede KOAH prevelansı yaşla birlikte artış göstermiş ve en yüksek prevelans > 60 yaş olan kişilerde saptanmıştır. Yine bu 5 ülkede erkeklerde kadınlardan daha fazla saptanmıştır (7).

Burden of Lung Disease (BOLD) raporunda Evre 2 veya daha yüksek evrelerdeki KOAH prevelansı genel popülasyonda %10.1, erkekler için % 11.8 kadınlar için ise % 8.5 bildirilmiştir (8). Bu veriler temel alınarak 2010 yılında tahmin edilen KOAH hasta sayısı 384 milyondur, global prevalans ise %11.7 'dir. Tüm dünyada yıllık 3 milyon ölüme neden olmaktadır. 2030 yılında KOAH nedeniyle yıllık 4.5 milyondan fazla ölüm beklenmektedir. KOAH birçok ülkede önemli ölüm nedenlerinden biridir örneğın 2011 yılında Amerika da 3. Ölüm nedeni olarak tanımlanmıştır (2).

Morbidite genel olarak hekim vizitleri ve acil servis başvuruları ve hastaneye yatış oranlarını değerlendirir. Yapılan çalışmalar KOAH ile ilişkili morbiditenin yaşla birlikte arttığını göstermektedir (6, 7, 9). KOAH' lı hastalarda komorbidite gelişimi daha erken yaşlarda ortaya çıkabilir. KOAH le ilişkili morbidite diğeri eş zamanlı kronik hastalıklar varlığından (kardiovasküler hastalık, iskelet kas sistemi bozukluğu, diabetes mellitus) etkilenebilir. Bu kronik durumlar hastanın sağlık

durumunu kötüleştirebilir, KOAH tedavisini engelleyebilir ve hastaneye yatışların ve maliyetin önemli bir bölümünü oluşturur. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı belirgin ekonomik yük ile ilişkilidir. Avrupa Birliğinde solunum sistemi hastalıkları ile ilişkili gider toplam sağlık bakımı bütçesinin %6'sını oluşturmaktadır, KOAH solunum sistemi hastalık giderinin % 56'sını oluşturmaktadır. KOAH atakları KOAH ilişkili giderlerin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Ayrıca KOAH şiddeti ile bakım giderleri arasında da direkt ilişki vardır ve maliyet dağılımı hastalık ilerledikçe değişir. Gelişmekte olan ülkelerde iş yeri ve evdeki üretim kaybı sağlık giderlerinden daha fazladır (2).

1.1.3. Hastalık Gelişiminde Risk Faktörleri

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı gelişiminde sigara içiminin en önemli risk faktörü olduğu bilinmesine rağmen hiç sigara içmeyenlerde de kronik hava yolu darlığının gelişebilmesi sigaranın tek risk faktörü olmadığını göstermektedir. Ancak sigara için KOAH 'lılar ile karşılaştırıldığında hiç sigara içmeyenlerin daha az semptomatik olduğu, daha hafif hastalığa sahip olduğu ve sistemik inflamasyonun daha az olduğu bilinmektedir. KOAH birtakım genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkar. Sigara en önemli çevresel risk faktörüdür. Ancak ağır sigara içicilerinin bile %50 'sinden azında KOAH gelişmektedir. Sigara için KOAH'lılar genetik faktörlerinde rol oynayabileceği ancak başka risk faktörlerinin de etkili olduğu düşünülmektedir (2).

En iyi tanımlanmış genetik risk faktörü herediter alfa-1 antitripsin (ATT) eksikliğidir. Ağır KOAH hastalarının kardeşlerinde ve sigara içen kişilerde hava yolu darlığı gelişmesi için anlamlı bir ailesel risk tanımlanır. Bu da genetik yatkınlık ile çevresel faktörlerin duyarlılık gelişimini etkiler. Tek gen mutasyonları matrix metalloproteinaz-12 (MMP-12) ve glutatyon-s-tranferaz gibi, akciğer fonksiyonlarında azalma (10) ve KOAH gelişme riski ile ilişkilidir (11).

Yaş sıklıkla KOAH için bir faktörü olarak sıralanmaktadır. Hava yollarının ve parankimin yaşlanması KOAH 'ta görülen yapısal değişiklikleri taklit edebilir. Eski çalışmalarda KOAH prevalans ve mortalitesinin erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ancak son zamanlarda gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda KOAH prevalansı kadın ve erkekte nerdeyse eşitlenmiştir, bu da sigara içim

paterninin değişmesini göstermektedir (12). Zıt veriler olmakla birlikte bazı çalışmalarda kadınların sigaranın etkisine daha duyarlı olduğu bildirilmektedir (13-15). Bu da aynı miktarda sigara içmelerine rağmen hastalıkları erkeklere göre daha şiddetli olacağını göstermektedir.

Hamilelik ve doğumdaki süreçler, çocukluk çağı ve adölesan dönemdeki temas öyküleri akciğer gelişimini etkiler. Erişilebilen maximum akciğer fonksiyonundaki azalma KOAH gelişim riskinin arttığını gösterebilir. Bir analizde doğum kilosu erişkinlikte saptanan 1.saniyedeki zorlu ekspiryum volümü (FEV₁) arasında pozitif ilişki olduğu saptanmıştır, ayrıca erken çocukluk döneminde geçirilen akciğer enfeksiyonlarının etkisi olduğu gösterilmiştir. Yaşamın erken dönemindeki faktörler ‘çocukluk dönemi dezavantaj faktörleri’ erişkin yaşamındaki akciğer fonksiyonlarını öngörmede ağır sigara içimi kadar önemli görünmektedir (16).

Yapılan bir çalışmada %50 hastada KOAH’ın zaman içerisinde hızla azalan FEV₁ nedeniyle olduğu ancak diğer % 50 sinde KOAH gelişiminin anormal akciğer büyümesi ve gelişimi ile ilgili olduğu belirtilmiştir.(Zaman içerisinde akciğer fonksiyonları normal azalsa bile) (17). İnfant dönemindeki solunum yolu enfeksiyonları ile sigara içimi arasındaki sinerjistik etki aynı zamanda yaşamın erken döneminde ev ortamının kalabalık olması ile 43 yaşındaki akciğer fonksiyonları arasındaki ilişki ile benzer (2).

Tüm dünyada sigara içiminin KOAH gelişimi için en önemli risk faktörü olduğu bilinmektedir. Sigara içenlerde solunum semptomları ve akciğer fonksiyon bozukluğu, FEV₁ yıllık düşüşü ve KOAH mortalitesi sigara içmeyenlere göre daha fazladır. Diğer tütün tipleri ve marihuana da KOAH gelişiminde risk faktörleridir. Pasif sigara içiciliği de KOAH gelişimine katkıda bulunabilir. Gebelik sırasında sigara içimi intrauterin akciğer gelişimini etkileyerek ve immün sistemde değişikliğe neden olarak fetüste risk oluşturabilir (18).

Organik ve inorganik toz, kimyasal ajan ve dumanlara mesleki maruziyet KOAH için yeterince değeri verilmemiş önemli risk faktörleridir. Bir çalışmada iş yerinde toz ve duman maruziyeti hem hava yolu kısıtlaması hem de solunum semptomlarında artış ile ilişkili aynı zamanda da tomografi kesitlerinde de daha fazla amfizem ve hava hapsi ile ilişkili bulunmuş (19). ATS Rehberinde mesleki temasın

KOAH'lı hastalardaki fonksiyonel bozulma veya semptom ortaya çıkışında %10-20 etkili olduğu bildirilmiştir. Ev içi ortam kirliliği de önemli bir risk faktörüdür. Birçok gelişmekte olan ülkede kadınlarda KOAH gelişimine neden olmaktadır (20-23). Tüm dünyada yaklaşık 3 milyon kişi yemek, ısınmak ya da diğer ev ihtiyaçları nedeniyle enerji kaynağı olarak biomas ve kömür kullanmaktadır. Bu nedenle de tüm dünyadaki riskli popülasyon oldukça büyüktür (2).

Kalp ve akciğer hastalığı olan bireyler için kentsel hava kirliliği önemlidir. Bu dış ortam hava kirliliğinin KOAH gelişiminde risk faktörü olup olmadığı belli değildir, Ama sigara içimi ile karşılaştırıldığında rolü daha az olduğu görülmektedir. Ancak hava kirliliğinin akciğer maturasyonu ve gelişimi üzerinde önemli etkisi olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada dış hava nitrojen dioksit miktarı yüksek olan toplumlarda akciğer fonksiyonlarındaki azalma 5 kat daha fazla bulunmuştur (24). Ancak kısa süreli yüksek miktarda temas ve uzun süreli düşük düzeyde temasın etkileri halen net tanımlanmamıştır.

Fakirlik hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkilidir ve düşük sosyoekonomik durum KOAH gelişme riskini artırır. Bunun nedeni iç ortam ve dış ortam hava kirliliği kalabalık, kötü beslenme ve enfeksiyona bağlı olabilir (2).

Astım kronik havayolu darlığı için bir risk faktörü olabilir. Yapılan bir çalışmada astımlı hastaların zaman içerisinde KOAH gelişme riskinin astımı olmayanlara göre 12 kat fazla olduğu saptanmıştır (25). Başka bir çalışmada da astımlı hastaların %20 sinde irreversible hava akımı kısıtlılığı geliştiği saptanmıştır (26). Sigara içmeyen astımlılarda ve sigara içen astımı olmayan kişilerdeki kronik hava yolu darlığının patolojileri farklıdır. Bu durumda her iki hastalığın akciğer fonksiyonlarında benzer azalma ile ortaya çıksalar bile bu iki hastalık farklı iki antite olarak kabul edilebilir. Hava yolu hiperreaktivitesi astım tanısı olmaksızın da görülebilir ve çalışmalarda KOAH ve solunumsal mortalite için bağımsız bir prediktör olduğu saptanmıştır (27, 28). Kronik bronşitin akciğer fonksiyonlarında hızlı azalma ile ilişkisi olmadığını gösteren çalışmalar yanında (29, 30) mukus hipersekresyonu ile FEV₁ azalma düzeyinde artış olduğunu söyleyen çalışmalarda mevcuttur (31). Sigara içen genç erişkinlerde kronik bronşit varlığında KOAH gelişme riski artıyor gibi görülmektedir. Ayrıca kronik bronşit varlığı atak sayısında artış ve şiddeti ile ilişkilidir (2).

Çocukluk döneminde geçirilen ağır solunum yolu enfeksiyonları erişkin dönemlerinde akciğer fonksiyonlarında azalma ve solunum sistemi semptomlarında artış ile ilişkilidir. Enfeksiyonlara duyarlılık KOAH atak gelişiminde rol oynar. Ancak hastalık gelişiminde etkisi net değildir. HIV pozitif hastalarda HIV negatiflere göre KOAH riskinin arttığı saptanmıştır (32). Tüberküloz da KOAH için tanımlanmış bir risk faktörüdür (33).

1.1.4. Patoloji

Sigara dumanı veya diğer zararlı partikül inhalasyonu akciğer inflamasyonuna neden olur. KOAH gelişen hastalarda akciğer enflamasyonu modifiye edilmesi gereken normal bir cevaptır. Bu kronik inflamatuvar yanıt parankimal doku destrüksiyonu (amfizemle sonuçlanan) ve normal doku onarımı ve defans mekanizmalarındaki bozulmaya (küçük hava yolu fibrozisi ile sonuçlanan) neden olabilir. Bu patolojik değişiklikler hava hapsine ve progresif havayolu darlığına öncülük eder. KOAH'taki karakteristik patolojik değişiklikler hava yollarında, akciğer parankiminde ve vasküler yapılarda bulunur. Bu patolojik değişiklikler akciğerin farklı bölgelerinde spesifik inflamatuvar hücre artışı ile karakterize kronik enflamasyon ve tekrarlayan hasar ve onarımlar sonucu ortaya çıkan yapısal değişikliklerdir. Genellikle bu hava yolunda ki inflamatuvar ve yapısal değişiklikler hastalık şiddeti ile artar sigara bırakılmasına rağmen devam eder (2).

1.1.5. Patogenez

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı olan hastaların solunum yollarında gözlenen enflamasyon solunum yollarının sigara gibi kronik iritanlara verdiği normal inflamatuvar yanıtın bir modifikasyonudur. İnflamasyon mekanizmaları net olarak anlaşılmamakla birlikte kısmen de olsa genetik olarak da genetik faktörlerinde rolü olabilir. Sigara içmeseler de bazı hastalarda KOAH gelişmesine rağmen bu hastalardaki inflamatuvar yanıtın doğası net olarak bilinmemektedir. Oksidatif stres ve proteinazlardaki fazlalık akciğer inflamasyonunu modifiye etmektedir. Sigara içimi bırakılsa da akciğer inflamasyonu bilinmeyen mekanizmalar etkisiyle devam etmektedir, bu durumda akciğer mikrobiomdaki karışıklık ve oto antijenler rol oynayabilir.

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı gelişimin mekanizmasında oksidatif stres önemli rol oynar. Oksidatif stresin biobeliteçleri (hidrojen peroksit, 8-isoprostan gibi) KOAH'lı hastaların ekshalasyon soluk havasındaki balgam ve kanlarında artmış oranda bulunur. Ataklar sırasında oksidatif stres daha da artar oksidanlar hem sigara dumanından hem de diğer inhaler partiküller tarafından oluşturulur ve makrofaj ve nötrofil gibi aktive inflamatuvar hücreler tarafından salınır (2).

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı olan hastaların akciğerlerinde proteaz, anti-proteaz arasındaki dengesizliğin varlığı kanıtlanmıştır (34). İnflamatuvar ve epitelyal hücrelerden salınan bazı proteazların düzeyleri KOAH hastalarında artar. Bu proteazların birbirleriyle etkileşim halinde olduğu bilinmektedir. Akciğer parankiminde majör konnektif doku komponenti olan elastinin proteaz ilişkili destrüksiyonu amfizemin önemli bir özelliği olarak kabul edilir. Ancak hava yolu değişikliklerinde bunu göstermek zor olabilir. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı periferik hava yollarında, akciğer parankiminde ve pulmoner damarlarda makrofaj artışı ile karakterizedir. Ayrıca aktive nötrofil ve Tc1, Th1, Th17, ILC3 hücre içeren lenfosit sayısında artış vardır. Özellikle astım ile klinik olarak örtüşen bazı hastalarda eozinofiller, Th2 veya ILC2 hücrelerinde artış olabilir. Tüm bu inflamatuvar hücreler epitelyal hücreler ve diğer yapısal hücreler ile birlikte çok sayıda inflamatuvar mediatör salgılar. KOAH'lı hastalarda düzeylerin arttığı gösterilen çok sayıda inflamatuvar mediatörler dolaşımdan inflamatuvar hücreleri kendine doğru çeker, inflamatuvar süreçleri artırır ve yapısal değişikliklerin ortaya çıkmasını sağlar. KOAH'lı hastalarda veya asemptomatik sigara içenlerde peribronşiyol fibrozis ve interstisyel opasiteler saptanmaktadır. Sigara içenlerde ve hava yolu enflamasyonunun belirgin olduğu KOAH'lı hastalarda büyüme faktörleri üretiminde artış olabilir. İnflamasyon fibrozis gelişimini geçebilir veya hava yolu duvarında tekrarlayan hasarlar kas ve fibroz dokunun aşırı üretimine neden olabilir. Bu da hava yolu kısıtlaması gelişimine katkıda bulunabilir (2).

1.1.6. Patofizyoloji

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında görülen fizyolojik anormalliklerin ve semptomların nasıl ortaya çıktığı ile ilgili bilgiler yeterince mevcuttur. Örneğin inflamasyon ve periferik hava yollarında daralma FEV₁'de azalmaya neden olur.

Parankimal destrüksiyonun neden olduğu amfizemde hava yolu kısıtlamasına katkıda bulunur ve gaz değişiminin azalmasına neden olur. Hava yolu daralmasına ek olarak küçük hava yollarında kayıp da hava akımı kısıtlamasına neden olabilir (2).

Enflamasyonun yaygınlığı fibrozis ve küçük hava yollarındaki eksudalar FEV₁ ve FEV₁ /FVC oranındaki azalma ile ilişkilidir. Bu periferik hava yollarındaki daralma ekspirasyon sırasında hava hapsini giderek arttırarak hiperinflasyona neden olur. Statik hiperinflasyon inspiratuar kapasiteyi azaltır ve genellikle dispne artışı ve egzersiz kapasitesinde kısıtlamaya neden olan dinamik hiperinflasyonla ilişkilidir. Hiperinflasyonun hastalığın erken döneminde geliştiği düşünülmektedir ve egzersiz dispnesinin temel mekanizmasını oluşturur. Periferik hava yolları üzerinde etkili olan bronkodilatörler gaz hapsini azaltır bu şekilde akciğer volümlerini azaltır, semptomları ve egzersiz kapasitesinin düzelmesini sağlar. Gaz değişim anormallikleri hipoksemi ve hiperkapni ile sonuçlanır. Genellikle hastalık ilerledikçe oksijen ve karbondioksit transferi bozulur. Solunum dürtüsünün azalmasını veya ölü boşluk ventilasyonunun artması nedeniyle ventilasyon azalmış olabilir. Bu da karbondioksit retansiyonuna neden olabilir. Alveoller ventilasyondaki anormallikler ve pulmoner vasküler yatağın azalması ventilasyon perfüzyon oranını daha da bozar (2).

Mukus hipersekresyonu kronik bronşitin özelliğidir ama hava akımı kısıtlaması ile birlikteliği şart değildir. Zıt olarak KOAH'lı tüm hastalarda semptomatik mukus hipersekresyonu yoktur. Mukus hipersekresyonunun varlığının nedeni goblet hücre sayısında artış ve submukozal bezlerde genişlemedir; her ikisinin de nedeni sigara ve diğer zararlı ajanların neden olduğu kronik havayolu irritasyonudur. Bazı mediatörler ve proteazlar mukus hipersekresyonunu arttırabilir ve bunların birçoğu etkilerini Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)'yi aktive ederek gösterir. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığının ilerleyen dönemlerinde pulmoner hipertansiyon gelişebilir, sıklıkla nedeni küçük vasküler yapılarıdaki hipoksik vazokonstrüksiyondur. Ayrıca intimal tabaka hipertrofisi, düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi gibi yapısal değişiklikler de katkıda bulunabilir. KOAH'lı hastalarda hava yollarında görülen inflamatuvar yanıtın benzeri damarlarda da saptanır. Amfizemde pulmoner kapiller yatağın kaybı pulmoner dolaşımdaki basınç artışına neden olabilir. Pulmoner hipertansiyonun giderek artması sağ ventrikülde hipertrofiye neden olur. Bu da sağ kalp yetmezliğine neden olur. Kronik Obstruktif

Akciğer Hastalığı olan hastalarda bakteri veya virüslerle tetiklenen solunum yolu enfeksiyonları, çevresel kirlleticiler ve bilinmeyen nedenler sonrasında solunum semptomları artabilir. Ataklar sırasında hiperinflasyon ve gaz hapsi artar, ekspiratuar akım azalır. Bu da dispne artışına neden olur. Aynı zaman da ventilasyon-perfüzyon dengesizliğindeki kötüleşme hipoksemiye neden olabilir. Ataklar sırasında hava yolu enflamasyonun arttığı kanıtlanmıştır. Pnömoni tromboembolizm ve akut kalp yetmezliği gibi diğer durumlar KOAH atağını taklit edebilir veya agreve edebilir (2).

1.1.7. Tanı

Dispne, kronik öksürük veya balgam öyküsü olan ve/veya hastalık için belirlenmiş risk faktörü ile temas öyküsü olanlarda KOAH'tan şüphe edilmelidir. Tanıyı kesinleştirmek için spirometre gereklidir. Postbronkodilatator $FEV_1/FVC < 0.70$ olması persistan hava akımı kısıtlaması varlığını gösterir (2).

1.1.8. Semptomlar

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığının en karakteristik semptomu kronik ve progresif dispnedir. Hastaların %30 'unda öksürükle birlikte balgam görülür. Bu semptomlar günden güne değişkenlik gösterebilir ve yıllar içerisinde hava akımı kısıtlamasını hızlandırabilir. Özellikle KOAH için risk faktörlerine sahip olan bireyler bu semptomlarla gelirlerse altta yatan nedenler açısından sorgulanmalıdır. Kronik dispne ve / veya öksürük balgam olmaksızın da anlamlı hava akımı kısıtlanması görülebilir, tam terside doğrudur. Dispne KOAH'ın en belirgin semptomudur ve iş gücü kaybı ve anksiyetenin önemli bir nedenidir. KOAH'lı hastalar dispneyi nefes alma çabasında artış, göğüste ağırlık, hava hapsi olarak tanımlayabilir. Kronik öksürük KOAH'ın sıklıkla ilk semptomudur ve genellikle hastalar tarafından sigara içimi ve/veya çevresel maruziyetin sonucu ortaya çıkmış olduğu düşünülür. Başlangıçta aralıklıdır ancak daha sonra her gün ortaya çıkabilir. Prodüktif veya non prodüktif olabilir. Bazı olgularda öksürük olmaksızın hava akımı kısıtlanması gelişebilir. KOAH'lı hastalar sıklıkla az miktarda yapışkan balgam ekspektore ederler. Balgam üretimini değerlendirmek sıklıkla güçtür. Çünkü hastaların çoğu tükürmektense yutarlar. Fazla miktarda balgam çıkaran hastalarda bronşektazi varlığı düşünülebilir. Pürülan balgamın varlığı inflamatuvar mediatörlerin arttığını gösterir ve bu durum bakteriyel bir atağın başladığını gösterebilir. Wheezing

ve göğüste sıkışma gibi semptomlar günler içinde değişkenlik gösterebilir. Göğüste sıkışma sıklıkla egzersizi takiben ortaya çıkar ve çok kolay lokalize edilemez. İnterkostal kasların izometrik konstrüksiyonu ile gelişir. Wheezing veya göğüste sıkışma olmaması KOAH tanısını dışlamaz bu semptomların olması da astım tanısını doğrulamaz. Ağır ve çok ağır KOAH hastalarında yorgunluk, iştahsızlık ve kilo kaybı sıktır. Bu bulguların prognostik önemi vardır; tüberküloz ve diğer akciğer hastalıklarının da bulguları olabilir o nedenle mutlaka araştırılmalıdır. Öksürük sırasında senkop gelişimi intratorasik basınçtaki hızlı artışlar nedeniyledir. Öksürük; kosta fraktürlerine neden olabilir. Ayak bileğindeki şişlik kor pulmonalenin tek bir bulgusu olarak ortaya çıkabilir. KOAH'lı hastalarda depresyon ve anksiyete bulguları sık görülebilir ve bunlar atak sıklığındaki artış ile ilişkili olabilir (2).

1.1.9. Öykü

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığının varlığından şüphe edilen bir hastada öykü alırken sorgulanması gerekenler;

- Risk faktörlerine temas (sigara veya çevresel/mesleksel temas)
- Daha önce geçirdiği veya halen mevcut olan hastalıklar: Astım, allerji, sinüzit, nazal polip, çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyonlar, diğer kronik respiratuar veya nonrespiratuar hastalıklar
 - Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı veya diğer kronik respiratuar hastalıklar için aile öyküsü
- Semptom paterni: KOAH'lı hastalarda semptomlar tipik olarak yetişkin dönemde ortaya çıkar, birçok hasta giderek artan nefes darlığının farkındadır, kış nezleleri uzar ve daha sık gözlenir.
 - Solunum hastalığı nedeniyle hastaneye yatış veya atak öyküsü
 - Komorbidite varlığı
 - Hastanın yaşamı üzerine hastalığın etkisi
 - Hastanın sosyal ve aile desteği
 - Risk faktörlerini azaltma imkanı, özellikle de sigara içiminin bırakılması

1.1.10. Fizik Muayene

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı tanısında fizik muayene nadiren tanısaldır. Önemli solunum fonksiyon kaybı ortaya çıkana kadar fizik muayene

bulguları saptanmayabilir. Fizik muayenede saptanan bulguların sensitivite ve spesifitesi düşüktür. Bazı fizik muayene bulguları olabilir ancak olmaması tanıyı dışlamaz.

1.1.11. Spirometri

Spirometri hava kısıtlamasının objektif ölçümüdür, noninvaziv bir yöntemdir. Sensitivitesinin iyi olmasına rağmen, pik ekspiratuar akım ölçümü tek başına güvenilir bir tanısal test değildir. Spirometri zorlu vital kapasite (FVC), FEV₁ ve FEV₁/FVC oranını ölçmelidir. Spirometri ölçümleri yaş, boy, cinsiyet ve ırk özellikleri dikkate alınarak oluşturulan referans değerlere göre değerlendirilmelidir. Hava akımı kısıtlamasının spirometrik kriteri postbronkodilatör FEV₁/FVC oranının <%70 olmasıdır. Ancak unutulmamalıdır ki, yaşlı hastalarda bu oranın kullanılması KOAH tanısının olduğundan daha fazla, <45 yaş olanlarda ise daha az konulmasına neden olacaktır. Normalin alt sınırı (LLN) değerleri, normal dağılım göz önüne alınarak oluşturulmuştur ve sağlıklı popülasyonun anormal olarak değerlendirildiği %5 alt değer olarak sınıflandırılmaktadır. Hangi kriterin KOAH tanısında doğruluğunun daha fazla olduğunu söylemek zordur. Tanısal kriter olarak fiks oranın kullanılması yanlış tanı ve gereksiz tedavi riski nedeniyle sınırlı değere sahiptir. KOAH klinik tanısında spirometri sadece tek bir parametredir; diğer parametreler semptom ve risk faktörleridir. GOLD rehberi LLN kullanılmasından ziyade fiks oranın kullanılmasını önermektedir (2).

FEV₁/FVC oranı 0.6-0.8 arasında ise spirometri tekrarlanmalıdır, başlangıç postbronkodilatör FEV₁/FVC oranı <0.6 ise, bu oranın spontan olarak 0.7'nin üzerine çıkması çok mümkün değildir. Tanı için postbronkodilatör spirometri gerekli olsa da, tedavi kararını belirlemede önerilmemektedir (34). Reverzibilite derecesinin KOAH tanısını artırma, astımdan ayırıcı tanıyı yapma ve uzun dönem tedavini yanıtını öngörmede etkili olduğu gösterilememiştir (35).

1.1.12. Değerlendirme

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı değerlendirmesinin hedefleri; hava akımı kısıtlamasının derecesini, bunun hastanın sağlık durumu üzerine etkilerini ve gelecek olay riskini (atak, hastane başvurusu veya ölüm gibi) değerlendirmek ve tedaviyi

uygun bir şekilde düzenlemektir. Bu hedefleri başarmak için KOAH değerlendirmesi aşağıdakileri içermelidir:

- Spirometrik anormalliklerin varlığı ve şiddeti
- Mevcut semptomların tipi ve ağırlığı
- Orta ve ağır atak öyküsü ve gelecek riski
- Kororbidite varlığı.

Hava Akımı Kısıtlamasının Sınıflandırılması

Hava akımı kısıtlamasının sınıflandırılması Tablo 1’de sunulmuştur. Spirometri uygun doz en az bir kısa etkili bronkodilatör uygulamasını takiben yapılmalıdır. Unutulmaması gereken FEV₁ ile semptom ve hastanın sağlık durumu arasında zayıf ilişki olduğudur.

Bu nedenle rutin semptomatik değerlendirme gereklidir.

Tablo 1. GOLD hava akımı kısıtlamasının sınıflandırılması

Postbronkodilatör sonrası FEV ₁ / FVC <0.70 olan hastalarda		
GOLD 1	Hafif	FEV ₁ ≥ beklenenin %80
GOLD 2	Orta	%50 ≤ FEV ₁ < beklenenin %80
GOLD 3	Ağır	%30 ≤ FEV ₁ < beklenenin %50
GOLD 4	Çok ağır	FEV ₁ < beklenenin %30

1.1.12.1. Semptomların Değerlendirilmesi

Önceden KOAH’ın büyük oranda nefes darlığı ile karakterize olduğu bilinirdi ve nefes darlığının ölçümü için Modifiye İngiliz Medikal Araştırma Konseyi (mMRC Tablo 1.2) anketinin kullanılmasının yeterli olduğu düşünülürdü. Çünkü mMRC sağlık durumunun diğer ölçümleriyle iyi korelasyon gösterir (36) ve gelecek mortalite riskini öngörebilir (37, 38).

Tablo 2. Modifiye MRC Dispne Skalası

mMRC grade 0	Nefes darlığı yok
mMRC grade 1	Yokuş çıkarken veya düz zeminde hızlı hareket ederken nefes darlığı olması
mMRC grade 2	Düz zeminde nefes darlığı nedeniyle kendi yaşlarına göre yavaş hareket etme ya da düz zeminde normal hızla yürürken durmak zorunda kalmak
mMRC grade 3	Düz zeminde 100 m veya birkaç dakika yürüdükten sonra durmak zorunda kalmak
mMRC grade 4	Eve bağımlı olmak ve giyinmek gibi aktiviteler sırasında nefes darlığı olması

Ama günümüzde KOAH'ın dispne dışında da hastalar üzerinde etkisi olduğunu biliyoruz. Bu nedenle de nefes darlığının tek bir ölçümü yerine genel olarak semptomların değerlendirilmesi önerilir. Genel sağlık durumunu gösteren anketler; kronik solunum anketi (CRQ) ve St. George Solunum Anketi (SRGQ) rutin pratikte kullanmak için çok komplekstir. Bu nedenle KOAH Değerlendirme Testi (CAT) ve KOAH Kontrol Anketi (the CCQ) geliştirilmiştir (2).

COPD Assessment Test (KOAH değerlendirme testi) (Tablo 3) KOAH 'lı hastalarda sağlık durumu bozukluğunu ölçen 8 maddeden oluşur. 0-40 arasında skorlanır SGRQ ile yakın ilişkilidir.

Tablo 3. KOAH Değerlendirme Anketi CAT (COPD Assessment Test)

Değerlendirilen parametreler	Derecelendirme	Değerlendirilen parametreler
Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum
Akciğerlerimde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim tamamen balgamla dolu
Göğüsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma var
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden çıkmaya hiç çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumundan dolayı evimden çıkmaya çekiniyorum
Rahat uyuyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumundan dolayı rahat uyuyamıyorum
Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç güçlü/ enerjik hissetmiyorum
Toplam Skor		

1.1.12.2. Atak Riskinin Değerlendirilmesi

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı atakları ek tedavi verilmesini gerektiren solunum semptomlarında akut kötüleşme olarak tanımlanır. Ataklar 3 şekilde sınıflandırılır.

Sadece kısa etkili beta-2 agonist (SABA) ile tedavi edilirse hafif atak, Kısa etkili beta-2 agonist + antibiyotik ve /veya oral steroid gerektirirse orta atak, Hastaneye yatış veya acil servis yatışı gerektirirse ağır atak şeklinde sınıflandırılır. Ağır ataklarda akut solunum yetmezliği de görülebilir.

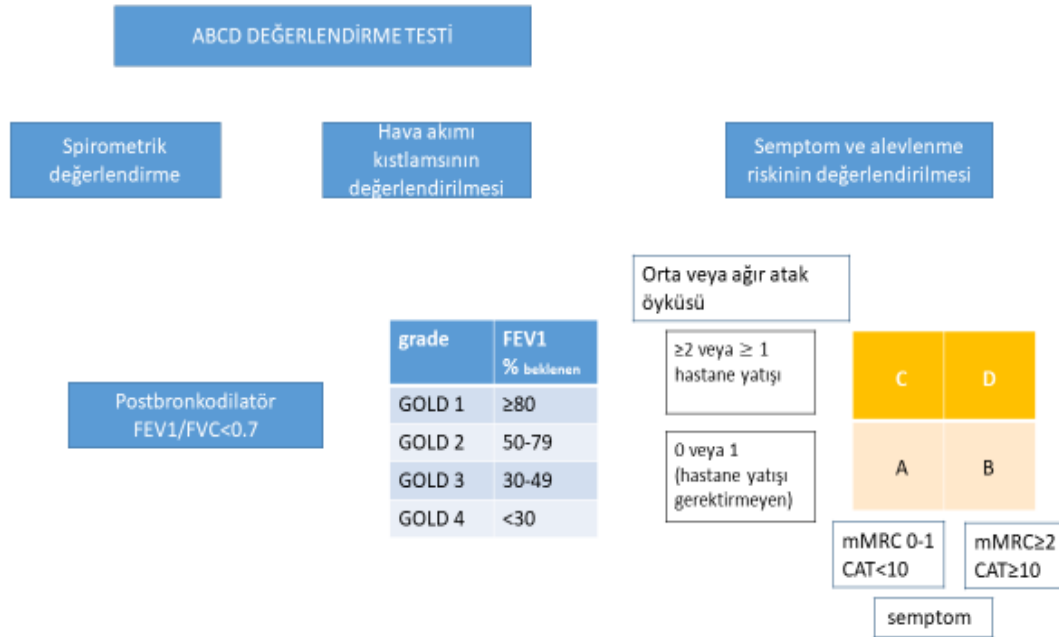
Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) spirometrik derecelendirilme sistemi kullanılarak hastaların sınıflandırıldığı çalışmalarda atak oranlarının hastalar arasında ve takip sürecinde farklılık gösterdiği belirtilmiştir (39, 40). Sık atak (yılda 2 den fazla) geçirmenin en iyi belirteci daha önce atak geçirmiş olma öyküsünün olmasıdır. Ayrıca hava akımı sınırlanmasında artış atak prevalansını hastaneye yatış oranını ve ölüm riskini arttırır. KOAH atak nedeni ile hastaneye yatış kötü prognoz ve artmış ölüm riski ile ilişkilidir. Spirometrik şiddet ve atak riski ile ölüm arasında da anlamlı ilişki vardır. GOLD Evre 2 hastaların yaklaşık % 20'si antibiyotik ve veya sistemik steroidler ile tedavi gerektiren sık ataklara sahip olabilir. GOLD Evre 3-4 olan hastalarda atak riski daha yüksektir. Ancak FEV₁ tek başına KOAH hastalarında mortalite ve atak belirteci olarak kullanılamaz (2).

1.1.12.3. Eşlik Eden Kronik Hastalıkların Değerlendirilmesi

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı hastaları sıklıkla tanı anında eşlik eden diğer kronik hastalıklara sahiptir. KOAH multimorbidite gelişimde önemlidir. Çünkü yaşlı hastalarda ortak risk faktörlerine (sigara içimi yaşlılık alkol inaktivite diyet gibi) yanıt olarak gelişir. KOAH'ın kendisi aynı zamanda kilo kaybı, beslenme bozukluğu ve iskelet kas sistemi bozukluğu gibi anlamlı ekstrapulmoner etkileri mevcuttur. KOAH'lı hastalarda sık rastlanan komorbiditeler; kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, osteoporoz, iskelet kas sistemi bozuklukları, depresyon, anksiyete ve akciğer kanseridir. Bu komorbiditeler hava akımı kısıtlaması hafif, orta veya ağır olan hastalarda ortaya çıkabilir. Mortalite ve hastaneye yatışı etkileyebilir. Bu nedenle KOAH'lı her hastada komorbiditeler rutin olarak araştırılıp uygun şekilde tedavi edilmelidir (2).

1.1.12.4. Kombine KOAH Değerlendirilmesi

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığının her bir hastada etkisini değerlendirmek için hastanın spirometrik olarak sınıflandırılması ve/veya atak riski ile birlikte semptomatik değerlendirilmesi yapılmalıdır. 'ABCD' değerlendirme ölçütü ilk olarak 2011 GOLD rehberinde tanımlanmıştır. Bu değerlendirmenin bazı sınırlılıkları vardır. Birincisi KOAH'lı hastaların mortalitesi veya diğer önemli sağlık sonuçlarını öngörmeye spirometrik derecelendirmeden daha iyi değildir. Ayrıca 'D' grubu sonuçları 2 parametreden oluşmaktadır; akciğer fonksiyonları ve veya atak öyküsü, bu parametrelerde kafa karışıklığına neden olmaktadır. Bu sorunları ortadan kaldırmak için spirometrik derecelendirmeyi 'ABCD' gruplarından ayıran bir düzenleme yapılmıştır. Hasta semptomları ve atak öykülerine göre tedavi önerileri yapılmıştır. Spirometre, hasta semptomları ve orta-ağır atak öyküsü ile birlikte değerlendirildiğinde tanı için prognoz değerlendirmek için ve diğer önemli teröpatik yaklaşımlar için halen çok önemlidir. Bu yeni yaklaşım şekli Şekil 1'de sunulmuştur. Bu yeni şemada hastalar hava akımı kısıtlaması şiddetinin değerlendirilmesi için spirometri yapmak zorundadır. Aynı zamanda da dispne veya semptom değerlendirilmesi için mMRC veya CAT değerlendirmesini yapmak zorundadır. Son olarak da hastaların orta ve ağır atak öyküleri kaydedilmelidir (2).



Şekil 1. ABCD değerlendirme testi

Rakamlar hava akımı kısıtlaması göstermektedir (spirometrik evre 1-4), harfler (A-D) semptom ve atak riski hakkında bilgi vermektedir. FEV₁ değeri mortalite, hastaneye yatış veya akciğer volüm azaltılması veya akciğer transplantasyonu gibi nonfarmakolojik tedavilerin uygulanmasını öngörmede önemli bir parametredir. Ancak her bir hasta bazında değerlendirildiğinde FEV₁'in tek başına tüm teröpatik seçeneklerin değerlendirilmesinde kullanılamaz. Ayrıca bazı durumlarda, hastaneye yatış veya acil servis başvurusu, hastaları semptom ve atak öyküsüne dayanılarak değerlendirilmesi klinisyeni revize ABCD şeması kullanılarak tedavi başlamasına izin verir. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı olan hastalarda spirometrenin; hastalık tanısında, prognoz için hava akımı obstrüksiyon şiddetinin değerlendirmesinde ve takipte (teröpatik kararlar, hızlı bozulmanın tanımlanması gibi) rolü vardır (2).

1.1.13. Görüntüleme Yöntemleri

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı tanısı için akciğer grafisi faydalı değildir. Ama alternatif tanıları dışlamada ve komorbiditeleri belirlemede önemlidir. KOAH'lı bir hastada radyolojik bulgular; akciğer hiperinflasyonu (düzleşmiş diyafragma ve retrosternal hava sütununda artış), akciğerlerde hiperlüksensi ve vasküler yapılarda ani kesilmedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) rutin olarak önerilmemektedir; bronşektazi tespitinde ve akciğer kanseri riski taşıyan KOAH'lı hastalarda çekilebilir. BT görüntüleme ayırıcı tanı yapmada da önemli bilgi verir. Ayrıca cerrahi bir işlem yapılacaksa veya cerrahi olmayan akciğer redüksiyon işlemi uygulanacaksa amfizemin dağılımını tespit etmek için BT gereklidir. Ayrıca akciğer transplantasyonu yapılacak hastalarda da BT'ye ihtiyaç duyulur (2).

1.1.14. Akciğer Volümleri ve Difüzyon Kapasiteleri

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı hastalarında erken dönemde bile gaz hapsi görülür, hava akımı kısıtlaması kötüleştikçe statik hiperinflasyon ortaya çıkar. Bu değişiklikler pletismografi ve helyum dilüsyon ölçümleri ile değerlendirilebilir. Bu ölçümler hastalık şiddetini tespit etmede önemlidir. Ancak tedavide gerekli değildir. KOAH'lı hastalarda amfizemin fonksiyonel etkisini göstermede Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi (DLCO) ölçümü önemli bilgiler verir. Ayrıca

nefes darlığı hava akımı kısıtlama derecesi ile uyumlu olmayan hastalarda da yardımcıdır (2).

1.1.15. Oksimetre ve Arter Kan Gazı Ölçümü

Pulse oksimetre hastanın arteriyel oksijen saturasyon değerlerini ve oksijen desteğine ihtiyacını belirlemede kullanılabilir. Solunum yetmezliği veya sağ kalp yetmezliği bulguları olan tüm hastalarda pulse oksimetre kullanılmalıdır. Periferik arteriyel oksijen saturasyonu % 92 altında olanlarda arter kan gazı ölçümü yapılmalıdır (2).

1.1.16. Egzersiz Testi ve Fiziksel Aktivitenin Değerlendirilmesi

Egzersiz kapasitesi kısıtlanmasının ölçümü sağlık durumundaki bozulma veya prognozun önemli bir göstergesidir. Yürüme testleri fonksiyon kaybını değerlendirmede ve ölüm riskini saptamada önemlidir. Pulmoner rehabilitasyonun etkinliği de bu testlerle değerlendirilir. Prognoz tahmin edilmesinde fiziksel aktivitenin monitörizasyonu egzersiz kapasitesinin ölçümünden daha duyarlı olabilir. Fiziksel aktivitenin monitörizasyonu akselerometre veya multisensör araçlarla değerlendirilebilir (2).

1.1.17. Ayırıcı Tanı

Kronik astım olan bazı hastaları mevcut görüntüleme ve fizyolojik testler ile KOAH' tan net olarak ayırmak mümkün değildir. Böyle hastalarda astım ve KOAH' ın birlikte olduğuna karar verilir. Bu durumda kullanılan terim Astım-KOAH Overlap Sendromu (ACOS)'dur. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hastalık konjesif kalp yetmezliği, bronşektazi, obliteratif bronşiolit, diffüz panbronşiolit ve tüberkülozdur (2).

1.1.18. Tedavi ve Koruma

1.1.18.1. Sigaranın Bırakıtılması

Sigaranın bırakılması KOAH'ın doğal seyrini etkileyen en önemli parametredir. Eğer uygun kaynaklar ve zaman ayrılırsa uzun süreli sigara bıraktırma oranı %25 olabilir. Sigara içiminde bireysel yaklaşımlar önemli olmakla birlikte

yasalarla sigara yasağı getirilmesi sigara bırakma oranlarını azaltacak ve ikinci el sigara içiminin zararlarından korumuş olacaktır (2).

1.1.18.2. Sigaranın Bıraktırılması İçin Farmakoterapiler

Nikotin Replasman Tedavisi (NRT)

Nikotin replasman tedavisi uzun dönem sigara yoksunluk oranlarını güvenilir bir şekilde artırır ve plesobadan daha etkilidir. Nikotin replasman tedavisinin kontrendikasyonları myokard infarktusu veya inme öyküsüdür. Akut koroner sendrom sonrası NRT kontrendikasyonu net değildir. Ancak kanıtlar kardiovasküler olaylardan 2 hafta sonra bu tedavinin başlamasını önermektedir (41). NRT bir formu olarak E-sigara kullanımını arttırmaktadır ancak etkinliği tartışmalıdır. Güvenirliliği net olarak tanımlanmamıştır. Son çalışmalarda e-sigara inhalasyonunun akciğer konak yanıtını değiştirdiğini düşündürmektedir (42).

Farmakolojik Ürünler

Vareniclin, nörtriptilin, bupropion sigaranın uzun dönem bıraktırma oranını artırır. Ancak her zaman destek programın bir parçası olarak kullanılmaktadır (2).

1.1.18.3. Aşılama

İnfluenza Aşısı

İnfluenza aşısı KOAH'lı hastalarda ölümü ve ciddi hastalık oranını (hastaneye yatışı gerektiren alt solunum yolu enfeksiyonları gibi) azaltabilir. Aşı yapılan hastalarda toplam atak sayısında plesoba alanlara göre anlamlı azalma olduğu gözlemlenmiştir. Aşılar hem ölü hem de canlı inaktive virüsleri içermektedir. KOAH'lı yaşlı hastalarda daha etkili olduğu için her ikiside önerilmektedir. Ayrıca KOAH'lı yaşlı hastalar aşılandığı zaman yıllar içinde iskemik kalp hastalığı görülme oranlarının azaldığı izlenmiştir (43). İnfluenza aşısının yan etkileri hafif ve geçicidir.

Pnömonokok Aşısı

Pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) ve Pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) 65 yaş üstü tüm hastalara önerilen pnömonokok aşılarıdır. PPSV23 kronik kalp veya akciğer hastalığı olan daha genç hastalarda da önerilmektedir (43). KOAH hastalarında bu aşıların etkileri sınırlı ve tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda enjeksiyon yolu ile uygulanan polivalan pnömonokok aşısının toplum kökenli pnömoniler için koruyuculuğunun anlamlı olduğu ancak pnömonokok pnömoni

riskini azalttığına dair kanıt bildirilmemiştir. Aşılama KOAH atak sıklığını azaltır ve KOAH hastalarında pnömokok aşılarının faydaları ilgili bilgiler orta derecededir. PPSV23, 65 yaş altı ve FEV₁ değeri %40'ın altında olan veya komorbiditesi olan KOAH hastalarında toplum kökenli pnömonilerin insidansını azaltır (44).

Konjuge pnömokok (PCV13) aşısı, aşı uygulamasından sonraki 2. yılda PPSV 23'e göre daha fazla immunojenik olduğu bilinmektedir. ≥65 yaş genel popülasyonda PCV13 aşısının bakteriyemi ve ciddi invaziv pnömokok riskini azalttığı gösterilmiştir (2).

1.1.19. Stabil KOAH Hastalarının Farmakolojik Tedavisi

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında farmakolojik tedavi semptomları azaltmak, atak sıklığı ve sayısını azaltmak, egzersiz toleransı ve sağlık durumunu iyileştirmek için kullanılır. Bugüne kadar KOAH'lı hastalarda akciğer fonksiyonlarındaki uzun dönem azalma üzerine etkisi gösterilmiş net bir klinik çalışma yoktur. KOAH hastalarında sık kullanılan tedavi seçenekleri şunlardır;

1.1.19.1. Bronkodilatörler

Bronkodilatörler FEV₁'i artırır ve diğer spirometrik verileri değiştirir. Hava yolu düz kas tonusunu değiştirerek etkilerini gösterir ve FEV₁'deki artış havayollarındaki genişlemeyi yansıtır. Bronkodilatörler istirahat ve egzersiz sırasında dinamik hiperinflasyonu artırır ve egzersiz performansını artırır. KOAH'lı hastalarda bronkodilatör tedavi semptomları azaltmak veya korumak için düzenli aralıklarla verilir. Toksikite dozu ilişkilidir. Kısa etkili bronkodilatörlerin düzenli kullanımı genellikle önerilmemektedir (2).

1.1.19.1.1. Beta-2 Agonistler

Beta-2 agonistlerin temel etkisi beta-2 adrenerjik sinirleri stimüle ederek hava yollarındaki düz kas gevşemidir. Kısa etkili beta-2 agonistlerin etki süreleri 4-6 saattir. Düzenli ve ihtiyaç halinde kullanılmaları FEV₁'i ve semptomları düzeltirler. Uzun etkili beta-2 agonistlerin etki süreleri 12 saatten uzundur. Formoterol ve salmeterol günde 2 kez uygulanan uzun etkili beta-2 agonist (LABA) 'lerdir. FEV₁'i, akciğer volümlerini, dispneyi, sağlık durumunu, atak sıklığını ve hastaneye yatış sayılarını düzeltir. Ancak mortalite veya akciğer fonksiyonlarındaki azalmalar

üzerinde etkileri yoktur. Indacaterol günde tek doz uygulanan bir LABA'dır. Bazı hastalarda indacaterol inhalasyonu sonrası öksürük görülebilir. Olodaterol ve vilanterol de günde tek doz uygulanan LABA'lardır ve akciğer fonksiyonlarını, semptomları iyileştirirler. Yan etkileri; beta-2 adreerjik reseptör stimülasyonu istirahat sinüs taşikardisine neden olabilir. Duyarlı kişilerde kardiyak ritim bozukluklarına neden olabilir. Yüksek doz beta-2 agonist kullanımı bazı yaşlı hastalarda somatik tremor artışına neden olabilir. Özellikle tiazid grubu diüretiklerle kullanımlarında hipokalemi gelişebilir. Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda istirahat halindeyken oksijen tüketimini arttırabilir. Ancak bu metabolik etkiler zaman içinde azalır. Hem SABA hem LABA kullanımı sonrasında arteriyel oksijen basıncında düşme olabilir. Beta-2 agonist kullanımı ile akciğer fonksiyon kaybı veya mortalite artışı arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir (2).

1.1.19.1.2. Antimuskarinik İlaçlar

Antimuskarinik ilaçlar, havayolu düz kasında bulunan M3 muskarinik reseptörler üzerinden asetilkolinin bronkokonstrüktör etkilerini bloke ederler. Kısa etkili antikolinergikler (SAMA) (ipratropium bromür ve oksitropium bromür) aynı zamanda M2 reseptörleri de inhibe ederler bu nedenle vagal yolla bronkokonstrüksiyonu arttırabilirler. Uzun etkili antikolinergikler (LAMA) (tiotropium, aclidinium, gylcopyrronium bromid ve umeclidinium) M3 reseptörlerine daha uzun süreli bağlanırlar ve M2 reseptörlerden daha hızlı ayrılırlar bu nedenle bronkodilatör etkileri daha uzun sürer. LAMA tedavisi semptomları ve sağlık durumunu iyileştirir aynı zamanda pulmoner rehabilitasyonun etkilerini düzeltir, atak sayısını ve hastane yatış sayısını azaltır. Klinik çalışmalarda LAMA tedavisinin LABA'ya kıyasla atak üzerindeki etkisinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (45, 46). Başka bir çalışmada tiotropiumun diğer standart tedavilere eklenmesinin akciğer fonksiyonlarında azalma üzerine etkisi gösterilememiştir. Ancak erken evre KOAH hastalarında yapılan bir çalışmada tiotropiumun tedavisinin FEV₁ değerini artırdığı, orta şiddetteki atak sayısını azalttığı gösterilmiştir (47).

Yan etkiler; inhaler antikolinergikler zayıf oranda absorbe edilirler bu nedenle yüksek dozda kullanımları bile güvenilir ilaçlardır. En önemli yan etkileri ağız kuruluğudur. Bazı üriner semptomlar bildirilse bile gerçek ilişki saptanamamıştır.

Ipratropium ağızda metalik tad bırakır. Yine ipratropium kullanan hastalarda kardiovasküler hastalıklarda az miktarda artış bildirilmiştir (48, 49). Uzun süreli klinik çalışmalarda tiotropiumun diğer standart tedavilere eklenmesi ile kardiovasküler hastalık riskinde artış görülmemiştir. Diğer LAMA'lar için güvenilirlik verileri daha azdır. Ancak genel olarak bu gruptaki ilaçların yan etkileri az sayıda ve benzerdir. Solüsyonların yüz maskesi kullanımı akut glokoma neden olabilir (2).

1.1.19.1.3. Metilksantinler

Metilksantinlerin etkileri tartışmalıdır. En sık kullanılan metilksantin teofilindir. İlacın klirensi yaş ile birlikte azalır. Birçok fizyolojik değişkenler ve ilaçlar metabolizmasını etkileyebilir. Metilksantinler ile tedavi edilen hastalarda inspiratuar kas fonksiyonlarının güçlendiği bildirilmiştir. Stabil KOAH'lı hastalarda plesaboya kıyasla orta derecede bronkodilatör etkisi olduğu kanıtlanmıştır (50). Salmaterol tedavisine teofilin eklenmesi FEV₁'de daha fazla artışa ve nefes darlığında azalmaya neden olmuştur (51, 52). Atak sayısı üzerine etkisi ile ilgili kanıtlar az ve tartışmalıdır.

Yan etkiler: Toksite doz bağımlıdır. Tüm fosfodiesteraz enzim alt tiplerinin non spesifik inhibitör olduğu için toksik etkileri çok sayıdadır. Ventriküler aritmilerin neden olduğu çarpıntı, grand mal konvülsiyon, baş ağrısı, insomnia, bulantı diğer yan etkileridir. Bu ilaçlar digital ve coumadin gibi ilaçlarla etkileşim gösterir (2).

1.1.19.2. Kombinasyon bronkodilatör tedavi

Kombine bronkodilatörler farklı etki mekanizmaları ve etki süreleri ile bronkodilatör etkisini arttırabilir. Tek bir ilacın dozunu arttırmaktansa diğer bir ilaçla kombine edilmesi yan etki riskini azaltır. SAMA ve SABA kombinasyonları tek başına kullanımlarına göre FEV₁ ve semptomlar üzerinde daha fazla etkilidir (53). Formeterol ve tiotropiumun farklı inhaler cihazlarda birlikte verilmesi tek başlarına verilmesine göre FEV₁ üzerinde daha fazla etkilidir (54). LABA ve LAMA'nın tek bir inhaler cihazda verilmesi plesobaya göre akciğer fonksiyonlarını iyileştirir (55). Kombinasyon bronkodilatör tedavinin hastanın bildirdiği sonuçlar üzerine etkisi monoterapiye göre daha fazladır. LABA/LAMA kombinasyonu ile ilgili çalışmaların

çoğu atak oranı düşük olan hastalarda yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada uzun etkili bir bronkodilatör kombinasyonun tedavisinin uzun etkili monoterapiye göre atakları önlemede daha etkili olduğu gösterilmiştir (56). Başka bir çalışmada LABA/LAMA kombinasyonunun tek başına LAMA ile kıyaslandığında atak oranlarını beklenen kadar azaltmadığı görülmüştür. Atak öyküsü olan hastalarda yapılan diğer bir çalışmada LABA/LAMA kombinasyonunun İKS, LABA kombinasyonuna göre atakları daha fazla azalttığı gösterilmiştir (57). Ancak atak riski yüksek olan ve kan eozinofilisi yüksek popülasyonda yapılan çalışmada İKS+LABA'nın LABA/LAMA kombinasyonuna göre atakları daha fazla azalttığı bildirilmiştir (58).

1.1.19.2.1. İnhaler Kortikostreoidler

İn vitro çalışmalar KOAH ilişkili inflamasyonun kortikosteroidlere sınırlı yanıt verdiğini göstermektedir. Ayrıca Beta-2 agonist, teofilin veya makrolidler KOAH'da streoid duyarlılığını kısmen azaltabilirler. İnhaler streoidlerin uzun süre kullanımı (>3 yıl) ve doz yanıt ilişkisi İn vivo verilerde net tanımlanmamıştır (2).

İnhale kortikosteroidlerin tek başına etkisi; yapılan çalışmalarda düzenli kullanımı KOAH'lı hastalarda mortalite üzerinde veya FEV₁'in uzun dönem artışında etkili bulunmamıştır (59). TORCH çalışmasında sadece flutikazon propiyonat ile tedavi edilen hastalarda plasebo veya salmeterol+flutikazon propiyonat kombinasyonu kullanımına göre mortalitenin daha fazla olduğu bildirilmiş (60). Ancak SUMMIT çalışmasında flutikazon furoat ile tedavi edilen hastalarda mortalitede artış bildirilmemiştir (61). Orta evre KOAH'lı hastalarda flutikazon furoatın tek başına kullanımı veya vilanterol ile kombinasyonu FEV₁'de daha az azalmaya neden olmuştur (62).

1.1.19.3. Uzun Etkili Bronkodilatör ile Kombine Edilen İKS

Orta- çok ağır KOAH hastalarında veya ataklarda İKS+LABA kombinasyonu bu moleküllerin tek başına verilmesine göre akciğer fonksiyonlarını iyileştirmede, sağlık durumunu düzeltmede, atakları azaltmada daha etkilidir. Ancak kombinasyon tedavisinin survey üzerinde anlamlı etkisi gösterilememiştir (60, 61). Birçok çalışmada LABA, İKS fix doz kombinasyonu tek başına LABA ya göre atak oranı üzerinde daha fazla etkilidir (63). Kan eozinofil sayısı bazı çalışmalarda kan eozinofil sayısının gelecekteki atakları önlemede İKS etkilerini öngörebileceği

bildirilmiştir (64-68). Kan eozinofil sayısı ile İKS etkisi arasında devam eden bir ilişki vardır; düşük eozinofil düzeylerinde etkileri yok veya minimal iken yüksek eozinofil düzeylerinde etkileri giderek artar. Kan eozinofil sayısı < 100 hücre / μ L olanlarda İKS'nin ya çok az etkisi vardır ya da yoktur; kan eozinofil sayısı >300 hücre/ μ L olanlar İKS'den en fazla fayda görecektir. İKS içeren rejimlerin tedavi etkisi atak riski yüksek olan hastalarda daha belirgindir. Bu nedenle kan eozinofil sayısı ile birlikte her zaman atak riski birlikte değerlendirilmelidir. Sigara içimi, etnik yapı, coğrafi lokalizasyon gibi diğer faktörler İKS ile kan eozinofil sayısı arasındaki ilişkiyi etkileyebilir. Her KOAH'lı hastada gelecek atak riskini öngörmede kan eozinofil değerlerinin kullanılması ile ilgili kanıtlar yeterli değildir (2).

Yan etkiler; İKS kullanımı oral kandidiazis, ses kısıklığı, pnömoni, ciltte morarma ile ilişkilidir. En fazla risk düşük dozlarda bile flutikazon furoatta gösterilmiştir (69). Halen sigara içen, 55 yaş üstü, daha önceden atak veya pnömoni öyküsü olan, vücut kitle indeksi < 25 kg/m² olan mMRC derecesi yüksek olan ve ağır hava akımı kısıtlı olan hastalarda pnömoni gelişme riski yüksektir. İKS kullanımından bağımsız olarak kan eozinofilisi $< \%2$ olanlarda pnömoni riski artar. Orta evre KOAH'ı olan hastalarda İKS' nin tek başına veya LABA ile kombinasyonu kullanıldığında pnömoni riski artmamıştır. Farklı İKS içeriklerinin kullanımı ile veya farklı çalışma dizaynları nedeni ile İKS tedavisinin kemik dansitesini azaltma ve fraktür oluşturma ile ilgili veriler çelişkilidir (69-72). Bazı çalışmalarda İKS tedavisinin diyabet riski (73), katarakt (74) ve mikobakteriyel enfeksiyon (75) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tüberküloz riskindeki artış hem gözlemsel çalışmalarda hem de meta analizlerde bildirilmiştir (64,76).

1.1.19.3.1. Üçlü İnhaler Tedavi

Üçlü inhaler tedavi akciğer fonksiyonlarını, hastanın bildirdiği sonuçları ve atakları engileyebilir. Çift kör randomize kontrollü bir çalışmada üçlü tedavinin tek bir inhalerle verilmesi Tiotropiuma kıyaslandığında klinik etkinliğinin daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (68).

1.1.19.3.2. Oral Glukokortikoidler

Oral glukokortikoidlerin birçok yan etkisi vardır. Bunlardan biri streoid myopatisidir. Bu da çok ağır KOAH'lı hastalarda solunum yetmezliğine ve kas kuvvetsizliğine neden olur. Hastaneye yatırılan hastalarda veya acil servise başvuru sırasında atakları tedavi ederken sistemik streoidlerin kullanımı tedavi başarısızlığı oranını azaltmış. Akciğer fonksiyonları ve nefes darlığını düzeltmiştir. Ancak oral streoidlerin stabil KOAH hastalarında uzun dönem etkileri ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bu nedenle oral kortikosteroidler akut atak tedavisinde rol alırken günlük tedavide rolleri yoktur (2).

1.1.19.3.3. Fosfodiesteraz-4 İnhibitörleri

Fosfodiesteraz-4 (PDE-4) inhibitörlerinin temel rolü intraselüler cAMP inaktivasyonunu inhibe ederek inflamasyonu azaltır. Roflumilast günde tek doz uygulanır ve direkt bronkodilatör etkisi olmayan bir ilaçtır. Roflumilast kronik bronşiti olan ağır, çok ağır KOAH hastalarında ve atak öyküsü olanlarda orta ve ağır atak sayısını azaltır. Uzun etkili bronkodilatörlere eklendiği zaman akciğer fonksiyonları üzerinde etkilidir. En fazla faydası akut atak nedeniyle hastaneye yatış öyküsü olan hastalardadır. Fosfodiesteraz-4 (PDE-4) inhibitörlerinin yan etkileri inhale ilaçlardan daha fazladır. En sık yan etkileri diyare, iştah azalması, karın ağrısı uyku bozukluğu, bulantı, baş ağrısıdır. Yan etkiler tedavinin erken döneminde daha çok görülür ancak reversibledir, tedavi devam edildikçe azalır. Düşük kilolu hastalarda ve depresyonu olan hastalarda kullanımından kaçınılmalı veya dikkatli kullanılmalıdır (2).

1.1.19.3.4. Antibiotikler

Eski çalışmalarda profilaktik olarak sürekli antibiotik kullanımının KOAH atak sıklığı üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (77, 78). Ancak son zamanlardaki çalışmalar bazı antibiyotiklerin düzenli kullanımının atak sayısını azalttığı bildirilmiştir (79, 80). Azitromisin (günde 250 mg veya haftada 3 kez 500 mg) veya eritromisin (günde 500 mg 2x1) bir yıl süre ile kullanıldığında atak riskini standart uygulamaya göre azalttığı görülmüştür. Bir yıldan daha uzun süre azitromisin

kullanımı KOAH ataklarını önlemede etkinliği veya güvenilirliği ile ilgili yeterli veri yoktur (2).

1.1.19.4. Diğer Farmakolojik Tedaviler

1.1.19.4.1. Alfa 1 Antitripsin Eksikliği Tedavisi

Alfa-1 antitripsin eksikliğinde yerine koyma tedavisi FEV₁ değeri %30-65 olan hiç sigara içmemiş veya içip bırakmış hastalarda en uygundur. Son zamanlardaki çalışmalar sonucunda tedavi endikasyonu; optimal tedaviye rağmen progresif akciğer hastalığı olan hastalar şeklinde genişletilmiştir (2).

1.1.19.4.2. Antitussifler

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı olan hastalarda antitussiflerin yeri yoktur (2).

1.1.19.4.3. Vazodilatörler

Ağır veya orantısız pulmoner hipertansiyonu olan KOAH hastalarında vazodilatörler tam olarak değerlendirilmemiştir. İnhaler nitrik oksit gaz değişimini bozabilir ve stabil KOAH hastalarında kontrendikedir.

Sildenafil KOAH'lı hastalarında rehabilitasyon sonuçlarını iyileştirmez ve pulmoner arter basıncını orta derecede artırır. Hafif pulmoner hipertansiyonu olanlarda tadalafil egzersiz kapasitesini ve sağlık durumunu iyileştirmez (2).

1.1.19.4.4. Destek Tedavi

Palyatif bakım hem semptom kontrolünü hem de ölüme yakın olan hasta yönetimini içerir. KOAH'da yorgunluk dispne, anksiyete, insomnia varlığı semptom bazlı palyatif tedavi gerektirir. KOAH'lı hastaların çoğu optimal medikal tedavi almasına rağmen nefes darlığı düzelmemesinden, egzersiz kapasitesinin iyileşmemesinden, panik, depresyon ve anksiyete varlığından yakındır. Dispnenin palyatif tedavisinde opiotlar, nöromusküler elektrik stimülasyonu, göğüs duvarı vibrasyonu ve yüze hava üfleyen fanlar kullanılabilir. Bazı hastalar hipoksemik olmasa bile oksijen verilmesi fayda sağlayabilir. Pulmoner rehabilitasyon etkilidir ve

ağır vakalarda noninvaziv ventilasyon da gün içindeki nefes darlığını azaltabilir. Benzodiazepinlerin faydası ispatlanmamıştır. Vücut kitle indeksi düşük olan, özellikle serbest yağ kitlesi düşük olanlarda, prognoz daha kötüdür. Malnütrisyonu olan KOAH'lılara besin desteği solunum kas kuvvetinde artışa ve yaşam kalitesinde yükselmeye neden olur. KOAH'lı hastalarda pulmoner rehabilitasyon aynı zamanda anksiyete semptomlarının azalmasına yardımcı olur. Antidepresanların etkinliği net değildir. KOAH'lı hastalarda yorgunluk; eğitim, pulmoner, rehabilitasyon beslenme desteği ile iyileştirilebilir (2).

1.1.19.4.5. Oksijen Tedavisi

Günde 15 saatten daha uzun süre oksijen verilmesi istirahatte ağır hipoksemisi olan hastalarda surveyi iyileştirir. Stabil KOAH'lılarda, istirahatte ve egzersiz sırasında orta derecede desatüre olanlarda uzun dönem oksijen tedavisinin faydası gösterilmemiştir (2).

1.1.19.4.6. Ventilatör Desteği

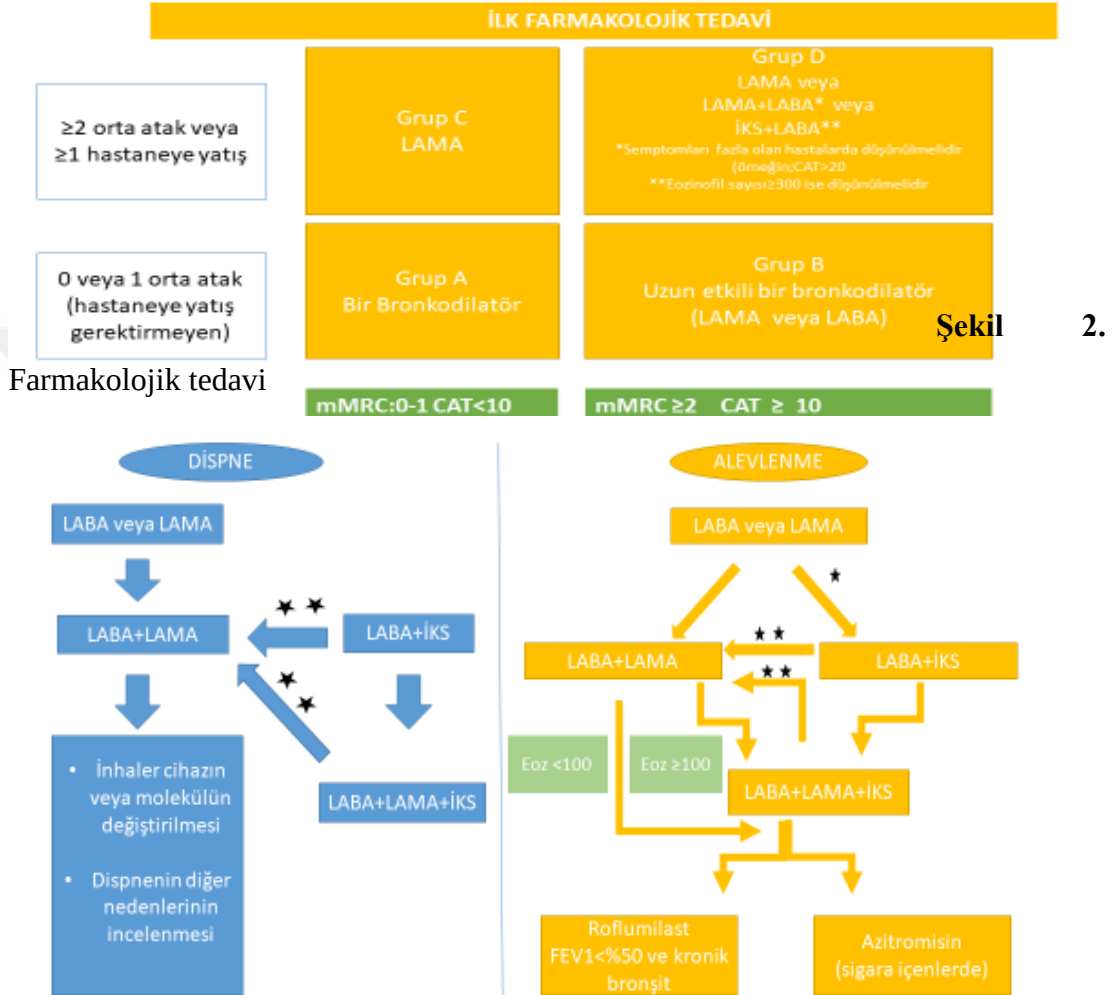
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı atak ve akut solunum yetmezliği nedeniyle hastaneye yatan hastalarda noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyonun morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Stabil hastalarda obstrüktif uyku apne de eşlik ediyorsa sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) cihazının kullanımının hem surveyi uzattığı hem de hastane başvuru oranını azalttığı gösterilmiştir. Özellikle gün içerisinde persistan hiperkapnisi olanlarda (parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO_2) >53 mmHg) hastalarda noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon uygulanması hastaneye yatışı iyileştirmiştir (2).

Stabil KOAH Hastalarında Girişimsel Tedavi

1. Akciğer Volüm Azaltıcı Cerrahi: Ağır amfizemi olan, üst lob amfizemi olan, egzersiz kapasitesi rehabilitasyon sonrası düşük olan hastalarda surveyi iyileştirir. Seçilmiş hastalarda büllektomi uygulanması dispneyi azaltır akciğer fonksiyonlarını ve egzersiz toleransını iyileştirir. Seçilmiş çok ağır KOAH hastalarında akciğer transplantasyonunun yaşam kalitesini ve fonksiyonel sınıfı iyileştirdiği gösterilmiştir. Yaygın amfizemi olan seçilmiş hastalarda bronkoskopik girişimler (coil, endobronşial valf, buhar ablasyonu) end ekspiratuar akciğer

volümünü azaltır. Tedaviyi takiben 6-12. aylarda egzersiz kapasitesinde, sağlık durumunu ve akciğer fonksiyonlarında iyileşme görülür (2).

Stabil KOAH hastalarında başlangıç farmakolojik tedavi Şekil 2.'de sunulmuştur farmakolojik tedavi takibi Şekil 3'te sunulmuştur.



Şekil 3. Tedavi takibi

*Eozinofil sayısı>300 veya eozinofil sayısı >100 ve ≥2 ağır atak / 1 hastaneye yatış

** Eğer ICS yanıtı yetersiz veya pnömoni gibi bir durum söz konusu ise ICS dozunu azaltmayı düşün

1.2. KOAH Atak

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı atakları KOAH yönetiminde önemli olaylardır. Çünkü yaşam kalitesini hastane yatış oranlarını ve hastalık progresyonunu etkiler. KOAH atakları hava yolu enflamasyonunda artış mukus üretiminde artış ve belirgin hava hapsi ile birliktedir. Bu değişiklikler atak için temel semptom olan dispne artışına neden olur. Atığın diğer semptomları balgam pürülansı ve miktarında

artış öksürük ve wheesingde artıştır. KOAH'lı hastalarda komorbiditeler sık görüldüğü için ataklar ile akut koroner sendrom, konjesif kalp yetmezliğinde kötüleşme pulmoner emboli ve pnömoni gibi diğer durumların ayırıcı tanısı yapılmalıdır. KOAH atağı ek tedavi gerektiren solunum semptomlarında akut kötüleşme olarak tanımlanır ve şu şekilde sınıflandırılır.

- Hafif atak sadece SABA'lar ile tedavi edilir.
- Orta atak SABA + Antibiyotik ve /veya Oral Steroid ile tedavi edilir.
- Ağır atak hastaneye yatışı veya acil servise başvuruyu gerektirir. Aynı zamanda akut solunum yetmezliği de eşlik edebilir.

Ataklar temel olarak viral enfeksiyonlar ile tetiklenir. Ancak bakteriyel enfeksiyonlar, hava kirliliği, çevre sıcaklığı da bu olayları başlatabilir. İnce partiküller maddeler (PM2.5) ile kısa süreli temas akut atak nedeniyle hastaneye yatışta artışa ve mortalitede artışa neden olur. En sık saptanan virüs insan rhino virüstür ve atak başlangıcından sonra 1 haftaya kadar saptanabilir. Atak nedeni viral enfeksiyonlar olduğunda ataklar daha şiddetli olur, daha uzun sürer ve daha fazla hastane yatışı gerektirir (2).

Ataklara sırasında balgam üretimi artabilir eğer balgam pürülan ise bakteri sayısının arttığı düşünülür. KOAH'lı hastaların önemli bir kısmında kanda, akciğerde ve havayollarında eozinofillerin arttığı ispatlanmıştır. Ayrıca KOAH atağı geçiren hastaların bir kısmında atak sırasında nötrofil ve diğer inflamatuvar hücreler ile birlikte eozinofilik sayısının da arttığı gösterilmiştir (81-83). Balgamda eozinofil varlığı viral enfeksiyonlara yatkınlık ile ilişkilidir. Balgam veya kan eozinofilisinde artış görülen atakların sistemik steroid tedavisine daha iyi yanıt verebileceği düşünülür. KOAH atak sırasında semptomlar genellikle 7-10 gün sürer ama bazen daha uzun olabilir. Hastaların %20'si atak sonrası 8. haftada atak öncesi dönemlerine erişemezler. KOAH ataklarının hastalık progresyonuna neden olduğu iyi bilinmemektedir. Bir KOAH hastası atak geçirdiğinde yeni bir atak geçirmek için duyarlılığının arttığı düşünülmektedir. Bazı KOAH hastaları özellikle sık ataklara (yılda 2 veya daha fazla atak) daha duyarlıdır. Bu hastaların sağlık durumları ve morbiditeleri daha kötüdür. Atak gelişimine duyarlılığın temel mekanizması bilinmemektedir. Ancak nefes darlığı hissi, sık atak geçirenlerde daha az atak geç göre daha azdır. Bir hastanın gelecekte geçireceği atak sıklığını belirleyen en önemli

faktör bir önceki yılda geçirdiği atak sayısıdır. Akut atak riskinde veya şiddetinde artış ile ilişkili diğer faktörler; pulmoner arter/aorta > 1 olması, Toraks BT ile değerlendirilen havayolu duvar kalınlığı veya amfizem yüzdesinde artış ve kronik bronşit varlığıdır (2).

1.2.1 Atak Tedavisi

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı atak tedavisinin amacı; mevcut atağın negatif etkilerini minimale indirmek ve sonraki atakların gelişimini önlemektir. Atak şiddeti ve/veya altta yatan hastalığın şiddetine bağlı olarak atak tedavisi ayaktan veya yatırılarak yapılabilir. Atakların >%80'i bronkodilatör, steroid ve antibiyotik tedavisi ile ayaktan yapılmaktadır (2).

Tablo 4'de KOAH atak sırasında hastaneye yatış endikasyonları sunulmuştur. KOAH ataklı bir hasta acil servise başvurduğunda, oksijen desteği yapılmalıdır, atak şiddetinin hayatı tehdit edici olup olmadığı, noninvaziv ventilasyon gerektirecek solunum işinde artış veya gaz değişiminde bozulma olup olmadığı değerlendirilmelidir. Bu bulgular varsa hastanın yoğun bakım ünitesine alınması düşünülmelidir. Bu bulgular yoksa hasta acil serviste veya hastane odasında tedavi edilebilir. Farmakolojik tedaviye ek olarak atakların hastane tedavisi solunum destek tedavisini (oksijen, ventilasyon) de içermelidir. Ağır ancak yaşamı tehdit edici olmayan atak tedavisi Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 4. Hastaneye yatış için endikasyonlar

İstirahat dispnesinde ani artış, solunum sayısında artış, oksijen saturasyonunda düşme, konfüzyon, uyuklama
Akut solunum yetmezliği
Yeni fizik muayene bulgularının varlığı (siyanoz, periferik ödem)
Başlangıç medikal tedaviye yanıt vermeyen atak
Ciddi komorbidite varlığı (kalp yetmezliği, yeni ortaya çıkan aritmi)
Ev desteğinin yetersiz olması

Tablo 5. Ağır ancak hayatı tehdit etmeyen atak tedavisi

Semptom şiddetini, kan gazını, akciğer grafisini değerlendir

Oksijen tedavisine başla, seri arter kan gazı (AKG), venöz kan gazı ve pulse oksimetre ölçümü yap

Bronkodilatörler;

Kısa etkili bronkodilatörlerin dozunu ve sıklığını artır

Antikolinerjikler ile SABA'yı kombine et

Hasta stabilleşince uzun etkili bronkodilatör düşün

Uygun olduğunda spacer veya nebulizatör kullan

Oral steroid düşün

Bakteriyel enfeksiyon düşündürecek bulgu varsa antibiyotik düşün

Non invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) düşün

Tüm zamanlarda;

Sıvı dengesini monitörize et

Subkutan heparin düşün

Eşlik eden durumların tedavisini düşün

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı atağın klinik prezentasyonu değişkendir. Bu nedenle hastaneye yatırılan hastalarda atak ağırlığını klinik bulgularına göre yapılmasını ve aşağıdaki sınıflamayı öneriyoruz (2).

Solunum yetmezliği yok: solunum sayısı (SS) 20-30, yardımcı solunum kas kullanımı yok, venturi maskesi ile %28-35 O₂ verilirken hipoksemi düzeliyor, PaCO₂ de artış yok

Akut solunum yetmezliği-yaşamı tehdit edici değil: SS>30, yardımcı solunum kas kullanımı var, mental durumda değişiklik yok, venturi maskesi ile %25-30 O₂ verilirken hipoksemi düzeliyor, hiperkarbi (bazal değerler göre artış veya PaCO₂ değeri 50-60 mmHg)

Akut solunum yetmezliği-yaşamı tehdit edici: SS>30, yardımcı solunum kas kullanımı var, mental durumda akut değişiklik, venturi maskesi ile verilen oksijen ile hipoksemi düzelmiyor veya Fraksiyone oksijen (FiO₂) %40 ihtiyacı var, PaCO₂ bazal değere göre artmış veya >60 mmHg veya Ph<7.25.

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı atak nedeni ile hospitalizasyon sonrası prognoz kötüdür, 5 yıllık mortalite %50 civarındadır. Kötü prognoz ile ilişkili

faktörler; ileri yaş, düşük vücut kitle indeksi (VKİ), komorbidite varlığı, önceden atak nedeni ile yatış, atak kliniğinin şiddeti, taburculukta uzun dönem oksijen ihtiyacıdır. Solunum semptom şiddeti ve sıklığı fazla olan, yaşam kalitesi ve akciğer fonksiyonları kötü olan, egzersiz kapasitesi düşük olan, BT’de bronş duvarları kalın, akciğer dansitesi düşük olan hastalarda atak sonrası mortalite riski yüksektir (84).

Tablo 6’da tüm ataklar için tedavi ile ilgili anahtar noktalar sunulmuştur.

Tablo 6. Atak tedavisinde anahtar noktalar

Akut atak tedavisinde ilk olarak kısa etkili antikolinergiklerle birlikte veya tek başına kısa etkili inhaler beta 2 agonistler önerilir.
Sistemik streoidler akciğer fonksiyonlarını ve oksijenasyonu düzeltir. İyileşme süresini ve hastane yatış süresini kısaltır. Tedavi süresi 5-7 günü geçmemelidir.
Endike olduğunda antibiyotikler iyileşme süresini kısaltabilir erken relaps riskini azaltabilir solunum yetmezliği riskini azaltabilir, hastane yatış süresini azaltabilir. Tedavi süresi 5-7 gün olmalıdır.
Metilksantinler yan etkileri fazla olması nedeniyle önerilmemektedir.
NIMV için kesin kontrendikasyonu olmayan KOAH hastalarında nımv akut solunum yetmezliği varlığında ilk ventilasyon modu tercihi olmalıdır.

1.2.2. Farmakolojik Tedavi

1.2.2.1. Bronkodilatörler

Yeteri kadar yüksek kalitede kanıt olmasa da KOAH akut atak tedavisinde kısa etkili antikolinergikler ile kısa etkili inhaler Beta-2 agonistler başlangıç tedavisi olarak önerilmektedir. Kısa etkili bronkodilatörlerin direkt ölçülü doz inhaler (ödi) veya nebulizatör ile verilmesinin FEV1 üzerinde anlamlı fark yapmadığı bilinmektedir. Ancak ağır hastalarda nebulizatör daha kolay uygulanabilir. Sürekli nebulizatör tedavi alamayan hastalarda ölçülü doz inhaler her saat başı bir puf olacak şekilde 2-3 doz ardından her 2-4 saatte uygulanması önerilir. İnhaler uzun etkili bronkodilatörler tek başına veya inhaler steroidlerle birlikte kullanımını değerlendiren klinik çalışma olmasa da GOLD rehberinde atak sırasında bu ilaçlara devam edilmesi veya taburculuktan önce en kısa sürede başlanması önerilmektedir. Bu hastalarda IV metilksantin kullanımı yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir (2).

1.2.2.2. Glukokortikoidler

Yapılan çalışmalarda atak sırasında sistemik steroid uygulanması iyileşme süresini kısalttığı akciğer fonksiyonlarını ve oksijenasyonu düzelttiği erken nüks ve

tedavi başarısızlığı riskini azalttığı ve hastanede yatış süresini kısalttığı gösterilmiştir (85, 86-89). 5 gün süre ile günde 40 mg prednizolon önerilmektedir. Oral verilmesi intravenöz (IV) uygulama ile benzer etkiye sahiptir. Bazı hastalarda tek başına nebulizatör ile budesonid verilmesi alternatif bir tedavi olabilir. Ağır hastalarda 10 gün süre ile İKS ve LABA kullanımı atak riskini azaltabilir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda kan eozinofil düzeyi düşük olan hastalarda glukokortikoidlerin etkilerinin az olabileceği bildirilmiştir (39, 81, 90).

1.2.2.3. Antibiyotikler

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı atak sırasında enfeksiyon etkenleri viral veya bakteriyel olabilir, atak sırasında antibiyotik kullanımı tartışmalıdır. Bakteriyel enfeksiyonlar klinik bulguları olan, balgam pürülansında artış gibi, hastalarda antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Antibiyotik kullanımının kısa dönem mortalite riskini % 77, tedavi yetmezliğini % 53, balgam pürülansını %44 oranında azalttığı gösterilmiştir. Orta ağır şiddette KOAH atağı olan hastaların, öksürük ve balgam pürülansında artış olan hastaların antibiyotik alması önerilmiştir. Son bir çalışmada oral steroide doksisisiklin eklenmesinin ayaktan tedavi gören hastalarda bir sonraki atak gelişme süresinin uzatmadığı gösterilmiştir (91). Ayaktan tedavi edilen hastalarda balgam kültürlerinin alınması çok uygun değildir. Çünkü en az iki günde sonuçlanır ve sıklıkla da güvenilir sonuçlar vermez. Tanısal değeri daha yüksek olan bazı biyobelirteçler çalışılmıştır. C-Reactive Protein (CRP) ile ilgili çalışmalarda zıt sonuçlar elde edilmiştir. CRP'nin hem bakteriyel hem de viral enfeksiyonlarda yükseldiği bu nedenle de kullanılmaması gerektiği önerilmiştir (92, 93) Diğer bir belirteç procalsitonindir. Bakteriyel enfeksiyonlar için daha spesifiktir. Ama pahalı bir tetkiktir bazı çalışmalarda procalsitonin değerine göre antibiyotik tedavisi verildiğinde antibiyotik maruziyetinin azaldığı klinik etki aynı iken yan etkilerin azaldığı gösterilmiştir (94-96). Son bir meta analizde procalsitonin bazı protokollerin total antibiyotik temasını anlamlı şekilde azalttığı ancak klinik sonuçları (tedavi başarısızlığı oranı, hastanede yatış süresi, mortalite) etkilemediği bildirilmiştir. Ancak bu çalışmanın kalitesi düşük-orta derecededir. Çünkü metodolojik kısıtlamaları vardır ve çalışma popülasyonu azdır. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen KOAH ataklı hasta antibiyotik başlanması veya kesilmesinde

procalsitonin değeri temel alındığında mortalite oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (97). Özetle antibiyotikler KOAH atağı olan hastalarda şu üç semptom varlığında dispne artışı, balgam miktarında ve pürülansında artış varsa ya da 2 semptom varken birisi balgam pürülansında artış ise; veya mekanik ventilasyon ihtiyacı varsa kullanılmalıdır (2).

Antibiyotik seçimi lokal bakteriyel direnç paternine göre yapılmalıdır. Genellikle başlangıç ampirik tedavisi aminopensilin ile birlikte klavulanik asid, makrolid veya tetrasiklidir. Sık atak geçiren hava akımı kısıtlaması ağır olan ve/veya mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda balgam kültürü veya akciğerlerden diğer örnekler alınmalıdır. Çünkü gram negatif bakteriler veya dirençli patojenler yukarda saydığımız antibiyotiklere dirençli olabilir. Antibiyotik uygulama yolu hastanın oral alımına ve antibiyotiğin farmakokinetiğine göre ayarlanmalıdır. Ancak oral yoldan verilmesi tercih edilen yoldur. Dispne ve balgam pürülansında açılma klinik başarıyı gösterir (2).

1.2.2.4. Destek Tedavi

1.2.2.4.1. Oksijen tedavisi

Hastanede atak tedavisinin temelini oluşturur. Oksijen saturasyonu % 88-92 arasında olacak şekilde oksijen verilmelidir. Oksijen başladıktan sonra karbondioksit retansiyonu ve/veya asidozda kötüleşme olmaksızın uygun oksijenasyonun sağlandığından emin olmak için kan gazı takibi sık yapılmalıdır. Son bir çalışmada bikarbonat (HCO_3) ve pH değerlerini ölçmede venöz kan gazının arteriyel kan gazına göre daha doğru sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir (82). Ventüri maskeleri oksijeni daha kontrollü ve doğru oranda verdiği bilinmektedir. (2).

1.2.2.4.2. Nazal Kanül ile Yüksek Akımlı Oksijen Tedavisi

Akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda Nazal kanül ile yüksek akımlı oksijen tedavisi (HFOT), standart oksijen tedavisi veya noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyona alternatif olabilir. HFOT uygulamasının bazı hastalarda mortalite oranını ve entübasyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (98). Başka bir çalışmada, HFOT uygulamasının oksijenizasyonu ve ventilasyonu düzelttiği, hiperkarbiyi azalttığı bildirilmiştir (99). Stabil hiperkapnik KOAH hastalarında 6

hafta süre ile HFOT uygulamasının yaşam kalitesini iyileştirdiği ve hiperkapniyi azalttığı saptanmıştır (2).

1.2.2.4.3. Ventilatör Desteği

Bazı hastalar acilen yoğun bakım ünitesine yatırılmalıdır (Tablo 7). Ventilatör desteği noninvaziv veya invaziv mekanik ventilasyon şeklinde olabilir. Akut solunum yetmezliğinde solunum stimülanları önerilmez (2).

Tablo 7. Yoğun bakım ünitesine alınma endikasyonları

Başlangıç acil tedavisine yanıt vermeyen şiddetli dispne
Mental durum değişikliği
Oksijen desteği ve NIMV'e rağmen kötüleşen hipoksemi ve/veya ağır veya kötüleşen respiratuar asidoz
İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı
Hemodinamik instabilite varlığı

Başlangıç ventilasyon modu olarak NIMV tercih edilmektedir. NIMV başarı oranı %80-85'tir. NIMV'in oksijenizasyonu ve akut respiratuar asidozu düzelttiği, solunum sayısını azalttığı, solunum işini ve nefes darlığı şiddetini azalttığı, ventilatör ilişkili pnömoni ve hastanede yatış süresini kısalttığı, mortalite ve entübasyon oranını azalttığı bildirmiştir. Hasta düzeldikten sonra, en az 4 saat yardımsız ventilasyonu tolere ettikten sonra NIMV kesilebilir. Herhangi bir “weaning” uygulaması yapmadan direkt olarak NIMV uygulaması bırakılabilir (2). NIMV endikasyonları Tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 8. NIV endikasyonları

Aşağıdakilerden en az birinin varlığı
Respiratuar asidoz ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$, $\text{pH} < 7.35$)
Solunum kas yorgunluğu, solunum iş yükünün arttığını gösteren ciddi dispne
Oksijen desteğine rağmen persistan hipoksemi

İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları Tablo 9’da sunulmuştur. NIMV'in başarısız olduğu hastalarda, kurtarma tedavisi olarak invaziv mekanik ventilasyon (IMV) uygulandığında morbiditenin, mortalitenin ve hastanede yatış

süresinin daha fazla olduğu saptanmıştır. IMV'nin en önemli riskleri; ventilatör ilişkili pnömoni, barotravma, volüt travma, trakeostomi riskidir (2).

Tablo 9. İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları

NIMV'i tolere edemem veya NIMV başarısızlığı
Post respiratuar status veya kardiyak arrest
Bilinç durumunda azalma, sedasyon ile yeterince kontrol edilemeyen ajitasyon
Masif aspirasyon veya persistan kusma
Solunum sekresyonlarını atamama
Sıvı ve vazoaaktif ilaçlara yanıt vermeyen hemodinamik instabilite
Ciddi ventriküler veya supraventriküler aritmi
NIMV'i tolere edemeyen hastalarda hayatı tehdit eden hipoksemi

1.2.2.5. Hastaneden Taburculuk ve Takip

Taburculuğun zamanlaması ile ilgili standart bir yaklaşım yoktur. Taburculuk öncesi yapılması gerekenler; eğitim, tedavinin düzenlenmesi, inhaler tekniklerin kontrolü, komorbiditelerin tedavisi, erken rehabilitasyondur. Bu maddelerin yapılması gerektiği söylene de, tekrar başvuru veya erken dönem mortalite üzerine etkileri saptanmamıştır. Taburculuk sonrası erken dönemde takip (1 ay içinde) mümkünse yapılmalıdır. Erken takip yapılmayan hastalarda 90 günlük mortalite daha fazladır. Erken takipte hastanın halen oksijen desteğine ihtiyacı olup olmadığı araştırılır, antibiyotik veya steroid tedavisinde değişiklik yapıp yapılmayacağına karar verilir. Ek olarak 3. ayda takip yapılması önerilmektedir, bu takipte hasta semptomları, solunum fonksiyonları (spirometri ile) ve BODE indeksi kaydedilir. Ayrıca arter kan gazı alarak uzun dönem oksijen ihtiyacı belirlenir. Rekürren atak veya hospitalizasyonu olan hastalarda bronşektazi varlığını araştırmak için toraks BT önerilir. Komorbiditelerin tedavisi ile ilgili düzenleme yapılır (2).

1.2.3. Atakların Önlenmesi

Gelecek atakların önlenmesi için yapılması gerekenler Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10. KOAH atak sıklığını azaltan uygulamalar

Bronkodilatörler	LABA
	LAMA
	LABA+LAMA
Steroid içeren rejimler	LABA+İKS
	LABA+LAMA+İKS
Nonsteroid antiinflamatuvarlar	Roflumilast
Antienfektifler	Aşılar
	Uzun dönem makrolidler
Mukoregülatörler	N-asetilsistein
	Karboksistein
Diğer	Sigara bırakma
	Rehabilitasyon
	Akciğer volüm redüksiyonu

1.3. Copeptin

İlk kez 1972 yılında tanımlanan Copeptin, otuz dokuz amino asitten oluşan, arginin-vazopressin (AVP) ile ilişkili bir glikopeptiddir. Arginin-vazopressin (AVP) prekürsör molekülü, pre-pro-vazopressin 39-amino asit C-terminal parçasından türetilmiştir (100). Fizyolojik olarak fonksiyonu hala net bilinmemektedir. Copeptin, AVP ile birlikte osmotik ya da hemodinamik uyarı ile nörohipofizden eş zamanlı olarak salınır ve plazma seviyeleri iyi korelasyon gösterir (101). Dolayısıyla, copeptin plazma konsantrasyonları büyük olasılıkla AVP ile aynı mekanizmalar tarafından düzenlenir. Normal koşullarda, AVP sekresyonu, hipotalamusta bulunan osmoreseptörler tarafından plazma osmolalitesine göre düzenlenir, ancak birkaç güçlü osmotik olmayan yol da mevcuttur (102). Özellikle, kalp yetersizliği sırasında gözlenen arter dolgusu, carotid sinüs ve aortik ark içindeki baroreseptörlerle AVP salgılanması uyarılır (103). Ek olarak, AVP salınımı genel stres yanıtının bir parçası olarak da artmaktadır (104). İnsan vücudu herhangi bir stres faktörü ile karşılaştığında hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aks uyarılarak adrenal stres hormonu olan kortizolün plazma konsantrasyonlarında artış meydana gelir. En önemli hipotalamik stres hormonlarından birisi arginin-vazopressindir. AVP, anti-diüretik ve vazokonstriktif bir hormondur. AVP salınımı hipovolemi, hiperosmolalite, hipotansiyon, hipotalamik osmoreseptörler ve angiotensin II tarafından düzenlenir ve endojen stres seviyesini gösterir (105). Ancak pulsatil salgılanması, güçlü trombosit bağlanma kapasiteleri, yarılanma ömrünün kısa olması

ve anstabil bir molekül olması bir biyobelirteç olarak kullanılmasını olanaksız hale getirmektedir. Ancak Copeptin ex-vivo ortamda serum ve plazmada oda sıcaklığında 7 gün ve 4°C’de 14 gün stabil kalabilir ve kanda seviyesi kolay tespit edilebilir (101, 106).

Copeptin salınımı ağrı, enfeksiyon, hipoglisemi, hipoksemi, egzersiz, inme ve şok gibi bir çok fizyolojik ve patolojik uyaran tarafından sağlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda, artmış serum copeptin düzeylerinin toplumdan kazanılmış ve ventilatörle ilişkili pnömoni, KOAH akut alevlenmesi, inme, konjestif kalp yetmezliği gibi birçok hastalıkta kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (4, 5).

1.3.1. Hastalıklarla Copeptin İlişkisi

1.3.1.1. Kalp yetmezliği veya Miyokard İnfarktüsünde Copeptin

Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda artan AVP konsantrasyonunun kötü prongnozla ilişkili olduğu gösterilmiş ve hastaların prognozunun tayininde takip parametresi olarak copeptin kullanılmasının uygun olacağı önerilmiştir. Yüksek copeptin seviyeleri olan hastaların uzun dönem takiplerindeki prognozunun, düşük plazma copeptin seviyesi olan hastalara göre daha kötü olduğu gösterilmiştir. Stoiser ve arkadaşları plazma copeptin değerleri ile Brain Natriüretik Peptit (BNP) (kalp yetmezliği takibinde kullanılan standart biyomarker) ölçümlerinin birlikte değerlendirmesinin prognostik takipte daha faydalı olacağını önermişlerdir (107, 108). Akut Miyokard İnfarktüsü (AMİ) geçiren ve copeptin düzeyi yüksek olan hastaların ölüm riskinin, düşük olanlara göre dört kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Tek başına BNP ve copeptinin ayrı ayrı değerlendirilmesinden, her iki markerin birlikte kullanımının daha yararlı olabileceği önerilmiştir (109). Her iki markerin göz önüne alınması mevcut klinik tablonun prognostik seyrini öngörmede katkı sağlayabilir (109). Bu çalışmaların sonuçlarıyla Wilson ve arkadaşları National Academy of Clinical Biochemistry tarafından copeptinin güçlü kardiyak biyomarkerler arasına alınmasına sağlamışlardır (110).

1.3.1.2. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları ve Copeptin

Alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) olanlarda plazma copeptin seviyelerinin, sağlıklı kişilere göre artmış olduğu ve Toplum Kökenli Pnömoni

(TKP) tanısı alan hastalarda copeptin seviyelerinin daha da yüksek olduğu gösterilmiştir. Pnömoni ağırlığını gösteren Pneumonia Severity Index (PSI)'nin artmasıyla orantılı olarak copeptin seviyelerinin de arttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda, pnömoniye bağlı ölen hastaların başlangıç plazma copeptin seviyeleri, diğer hastalara göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur (111). Yapılan çalışmalarda, kandaki copeptin düzeylerinin PSI ve CURB65 göre pnömoninin klinik şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak serum copeptin seviyelerinin ASYE, özellikle de pnömoni risk sınıflamasında bir inflamasyon markeri olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. (110-113).

1.3.1.3. Elektrolit Dengesizliği

Elektrolit dengesizliği olan hastalarda yapılan çalışmalar, copeptin seviyelerinin klinik yerini değerlendirmede yetersiz kalmaktadır (114). Hiponatremik ağır hastalarda yapılan çalışmalarda AVP salınımının nedeni osmotik değil de ağrı, anksiyete, bulantı veya ilaç kullanımına bağlı olabileceği bildirilmiştir (115). Postoperatif hastalarda copeptin bakılması, hastaların sıvı tedavisi hakkında ek bilgi verebilir. Özellikle nörolojik hastalarda copeptin bakılması serebral tuz kaybettiren sendrom ile uygunsuz anti diüretik hormon (ADH) sendromu ayırımını yaptırabilir. Her iki durumda da hiponatremi ve artmış idrar osmolaritesi vardır. Ancak uygunsuz ADH sendromunda AVP yüksek bulunur (116, 117).

1.3.1.4. Santral Sinir Sistemi Hastalıklarında Copeptin

Copeptin seviyesi kafa travması, skemik stroke ve anevrizmal subaraknoid kanama (SAK) gibi santral sinir sistemi (SSS) hastalıklarında artış göstermektedir, yüksek kan copeptin düzeyleri kötü prognoz ve mortalite belirtecidir (118).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Üniversitemiz Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih:18.12.2018, sayı: 300446). Aralık 2018-Haziran 2019 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine KOAH akut atak tanısı ile yatırılan 70 hasta çalışmaya alındı. KOAH tanısı GOLD rehberine göre konuldu ve KOAH akut atak; 48 saat süre ile dispne, öksürük ve balgam şikâyetlerinde artış ile birlikte tedavi değişikliği yapma zorunluluğu olarak tanımlandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları, cinsiyetleri, semptomları, sigara içme durumları, sigara içme süreleri, son bir yılda hastane başvuru sayıları, solunum fonksiyon testi parametreleri, AKG, hemogram, CRP, procalsitonin değerleri kaydedildi. Hastalar ile benzer yaş ve cinsiyette olan 40 olgu kontrol grubu olarak belirlendi. Atak tedavisine başlamadan önce her hastadan ve kontrol grubundan copeptin düzeyi ölçümü için venöz kan alındı.

2.1. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Akut miyokard enfarktüsü, akut koroner sendrom, unstabil anjina pektoris, orta-ileri derecede kalp yetmezliği ($EF < 40\%$), ileri derecede böbrek yetmezliği, herhangi bir organ malignitesi, sepsis veya KOAH dışında herhangi bir akciğer hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

2.2. Laboratuvar Ölçümleri

Serum copeptin düzeyi ölçümleri için 5cc kan düz biyokimya tüplerine alındı ve 10 dakika 3000 g'de santrifüj edildi. Serum örnekleri -80°C 'de analiz gününe kadar saklandı. Copeptin ticari olarak ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

Solunum fonksiyon testleri Ünitimize ait spirometri cihazı (Ultima CPX 790705-205, St. Paul, MN, USA) kullanılarak yapıldı. Spirometrik değerlendirme Avrupa Solunum Derneği (ERS) kriterlerine göre yapıldı; FEV_1 ve FVC değerleri beklenen değerlerin yüzdesi olarak alındı (119).

Oda havasında radyal arterden alınan AKG örnekleri kan gazı analiz cihazı (Rapid lab 348. Biobak. Bayer Diagnostic, UK) ile çalışıldı.

2.3. İstatistiksel Analiz

Verileri değerlendirmede SPSS 21.0 bilgisayar programı (Statistical Product and Service Solutions 21.0 version, authorization code: d91314f638c364094170; Armonk, NY, USA) kullanıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart deviasyon şeklinde sunuldu. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov Smirnov testi yapıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin analizi Student's t-test ile normal dağılım göstermeyen parametrelerin analizi ise Mann Whitney U testi ile yapıldı. Cinsiyetin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. Copeptin ile diğer parametreler arasındaki ilişki Pearson's korelasyon testi ile araştırıldı.

3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen KOAH hastalarının 61'i erkek, 9'u kadın ve hastaların yaş ortalaması 66.21 ± 6.59 olarak saptanırken, kontrol grubunun 32'si erkek, 8'i kadın ve yaş ortalaması 63.77 ± 5.26 olarak saptandı. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($\chi^2 = 0.994$, $p > 0.05$). Vücut kitle indeksleri de gruplar arasında farklılık göstermedi (KOAH grubunda 25.48 ± 6.28 , kontrol grubunda 24.48 ± 3.72 , $p > 0.05$). KOAH hastalarında hastalık süresi 5.8 ± 4.17 yıl, hastaneye yatış süresi ise 5.65 ± 3.93 gün idi. KOAH grubunun demografik ve laboratuvar verileri Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11. KOAH grubunun demografik ve laboratuvar verileri

Parametre	KOAH grubu (n=70)
Yaş	66.21 ± 6.59
Cinsiyet (E/K)	61/9
VKİ (kg/m^2)	25.48 ± 6.28
CRP (mg/L)	32.66 ± 17.45
Procalcitonin (ng/ml)	0.41 ± 1.47
FEV ₁ (% prediktif)	39.23 ± 14.46
FVC (% prediktif)	52.52 ± 14.67
FEV ₁ /FVC (%)	53.33 ± 11.32
CAT skoru	30.00 ± 8.32
PaO ₂ (mmHg)	62.85 ± 19.20
PaCO ₂ (mmHg)	44.65 ± 11.27
Ph	7.39 ± 0.05
SaO ₂ (%)	85.9 ± 13.61
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	9.34 ± 3.86
Hct (%)	45.88 ± 5.32

İki grubun Copeptin düzeyleri karşılaştırıldığında, KOAH grubunda copeptin düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (KOAH grubunda 7.25 ± 2.39 , kontrol grubunda 5.69 ± 2.06 , $p = 0.002$). KOAH grubu kendi içinde USOT kullanan/kullanmayan, ek hastalık olan/olmayan ve hastaneye yatış sayısı 1 veya ≥ 2 olan şekilde gruplara ayrıldığında Copeptin düzeylerinin gruplar arasında fark göstermediği saptandı ($p > 0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. USOT kullanan/kullanmayan, ek hastalık olan/olmayan ve hastaneye yatış sayısı 1 veya ≥ 2 olan grupların Copeptin düzeyleri

Gruplar	Copeptin Düzeyi (ng/mL)
USOT	
Kullanan	7.27 $\pm$ 2.67
Kullanmayan	7.24 $\pm$ 2.20
Ek hastalık	
Var	6.96 $\pm$ 2.23
Yok	7.73 $\pm$ 2.59
Hastaneye yatış sayısı	
1	7.79 $\pm$ 2.33
≥ 2	6.82 $\pm$ 2.37

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı akut atak tanısı ile yatırılan hastalar mortalite açısından sorgulandığında, taburculuk sonrası 6 ay içindeki mortalite oranının %12.85 (n=9) olduğu saptandı. Mortal seyreden hastalar ile yaşayan hastaların demografik verileri karşılaştırıldığında, sadece atak sayısı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0.001). İki grup arasında cinsiyet farkı saptanmadı ($\chi^2=1.52$, p>0.05). İki grubun demografik verileri Tablo 13'te sunulmuştur.

Tablo 13. Mortal seyreden hastalar ile yaşayan hastaların demografik verileri

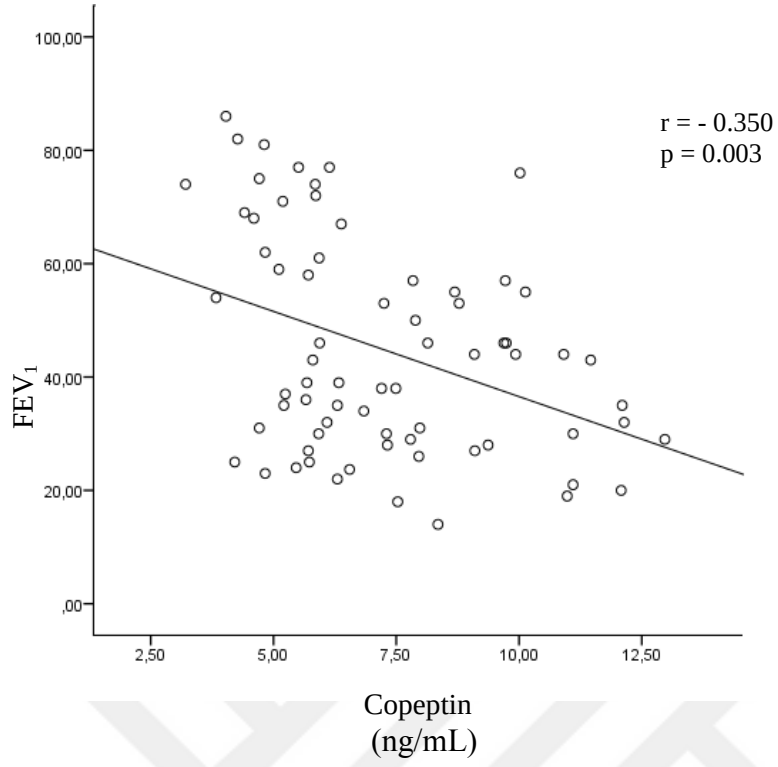
Parametre	Yaşayan KOAH grubu (n=61)	Ölen KOAH grubu (n=9)	P değeri
Yaş	65.83 $\pm$ 6.42	68.77 $\pm$ 7.54	>0.05
Cinsiyet (E/K)	52/9	9/0	>0.05
VKİ (kg/m ²)	25.86 $\pm$ 6.47	22.90 $\pm$ 4.26	>0.05
Hastalık süresi (yıl)	5.49 $\pm$ 4.08	7.88 $\pm$ 4.45	>0.05
Hastanede yatış süresi (gün)	5.31 $\pm$ 3.56	8.00 $\pm$ 5.59	>0.05
Atak sayısı	1.52 $\pm$ 0.50	1.77 $\pm$ 0.44	0.001
Hastaneye yatış sayısı	1.29 $\pm$ 1.48	2.44 $\pm$ 1.87	>0.05

Mortal seyreden hastalar ile yaşayan hastaların laboratuvar verileri ve dispne skorları karşılaştırıldığında, mortal seyreden hastaların PaCO₂ değerlerinin yaşayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek, SaO₂ değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğu saptandı (sırasıyla; p=0.004 ve p=0.021). Diğer parametreler gruplar arasında farklılık göstermedi. Mortal seyreden hastalar ile yaşayan hastaların laboratuvar verileri ve dispne skorları Tablo 14'te sunulmuştur.

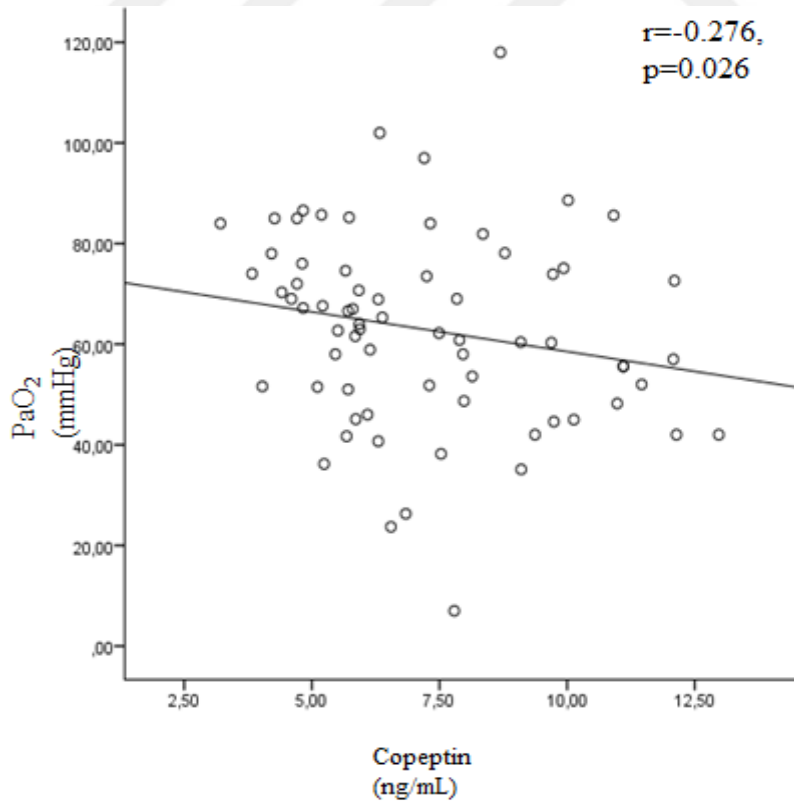
Tablo 14. Mortal seyreden hastalar ile yaşayan hastaların laboratuvar verileri ve dispne skorları

Parametre	Yaşayan KOAH grubu (n=61)	Ölen KOAH grubu (n=9)	P değeri
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	9,27±4,04	9,79±2,36	>0.05
Hb (mg/dL)	14,53±1,80	13,93±2,37	>0.05
Hct (%)	46,29±5,10	43,06±6,21	>0.05
Plt ($10^3/\mu\text{L}$)	281,85±89,35	255,00±72,79	>0.05
CRP (mg/L)	32,15±17,71	36,07±16,13	>0.05
Procalcitonin (ng/ml)	0,42±1,58	0,31±0,28	>0.05
Ph	7,39±0,05	7,37±0,04	>0.05
PaO ₂ (mmHg)	62,06±19,69	68,22±15,26	>0.05
PaCO ₂ (mmHg)	43,57±9,80	52,03±17,44	0.004
SaO ₂ (%)	86,4±11,93	82,00±22,60	0.021
FEV ₁ (% prediktif)	45,60±19,20	39,33±18,23	>0.05
FVC (% prediktif)	53,45±14,20	46,22±17,14	>0.05
FEV ₁ /FVC (%)	53,35±11,25	53,22±12,48	>0.05
MMRC	2,98±0,88	3,44±1,01	>0.05
CAT	29,32±8,39	34,50±6,54	>0.05
Copeptin (ng/mL)	7,43±2,36	6,06±2,34	>0.05

Serum copeptin düzeyleri ile KOAH hastalarının demografik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki araştırıldığında; copeptin düzeyinin sadece FEV₁ ve PaO₂ ile negatif korelasyon gösterdiği saptandı (sırasıyla; $r=-0.350$, $p=0.003$, $r=-0.276$, $p=0.026$) (Şekil 4 ve 5).



Şekil 4. Copeptin ile FEV₁ arasındaki negatif korelasyon



Şekil 5. Copeptin ile PaO₂ arasındaki negatif korelasyon

4. TARTIŞMA

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı akut alevlenmesinde serum copeptin düzeylerini ve copeptinin mortalite ile ilişkisini araştırdığımız bu çalışmanın sonuçları, KOAH akut alevlenme hastalarında serum copeptin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu ve serum copeptin düzeyleri ile FEV₁ ve PaO₂ değerleri arasında negatif korelasyon olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu hastalık grubunda copeptin düzeylerinin taburculuk sonrası 6 ay içinde görülen tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olmadığı görülmüştür.

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında alevlenmeler, sağlık durumunu ve hastalığın seyrini olumsuz etkilerken hastaneye yatışlara da neden olmaktadır (2). KOAH, akciğerde anormal inflamatuvar yanıt ve vasküler remodeling ile birlikte olan sistemik bir inflamasyonla karakterizedir. Ayrıca KOAH'lı hastalarda, özellikle ileri evre hastalıkta ve alevlenmeler sırasında, sistemik inflamasyon varlığını gösteren çeşitli sitokinlerin ve akut faz proteinlerinin arttığı bilinmektedir (120). KOAH hastalarında alevlenmelerin başında çeşitli sistemik biomarkırların arttığı ve bu biomarkırların tedavi sürecinde azaldığı gözlenmiştir (121). KOAH hastalarında alevlenmenin erken saptanması için potansiyel biomarkırların etkinliği bazı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu biomarkırların en iyi bilinenleri CRP, fibrinojen ve lökosit sayısıdır. Bu geleneksel inflamasyon markırlarının düzeylerinin alevlenme dönemindeki KOAH hastalarında arttığı saptanmıştır (122). Dahası, stabil KOAH hastalarında bile akut faz proteinlerinin ve diğer inflamatuvar sitokinlerin arttığı ve düşük dereceli bir kronik enflamasyonun olduğu bilinmektedir (123). KOAH hastalarında görülen bu kronik inflamatuvar süreç hastalığın patogenezinde önemli role sahiptir (124). Ek olarak, artmış bu inflamasyon markırlarının hastalığın kötü prognozu ve komorbidite oranlarında artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır (125, 126). Yapılan çalışmalarda, artmış sistemik CRP düzeyleri, KOAH'da hastalık şiddetinde artış, sağlık durumunda bozulma, hastaneye yatış ve mortalite oranlarında artış ile ilişkili bulunmuştur (127, 128).

Copeptin, otuz dokuz amino asitten oluşan, AVP ile ilişkili bir glikopeptiddir. Copeptin, AVP ile birlikte ozmotik yada hemodinamik uyarı üzerine nörohipofizden eş zamanlı olarak salınır. AVP hipotalamopitüiter-adrenal eksenin güçlü bir sinerjistik faktörü olduğundan, copeptin bireysel endojen stres yanıtının bir belirteci

olarak işlev görebilir (129, 130). Copeptin salınımı ağrı, egzersiz, hipoglisemi, hipoksemi, inme, enfeksiyon ve şok gibi birçok fizyolojik ve patolojik uyaran tarafından sağlanmaktadır (4, 5).

Copeptinin alt solunum yolları enfeksiyonları, sepsis ve kardiyovasküler hastalıklar gibi pekçok hastalıkta arttığı ve bu artışın bazı hastalıklarda kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (130-133). Müller ve arkadaşları alt solunum yolları enfeksiyonları ile başvuran hastalarda serum copeptin düzeylerinin yükseldiğini, mortalite saptanan hastalarda copeptin düzeylerinin daha yüksek olduğunu ve copeptinin bu hastalarda risk sınıflandırmasında kullanılabilecek yararlı bir markır olabileceğini vurgulamışlardır. Ayrıca, copeptinin sağ kalımı tahmin etmedeki gücü ROC eğrisi ile değerlendirildiğinde, CRP ve lökosit sayısından üstün prokalsitonin ile benzer güçte olduğu saptanmıştır. Ek olarak, bu çalışmada toplum kökenli pnömoni hastalar analiz edildiğinde pnömoni şiddeti arttıkça copeptin düzeylerinin arttığı saptanmıştır (131). Ventilatör ilişkili pnömoni hastalarında yapılmış prospektif bir kohort çalışmasında ise, copeptin düzeylerinin sepsis şiddeti ile giderek arttığı ve ventilatöre ilişkili pnömoni hastalarda bağımsız mortalite belirleyicisi olduğu saptanmıştır (134).

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında stabil dönemde görülen sistemik inflamasyon copeptin düzeylerini etkileyebilir. Ayrıca alevlenme dönemlerinde görülen enfeksiyon, hipoksemi gibi durumlar copeptin düzeyleri arttırabilir. Literatürde çeşitli çalışmalarda, KOAH akut alevlenmesi olan hastalarda serum copeptin düzeyleri analiz edilmiş ve sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu saptanmıştır (4, 135). KOAH akut alevlenmesi ve akut kalp yetmezliğinde copeptinin prognostik ve tanısal öneminin değerlendirildiği bir çalışmada, her iki hastalık grubunda da artmış serum copeptin düzeylerinin mortalite ile ilişkili olduğu saptanmış ve copeptinin bu hastalarda güçlü prognostik bir markır olabileceği vurgulanmıştır (136). Diğer bir çalışmada, Stolz ve ark. (4) KOAH akut alevlenmesi nedeniyle başvuran ve yatış gerektiren hastalarda, yatış esnasında ve uzun dönemde prognostik parametre olarak copeptin seviyelerini değerlendirmişlerdir. Yatışta ve sonraki 14. gün ve 6. ayda hastaların klinik, laboratuvar ve solunum fonksiyon parametrelerine bakmışlardır. Yatış esnasında yüksek olan plazma copeptin seviyelerinin, yatış süresini uzattığını ve uzun dönem takiplerinde klinik kötüleşme

ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Yaptıkları çok değişkenli analizlerle; copeptinin yaş, hipoksemi, komorbidite veya solunum fonksiyon bozukluğundan bağımsız bir uzun dönem prognostik markırı olabileceğini göstermişlerdir. Yatış gerektiren KOAH akut alevlenme hastalarında copeptinin kısa dönem için zayıf, uzun dönem için ise iyi bir prognostik marker olabileceği vurgulanmıştır (4). Zhao ve ark. (135) ise, KOAH akut alevlenmenin tekrarı ve tüm nedenlere bağlı mortalite için potansiyel prediktif faktörleri araştırmak amacıyla hastaları 6 ay takip etmişler ve KOAH değerlendirme testi (CAT) skorlarını, serum copeptin, prokalsitonin ve CRP düzeylerini başvuru sırasında, 14. gün ve 3. ayda ölçmüşlerdir. Yaptıkları çok değişkenli analizlerle, artan CAT skorunun ve yüksek serum copeptin seviyesinin artan alevlenme oranları ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (135). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, KOAH akut alevlenmesi olan hastalarda serum copeptin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. KOAH akut alevlenmesinde görülen artmış sistemik inflamasyon copeptin düzeylerini arttıran ana neden olabilir. Ayrıca serum copeptin düzeyleri ile FEV₁ ve PaO₂ düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir. Sistemik inflamasyona ek olarak hipokseminin de copeptin salgısını arttırdığı bilinmektedir. Çalışmamızda, hastalık ve/veya alevlenme şiddeti arttıkça oksijen düzeylerinin düştüğü ve bu durumun daha fazla copeptinin salgılanmasına neden olduğu düşünülmektedir. Ancak yaptığımız analizde, KOAH hastalarında USOT kullanımının, ek hastalık varlığının, hastalık süresinin, CAT skorlarının ve son bir yılda hastaneye yatış sayısının copeptin düzeylerini etkilemediği görülmüştür. Ayrıca diğer çalışmalardan farklı olarak hastalık süresi ile copeptin düzeyleri arasında da bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Bu durum çalışmamızda, serum copeptin düzeylerinde ki artışın, hastalık şiddetinden ziyade alevlenme şiddetiyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Daha şiddetli alevlenme PaO₂ ve FEV₁ düzeylerinde daha fazla azalma ve sonuçta copeptin düzeylerinde daha fazla artış ile ilişkili olabilir. Ancak bunun kesin ortaya konabilmesi için seri copeptin düzeyleri takibi ve alevlenme sonrası stabil durumda copeptin düzeyleri ile spirometrik ve kan gazı ölçümlerinin tekrarlanması gereklidir.

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı olan hastalarında akut alevlenme yaygın ve ciddi bir durumdur. KOAH'ta genel prognozu belirleyen en önemli faktörler

alevlenmelerin sıklığı ve şiddetidir (137, 138). Güncel literatürde, KOAH hastalarında mortaliteyi tahmin etmek için çeşitli parametreler analiz edilmiştir. FEV₁, vücut kitle indeksi, solunum semptomları, PaO₂, PaCO₂, önceki alevlenmeler ve bu parametrelerin kombinasyonları artmış ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur (139,140). Çalışmamızda KOAH akut alevlenmesi hastalarında taburculuk sonrası 6 ay içindeki mortalite oranının %12.85 (9 hasta) olduğu saptanmıştır. Mortalite saptanan hastalar ile yaşayan hastaların demografik verileri karşılaştırıldığında, mortalite saptanan hastaların atak sayısının daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca mortalite saptanan hastaların PaCO₂ değerleri yaşayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptanırken, SaO₂ değerleri düşük saptanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde, çalışmamızda daha sık alevlenme yaşayan ve alevlenme şiddetleri daha fazla olan hastaların daha mortal olduğu görülmüştür. KOAH akut alevlenmesi ile copeptinin ilişkisini değerlendiren çalışmalarda copeptinin prognostik bir markır olabileceği ve mortalite ile ilişkili bir markır olduğu saptanmıştır. Zhao ve ark. (135) yaptıkları çalışmada copeptini, KOAH akut alevlenmesi olan hastalarda 6 ay boyunca akut alevlenme nüksü ve tüm nedenlere bağlı mortalite için prediktif bir faktör olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda alevlenmelerden sonraki 6 aylık süreçte tüm nedenlere bağlı mortalite saptanan ve saptanmayan hastalar arasında serum copeptin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Bu farklılığın en önemli sebebi bu tür bir sonuç elde etmek için, çalışmamıza alınan hasta sayısının nispeten az olması ve 6 aylık süreçte sadece 9 hastada mortalite saptanmış olması olabilir. İkinci bir neden ise copeptinin alevlenme sonrası stabil dönemde analiz edilmemiş olmasıdır. Dolayısıyla daha fazla hastanın alındığı uzun süreli çalışmalar ile bu verilerin tekrar gözden geçirilmesi daha tutarlı ve kesin sonuçların elde edilmesini sağlayacaktır.

Çalışmanın kısıtlılıkları:

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hastaların takip verilerinin olmamasıdır. Hastaların alevlenme sonrası stabil dönemde klinik, AKG ve SFT verilerine ve copeptin düzeylerine bakılabilsaydı copeptin ile alevlenmeler arasındaki ilişki daha net ortaya konulabilirdi. Ayrıca KOAH hastalarında copeptinin seri takibi yapılabilseydi, tedavi ile copeptin düzeylerindeki değişim saptanabilir ve tedavi takibinde kullanılabilecek bir markır olup olmadığı değerlendirilebilirdi. Diğer bir

kısıtlılık hasta sayımızın nispeten az olmasıdır. Özellikle mortalite saptanan grupta çok az sayıda hasta saptandığı için copeptinin mortalite ile ilişkisi net olarak ortaya konamamıştır.

Sonuç olarak; bu çalışmada KOAH akut alevlenmesi hastalarında serum copeptin düzeylerinin kontrollere göre yüksek olduğu ve serum copeptin düzeyleri ile FEV₁ ve PaO₂ değerleri arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Ancak copeptin ile 6 aylık mortalite arasında bir ilişki olmadığı görülmüştür. Copeptin, KOAH akut alevlenmesinde hava yolu obstrüksiyonunu ve hipoksemi şiddetini öngörmede kullanılabilecek basit, hızlı sonuç veren ve faydalı bir biyobelirteç olabilir.



5. KAYNAKLAR

1. Ergan Arsava B, Çöplü L. KOAH tedavisinde kortikosteroidler. Çöplü L (ed). KOAH Tedavisi. Ankara: Poyraz Tıbbi Yayıncılık, 2007: 8-9.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, updated 2019. <http://www.goldcopd.org> Erişim Tarihi: 28.01.2020
3. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ. KOAH farmakolojik çalışmalarının sonuçları: solunum fonksiyonlarından biyobelirteçlere. Eur Respir J 2008; 31: 416-468.
4. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R, et al. Copeptin, C-reaktive protein and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. Chest 2007; 131: 1058-1067.
5. Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, Schuetz P, Zweifel C, Bingisser R, et al. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with is chemic stroke. Ann Neurol 2009; 66: 799-808.
6. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2006; 28(3): 523-532.
7. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. Lancet 2005; 366(9500): 1875-1881.
8. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gunnar G, Tobias W, Ewa NM, et al. COPD in never smokers: results from the population- based burden of obstructive lung disease study. Chest 2011; 139(4): 752-763.
9. Quach A, Giovannelli J, Cherot-Kornobis N, Ciuchete A, Clément G, Matran R, et al. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011-2013. Respir Med 2015; 109(12): 1553-1561.

10. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, Soto-Quiros ME, Avila L, Lasky SJ, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med* 2009; 361: 2599-608.
11. Ding Z, Wang K, Li J, Tan Q, Tan W, Guo G. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis. *Clin Genet* 2019; 95(1): 53-62.
12. Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, Ana MM, MeiLan KH, Thys van der Molen, 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.
13. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, Hansel NN, Make B, Hokanson JE, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPDGene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(4): 414-420.
14. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, Muiño A, Perez-Padilla R, Tálamo C, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2010; 36(5): 1034-1041.
15. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, Chapman HA, Carey V, Campbell EJ, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6): 2152-2158.
16. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005; 60(10): 851-858.
17. Lange P, Celli B, Agustí A. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 111-122.
18. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 977-983.

19. Marchetti N, Garshick E, Kinney GL. Association between occupational exposure and lung function, respiratory symptoms, and high-resolution computed tomography imaging in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190(7): 756-762.
20. Gan WQ, FitzGerald JM, Carlsten C, Sadatsafavi M, Brauer M. Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(7): 721-727.
21. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005; 366(9480): 104-106.
22. Zhou Y, Zou Y, Li X. 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.
23. Sana A, Somda SMA, Meda N, Bouland C. Chronic obstructive pulmonary disease associated with biomass fuel use in women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018; 5(1): e000246.
24. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Thomas D, Berhane K, McConnell R, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004; 351(11): 1057-1067.
25. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126(1): 59-65.
26. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. 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): 322-327.
27. 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): 62-68.
28. 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- 1317.

29. Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* 2011; 378(9795): 991-996.
30. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1(6077): 1645-1648.
31. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(6): 662-672.
32. Bigna JJ, Kenne AM, Asangbeh SL, Sibetcheu AT. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health* 2018; 6(2): 193-202.
33. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2015; 32: 138-146.
34. Albert P, Agusti A, Edwards L. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012; 67(8): 701-708.
35. Hansen JE, Porszasz J. Counterpoint: Is an increase in FEV(1) and/or FVC $\geq 12\%$ of control and ≥ 200 mL the best way to assess positive bronchodilator response? No. *Chest* 2014; 146(3): 538-541.
36. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54(7): 581-586.
37. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Stallberg B, Montgomery S. The dyspnea, obstruction, smoking, exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim Care Respir J* 2012; 21(3): 295-301.
38. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121(5): 1434-1440.

39. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1128-1138.
40. Han MK, Quibrera PM, Carretta EE. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *The Lancet Respiratory medicine* 2017; 5(8): 619-626.
41. Lee PN, Fariss MW. A systematic review of possible serious adverse health effects of nicotine replacement therapy. *Arch Toxicol* 2017; 91(4): 1565-1594.
42. Reidel B, Radicioni G, Clapp P. E-Cigarette use causes a unique innate immune response in the lung involving increased neutrophilic activation and altered mucin secretion. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 492-501.
43. Huang CL, Nguyen PA, Kuo PL, Iqbal U, Hsu YH, Jian WS. Influenza vaccination and reduction in risk of ischemic heart disease among chronic obstructive pulmonary elderly. *Comput Methods Programs Biomed* 2013; 111(2): 507-511.
44. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; 61(3): 189-195.
45. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364(12): 1093-1103.
46. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1(7): 524-533.
47. Zhou Y, Zhong NS, Li X. Tiotropium in early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2017; 377(10): 923-935.
48. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, Lung Health Study Research G. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(3): 333-339.
49. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium-the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1097-1099.

50. Ram FS, Jones PW, Castro AA. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD003902.
51. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K, Knobil K. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119(6): 1661-1670.
52. Zacarias EC, Castro AA, Cendon S. Effect of theophylline associated with short-acting or long-acting inhaled beta2-agonists in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Bras Pneumol* 2007; 33(2): 152-160.
53. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol- ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998; 65(5): 354-362.
54. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009; 6(1): 17-25.
55. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23(4): 257-267.
56. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1(3): 199-209.
57. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374(23): 2222-2234.
58. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N. Once-Daily Single-Inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18): 1671-1680.
59. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7(7): CD002991.

60. Calverley PM, Anderson JA, Celli B. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356(8): 775-789.
61. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1817-1826.
62. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, Crim C, Gallot N, Kilbride S, et al. Fluticasone furoate, vilanterol, and lung function decline in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease and heightened cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(1): 47-55.
63. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9(9): CD006829.
64. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, Calverley PM, Rennard SI, Richter K, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Res Med* 2018; 6(2): 117-126.
65. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, Jones P, Agusti A, Paggiaro P, et al. Blood Eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(4): 523-525.
66. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G5, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10125): 1076-1084.
67. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Res Med* 2015; 3(6): 435-442.

68. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10082): 1919-1929.
69. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; 1(3): 210-223.
70. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, Laitinen LA, Postma DS, Pride NB, Ohlsson SV. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002; 19(6): 1058-1063.
71. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, Jenkins CR, Jones PW, Willits LR, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOwards a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009; 136(6): 1456- 1465.
72. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011; 66(8): 699-708.
73. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010; 123(11): 1001-1006.
74. Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Cumming RG, Leeder SR, Mitchell P. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract. *Ophthalmology* 2009; 116(4): 652-657.
75. Andrejak C, Nielsen R, Thomsen VO, Duhaut P, Sorensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013; 68(3): 256- 262.
76. Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N, New J, Gibson JM, McCorkindale S, et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2016; 375(13): 1253-1260.
77. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis. Influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. A report to the

Research Committee of the British Tuberculosis Association by its Bronchitis Subcommittee. *Br Med J* 1961; 2(5258): 979-985.

78. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis. Influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. *Br Med J* 1960; 1(5169): 297-303.
79. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (11): CD009764.
80. Ni W, Shao X, Cai X, Wei C, Cui J, Wang R, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PloS One* 2015; 10(3): e0121257.
81. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, 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- 671.
82. Baines KJ, Pavord ID, Gibson PG. The role of biomarkers in the management of airways disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18(11): 1264-1268.
83. Groenke L, Disse B. Blood eosinophil counts as markers of response to inhaled corticosteroids in COPD? *Lancet Respir Med* 2015; 3(8): 26-30.
84. Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax* 2011; 66(7): 585-590.
85. 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): 456-460.
86. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, 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): 1941-1947.

87. 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): 407-412.
88. Alia I, de la Cal MA, Esteban A, Abella A, Ferrer R, Molina FJ, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med* 2011; 171(21): 1939-1946.
89. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003; 348(26): 2618-2625.
90. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(1): 48-55.
91. van Velzen P, Ter Riet G, Bresser P, Baars JJ, van den Berg BTJ, van den Berg JWK, et al. Doxycycline for outpatient-treated acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5(6): 492-499.
92. Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2015; 45(1): 76-86.
93. 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): 190-194.
94. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, 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): 1059-1066.
95. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10(9): CD007498.

96. Wang JX, Zhang SM, Li XH, Zhang Y, Xu ZY, Cao B. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial. *Int J Infect Dis* 2016; 48: 40-45.
97. Daubin C, Valette X, Thiollie F, Mira JP, Hazera P, Annane D, et al. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med* 2018; 44(4): 428-437.
98. Frat JP, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Ann Transl Med* 2017; 5(14): 297-301.
99. Fraser JF, Spooner AJ, Dunster KR, Anstey CM, Corley A. Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end- expiratory lung volumes: a randomised crossover trial. *Thorax* 2016; 71(8): 759-761.
100. Christ-Crain M, Fenske W. Copeptin in the diagnosis of vasopressin-dependent disorders of fluid homeostasis. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12(3): 168-176.
101. Barat C, Simpson L, Breslow E. Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry* 2004; 43: 8191-8203.
102. Schrier RW, Berl T, Anderson RJ. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Phys* 1979; 236: 321–332.
103. Robertson GL, Shelton RL, Athar S. The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Int* 1976; 10: 25–37.
104. Itoi K, Jiang YQ, Iwasaki Y, Watson SJ. Regulatory mechanisms of corticotropin-releasing hormone and vasopressin gene expression in the hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 2004; 16: 348–355.
105. Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, Puder JJ, König C, Müller B, et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 341–346.

- 106.** Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MV. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 43-49.
- 107.** Stoiser B, Mörtl D, Hülsmann M. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 771-778.
- 108.** Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *J Card Fail* 2007; 13: 42-49.
- 109.** Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation* 2007;115: 2103-2110.
- 110.** Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116: 1736-1754.
- 111.** Müller B, Morgenthaler N, Stolz D. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 145-152.
- 112.** Krüger S, Papassotiriou J, Marre R. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *Intensive Care Med* 2007; 33: 2069-2078.
- 113.** Masiá M, Papassotiriou J, Morgenthaler NG. Midregional pro-Atype natriuretic peptide and carboxy-terminal provasopressin may predict prognosis in community-acquired pneumonia. *Clin Chem* 2007; 53: 2193-2201.
- 114.** Vachharajani TJ, Zaman F, Abreo KD. Hyponatremia in critically ill patients. *J Intensive Care Med* 2003; 18: 3-8.

115. Hoorn EJ, Halperin ML, Zietse R. Diagnostic approach to a patient with hyponatraemia: traditional versus physiology-based options. *QJM* 2005; 98: 529-540.
116. Hoorn EJ, Geary D, Robb M, Halperin ML, Bohn D. Acute hyponatremia related to intravenous fluid administration in hospitalized children: an observational study. *Pediatrics* 2004;113: 1279-1284.
117. Amini A, Schmidt MH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and hyponatremia after spinal surgery. *Neurosurg* 2004; 16: 10-14.
118. Yu GF, Huang Q, Dai WM, Jie YQ, Fan XF, Wu A, et al. Prognostic value of copeptin: one-year outcome in patients with traumatic brain injury. *Peptides* 2012; 33: 164-169.
119. Standardized lung function testing. European Community for Steel and Coal, Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6(16): 5-40.
120. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-1185.
121. Koutsokera A, Stolz D, Loukides S. Systemic biomarkers in exacerbations of COPD: the evolving clinical challenge. *Chest* 2012; 141(2): 396-405.
122. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000; 84: 210-215.
123. Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EF. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 819-824.
124. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574-580.

125. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1008-1011.
126. Dahl M, Vestbo J, Lange P. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 250-255.
127. Franciosi LG, Page CP, Celli BR. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 189-199.
128. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61: 17-22.
129. Zulfikaroglu E, Islimye M, Tonguc EA. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37: 1198–1202.
130. Urwyler SA, Schuetz P, Fluri F, Morgenthaler NG, Zweifel C, Bergmann A, et al. Prognostic value of copeptin: one-year outcome in patients with acute stroke. *Stroke* 2010; 41: 1564–1567.
131. Muller B, Morgenthaler N, Stolz D. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 145–152.
132. Voors AA, von Haehling S, Anker SD. C-terminal pro-ANP (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J* 2009; 30: 1187–1194.
133. Morgenthaler NG. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function. *Congest Heart Fail* 2010; 16: 37–44.
134. Seligman R, Papassotiriou J, Morgenthaler NG. Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2008; 12: 11-15.
135. Zhao Y, Jiang Y, Zhao L, Wu X. The value of assessment tests in patients with acute exacerbation of COPD. *Am J Med Sci* 2014; 347(5): 393-399.
136. Winther JA, Brynildsen J, Høiseth AD. Prognostic and diagnostic significance of copeptin in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and acute heart failure: data from the ACE 2 study. *Respir Res* 2017; 18(1): 184-185.

137. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370: 786–796.
138. Menn P, Weber N, Holle R. Health-related quality of life in patients with severe COPD hospitalized for exacerbations-comparing EQ-5D, SF-12 and SGRQ. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8: 39-44.
139. Messer B, Griffiths J, Baudouin SV. The prognostic variables predictive of mortality in patients with an exacerbation of COPD admitted to the ICU: an integrative review. *QJM* 2012; 105: 115–126.
140. Oga T, Tsukino M, Hajiuro T. Predictive properties of different multidimensional staging systems in patients with chronicobstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 521–526.

6. ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Niğde/Ulukışla’da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Diyarbakır/Ergani’de tamamladım. 2008 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde tıp eğitimime başladım ve 2014 yılında mezun oldum. 2014-2016 yılları arasında Sağlık Bakanlığı Ergani Devlet Hastanesi’nde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2016 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım ve halen devam etmekteyim.

