



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

**ACİL SERVİSTE KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI TANILI
HASTALARIN YÖNETİMİNDE PROKALSİTONİNİN KULLANIMI**

**Dr. Yunus Emre DÜNDAR
UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2019**

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSTE KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI TANILI
HASTALARIN YÖNETİMİNDE PROKALSİTONİNİN KULLANIMI

Dr. Yunus Emre DÜNDAR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Bülent ERBİL

ANKARA
2019

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince her türlü destek ve yardımını esirgemeyen değerli danışman hocam
Doç. Dr. Bülent ERBİL'e,

Bilgi ve deneyimleriyle daima yanımda olan Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Nalan
METİN AKSU'ya, değerli hocalarım Doç. Dr. Meltem AKKAŞ, Doç. Dr. Mehmet Ali
KARACA ve Dr.Öğr.Üyesi M. Mahir KUNT'a,

Her zaman desteğini yanımda hissettiğim Uzm. Dr. İlter AĞAÇKIRAN'a

Bana kattıklarından ötürü Uzm. Dr. Ali BATUR, Uzm Dr.Volkan ARSLAN, Uzm. Dr. Elif
ÖZTÜRK'e, Uzm. Dr. Aslı BİLGE İPEK'e

İstatistik konusunda yardımları için Dr.Öğr.Üyesi Sevilay KARAHAN'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ekibimize, teknik
personelimize ve Şentürk MORKOÇ'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ)	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.1.1. Kronik Bronşit	3
2.1.1.2. Amfizem	4
2.1.1.3. Astım	4
2.1.1.4. Kronik Bronşit, Amfizem, Astım ve KOAİ Arasındaki İlişki	4
2.1.1.5. Astım-KOAİ Overlap Sendromu(AKOS)	4
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Risk Faktörleri	5

2.1.4. Patoloji, Patogenez ve Patofizyoloji	5
2.1.5. Tanı	6
2.1.5.1. Semptomların Değerlendirilmesi	6
2.1.5.2. Öykü	7
2.1.5.2.1. Fizik Muayene	8
2.1.5.2.2. Spirometri	8
2.1.5.3. KOAH Evrelendirilmesi	9
2.1.6. Tedavi	12
2.1.6.1. Sigara Bıraktırma	12
2.1.6.2. Bağışıklama	12
2.1.6.3. Farmakolojik tedaviler	12
2.1.6.3.1. Bronkodilatatör ajanlar	12
2.1.6.3.2. İnhalasyon Kortikosteroidler	13
2.1.6.3.3. Oral Kortikosteroidler	13
2.1.6.3.4. Fosfodiesteraz-4 İnhibitörleri	13
2.1.6.3.5. Antibiyotikler	13
2.1.6.4. Oksijen Tedavisi ve Solunum Desteği	14
2.1.6.5. Cerrahi Tedaviler	14
2.1.7. KOAH Alevlenmesi	14
2.1.7.1. Risk Faktörleri	15

2.1.7.2. Hastaların Değerlendirilmesi	15
2.1.7.3. Tedavi	16
2.1.7.3.1. Bronkodilatörler	17
2.1.7.3.2. Kortikosteroidler	17
2.1.7.3.3. Antibiyotikler	17
2.2. Prokalsitonin	18
2.2.1. Biyokimya	18
2.2.2. Klinik Kullanım	19
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	20
3.1. Çalışmanın Yapılışı	20
3.2. İstatistiksel Yöntem	21
4.BULGULAR	22
4.1. Demografik Özellikler	22
4.2. Komorbid Hastalıklar	22
4.3. Hastaların Enfeksiyon Belirteçlerinin Değerlendirilmesi	23
4.4. Pnömoni Tanılı Hastalarda Prokalsitoninin ve CRP'nin Tanısal Değerliliği	24
4.5. Hastaların Kültür Sonuçlarının Değerlendirilmesi	24
4.6. Hastaların Prokalsitonin Düzeyleri ile Antibiyoterapi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	26

4.7. Hastaların Prokalsitonin Düzeyleri ile Antiviral Tedavi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	30
4.8. Hastaların Sonlanımları	30
4.9. Prokalsitonin ve Diğer Enfeksiyon Belirteçlerinin Sonlanım Açısından Değerlendirilmesi	32
5.TARTIŞMA	35
6.SONUÇ	41
7.KAYNAKLAR	42
8. EKLER	52
8.1. EK-1 Etik Kurul Onam Formu	52
8.2. EK-2 Çalışma Formu	53

SİMGE VE KISALTMALAR

AKOS	Astım KOAH Overlap Sendromu
BNP	B-Tipi Natriüretik Peptid
BODE	Vücut kitle endeksi, Obstrüksiyon, Dispne, Efor kapasitesi
BOLD	The Burden of Obstructive Lung Disease
CAT	KOAH Değerlendirme Testi
CRP	C-Reaktif Protein
EAA	Eğri Altında Kalan Alan
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FEV	Zorlu Ekspiratuar Hacim
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GINA	Global Initiative for Asthma
GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
KOAH	Kronik Obstructive Akciğer Hastalığı
LPS	Lipopolisakkarit
NIMV	Non-invazif Mekanik Ventilasyon
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PDE4	Fosfodiesteraz-4
ROC	Receiver Operating Characteristics
RT-PCR	Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
TNF	Tümör Nekroz Faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 4.1. Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı	22
Şekil 4.2. Hastaların Komorbid Hastalıkları	23
Şekil 4.3. Kültür Sonuçları	25
Şekil 4.4. Kan Kültürü Pozitifliği ve Prokalsitonin İlişkisi	25
Şekil 4.5. İlk Başlanan Antibiyotik Grubu	27
Şekil 4.6. Antibiyotik Başlama Zamanı	27
Şekil 4.7. İlk Prokalsitonin Sonrası Klinik Karar	28
Şekil 4.8. İkinci Prokalsitonin Sonrası Klinik Karar	28
Şekil 4.9. Prokalsitonin Sonucuna Göre Klinik Karar	29
Şekil 4.10. Antiviral Tedavi Alan Hasta Oranı	30
Şekil 4.11. Hastaların Sonlanımları	31
Şekil 4.12. Hastane İçi Mortalite	31
Şekil 4.13. Hastane İçi Mortalite ve Prokalsitonin İlişkisi	34

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 2.1. GOLD Havayolu Obstrüksiyonu Şiddeti Sınıflandırılması	9
Tablo 2.2. KOAH Değerlendirme Testi	10
Tablo 2.3. Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi (mMRC) Anketi Dispne Skalası	10
Tablo 2.4. KOAH Alevlenmesi Riskinin Değerlendirilmesi	11
Tablo 2.5. BODE İndeksi	11
Tablo 2.6. BODE İndeksinin Yorumlanması	12
Tablo 4.1. Enfeksiyon Belirteçlerinin Ortalama Değerleri	23
Tablo 4.2. Taniya Göre Ortalama Prokalsitonin ve CRP Değerleri	24
Tablo 4.3. Prokalsitonin – Kan Kültüründe Üreme İlişkisi	26
Tablo 4.4. Antiviral Tedaviye Göre Ortalama Prokalsitonin Değeri	31
Tablo 4.5. Prokalsitonin ve Hastanede Kalış Süresi Arasındaki İlişki	32
Tablo 4.5. CRP ve Hastanede Kalış Süresi Arasındaki İlişki	32
Tablo 4.7. Sağkalıma Göre Enfeksiyon Belirteçlerinin Ortalama Değerleri	33
Tablo 4.8. Prokalsitonin – Eksitus ve Sağkalım İlişkisi	33

ÖZET

Dündar Y.E. Acil Serviste Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanılı Hastaların Yönetiminde Prokalsitoninin Kullanımı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Uzmanlık Tezi, Ankara 2019.

KOAH alevlenme hastalarının ilk başvuru yeri olan acil servislerde bu hastalara sıklıkla antibiyotik başlanmaktadır. Ancak bu enfeksiyonların üçte biri ila üçte ikisi virüslerden kaynaklanmakta olup, antibiyoterapi gerektirmemektedir. Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Erişkin Acil Servisine 01.11.2015-01.11.2018 tarihleri arasında KOAH alevlenmesi nedeniyle başvuran hastaların yönetiminde, antibiyotik tedavi başlama, değiştirme ve sonlandırma kararında prokalsitonin kullanımının yararlılığı ve prokalsitonin düzeyinin hasta yatış süresi ve mortaliteyi öngörmedeki etkisinin araştırılması planlandı. Çalışmaya alınan 284 hastanın %89,8'ine (n=255) hastanede kalış sürecinde en az bir antibiyotik başlandığı saptandı. Bu hastaların %57'sine (n=145) antibiyoterapinin prokalsitonin sonucundan önce başlandığı görüldü. Prokalsitonin değerinin klinisyenin antibiyoterapi kararını etkileme durumunu incelemek için hastalar prokalsitonin düzeyine göre 3 gruba ayrıldı. Prokalsitonin düzeyi 0,1ng/ml'nin altında olanlar birinci gruba, 0,1-0,5ng/ml arasında olanlar ikinci gruba, 0,5ng/ml'nin üzerinde olanlar ise üçüncü gruba oluşturdu. Birinci grupta (n=65) sadece bir hastanın antibiyotik tedavisinin kesildiği görüldü. Bu grupta prokalsitonin sonrası antibiyoterapisi değiştirilen hasta oranı %53,8'di (n=35). İkinci gruptaki 128 kişinin %50,8'inin (n=65) antibiyoterapisinin değiştirildiği görüldü. Üçüncü gruptaki 62 kişinin %46,8'inin (n=29) antibiyoterapisinin değiştirildiği saptandı. Antibiyoterapinin kesilmesi, devamı ya da değiştirilmesi hususunda verilen kararlarda, gruplar arası istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmedi (p=0,710). Prokalsitonin düzeyi ile hastanede toplam kalış süresi arasında zayıf bir korelasyon saptandı. (r=0,152; p=0,010) Prokalsitoninin hastane içi mortalite için prognostik değeri incelendiğinde ROC eğrisi altında kalan alanın 0,648 olduğu ve 0,54ng/ml eşik değerinde mortaliteyi %52 sensitivite ve %80 spesifite ile öngörebildiği belirlendi. Sonuç olarak, prokalsitoninin acil serviste antibiyoterapi kararında klinisyenler tarafından kullanılmadığı, klinisyenlerin hastanın kliniğini daha önemli bir parametre olarak gördüğü ve prokalsitoninin hastane içi mortalite ile yatış süresini öngörmede zayıf bir parametre olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelime: KOAH Alevlenme, Prokalsitonin, Acil Servis

ABSTRACT

Dündar Y. E. Use of Procalcitonin in the Management of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Emergency Department. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis of Emergency Medicine, Ankara 2019.

The emergency department, which is the first resort of COPD exacerbation patients, is also the place where antibiotic treatment is started for patients suspected of infection. However, one-third to two-thirds of these infections are caused by viruses and do not require antibiotherapy. The aim of this study was to investigate the efficacy of procalcitonin use in predicting the initiation, alteration and termination of antibiotic therapy in the management of COPD exacerbations between November 1, 2015 and November 1, 2018 in the Adult Emergency Department of Hacettepe University Faculty of Medicine Hospitals. Of the 284 patients included in the study, 89.8% (n = 255) were treated with at least one antibiotic during the hospital stay. Antibiotherapy was started before the procalcitonin results were available in 57% (n = 145) of these patients. The patients were divided into three groups according to procalcitonin level in order to examine the effect of procalcitonin value on clinician's decision on antibiotherapy. Procalcitonin levels below 0.1ng/ml were the first group, 0.1-0.5ng/ml were the second group, and those above 0.5ng/ml were the third group. In the first group (n = 65), only one patient's antibiotic treatment was terminated. In this group, the rate of antibiotherapy change after procalcitonin result was 53.8% (n = 35). Antibiotherapy was changed in 50.8% (n = 65) of 128 people in the second group and in 46.8% (n = 29) of 62 people in the third group. No statistically significant difference was observed between the groups in the decisions regarding the discontinuation, continuation or change of antibiotherapy (p = 0.710). There was a weak correlation between procalcitonin level and total length of hospital stay. When the prognostic value of procalcitonin for in-hospital mortality was examined, the area under the ROC curve was 0.648 and procalcitonin predicted mortality with a sensitivity of 52% and specificity of 80% at the cut-off value of 0.54ng/ml. In conclusion, it was found that procalcitonin results were not used by the clinicians in the decision of antibiotherapy in the emergency department, instead, they considered the patient's medical state as a more important factor; and procalcitonin was a weak parameter in predicting in-hospital mortality and length of hospital stay.

Keywords: COPD Exacerbation, Procalcitonin, Emergency Department

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) sık görülen, hava yollarında ve alveollerdeki kalıcı hasara bağlı, gündelik hayatta daimî solunum semptomları ile kendini gösteren bir solunum yolu hastalığıdır. Yapılan uluslararası çalışmalar KOAH prevalansının dünya genelinde %11,7 olduğunu göstermektedir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında semptomlar daima mevcut olsa da, hastalığın seyri içerisinde dalgalanmalar gösterir. Semptomlardaki hastanın günlük hayatını etkileyecek ve ek tedavi ihtiyacı doğuracak seviyedeki kötüleşmeler “KOAH alevlenmesi” olarak tanımlanır. KOAH alevlenmelerinin yüzde 70-80’inin solunum yolu enfeksiyonlarından kaynaklandığı tahmin edilmektedir. KOAH alevlenme hastalarının ilk başvuru yeri olan acil servislerde bu hastalara sıklıkla antibiyotik başlanmaktadır. Ancak bu enfeksiyonların üçte biri ila üçte ikisi virüslerden kaynaklanmakta olup, antibiyoterapi gerektirmemektedir. KOAH alevlenme yönetiminde aşırı ve gereksiz antibiyotik kullanımı hem sağlık harcamalarını hem de antibiyotik direncini arttırdığı için önemli bir toplum sağlığı sorunu haline gelmiştir. Bu hastalarda antibiyoterapi başlama kararı verilmesinde klinisyenlere yardımcı olacak biyomarkerlara ve kriterlere ihtiyaç bulunmaktadır.

Prokalsitonin, bakteriyel enfeksiyonlarda kandaki değeri yükselen prekürsör bir peptittir ve enfeksiyonun gerilemesiyle birlikte değerinde düşüş görülür. KOAH alevlenmesi nedeniyle acil servise başvuran hastaların antibiyotik gereksinimlerinin değerlendirilmesinde son dönemde prokalsitonin kullanımının yararlılığı üzerine çalışmalar yapılmıştır. GOLD 2018 yılında yayınlanan son kılavuzunda, KOAH alevlenme hastalarının yönetiminde antibiyotik başlama kararını öngörecektir biyomarkerlar değerlendirildiğinde, CRP’nin hem bakteriyel hem viral enfeksiyonlarda yükseldiği için antibiyotik kararında belirteç olarak kullanımı önerilmemekle birlikte prokalsitonin hakkında yapılan çalışmalar ele alınmış ancak kanıt düzeyleri düşük bulunarak prokalsitonin maliyetine vurgu yapılmıştır.

Bu kılavuzda ele alınan bazı çalışmalarda prokalsitonine dayalı hasta yönetiminin antibiyotik kullanımını azalttığı ve olumsuz sonlanımı etkilemediği saptanmışken; bazı çalışmalarda da mortalitenin arttığına yönelik sonuçlar elde edilmiştir. Daubin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada antibiyotik başlama kararı hastaların prokalsitonin değerlerine göre verilmiştir. Bu çalışmada düşük prokalsitonin sonucu nedeniyle antibiyotik başlanmayan hastalarda üç aylık mortalite daha yüksek saptanmıştır. Stolz ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise çalışma grubundaki hastaların çoğunluğunda prokalsitonin

seviyeleri düşük saptanmıştır. Prokalsitonin seviyesi düşük saptanan KOAH alevlenme hastalarında antibiyotik başlanmamasının mortaliteye ve bir sonraki alevlenmeye kadar geçen sürede etkisi olmadığı gösterilmiştir. KOAH hastalarında prokalsitonine dayalı antibiyoterapi planlanması konusunda tartışmalar sürmektedir.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Erişkin Acil Servisine son üç yılda nefes darlığı şikâyeti ile başvuran KOAH tanılı hastaların antibiyotik ve antiviral tedavileri ile prokalsitonin düzeyleri arasındaki ilişkinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmaktadır. Çalışma sonucunda hastaların yönetiminde antibiyotik tedavi başlama kararında prokalsitonin kullanımının yararlılığı ve prokalsitonin düzeyinin hasta yatış süresi ve mortaliteyi öngörmedeki etkisinin araştırılması planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ)

Kronik obstrüktif havayolu darlığıyla karakterize sık görülen bir hastalıktır. Toplumun %5'inden fazlasını etkiler ve yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olur.[1, 2] Kronik olması, sık görülmesi ve ataklarla seyretmesi sebebiyle acil servis başvurularının ve hastaneye yatışların önemli bir sebebidir.

2.1.1.Tanım

KOAİ'nin ve onun başlıca alt tipleri olan amfizem, kronik bronşit ve kronik obstrüktif astımın tanınması ve aralarındaki ilişkinin tanımlanması havayollarında daralmayla seyreden geniş spektrumdaki bu hastalık grubunun anlaşılması için önemlidir. KOAİ hastalarında bulunan bazı özellikler hastaların farklı prognozlara ve farklı tedavi yanıtlarına sahip olmasına sebep olur. Bu özelliklerin farklı KOAİ fenotiplerini mi tanımladığı yoksa sadece hastalık şiddetini mi gösterdiği konusunda fikir birliği yoktur.[3] Ancak bu özelliklerin tanınması hasta yönetiminde yol göstereceğinden önemlidir.

Dünya sağlık örgütü ve “National Heart, Lung, and Blood Institute” tarafından başlatılan bir proje olan Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Küresel Girişimi (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(GOLD)) tarafından KOAİ “sıklıkla zararlı partiküllere ve gazlara maruziyet sonucu gelişen havayolları ve alveollerdeki anormaller sebebiyle oluşan daimi havayolu semptomları ve hava akım kısıtlılığıyla karakterize sık rastlanan, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalık” olarak tanımlanır.[4] GOLD'a göre kronik hava akımındaki kısıtlılıktan hem küçük havayollarını daraltan obstrüktif bronşit hem de parankim yıkımına sebep olan amfizem sorumludur. Obstrüktif bronşitin ve amfizemin hastalığın gelişmesinde oynadıkları roller kişiden kişiye değişir. Bazı hastalarda obstrüktif bronşit ön plandayken bazı hastalarda ise amfizem ön plandadır. Ancak, nihai olarak, kronik inflamasyonun sebep olduğu yapısal değişiklikler havayolu daralmasına ve akciğer parankim yıkımına sebep olur ve küçük hava yollarında hasara mukosilyer disfonksiyon eşlik etmesiyle hastalığın karakteristik özellikleri ortaya çıkar.

2.1.1.1.Kronik Bronşit

Kronik bronşit tanısı, kronik prodüktif öksürüğün ardışık iki yıl içerisinde 3 aydan fazla süre boyunca mevcut olması ve öksürüğe sebep olabilecek bronşiektazi gibi diğer patolojilerin dışlanmış olması ile konulur. Havayollarında daralma kronik bronşitten önce veya sonra görülebilir. Sigara içicilerde kronik bronşit daha erken yaşlarda görülebilmektedir[5] ve havayollarda darlık olmasa bile artmış KOAİ alevlenme sıklığı ile ilişkilidir. Sigara içmiş kişilerde musin konsantrasyonu hiç içmemişlere kıyasla daha yüksektir. Benzer şekilde kronik

bronşiti olan hastalar, aynı evredeki semptomsuz KOAH hastalarına nazaran daha yüksek musin konsantrasyonuna sahiptir.[6]

2.1.1.2.Amfizem

Amfizem terminal bronşiollelerin distalindeki hava boşluklarının belirgin fibrozis olmaksızın anormal ve kalıcı şekilde genişlemesi ve hava boşluklarını çevreleyen dokunun yıkımı olarak tanımlanır. Bu patolojik tanıda belirgin fibröz dokunun olmaması şartı amfizemi intersitisyel pnömoniden ayırmak içindir, ancak KOAH hastalarının akciğerleri incelendiğinde de artmış kollajen bulunması fibrozisin bir dereceye kadar amfizeme de eşlik ettiğini düşündürür[7, 8] Amfizem havayolu obstrüksiyonu olmadan gelişebilse de, sıklıkla orta ve ciddi seviyede havayolu obstrüksiyonu olan hastalarda görülür.[4, 9-11]

2.1.1.3.Astım

Astım küresel girişimi(“The Global Initiative for Asthma”(GINA)) tarafından astım pek çok hücrenin ve hücresel elemanın rol oynadığı kronik inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanır. Bu kronik inflamasyon havayolu duyarlılığıyla ilişkilidir ve özellikle geceleri ya da günün erken saatlerinde görülen ve kendiliğinden ya da tedaviyle geri dönüşümlü hava yolu darlığının sebep olduğu öksürük, dispne, hışıltı ataklarıyla ilişkilidir. [12]

2.1.1.4.Kronik Bronşit, Amfizem, Astım ve KOAH Arasındaki İlişki

KOAH solunum sistemini ilgilendiren kronik bronşit, amfizem ve astım gibi diğer patolojilerden farklı olarak havayollarında kalıcı bir obstrüksiyon ile seyreder. Ancak bu hastalıkların sıklıkla bir arada bulunduğu da unutulmamalıdır.[4]

Astım hastalarının atak sonrası havayolu obstrüksiyonu tamamen düzelen kısmı KOAH hastası olarak tanımlanamaz. Ancak havayolu obstrüksiyonunun tamamen düzelmediği astım hastaları aynı zamanda KOAH hastası olarak tanımlanır. Bu hastaların etiyoloji ve patogenezinin kronik bronşit ve amfizemi olan KOAH hastalarınınkinden farklı olduğu düşünülmektedir.

Kronik bronşit ve amfizem sıklıkla bir arada görülür ve bunlara astım da eşlik edebilir. Benzer şekilde kronik bronşit ve amfizemin birlikte olduğu ancak havayolu obstrüksiyonu göstermeyen hastalar da vardır ve bu hastalar KOAH olarak değerlendirilemez.[13, 14]

2.1.1.5.Astım-KOAH Overlap Sendromu(AKOS)

KOAH’ın farklı türleri arasında ciddi örtüşmeler olduğu gibi kronik bronşiti ve amfizemi olan hastalarla, astımı olan hastalar arasında örtüşmeler vardır.[4, 15-17] Bu sebeple GOLD ve GINA’nın yayınladığı bir konsensus bildirisinde AKOS, kalıcı havayolu kısıtlılığının olduğu astımın ve KOAH’ın bazı özelliklerini birlikte gösteren bir patoloji olarak tanımlanmıştır.

2.1.2.Epidemiyoloji

Obstrüktif Akciğer Hastalıkları Yüğü (“The Burden of Obstructive Lung Diseases” (BOLD)) Programı, evre 2 ve üzeri KOAH’ın tüm popülasyonun %10,1’inde bulunduğunu bildirmiştir. BOLD ve diğer geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde 2010 yılında dünyada 384 milyon KOAH hastasının olduğu ve prevalansın %11,7(%95 güven aralığı: %8,4-%15,0) olduğu tahmin edilmektedir.[18]

2.1.3.Risk Faktörleri

KOAH için sigara, biyokütle dumanı maruziyeti, genetik faktörler, aile öyküsü, astım ve çocukluk çağı akciğer enfeksiyonları, prematürite ve alfa-1antripsin eksikliği gibi risk faktörleri vardır. Sigara içiciliği KOAH için en çok bilinen ve en çok çalışılan risk faktörü olsa da[4], sigara içmeyenlerde de KOAH bildirilmiştir.[19]

Genetik risk faktörleri arasında en iyi dökümante edilmiş olanı alfa-1 antitripsin eksikliğidir.[20] Alfa-1 antitripsin enzimi, bir plazma serin proteaz inhibitörüdür. KOAH patogenezinin anlaşılması açısından, bu hasta grubunda artmış KOAH sıklığı önem arz etmektedir.

BOLD programı geçmişte yayınlanan pek çok çalışma gibi KOAH sıklığını erkeklerde daha yüksek bulmuştur.[19] Ancak yeni veriler KOAH sıklığının cinsiyetler arasında neredeyse eşit oranda görüldüğünü göstermektedir.[21] Bu değişiklik muhtemelen tütüne maruziyetin kadın cinsiyette artmasıyla ilişkilidir. Tartışmalı olsa da bazı çalışmalar kadınların sigara dumanına daha hassas olduğunu göstermektedir. [22-24] Bu bulgular hayvanlar ve insan patoloji spesimenleri üzerinde yapılan çalışmalar tarafından da desteklenmektedir.[25, 26]

2.1.4.Patoloji, Patogenez ve Patofizyoloji

KOAH’ta baskın patolojik değişiklikler havayollarında olur, ancak akciğer parankimi ve pulmoner vaskülaritede de patolojik değişim görülebilir. Bireylerde görülen patolojik değişim paterni altta yatan kronik bronşit, amfizem, alfa-1 antitripsin eksikliği gibi etiyolojilere göre farklılık gösterir.

Havayollarında görülen patolojik anomaliler başlıca kronik inflamasyon, artmış goblet hücre sayısı, mukus üreten bezlerde hiperplazi, fibrozis, küçük hava yollarında daralma ve sayılarında azalma, amfizem sonucu alveol bağlantısının kaybolması nedeniyle küçük havayollarında kollapstır.[9] Kronik bronşit hastalarında artmış mukus salgısı, goblet hücre sayısı ve büyümüş submukozal bezler görülür. Amfizem ve kronik bronşit hastalarındaki kronik inflamasyon havayollarındaki CD8+ T-lenfositler, nötrofiller, CD68+monosit/makrofajlar ile karakterizedir.[27-31] Astımda ise farklı olarak CD4+ T-lenfositlerle birlikte eozinofiller ve artmış interlökin-4 ve interlökin-5 saptanır.[15, 32, 33]

Amfizem terminal bronşiolün distalindeki yapıları, yani respiratuar bronşiolü, alveolar kanalları, alveolar keseyi ve alveolleri etkiler. Bu yapılar toplu olarak asinus olarak adlandırılır ve eşlik eden kapiller damarları ve intersitisyumu ile akciğer parankimini oluşturur. Asinusların etkilenen ve kalıcı olarak zarar görürüp genişleyen kısmına göre amfizem üçe ayrılır. Proksimal asiner amfizemde(sentrilobüler amfizem) asinusun merkezi kısmı olan respiratuar bronşiol yıkıma uğrar. Proksimal asiner amfizem sigara içiciliğiyle ilişkilidir. Panasiner amfizemde asinusların tamamının genişlemesi ve yıkımı söz konusudur. Yaygın panasiner amfizem alfa-1 antitripsin eksikliği ile ilişkili olsa da sigara içicilerinde proksimal asiner amfizemle birlikte görülebilmektedir. Distal asiner amfizemde (paraseptal amfizem) ağırlıklı olarak alveolar kanallar etkilenir. Tek başına ya da proksimal asiner veya panasiner amfizemle birlikte görülebilir. Tek başına görüldüğünde genç erişkinlerde spontan pnömotoraksla ilişkilidir.

KOAH hastalarında pulmoner vaskülaritede de değişiklikler görülür. Bunlar intimal hiperplazi ve kronik hipoksik vazokonstrüksiyona bağlı olduğu düşünülen düz kas hipertrofisi ve hiperplazisidir.[34] Alveollerin amfizem nedeniyle yıkıma uğraması pulmoner kapiller yatağın etkilenen alanlarda kaybına ve radyolojik olarak saptanabilen distal kapiller dallanmanın budanmasına sebep olabilir.[35]

2.1.5.Tanı

Dispne, kronik öksürük ve balgam şikayeti olan, efor kapasitesinde aşamalı azalma tarif eden bireyler, özellikle sigara dumanına veya kapalı alanda biyokütle maruziyetleri varsa KOAH açısından değerlendirilmelidir.[4, 36] Tüm hastalara spirometrik testler uygulanmalı, seçili hastalardan BNP, alfa-1 antitripsin düzeyi gibi laboratuvar testleri de istenmelidir. Çalışmalar tüm toplum için KOAH taraması yapılmasının faydasını gösteremese de[37] GOLD risk grubundaki hastaları bulmak için aktif vaka taramasını önermektedir.

2.1.5.1.Semptomların Değerlendirilmesi

KOAH'ın üç temel semptomu dispne, kronik öksürük ve balgamdır. En sık rastlanan erken dönem semptomu ise efor dispnesidir. Daha nadir olarak hışıltı ve göğüs ağrısı hissedilebilir. Hastalar ağırlıklı olarak üç tipik şekilde başvurabilir.[38]

İlk grup hastalar aşırı sedanter hayat tarzına sahip olup semptomları az olan hastalardır. Bu grupta KOAH'a işaret edebilecek ayrıntılara özen göstermek gerekir çünkü bu hastalar istemsiz olarak nefes darlığı hissetmemek için fiziksel faaliyetlerini kısıtlamış, beklentilerini düşürmüş olabilirler ve yorgunluk hissetseler de hastalığın evresi hakkında fikir sahibi olmayabilirler.[38]

İkinci gruptaki hastalar respiratuar semptomlarla başvururlar ve genelde nefes darlığı ve kronik öksürükten yakınırırlar. Nefes darlığı başlangıçta sadece efor sırasında görülebilir ancak zamanla daha düşük efor gerektiren işlerde ve en nihayetinde istirahat sırasında bile fark edilebilir hale gelir. Kronik öksürük başlangıçta sadece sabahları olan ancak ilerleyen dönemlerde gün içinde sürekli görülmesiyle karakterize bir semptomdur. Balgam miktarı günlük 60ml'yi nadiren aşar, alevlenmeler sırasında pürülan olsa da genelde mukoid yapıdadır.

Üçüncü gruptaki hastalar ataklar şeklinde öksürük, pürülan balgam, hışıltı, yorgunluk ve nefes darlığı ile başvururlar. Hışıltıyla birlikte nefes darlığının olması hastaların yanlılıkla astım tanısı almasına sebep olabilir.

Orta ve ciddi KOAH'ı olan hastaların %62'si semptomların gün içerisinde ve günler arasında dalgalanan şiddette görüldüğünü belirtirler ve şikayetlerinin en belirgin olduğu zamanı sabah saatleri olarak tariflerler.[39]

KOAH hastalarında kısıtlanmış aktiviteye bağlı kilo alımı ya da yemek sırasındaki dispneye bağlı kilo kaybı görülebilir. Kilo kaybı olan hastaların prognozu daha kötüdür, ancak hastaların çoğunluğu fazla kilolu ya da obezdir.

2.1.5.2.Öykü

KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü sigara içiciliğidir.[4] Diğer risk faktörleri arasında pasif sigara içiciliği ve biyokütle maruziyeti de vardır.[40, 41]

Sigara içiciliğinin süresi ve miktarı hastalık şiddetini etkiler. Hastaların büyük çoğunluğunu ağır sigara içiciliği öyküsü olanlar oluşturur.[19, 42] Yeteri kadar maruziyeti olan bütün içicilerin akciğer fonksiyonlarında ölçülebilir kayıp saptanır.[43] Bu yüzden KOAH'tan şüphelenilen hastalarda sigara içiciliğinin miktarının saptanması çok önemlidir.

KOAH'a sebep olacak sigara maruziyeti için kesin bir eşik değeri yoktur; ancak genetik, mesleki ve çevresel risk faktörlerinin olmadığı durumlarda 10 ila 15 paket yılın altındaki maruziyetlerde KOAH gelişmesi ihtimali düşüktür. Diğer taraftan spirometri ile saptanabilen havayolu obstrüksiyonunun en iyi göstergesi 40 paket yılın üzerindeki sigaraya maruziyet öyküsüdür. (pozitif likelihood ratio:12, %95 güven aralığı:2,7-50)[36]

Hastaların çevresel ve mesleki maruziyetleri kronolojik olarak sorgulandığında dumana, organik veya inorganik tozlara maruziyet gibi önemli risk faktörleri saptanabilir. Bu maruziyetler hastaların sigara içmeyen %20'sini açıklamayabilir.[19, 38, 44]

Astım tanısı da öyküde sorgulanması gereken bir diğer unsurdur. Zira hastalar yanlılıkla astım tanısı alabilir veya astım zaman içerisinde kalıcı havayolu obstrüksiyonuna yol açarak KOAH'a evrilebilir.[38]

2.1.5.2.1.Fizik Muayene

Solunum sisteminin muayenesinde elde edilecek bulgular hastalığın şiddetine göre değişir.

Hastalığın erken döneminde fizik muayene normal olabileceği gibi sadece uzamış ekspirasyon ya da zorlu ekspirasyonda hışıltı saptanabilir. Havayolu obstrüksiyonu ilerledikçe fizik muayenede perküsyonda artmış rezonans gibi hiperinflasyon bulguları, azalmış solunum sesleri, ronküs, akciğer bazalinde ince raller ve derinden gelen kalp sesleri duyulabilir.[45] Şiddetli hastalığın bulguları göğüs ön-arka çapının atmış olması(fıçı göğüs), ve perküsyonda çökmüş ve hareketi kısıtlı diyafram saptanmasıdır.

Son dönem KOAH hastaları nefes darlığını rahatlatmak için öne eğilir pozisyonu tercih edebilirler. Yardımcı solunum kaslarını kullanabilirler, inspirasyonda kosta aralıklarının paradoksik çekilmesi görülebilir(Hoover işareti).[46] Siyanoz, ciddi hiperkapniye bağlı asteriks ve sağ kalp yetmezliğine bağlı büyümüş, hassas karaciğer saptanabilir. Özellikle ekspirasyon sırasında artmış intratorasik basınca bağlı boyun venöz dolgunluğu görülebilir.

Tırnaklarda çomaklaşma KOAH için eşlik eden hipoksi olduğunda bile tipik değildir ve akciğer kanseri, intersitisyel akciğer hastalığı veya bronşiektazi gibi komorbiditelerin araştırılmasını gerektirir.[47]

2.1.5.2.2.Spirometri

Solunum fonksiyon testleri, özellikle de spirometri şüpheli KOAH vakalarının kesin tanısında vazgeçilmezdir. Ek olarak solunum fonksiyon testleri hastalığın şiddetinin belirlenmesinde, tedavi yararlılığının saptanmasında ve hastalığın takibinde önemli yere sahiptir.[4]

Spirometri KOAH hastalarının değerlendirilmesinde havayolu obstrüksiyonun reversible olup olmadığını saptamak için bronkodilatör uygulamasının öncesinde ve sonrasında uygulanır.

Spirometri ile ölçülen en önemli değer birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim("Forced Expiratory Volume in one second"(FEV₁)) ve zorlu vital kapasitedir.("Forced Vital Capacity"(FVC)) Bronkodilatör uygulaması sonrası FEV₁/FVC oranı havayolu obstrüksiyonunun olup olmadığını ve hastalığın şiddetini gösterir. (Bkz. Tablo 2.1) FEV₁/FVC oranının 0,7'nin altında olması KOAH ile uyumludur. GOLD FEV₁/FVC oranı 0,6 ile 0,8 arasında olan hastalarda havayolu obstrüksiyonunun irreversible olduğunu göstermek için başka bir tarihte ikinci bir ölçüm daha yapılmasını önerir.[4]

Tablo 2.1 GOLD Havayolu Obstrüksiyonu Şiddeti Sınıflandırılması

GOLD Havayolu Obstrüksiyonunun Şiddeti		
FEV ₁ /FVC oranı 0,7'nin altında olanlar için:		
Evre	Şiddet	FEV ₁ (Beklenenin yüzdesi)
GOLD 1	Hafif	>%80
GOLD 2	Orta	%50-%79
GOLD 3	Ağır	%30-%49
GOLD 4	Çok Ağır	<%30

Tepe akım hızı(Peak expiratory flow) astımda havayolu obstrüksiyonunun bir ölçütü olarak kullanılsa da KOAH'taki obstrüksiyonu sıklıkla olduğundan daha az gösterir ve bu hastaları değerlendirmede yetersizdir.

2.1.5.3.KOAH Evrelendirilmesi

GOLD kılavuzu KOAH evrelendirilmesi için FEV₁ değerinin yaşa göre beklenene oranını kullanır. (Bkz. Tablo 2.1) Ancak bu oran KOAH'ın sadece bir bileşeni olan havayolu obstrüksiyonunun ölçüsüdür. Benzer FEV₁ değerine sahip hastalar farklı egzersiz toleransına ve prognoza sahip olabilirler. Bu yüzden GOLD KOAH Değerlendirme Testi("COPD Assessment Tool" (CAT)) (Bkz. Tablo 2.2.) ve modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi ("modified Medical Research Council"(mMRC))(Bkz. Tablo 4.3)dispne skalasının kullanımını da önerir.[4] mMRC sadece nefes darlığı semptomu üzerinden değerlendirme yapsa da mortalite riskini göstermede başarılıdır.[48, 49]

Tablo 2.2. KOAH Değerlendirme Testi[50]

KOAH Değerlendirme Testi (CAT)		
Bulgu	Skor	Bulgu
Hiç öksürmüyorum.	① ② ③ ④ ⑤	Sürekli öksürüyorum.
Akciğerlerimde hiç balgam yok.	① ② ③ ④ ⑤	Akciğerlerim tamamen balgam dolu.
Göğsümde hiç tıkanma / daralma hissetmiyorum.	① ② ③ ④ ⑤	Göğsümde çok daralma var.
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor.	① ② ③ ④ ⑤	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor.
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum.	① ② ③ ④ ⑤	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum.
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden dışarı çıkmaya çekinmiyorum.	① ② ③ ④ ⑤	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evimden dışarı çıkmaya çekiniyorum.
Rahat uyuyorum.	① ② ③ ④ ⑤	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum.
Kendimi çok güçlü / enerjik hissediyorum.	① ② ③ ④ ⑤	Kendimi hiç güçlü / enerjik hissetmiyorum.

Tablo 2.3. Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi(mMRC) Anketi Dispne Skalası

mMRC Derecesi 0	Sadece zorlu egzersiz sırasında nefesim daralıyor.
mMRC Derecesi 1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor.
mMRC Derecesi 2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşlarıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum.
mMRC Derecesi 3	Düz yolda 100 metre ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum.
mMRC Derecesi 4	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor.

Hasta riski son 12 ay içerisindeki alevlenme ve hastaneye yatış sayısı ile ilişkilidir.[4] Son 12 ay içerisinde en çok bir alevlenme yaşayan hastalar düşük risk olarak değerlendirilirken iki veya daha fazla alevlenmesi ya da hastane yatışı olan hastalar yüksek risk olarak gruplandırılır. (Bkz. Tablo 2.4)

Tablo 2.4. KOAH Alevlenmesi Riskinin Değerlendirilmesi		
Alevlenme / Hastane Yatışı Sayısı	Semptomların Değerlendirilmesi	
	mMRC 0 veya 1; CAT<10	mMRCA≥2; CAT ≥10
Yatış olmaksızın 0 ya da 1 alevlenme	A	B
2'den fazla alevlenme veya hastaneye yatış öyküsü	C	D

KOAH şiddetini ve prognozunu değerlendirmek için kullanılan bir başka sistem de BODE indeksidir. Vücut kitle indeksi, FEV₁, mMRC skoru ve 6 dakikalık yürüme mesafesi parametreleriyle hesaplanan BODE indeksi bireyin 4 yıllık mortalite riskinin tayininde kullanılır.[51] (Bkz. Tablo 2.5 ve Tablo 2.6) BODE indeksi prognostik açıdan tek başına FEV₁'den daha fazla bilgi verir ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir.[51-54]

Tablo 2.5. BODE İndeksi			
FEV₁ Yüzdesi	Skor	mMRC Derecesi	Skor
≥%65	0	mMRC0 ya da 1	0
%50-%64	1	mMRC 2	1
%36-%49	2	mMRC 3	2
≤ 35	3	mMRC 4	3
6 Dakika Yürüme Mesafesi		Vücut Kitle Endeksi	
≥350 Metre	0	≥ 21	0
250-349 Metre	1	≤ 21	1
150-249 Metre	2		
≤ 149 Metre	3		

Tablo 2.6. BODE İndeksinin Yorumlanması

BODE İndeksine Göre 4 Yıllık Hayatta Kalım Oranı	
0-2 puan	%80
3-4 puan	%67
5-6 puan	%57
7-10 puan	%18

2.1.6.Tedavi

2.1.6.1.Sigara Bıraktırma

KOAH tedavisinde hastanın sigarayı bırakmaya teşvik edilmesi vazgeçilmez bir unsurdur. Sigaranın bırakılması COPD hastalarının FEV₁ değerlerinin düşüş hızını azaltır. Anthonisen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 11 yıl takip edilen sigara içicisi KOAH hastası kadın ve erkeklerde FEV₁ değerindeki yıllık düşüş sırasıyla 54,2 ml ve 66,1ml olarak ölçülmüştür. Sigarayı bırakan KOAH hastası kadın ve erkeklerde ise bu değerler sadece sırasıyla 21,5 ml ve 30,2 ml'dir. Sigaraya bırakmaya yardımcı olan faktörler klinisyenin önerisi ve teşviki, nikotin replasman tedavisi, bupropion, vareniklin ve davranışsal danışmanlıktır.[55] En iyi sigara bırakma oranları danışmanlık ve ilaç tedavisinin kombinasyonu ile sağlanır.[56]

2.1.6.2.Bağışıklama

Enfeksiyonlar KOAH alevlenmelerinin sık görülen sebeplerindendir. Yaşa uygun pnömokok aşısı ve her hastaya yıllık grip aşısı önerilmektedir.[4]

2.1.6.3.Farmakolojik tedaviler

2.1.6.3.1.Bronkodilatör ajanlar

Bronkodilatör ilaçlar FEV₁'i veya diğer spirometrik değerleri değiştiren ajanlardır. Havayollarındaki düz kaslar üzerine etki ederek havayolunun genişlemesini ve akımın iyileşmesini sağlarlar, akciğer dokusunun elastikiyeti üzerine etkileri yoktur. Hiperinflasyonu azaltma eğilimi gösterirler[57, 58] ve egzersiz performansını iyileştirirler.

Beta₂ agonist ajanlar havayolu düz kaslarında bulunan beta₂-adrenerjik reseptörleri uyarıp siklik adenosin mono-fosfat(cAMP) düzeyini artırarak bronkodilatasyon sağlarlar.

Antimuskarinik ilaçlar asetilkolinin M₃ muskarinik reseptör üzerindeki etkisini baskılayarak düz kaslarda gevşeme sağlarlar.[59] Kısa etkili antimuskarinik ilaçlar aynı zamanda inhibitör nöronal reseptör M₂'yi de inhibe ederek vagal aracılı brokokonstiksiyona sebep olabilirler.[60]

2.1.6.3.2.İnhale Kortikosteroidler

İnhale kortikosteroidler uzun etkili beta agonistlerle kombine edildiğinde akciğer fonksiyonunu iyileştirmede ve atak sıklığını azaltmada tek başına inhale kortikosteroidlere veya tek başına uzun etkili beta agonistlere kıyasla daha etkilidir.[4] Ancak inhale kortikosteroidlerle sürekli tedavi özellikle ağır KOAH hastalarında pnömoni riskini artırmaktadır. Üçlü inhale tedavi olarak adlandırılan kortikosteroid, uzun etkili antimuskarinik ajan ve beta agonist kombinasyonunun akciğer fonksiyonlarını ve semptomları düzelttiği ve atak sıklığını azalttığı gösterilmiştir.[4]

2.1.6.3.3.Oral Kortikosteroidler

Oral kortikosteroidlerin steroid myopatisi dahil olmak üzere pek çok yan etkisi vardır.[61] Bu yan etkiler ağır KOAH hastalarında kas güçsüzlüğüne, fonksiyon kaybına ve solunum yetmezliğine sebep olarak hastanın genel durumunu kötüleştirebilir. Öte yandan akut alevlenmenin tedavisi için hastaneye yatırılmış hastalarda oral glukokortikoidlerin tedavi başarısızlığını ve relapsları azalttığı, nefes darlığı semptomu ve akciğer fonksiyonlarında düzelme sağladığı gösterilmiştir.[62]

2.1.6.3.4.Fosfodiesteraz-4 inhibitörleri

Fosfodiesteraz-4(PDE4) inhibitörlerinin temel etki mekanizması hücre içi cAMP yıkımını inhibe ederek inflamasyonu baskılamaktır. Roflumilast oral olarak günde tek doz alınan doğrudan bronkodilatör etkisi olmayan PDE4 inhibitörüdür. Kronik bronşiti veya ağır/çok ağır KOAH'ı olan hastalarda oral kortikosteroidlerle tedavi edilen orta ve ağır şiddetteki alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir.[63] Uzun etkili bronkodilatör tedavisine ya da beta agonist-inhale kortikosteroid tedavisine eklendiğinde akciğer fonksiyonlarını düzeltmede katkı sağladığı gösterilmiştir.[64, 65] Roflumilast'ın etkisinin akut alevlenme sebebiyle hastaneye yatış öyküsü bulunan hastalarda daha belirgin olduğu gösterilmiştir.[66, 67]

PDE4 inhibitörleri inhale ilaçlara kıyasla daha fazla yan etkiye sahiptir.[68] En sık yan etkiler; diare, bulantı, iştahta azalma, kilo kaybı, karın ağrısı, uyku bozuklukları ve baş ağrısıdır. Kontrollü çalışmalarda başka türlü açıklanamayan 2 kg kadar kilo kaybı saptanmıştır. Bu yüzden normalden zayıf hastalarda PDE4 tedavisinden kaçınılması ve diğer hastalarda tedavi sırasında ağırlık takibi önerilir.

2.1.6.3.5.Antibiyotikler

KOAH hastalarında sürekli olarak profilaktik antibiyotik kullanımının atak sıklığına etkisini inceleyen eski çalışmalar mevcuttur ve bu çalışmalar sürekli antibiyotik kullanımının atak sıklığı azaltmadığını göstermiştir.[69] [70] Sadece kış aylarında profilaktik antibiyotik

uygulamasını inceleyen bir çalışma da benzer şekilde profilaktik antibiyotik kullanımının faydalı olmadığını ortaya koymuştur.[71]

Ancak daha güncel çalışmalar bazı antibiyotiklerin atak sıklığını azaltabileceğini göstermiştir.[72, 73] Örneğin azitromisin ve eritromisinin bir yıllık kullanımda atak riskini azalttığını gösteren çalışmalar olsa da,[74-76] moksifloksasinin faydası gösterilememiştir.[77]

2.1.6.4.Oksijen Tedavisi ve Solunum Desteği

Ağır KOAH hastalarının çoğunluğunda kronik hipoksemi mevcuttur. Bu hastalara verilen uzun dönem oksijen tedavisi istirahatte kronik ve ağır hipoksisi olan ($PaO_2 < 55$ mmHg ya da oksijen saturasyonu $< 88\%$) hastalarda hayatta kalımı ve hayat kalitesini artırdığını göstermiştir.[4, 36, 78]

KOAH alevlenme ve akut solunum yetmezliği sebebiyle hastaneye yatırılan hastadalar uygulanan temel solunum desteği biçimi non-invazif pozitif basınçlı ventilasyondur ve bunun morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.[79-81] GOLD kılavuzunda da özellikle gündüz saatlerinde inatçı hiperkapni olarak tanımlanan karbondioksit parsiyel basıncının 52mmHg'nın üzerinde seyreden hasta grubunda noninvazif pozitif basınçlı ventilasyon hastane dışı hayatta kalımı artırdığı için önerilmektedir.[4]

2.1.6.5.Cerrahi Tedaviler

Akciğer hacim azaltıcı cerrahi hiperinflasyonu azaltmak amacıyla akciğerin bir bölümünün rezeke edilmesidir. Bu sayede solunum kaslarının mekanik olarak daha etkili çalışması sağlanır. Hacim azaltıcı cerrahinin ekspiratuar akım hızını artırdığı ve alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir.[82, 83] GOLD kılavuzunda da ciddi üst lob amfizemi ve rehabilitasyon sonrası azalmış egzersiz toleransı olan hastalarda hacim azaltıcı cerrahi önerilmektedir.

Büllektomi büllöz amfizemde gaz değişimine katkısı olmayan ve komşu akciğer dokusuna bası etkisiyle semptom oluşturan büllerin cerrahi olarak çıkarılması şeklinde tanımlanan eski bir prosedürdür. Seçili hastalarda büllektominin nefes darlığını azalttığı, akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği ve egzersiz toleransını artırdığı gösterilmiştir.[84]

Çok ağır KOAH hastalarında akciğer transplantasyonunun sağlık durumunu ve fonksiyonel kapasiteyi iyileştirdiği ancak hayatta kalımı artırmadığı bulunmuştur.[84-86] Akciğer transplantasyonu donör organ bulunmasındaki zorluklar ve maliyeti nedeniyle kısıtlı uygulama alanı olan bir tedavidir. Transplantasyon sonrası en sık görülen komplikasyonlar akut rejeksiyon, bronşiolitis obliterans, fırsatçı enfeksiyonlar ve lenfoproliferatif hastalıktır.[87]

2.1.7. KOAH Alevlenmesi

Alevlenme KOAH hastalarının solunum semptomlarının günden güne değişim ile açıklanamayacak, ek tedavi ihtiyacı doğuran akut kötüleşmesi olarak tanımlanır.[4] Bu genelde

öksürük sıklığında veya ciddiyetinde artışı, balgam miktarında ve karakterinde değişikliği ya da nefes darlığındaki kötüleşmeyi belirtir.

2.1.7.1. Risk Faktörleri

Gözlemsel çalışmalar KOAH için; ileri yaş, prodüktif öksürük, uzun KOAH geçmişi, antibiyotik kullanımı öyküsü, artmış kronik mukus sekresyonu, son bir yıl içerisinde KOAH sebebiyle hastane yatışı, teofilin kullanımı ve periferik kanda eozinofil sayısının $0,34 \times 10^9$ /litre olması gibi risk faktörleri olduğunu göstermiştir.[88-92] Bu risk faktörleri arasında alevlenmenin en iyi tahmin edicisinin son bir yıldaki KOAH atağı öyküsü olduğunu göstermiştir.[93] GOLD kılavuzu ise hastanın alevlenme ve hastaneye yatış öyküsüyle birlikte FEV₁ değerinin ve semptomlarının da alevlenme riskinin tahmininde kullanımını önerir.[4] (Bkz. Tablo 2.4)

Gastroözafageal reflü hastalığı da KOAH hastaları için ek bir risk faktörü olabilir.[94, 95] Proton pompası inhibitörlerinin ise riski azaltmadığını gösteren bulgular mevcuttur.[96]

Solunum yolu enfeksiyonlarının KOAH alevlenmelerin %70'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir.[97, 98] Alevlenmelerin kalan kısmına çevresel kirliliğin, pulmoner embolinin ve bilinmeyen diğer etkenlerin yol açtığı düşünülmektedir.[4, 99, 100] KOAH alevlenme hastalarını pulmoner emboli açısından inceleyen bir metaanalizde tüm hastaların %20'sinde, hastaneye yatışı gereken hastaların ise %25'inde pulmoner emboli saptanmıştır.[101]

2.1.7.2. Hastaların Değerlendirilmesi

Klinik bir tanı olan KOAH alevlenmesi ile başvuran hastaların ilk değerlendirilmesinde öykü ve fizik muayene ile birlikte oksijen saturasyonunun ölçümü, akciğer grafisinin yorumlanması ve kan gazı analizi önem arz eder. Balgam kültürü sıklıkla bakteriyel kolonizasyonu gösterdiği ve olası bir bakteriyel enfeksiyonun tanınmasında yetersiz kaldığı için ilk değerlendirmede kısıtlı fayda sağlar. Ancak bakteriyel enfeksiyon lehine anlamlı klinik kanıt bulunan ve ilk antibiyotik tedavisiyle düzelme görülmeyen hastalarda yararlı olabilir. Benzer şekilde hastaların solunum yolu virüsleri açısından değerlendirilmesi mümkün olsa da bu testlerin KOAH alevlenmelerindeki yeri tartışmalıdır.

KOAH alevlenmeleri hastaların ihtiyaç duydukları tedaviye göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılırlar. Hafif alevlenmelerde kısa etkili bronkodilatörler yeterli rahatlama sağlarken orta derecedeki alevlenmelerin tedavisinde kısa etkili bronkodilatörlere ek olarak antibiyotikler veya oral kortikosteroidlerin verilmesi gerekir. Ağır alevlenmeler ise acil servis başvurusunu, bireyin hastaneye yatırılmasını gerektirebilen, solunum yetmezliği ile ilişkili durumlardır.[4]

Alevlenmelerin çoğunluğu 7-10 gün sürse de 8. haftada hastaların %20'sinin atak öncesi durumlarına ulaşamadığı gösterilmiştir.[102] Bu da alevlenmelerin hastalığın progresyonunda rol oynadığının bir göstergesidir.[103] Özellikle yavaş iyileşen alevlenmeler sonrası bu progresyon daha belirgindir.[104]

2.1.7.3. Tedavi

Tedavide temel amaç alevlenmenin hastanın durumu üzerindeki anlık olumsuz etkilerini en aza indirmek ve gelecekte oluşabilecek yeni atakları önlemektir. KOAH'ın ve alevlenmenin şiddetine göre hastalar evde ya da hastanede tedavi edilebilir. Hastaların %80'i evde tedavi edilebilir.[102, 105, 106] GOLD kılavuzu şu durumlarda hastane yatışını önerir:[4]

- Dinlenme sırasındaki nefes darlığının kötüleşmesi, artmış solunum sayısı, düşük oksijen saturasyonu, konfüzyon ve bilinç bulanıklığı gibi ciddi semptomların varlığı
- Siyanoz ya da periferik ödem gibi yeni fizik muayene bulgularının ortaya çıkması
- İlk medikal tedaviye yanıtın olmaması
- Ciddi komorbiditelerin olması
- Yetersiz ev desteği

Acil servise başvuran hastalara oksijen desteği başlanmalı ve alevlenmenin hayatı tehdit edip etmediği, gaz değişimindeki aksamanın ya da solunum yükündeki artmanın noninvazif ventilasyon gerektirip gerektirmediği tespit edilmelidir. Zira bu durumların varlığı hastanın yoğun bakım ihtiyacını doğurur.

Hastanede yatışı gerektiren ancak yoğun bakım endikasyonu doğurmayan alevlenmelerde hasta takibinde seri arter kan gazı analizleri, pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu takibi yapılmalıdır. Oksijen desteğine ek olarak artmış dozlarda veya sıklıkta kısa etkili beta 2-agonist ve antikolinergik bronkodilatör kombinasyonu verilmeli; hasta stabil kabul edildikten sonra uzun etkili bronkodilatör tedaviye geçilmeli; oral kortikosteroid uygulaması değerlendirilmeli, bakteriyel enfeksiyon varlığında antibiyotik verilmeli ve hasta noninvazif mekanik ventilasyon ihtiyacı sıklıkla yeniden değerlendirilmelidir. Tedavi süresince sıvı dengesi göz önünde bulundurulmalı, tromboemboli profilaksisi ihtiyacı değerlendirilmeli ve komorbiditelerin yol açabileceği komplikasyonlara dikkat edilmelidir.[4]

KOAH alevlenme sebepli hastane yatışının ardından uzun dönem prognoz kötüdür. Hastaların beş yıllık mortalite oranı %50'dir.[107] Kötü prognozla ilişkili faktörler arasında ileri yaş, düşük vücut kitle endeksi, komorbiditeler, KOAH alevlenme sebebiyle başka yatış

öyküsünün olması ve taburculukta uzun dönem oksijen tedavisi ihtiyacının olması vardır.[108-110] Alevlenmenin ardından daha sık ve şiddetli solunum semptomları olanlarda, hayat kalitesi, akciğer fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi kötü olanlarda, bilgisayarlı tomografide akciğer dansitesi düşük olup kalın bronş duvarları olanlar mortalite açısından artmış riske sahiptir.

2.1.7.3.1.Bronkodilatörler

Kısa etkili beta₂-agonistler tek başlarına veya kısa etkili antikolinergik bronkodilatörlerle kombine halde alevlenmelerin tedavisinde birinci basamak ajanlardır.[111] Uzun etkili bronkodilatör ilaçların atak döneminde kullanımıyla ilgili yeterli veri olmasa da GOLD kılavuzu bu ajanlara alevlenme sırasında devam etmeyi ya da alevlenme sonrası en kısa zamanda başlamayı önerir.[4] İntravenöz metilksantinlerin alevlenme dönemindeki kullanımından ise ciddi yan etkilerinden dolayı kaçınılmalıdır.[112, 113]

2.1.7.3.2.Kortikosteroidler

Alevlenme sırasında kullanılan sistemik glukokortikoidler FEV₁ gibi akciğer fonksiyonlarını düzeltmek ve iyileşme süresini kısaltmakla kalmaz; aynı zamanda oksijenizasyonu düzeltir,[114-117] erken relaps ve tedavi başarısızlığı riskini[118] ve hastanede yatış süresini[114, 116, 119] azaltırlar. Önerilen glukokortikoid 5 gün boyunca günde 40mg prednisone'dur.[120] Prednisolonun oral formunun intravenöz formu kadar etkin olduğu gösterilmiştir.[121] Nebulize budesonidin de sistemik kortikosteroidlere uygun bir alternatif olduğu gösterilmiştir.[115, 122, 123] Üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren ağır KOAH hastalarında inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta₂ agonist kombinasyonunun alevlenmeleri azalttığına yönelik kanıtlar mevcuttur.[124]

2.1.7.3.3.Anbitiyotikler

Viral ve bakteriyel etkenlerin KOAH alevlenmelerine sebep olduğu iyi bilinmesine rağmen her alevlenmede antibiyotik kullanımının etkin olup olmadığı tartışmalıdır,[125-127] ancak artmış balgam pürülansı gibi bakteriyel enfeksiyon bulgularının olduğu vakalarda antibiyotik kullanımını destekleyen veriler mevcuttur.[126, 127] Antibiyotik kullanımının yakın dönem mortaliteyi %77, tedavi başarısızlığını %53 ve balgam pürülansını %44 azalttığı gösteren plasebo kontrollü çalışmalar mevcuttur.[128] Hem çok ağır ve ağır KOAH hastalarında[128, 129] hem de orta şiddette KOAH hastalarında[130] balgam pürülansının ve öksürüğün arttığı vakalarda antibiyotik tedavisinin fayda sağladığı gösterilmiştir. Evde tedavi verilen KOAH alevlenme vakalarının bakteriyel enfeksiyon bulgularından bağımsız olarak oral doksisisiklin veya plasebo gruplarına randomize edildiği bir çalışmada ise antibiyoterapinin bir sonraki alevlenmeye kadar geçen süreyi uzatmadığı gösterilmiştir.[131]

KOAH alevlenmelerinde balgam kültürleri, enfeksiyon ile kolonizasyon ayrımı yapamamaları ve geç sonuç vermeleri nedeniyle güvenilir değillerdir. Bu sebeple KOAH alevlenmelerinde bakteriyel enfeksiyon varlığını gösteren biyomarkere ihtiyacı vardır. Bu belirteçlerden biri olan C-reaktif protein(CRP) hakkında çelişkili veriler vardır ve hem bakteriyel hem viral enfeksiyonlarda yükseldiğinden dolayı kullanımını önerilmez.[132, 133] Bir diğer biyomarker bakteriyel enfeksiyonlara daha spesifik olması sebebiyle hasta yönetiminde daha etkin rol oynayabileceği düşünülen prokalsitonindir.[120] Prokalsitonin kılavuzluğunda antibiyoterapi önerilen KOAH alevlenmelerin incelendiği çalışmalarda; prokalsitonin kullanımının antibiyotik maruziyetini ve yan etkilerini azalttığı, ayrıca klinik sonlanımı kötü yönde etkilemediği gösterilmiştir.[134-136] Prokalsitoninin antibiyotik kararına etki ettiği protokollerin incelendiği çalışmaların bir metaanalizinde de bu protokollerin antibiyotik reçetelenmesini, maruziyetini azalttığı ve klinik sonlanımı değiştirmedeği gösterilmiştir.[137] Ancak metodolojik sınırlılıklar ve küçük hasta popülasyonu sebebiyle bu çalışmanın kanıt düzeyi düşük-ortadır. Yoğun bakımlarda tedavi edilen KOAH alevlenme vakalarının ise prokalsitonine dayalı protokollerle tedavi edilmesi mortaliteyi artırmaktadır.[138]

GOLD kılavuzu KOAH alevlenme vakalarının; artmış nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansı olarak tanımlanan üç ana bulgusu varsa antibiyotik tedavisini önerir. Bu ana bulgulardan birinin artmış balgam pürülansı olması durumunda iki bulgu varlığı da antibiyotik tedavisi başlanması için yeterlidir.[4] Benzer şekilde enfeksiyon bulgularına bakılmaksızın mekanik ventilasyon ihtiyacı da antibiyotik tedavisi endikasyonu doğurur.[4] Önerilen antibiyoterapi süresi 5-7 gündür.[139]

Antibiyotik seçimi lokal bakteri direncine göre yapılmalıdır. Genellikle tercih edilen ilk antibiyoterapi aminopenisilin + klavulonik asit kombinasyonunun, makrolidleri ya da tetrasiklinleri kapsar. Sık alevlenme veya mekanik ventilasyon gerektirebilecek ciddi hava yolu darlığında, balgam ve akciğer ilişkili diğer kültürlerin(örneğin plevral sıvı kültürü) alınması dirençli patojenlerin saptanması ve uygun antibiyoterapinin verilebilmesi için önem arz eder.

2.2.Prokalsitonin

2.2.1.Biyokimya

Prokalsitonin kalsiyum homeostazında görevli kalsitonin hormonunun 116 aminoasitten oluşan, 14.5kDa ağırlığında peptid yapıdaki prekürsördür ve 11 numaralı kromozomda bulunan CALC-1 geninden sentezlenen preprokalsitoninin endopeptidaz aracılı bölünmesi sonucu oluşur.[140] Sağlıklı kişilerde prokalsitonin sentezi sadece nöroendokrin dokularda ve tiroid bezinde olur. Kalsitonin, tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerinde prokalsitoninin parçalanması sonucu üretilir ve bir prekürsör olan prokalsitonin dolaşıma salınmaz. Bu sebeple

normal bireylerde prokalsitonin seviyesi 0.05ng/ml'nin altındadır.[141] Bakteriyel enfeksiyonlar sırasında ise lipopolisakkaridler(LPS) ve interlökin-6, TNF- α gibi inflamatuvar mediatörler aracılığıyla adipositler başta olmak üzere tiroid dışı dokularda da CALC-1 geni indüklenir ve prokalsitonin üretimi başlar. Tiroid bezinden farklı olarak bu dokularda üretilen prokalsitonin, kalsitonine yıkılmaz ve kana karışır. Bu da enfeksiyon durumlarında prokalsitoninin üstel olarak artmasına sebep olur.[142] Endokrin dışı hücrelerde prokalsitoninin işlevi bilinmese de klinik olarak seviyesi ölçülebilen bu peptidin bakteriyel enfeksiyonları göstermede faydalı olabileceği düşünülmektedir.

2.2.2.Klinik Kullanımı

Prokalsitonin bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayırımında ve tanısında kullanılmaktadır. Çünkü TNF- α , interlökin-6 ve interlökin-1 β prokalsitonin sentezini artırırken, viral enfeksiyonlarda artan bir sitokin olan interferon- γ prokalsitonin sentezini baskılar.

Septisemi ve pnömonide, prokalsitonin bakteriyel enfeksiyonların tanınmasında kullanılır ve kan kültüründe koagülaz negatif stafilokok üreyen vakalarda kontaminasyon ile gerçek bakteriyel enfeksiyon ayırımının yapılmasında beyaz küre ve CRP değerlerinden daha faydalı olduğu saptanmıştır.[143] Prokalsitonin eşik değeri olarak 0,25 ug/L kullanıldığında toplum kökenli pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonlarında bakteriyeminin dışlanmasında yüksek prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir.[144] Prokalsitoninin intrabdominal enfeksiyonların tanısında ve obstrüksiyon, perforasyon, barsak iskemisi ve apandisit gibi ayırıcı tanıların dışlanmasında kullanımını araştıran çalışmalar olsa da bu konuda prokalsitoninin yeri net değildir. Nötropenik ateşte bakteriyel enfeksiyonların tanısında prokalsitoninin yerini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Prokalsitonin üretimi nötrofillere bağımlı olmadığı için nötropenik hastalarda bakteriyel enfeksiyonların hem tanısında hem de prognozunda prokalsitonin anlamlı bir belirteçtir.[145] Dahili yoğun bakımlarda yatıp kortikosteroid tedavisi alan hastalarda CRP ve interlökin-6 seviyeleri baskılansa da bu hastaların prokalsitonin seviyeleri kortikosteroid tedavisi almayan hastalarinkine benzer bulunmuştur.[146] Bu da kortikosteroid tedavisi alan hastalarda prokalsitoninin diğer belirteçlerden daha yüksek tanısal ve prognostik değer taşıdığını işaret etmektedir. Kortikosteroid tedavisinin diğer belirteçlerin seviyesini etkilerken prokalsitonin seviyesindeki artışları etkilemediği yönündeki bu bulgular sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalarda da teyit edilmiştir. [147]

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışmanın Yapılışı

Retrospektif, gözlemsel planlanan bu çalışma için “Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu”ndan 11.12.2018 değerlendirme tarihli GO 18/1131 numaralı etik kurul onamı alındı.

Araştırmaya 01.11.2015-01.11.2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Erişkin Acil Servisi’ne nefes darlığı şikayetiyle başvuran, 18 yaş üstü, daha önceden KOAH tanısı almış, acil servisteki tetkik süreci içerisinde prokalsitonin değeri ölçümü yapılmış ve enfeksiyon hastalıkları bölümüne konsülte edilmiş hastaların dahil edilmesi planlandı. Hastane bilgi yönetim sisteminden koşulları sağlayan hastaların taranması sonucu 284 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik bilgileri; KOAH dışındaki ek hastalıkları; hastane başvurusu sırasında antibiyotik tedavisi verilip verilmediği; verildiyse ilk başlanan antibiyotiğin türü; prokalsitonin testi sonuç saatine göre antibiyoterapi başlanma, değiştirilme veya sonlandırılma zamanı; antiviral başlanıp başlanmadığı; laboratuvar sonuçlarından beyaz küre sayısı, prokalsitonin, CRP düzeyi ve sedimentasyon hızı (ESR); alınan kültürler ve üreme durumları; tanıları; hastane yatışı ve süreleri; acil serviste kalış süreleri ile hastane içi eksitus oranları çalışma formuna kaydedildi.

Elde edilen veriler kullanılarak hastaların ortalama prokalsitonin, CRP ve ESR değerleri; pnömoni tanısı alan hasta oranı ve pnömonide prokalsitoninin tanısal değerliliği; pnömonide tercih edilen antibiyotik gruplarının dağılımı; antiviral verilen hasta oranı; kan kültürü pozitifliği ile prokalsitonin düzeyi ilişkisi; prokalsitoninin klinisyenin antibiyotik başlama, devam etme ve kesme kararını etkileyip etkilemediği ile bu enfeksiyon belirteçlerinin hastane içi mortalite ve yatış süresi açısından prognostik değeri incelendi.

Hastalar prokalsitonin düzeyine göre 3 gruba ayrıldı. İlk gruba prokalsitonin düzeyi 0,1ng/ml’nin altında olanlar, ikinci gruba 0,1-0,5ng/ml arasında olanlar, üçüncü gruba ise 0,5ng/ml’nin üzerindeki dahil edildi. Bu üç grup arasında prokalsitonin düzeyinin; antibiyotik başlama, devam etme ve kesme kararları üzerindeki etkisi incelendi.

18 yaş altı, acil servis başvurusu öncesi KOAH tanısı almamış veya başvurusu sırasında prokalsitonin istemi olmayan ya da enfeksiyon hastalıkları bölümüne konsülte edilmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. İstatistiksel Yöntem

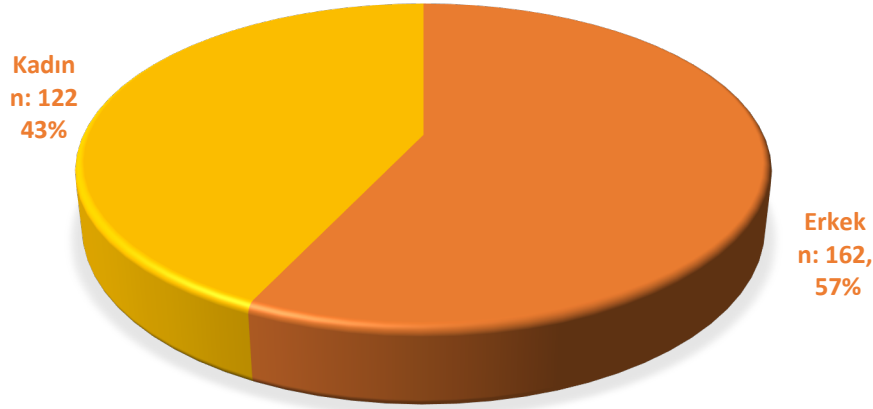
İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 22.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ve median [Min – Maks] değerler ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlendi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Grup varyanslarının benzerliği ise Levene testi ile araştırıldı. İki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arası ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile verildi. Kategorik değişkenler arası ilişki ki kare testi ile belirlendi. Eksitus olan ve yaşayan grupları ayıran değerlere ilişkin kesim noktası ROC eğrisi(Receiver Operating Characteristics) analizi ile belirlendi. En iyi kesim noktasına ilişkin duyarlılık ve seçicilik değerleri verildi. ROC eğrisi altında kalan alan hesaplandı. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alındı.

4.BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler:

Çalışmaya alınan 284 hastanın %43'ü kadın (n=122), %57'si erkek (n=162) olarak saptandı. (Bkz. Şekil 4.1)

Şekil 4.1. Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

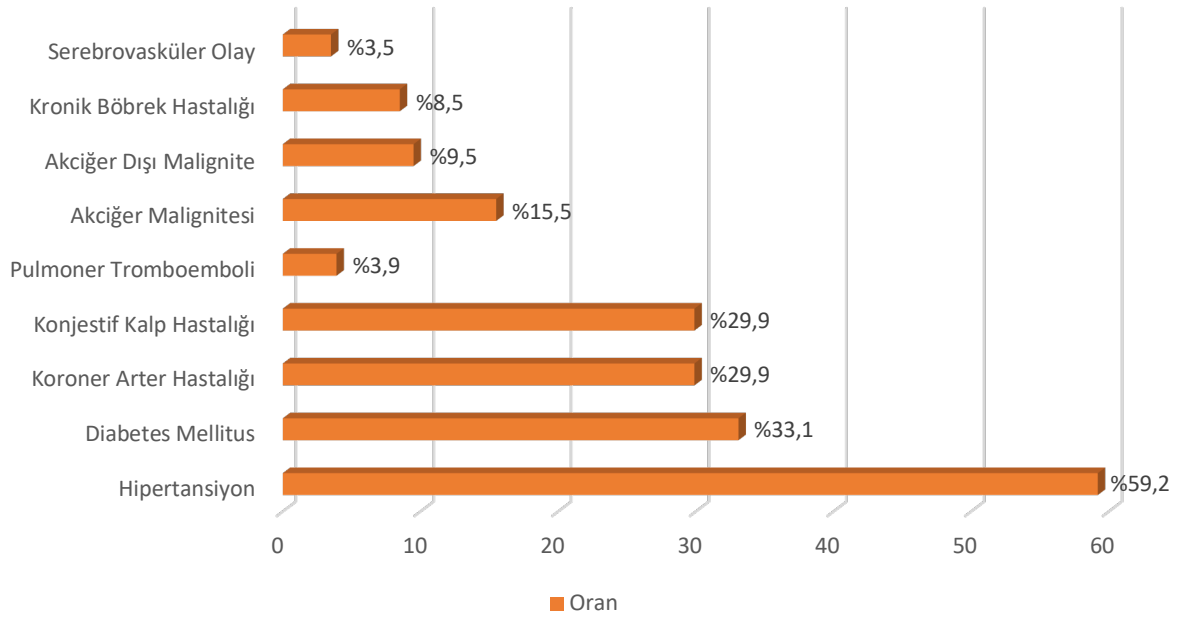


Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı $73,61 \pm 10,829$ (en küçük 42, en büyük 98) olarak saptandı.

4.2.Komorbid Hastalıklar:

Çalışmaya dahil edilen hastaların %87,7'sinde (n=249) KOAH dışında tanıli ek hastalık mevcuttu. Hipertansiyon hastaların %59,2'sinde (n=168); diabetes mellitus %33,1'inde (n=94); koroner arter hastalığı %33,5'inde (n=95); konjestif kalp yetmezliği %29,9'unda (n=85); pulmoner tromboemboli öyküsü %3,9'unda (n=11); akciğer malignitesi %15,5'inde (n=44); akciğer dışı malignite %9,5'inde (n=27); kronik böbrek hastalığı %8,5'inde (n=24); serebrovasküler olay öyküsü %3,5'inde (n=10) mevcuttu. (Bkz. Şekil 4.2)

Şekil 4.2. Hastaların Komorbid Hastalıkları



4.3. Hastaların Enfeksiyon Belirteçlerinin Değerlendirilmesi

Tüm hastaların ortalama beyaz küre sayısı $11834 \pm 6335/\text{ml}$ (en düşük 500, en yüksek 47500) olarak saptandı. Birinci prokalsitonin değeri ortalaması $1,01 \pm 3,32 \text{ng/ml}$ (en düşük 0; en yüksek 38,26) olarak saptandı. İkinci prokalsitonin değeri bakılan 149 hastanın ortalama prokalsitonin değeri $2,15 \pm 10,57 \text{ng/ml}$ (en düşük 0,02, en yüksek 93,78) olarak saptandı. CRP değeri bakılan 254 hastanın ortalama CRP değeri $10,16 \pm 15,48 \text{mg/dl}$ (en düşük 0,26; en yüksek 182) olarak saptandı. İkinci CRP değeri bakılan 180 hastanın ortalama CRP değeri $8,88 \pm 9,68 \text{mg/dl}$ (en düşük 0,21; en yüksek 47) olarak saptandı. ESR bakılan 202 hastanın ortalama ESR değer $35,93 \pm 24,77 \text{mm/saat}$ (en düşük 2, en yüksek 119) olarak saptandı. İkinci ESR değeri bakılan 98 hastanın ortalama ESR değeri $42,18 \pm 28,89 \text{mm/saat}$ (en düşük 2, en yüksek 116) olarak bulundu. (Bkz. Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Enfeksiyon Belirteçlerinin Ortalama Değerleri

Enfeksiyon Belirteci	1. Değer \pm SD (Hasta Sayısı)	2. Değer \pm SD(Hasta Sayısı)
Prokalsitonin	$1,01 \pm 3,32 \text{ng/ml}$ (n=284)	$2,15 \pm 10,57 \text{ng/ml}$ (n=149)
CRP	$10,16 \pm 15,48 \text{mg/dl}$ (n=254)	$8,88 \pm 9,68 \text{mg/dl}$ (n=180)
ESR	$35,93 \pm 24,77 \text{mm/saat}$ (n=202)	$42,18 \pm 28,89 \text{mm/saat}$ (n=98)

4.4. Pnömoni Tanılı Hastalarda Prokalsitonin ve CRP'nin Tanısal Değerliliği

Çalışmaya alınan hastaların %67,6'sına (n=192) klinik olarak pnömoni tanısı kondu. Pnömoni tanısı konulan hastaların ortalama prokalsitonin değeri $0,835 \pm 3,11 \text{ ng/ml}$ olarak saptanırken, pnömoni tanısı almayan hastaların ortalama prokalsitonin değeri $1,36 \pm 9,2 \text{ ng/ml}$ olarak bulundu.

Pnömoni için prokalsitoninin tanısal değerliliği incelendiğinde pnömoni tanısı alan ve almayan hastaların prokalsitonin değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (p=0,084)

Pnömoni tanısı alan ve almayan hastaların ortalama CRP düzeyi sırasıyla $10,56 \pm 16,26 \text{ mg/dl}$ ve $9,27 \pm 13,64 \text{ mg/dl}$ olarak bulundu. Bu iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. (p=0,138)

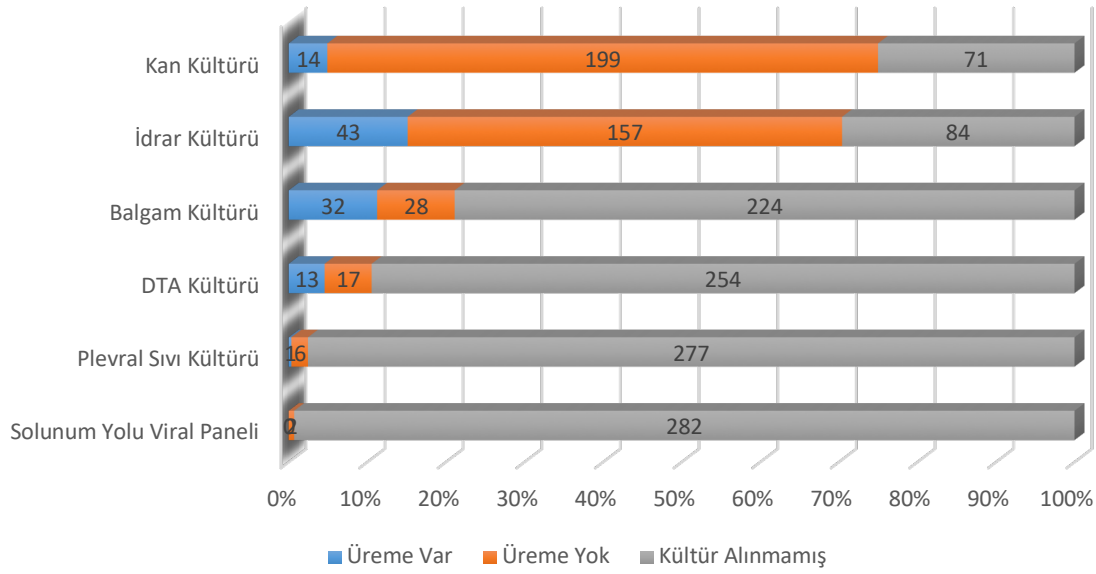
Tablo 4.2. Tanıya göre Ortalama Prokalsitonin ve CRP Değeri

	Pnömoni Tanısı Alan Hastaların Ortalaması	Pnömoni Tanısı Almayan Hastaların Ortalaması	p
Prokalsitonin	$0,835 \pm 3,11 \text{ ng/ml}$	$1,36 \pm 9,2 \text{ ng/ml}$	0,084
CRP	$10,56 \pm 16,26 \text{ mg/dl}$	$9,27 \pm 13,64 \text{ mg/dl}$	0,138

4.5. Hastaların Kültür Sonuçlarının Değerlendirilmesi

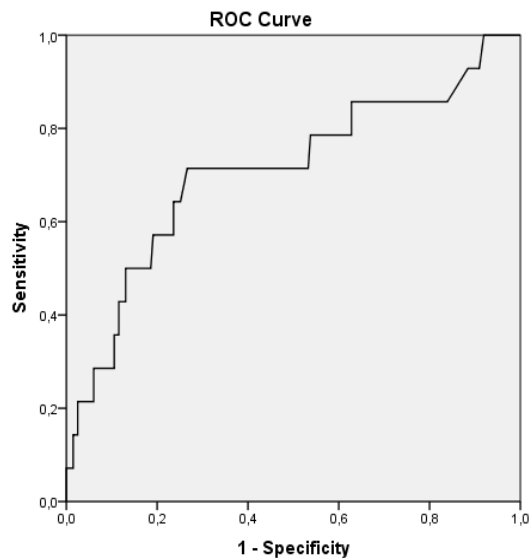
Çalışmaya dahil edilen 284 hastanın %75'inden (n=213) kan kültürü alındığı ve yalnızca %6,6'sında (n=14) kültürde üreme olduğu saptandı. İdrar kültürünün hastaların %70,4'ünde (n=200) alındığı ve %21,5'inde (n=43) üreme olduğu tespit edildi. Balgam kültürünün hastaların %21,3'ünde (n=60) alındığı ve %53,3'ünde (n=32) üreme olduğu belirlendi. Derin trakeal aspirat kültürün hastaların %10,6'sından (n=30) alındığı ve %43,3'ünde (n=13) üreme olduğu saptandı. Plevral sıvı kültürünün hastaların %2,5'inde (n=7) alındığı ve sadece bir kültürde üreme olduğu saptandı. Solunum yolu viral panelinin sadece iki hastada çalışıldığı ve pozitiflik saptanmadığı görüldü. (Bkz. Şekil 4.3)

Şekil 4.3. Kültür Sonuçları



Prokalsitonin değerinin ve üreme saptanan kan kültürlerini göstermedeki tanısal değerliliğin grafiksel olarak incelenmesi için “Alıcı İşletim Karakteristiği” (receiver operating characteristic curve (ROC eğrisi)) analizi yapıldı. ROC eğrisi aracılığıyla en yüksek sensitivite ve spesifite değeri ile tahmin edebilecek prokalsitonin eşik değeri 0,48ng/ml saptandı. Eşik değerinden bağımsız olarak prokalsitoninin, kan kültürü pozitifliği açısından tanısal değerliliğinin bir ölçütü olan ROC eğrisi altında kalan alan 0,709 olarak bulundu. (Bkz. Şekil 4.4)

Şekil 4.4. Kan Kültürü Pozitifliği ve Prokalsitonin İlişkisi



Prokalsitonin eşik değeri olarak 0,48 belirlendiğinde prokalsitoninin %71,4 sensitivite ve %73,4 spesifiteye ile üremeyi öngörebildiği bulundu. ROC eğrisi altında kalan alan 0,709 olarak bulundu ve bu değer 0,5'ten istatistiki olarak anlamlı derecede farklıydı. (p=0,009) (Bkz. Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Prokalsitonin – Kan Kültüründe Üreme İlişkisi

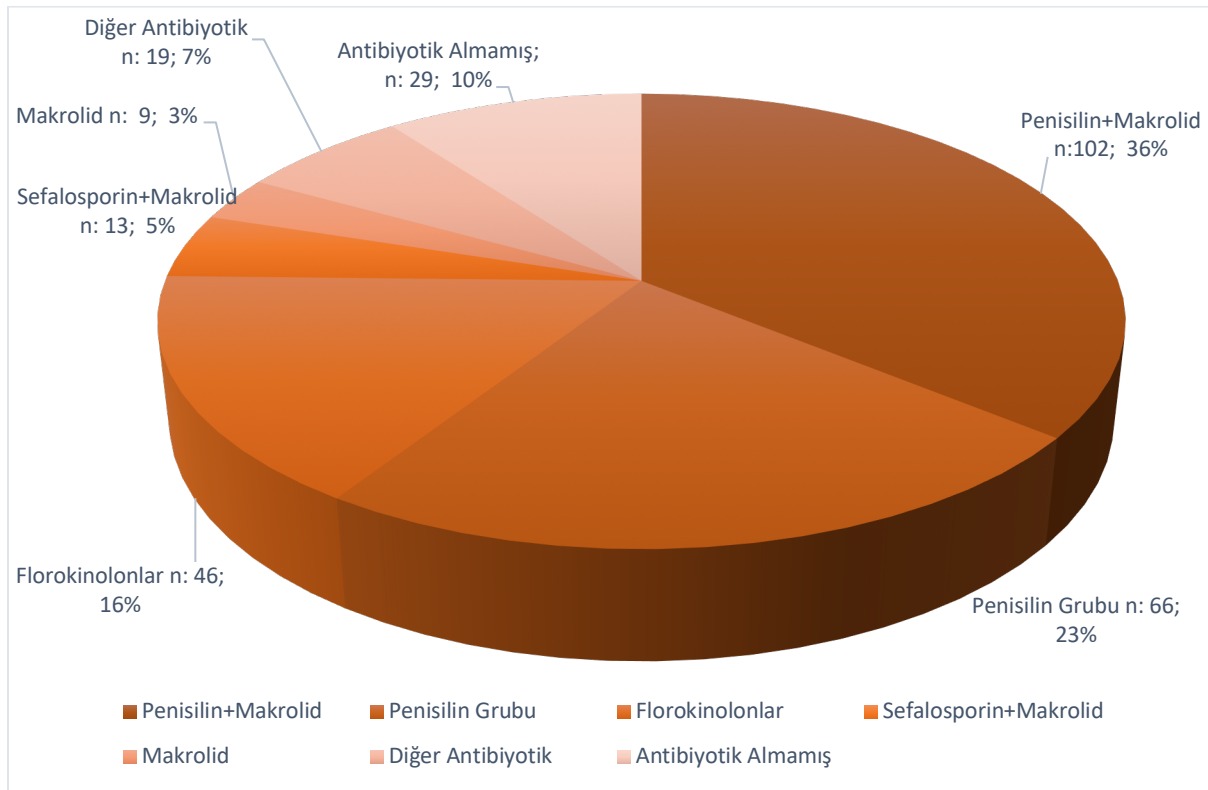
	EAA*	Eşik Değer	Sensitivite	Spesifite	p
Prokalsitonin	0,709	0,48	%71,4	%73,4	0,009

EAA:ROC eğrisi altında kalan alan

4.6.Hastaların Prokalsitonin Düzeyleri ile Antibiyoterapi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

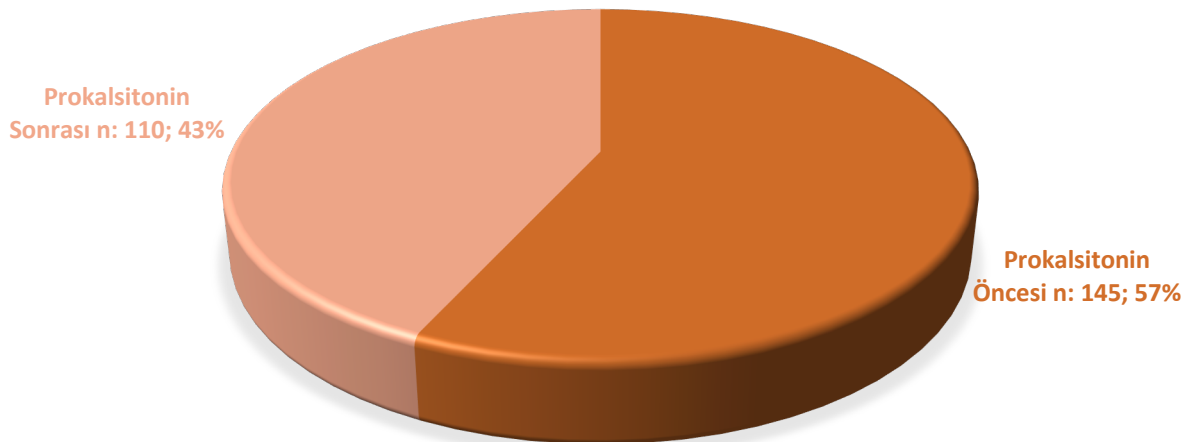
Çalışmaya alınan hastaların %89,8'ine (n=255) hastanede kalış sürecinde en az bir antibiyotik başlandığı saptandı. En sık başlanan ilk antibiyoterapinin %35,9 (n=102) ile penisilin+makrolid grubu kombinasyonu olduğu bulundu. Bunu sırasıyla %23,2 (n=66) ile penisilin grubu antibiyotikler; %16,2 (n=46) ile florokinolon grubu antibiyotikler; %4,6 (n=13) ile sefalosporin+makrolid grubu kombinasyonu; %3,2 (n=9) ile makrolidlerin takip ettiği saptandı. Hastaların %2,8'inde (n=8) ilk başlanan antibiyotiğin karbapenem gurubundan olduğu görüldü. (Bkz. Şekil 4.5)

Şekil 4.5. İlk Başlanan Antibiyotik Grubu



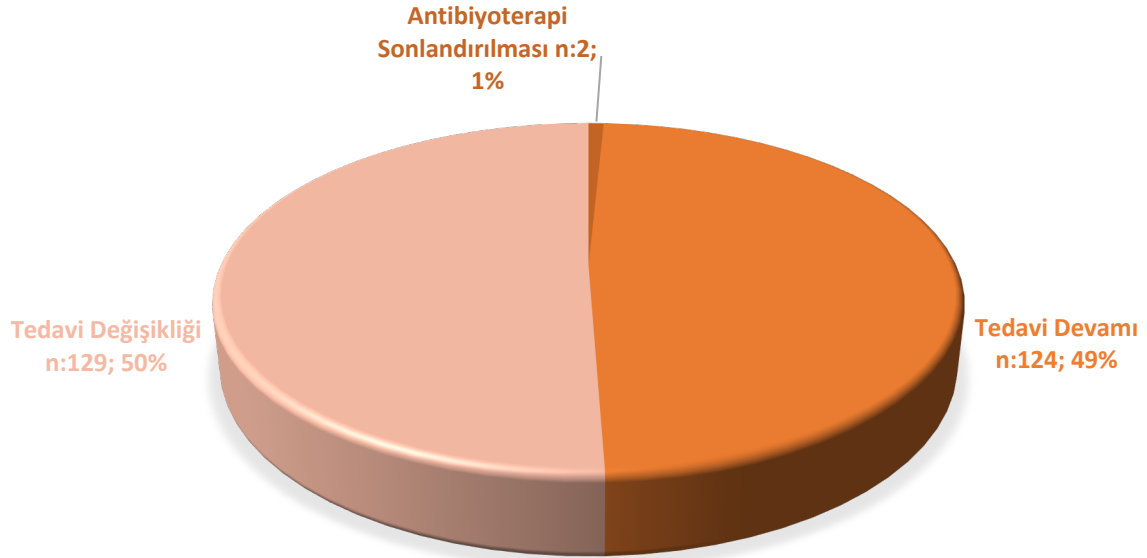
Klinisyen kararları incelendiğinde yatışları süresince antibiyoterapi alan hastaların %56,9'unda (n=145) ilk antibiyotik dozunun prokalsitonin testinden önce verildiği saptandı. (Bkz. Şekil 4.6)

Şekil 4.6. Antibiyotik Başlama Zamanı



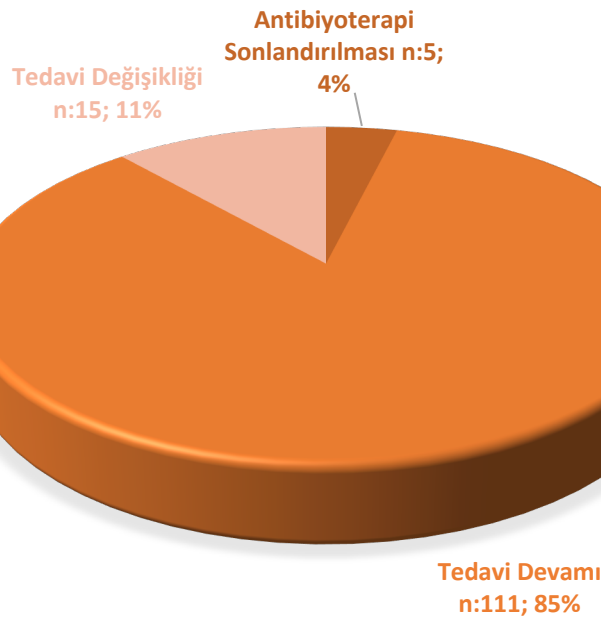
Birinci prokalsitonin değerinden sonra hastaların %0,8'sinde (n=2) antibiyoterapinin sonlandırıldığı, %48,6'sında (n=124) antibiyoterapiye aynen devam edildiği, %50,6'sında (n=129) da antibiyotik tedavisinde değişiklik yapıldığı saptanmıştır. (Bkz. Şekil 4.7)

Şekil 4.7. İlk Prokalsitonin Sonrası Klinik Karar



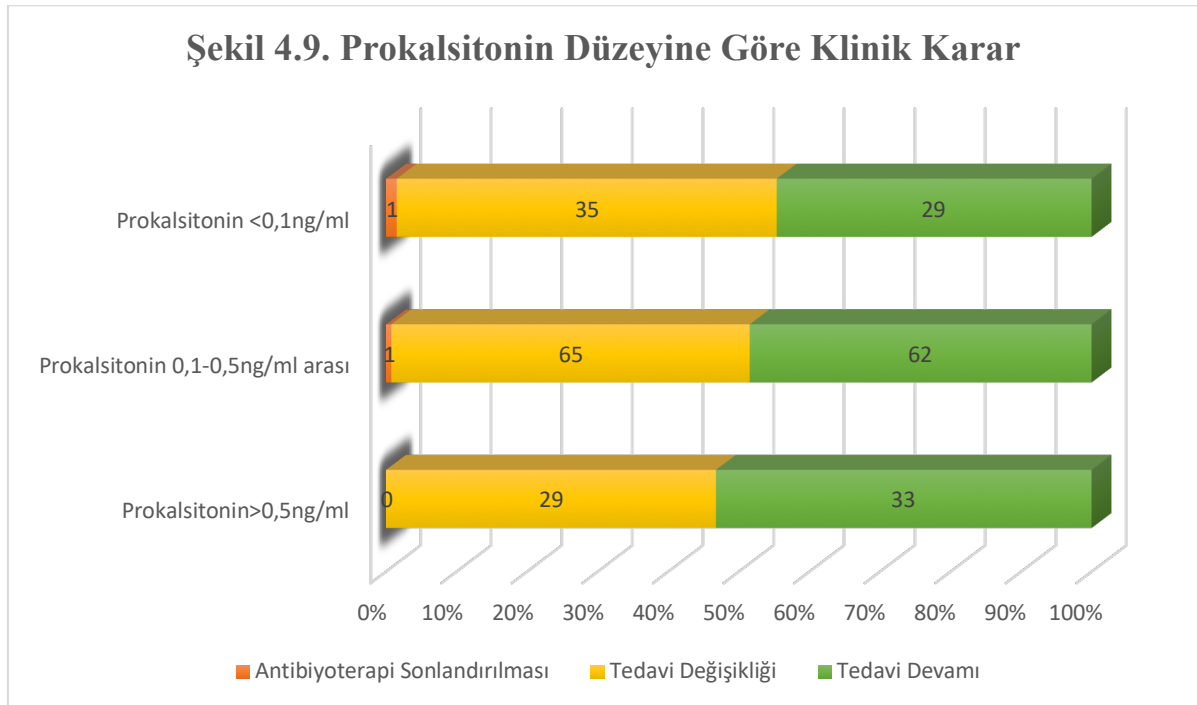
İkinci prokalsitonin değeri ölçülen hastaların %3,8'inde (n=5) antibiyotik tedavisinin kesildiği, %84,7'sinde (n=129) antibiyoterapinin aynen devam edildiği, %11,5'inde (n=15) antibiyotik tedavisinin değiştirildiği bulunmuştur. (Bkz. Şekil 4.8)

Şekil 4.8. İkinci Prokalsitonin Sonrası Klinik Karar



İlk prokalsitonin düzeyinin belirlenmesinden önce antibiyoterapi alan 145 hastanın %80'inde (n=116) antibiyoterapinin prokalsitonin testinden sonra da aynen devam edildiği, %18,6 (n=27)'sında antibiyotik tedavisinde değişikliğe gidildiği, %1,4'ünde ise antibiyotik tedavisinin sonlandırıldığı görüldü. İlk prokalsitonin düzeyinden önce antibiyotik almayan 110 hastanın %92,7'sine (n=102) prokalsitonin testinden sonra antibiyotik başlandığı saptandı. Bu hastaların %7,3'ünün (n=8) ise ilk prokalsitonin testinden sonra da antibiyoterapi almadan izlendiği görüldü.

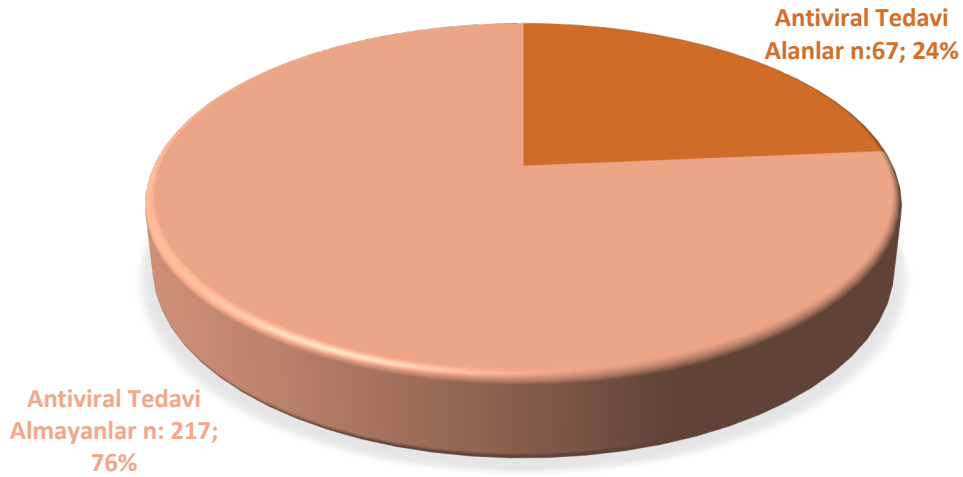
Prokalsitonin değerinin klinisyenin antibiyoterapi kararını etkileme durumunu incelemek için hastalar prokalsitonin düzeyine göre 3 grubu ayrıldı. Prokalsitonin düzeyi 0,1ng/ml'nin altında olanlar birinci grubu, 0,1-0,5ng/ml arasında olanlar ikinci grubu, 0,5ng/ml'nin üzerinde olanlar ise üçüncü grubu oluşturdu. Birinci grupta (n=65) sadece bir hastanın antibiyotik tedavisinin kesildiği görüldü. Bu grupta prokalsitonin sonrası antibiyoterapisi değiştirilen hasta oranı %53,8'di (n=35). İkinci gruptaki 128 kişinin %50,8'inin (n=65) antibiyoterapisinin değiştirildiği görüldü. Üçüncü gruptaki 62 kişinin %46,8'inin (n=29) antibiyoterapisinin değiştirildiği saptandı. Bu üç grup arasında prokalsitonin düzeyinin antibiyoterapi kararı üzerindeki etkileri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,710). (Bkz. Şekil 4.9)



4.7. Hastaların Prokalsitonin Düzeyleri ile Antiviral Tedavi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Hastaların %23,6'sına (n=67) antiviral tedavi başlandığı görüldü. (Bkz. Şekil 4.10)

Şekil 4.10. Antiviral Tedavi Alan Hasta Oranı



Antiviral tedavi başlanan ve başlanmayan hastaların ortanca prokalsitonin değerleri incelendiğinde bu değerlerin sırasıyla $0,57 \pm 1,56 \text{ ng/ml}$ ve $1,14 \pm 3,70 \text{ ng/ml}$ olduğu ve bu iki hasta grubu arasında prokalsitonin değeri açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. ($p=0,51$) (Bkz. Tablo 4.4)

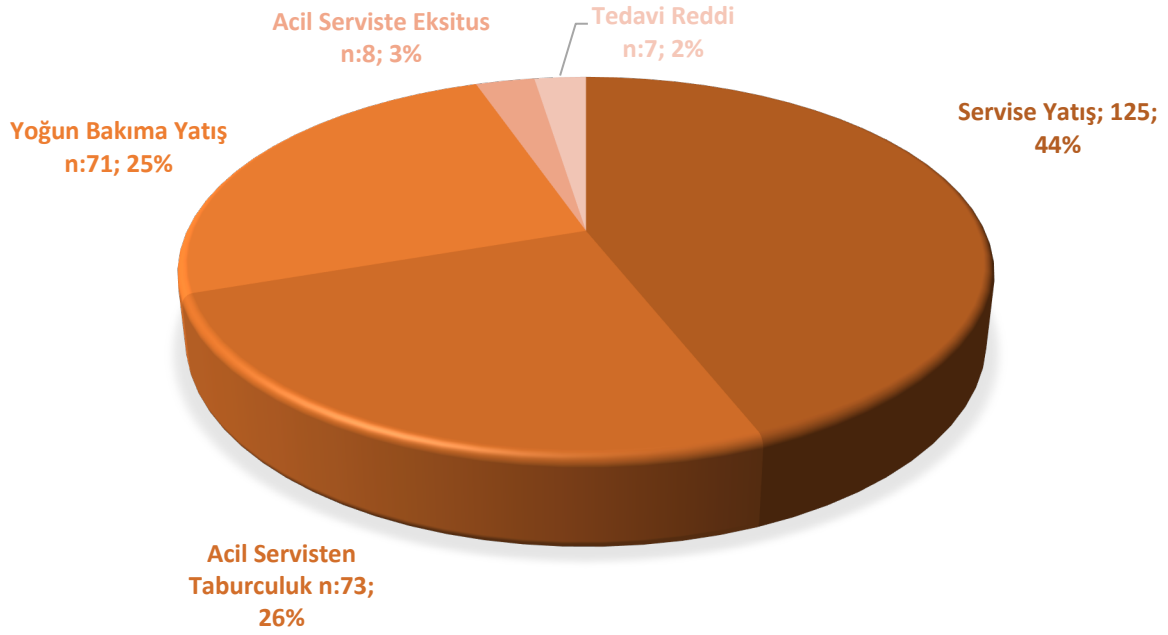
Tablo 4.4. Antiviral Tedaviye Göre Ortalama Prokalsitonin Değeri

	Antiviral Tedavi Alan Hastaların Ortalaması	Antiviral Tedavi Almayan Hastaların Ortalaması	p
Prokalsitonin	$0,57 \pm 1,56 \text{ ng/ml}$	$1,14 \pm 3,70 \text{ ng/ml}$	0,51

4.8. Hastaların Sonlanımları

Hastaların %44'ünün (n=125) servise yattığı; %25,7'sinin (n=73) acil servisten taburcu olduğu; %25'inin (n=71) yoğun bakıma yattığı, %2,8'inin (n=8) acil servisteyken eksitus olduğu %2,5'inin (n=7) ise tedaviyi reddettiği saptandı. (Bkz. Şekil 4.11)

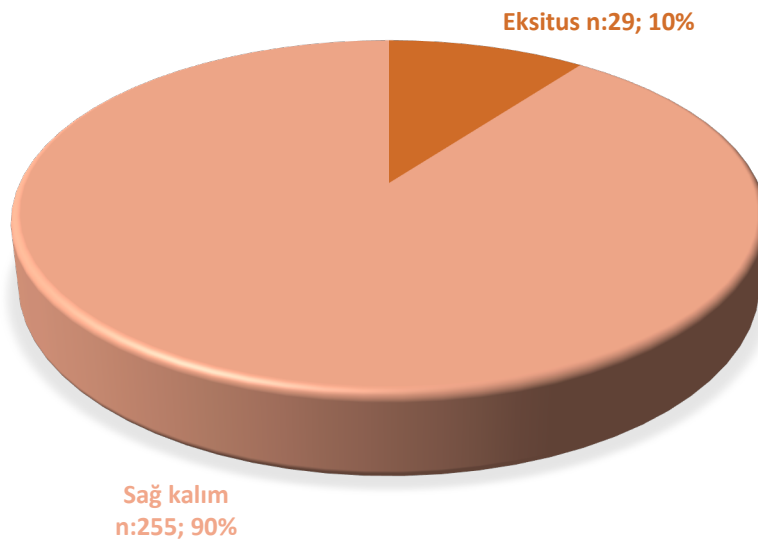
Şekil 4.11. Hastaların Sonlanımları



Hastaların yatış süreleri incelendiğinde ortalama acilde kalış süresinin $2,51 \pm 3,87$ gün, yoğun bakımda yatış süresinin $3,27 \pm 10,01$ gün, serviste yatış süresinin $6,68 \pm 9,71$ gün olduğu belirlendi.

Çalışmaya alınan 284 hastanın %10,2'sinin ($n=29$) hastaneye yatışları sırasında eksitus olduğu saptandı. (Bkz. Şekil 4.12)

Şekil 4.12. Hastane İçi Mortalite



4.9. Prokalsitonin ve Diğer Enfeksiyon Belirteçlerinin Sonlanım Açısından Değerlendirilmesi

Prokalsitonin ve CRP değeri ile hastaların acilde, serviste, yoğun bakımda ve hastanede toplam yatış sürelerinin korelasyonu incelendiğinde, sadece prokalsitonin değeri ile hastanede toplam yatış süresinin istatistiki olarak anlamlı fakat zayıf bir korelasyon gösterdiği saptandı. ($r=0,152$, $p=0,01$) (Bkz. Tablo 4.5 ve Tablo 4.6.)

Tablo 4.5. Prokalsitonin ve Hastanede Kalış Süresi Arasındaki İlişki

	Acil Serviste Kalış Süresi	Servis Yatış Süresi	Yoğun Bakım Yatış Süresi	Toplam Yatış Süresi
Korelasyon Katsayısı	0,115	0,040	0,112	0,152
p	0,054	0,060	0,501	0,010

Tablo 4.6. CRP ve Hastanede Kalış Süresi Arasındaki İlişki

	Acil Serviste Kalış Süresi	Servis Yatış Süresi	Yoğun Bakım Yatış Süresi	Toplam Yatış Süresi
Korelasyon Katsayısı	0,087	0,033	0,007	0,062
p	0,165	0,603	0,917	0,327

Eksitus olan ve olmayan hastaların prokalsitonin değerleri incelendiğinde ortalama prokalsitonin değerinin sırasıyla $1,90\pm 3,31$ ve $0,90\pm 3,32$ ng/ml olduğu ve bu iki popülasyon arasında prokalsitonin değeri açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır. ($p=0,012$)

Eksitus olan ve olmayan hastaların CRP değerleri incelendiğinde ortalama CRP değerinin sırasıyla $13,65\pm 12,33$ mg/dl ve $9,75\pm 15,78$ mg/dl olduğu ve bu iki popülasyon arasında CRP değeri açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür. ($p=0,02$)

Eksitus olan ve olmayan hastaların ESR değerleri incelendiğinde ortalama ESR değerinin sırasıyla $29,56 \pm 23,08$ mm/saat ve $33,55 \pm 24,90$ mm/saat olduğu ve bu iki popülasyon arasında ESR değeri açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. ($p=0,22$)

Eksitus olan ve olmayan hastaların beyaz küre sayıları incelendiğinde ortalama beyaz küre sayıları sırasıyla 10.851 ± 6495 /ml ve 11.946 ± 6319 olduğu ve bu iki popülasyon arasında beyaz küre sayıları açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. ($p=0,15$) (Bkz. Tablo 4.7)

Tablo 4.7. Sağkalıma Göre Enfeksiyon Belirteçlerinin Ortalama Değerleri

	Eksitus Olan Hastaların Ortalaması	Sağkalan Hastaların Ortalaması	p
Prokalsitonin	$1,90 \pm 3,31$ ng/ml	$0,90 \pm 3,32$ ng/ml	0,012
CRP	$13,65 \pm 12,33$ mg/dl	$9,75 \pm 15,78$ mg/dl	0,002
ESR	$29,56 \pm 23,08$ mm/saat	$33,55 \pm 24,90$ mm/saat	0,22
Beyaz Küre	10.851 ± 6495 /ml	11.946 ± 6319	0,15

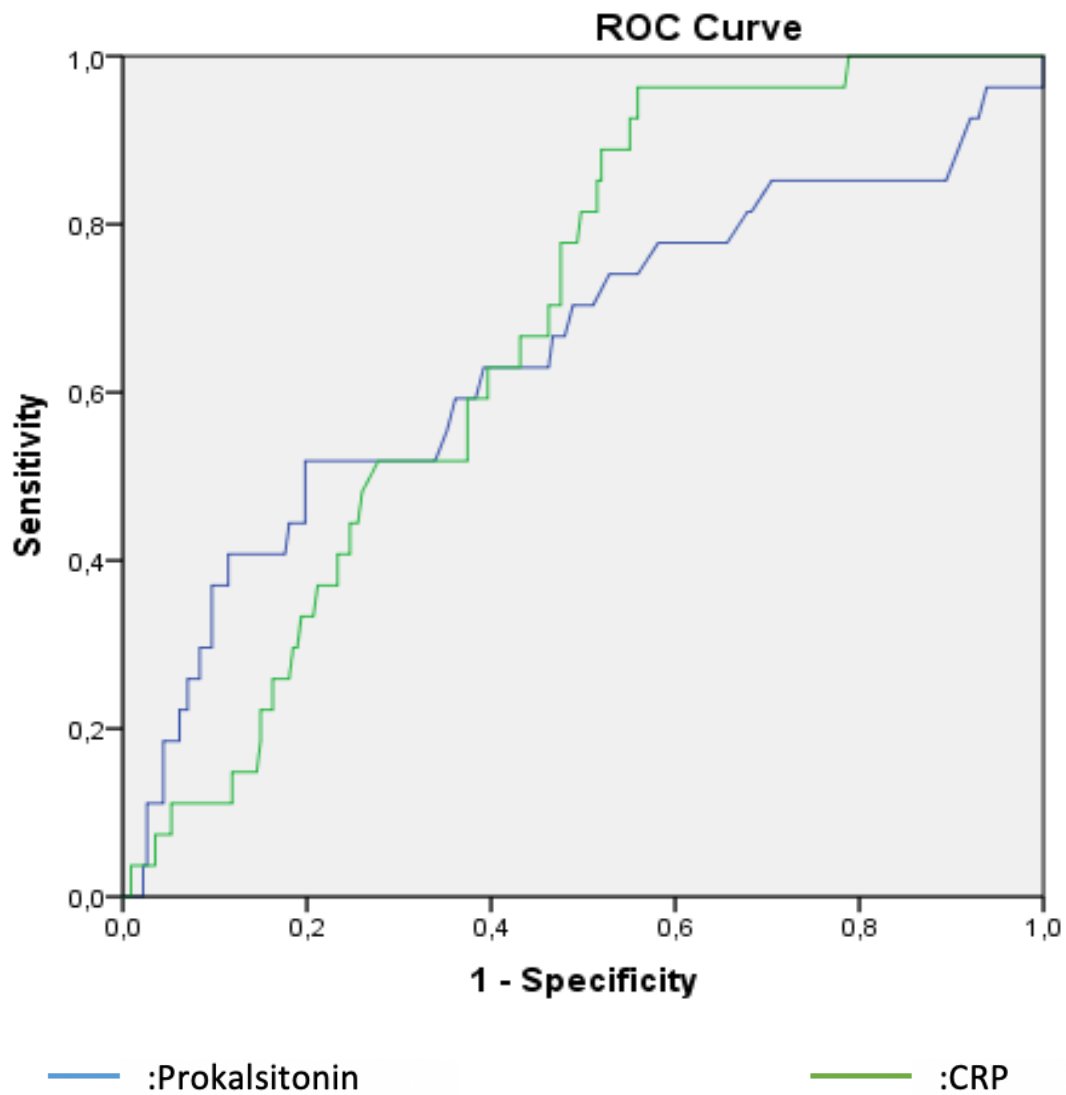
Prokalsitonin ve CRP testlerinin eksitus açısından prognostik değerliliği incelendiğinde; prokalsitonin eşik değeri olarak $0,54$ ng/ml kabul edildiğinde testin sensitivitesinin %52; spesifitesinin ise %80 olduğu saptanmıştır. ($p=0,012$) CRP eşik değeri olarak $4,61$ mg/dl kabul edildiğinde testin sensitivitesi %96,3; spesifitesi %44,1 olarak belirlenmiştir. ($p=0,020$) ROC eğrisinin altında kalan alanın sırasıyla $0,648$ ve $0,678$ olduğu ve bu iki değer arasında istatistiki olarak anlamlı bir üstünlük olmadığı saptanmıştır. ($p=0,56$) (Bkz. Tablo 4.8 ve Şekil 4.13)

Tablo 4.8 Prokalsitonin – Eksitus ve Sağkalım İlişkisi

	EAA *	Eşik Değer	Sensitivite	Spesifite	p
Prokalsitonin	0,648	0,54	%52	%80	0,012
CRP	0,678	4,61	%96,3	%44,1	0,002

EAA: Eğri altında kalan alan

Şekil 4.13 Hastane içi Mortalite ve Prokalsitonin İlişkisi



5. TARTIŞMA

KOAH alevlenmesi nedeniyle acil servise başvuran hastaların antibiyotik gereksinimlerinin değerlendirilmesinde son dönemde prokalsitonin kullanımının yararlılığı üzerine çalışmalar yapılmıştır. GOLD kılavuzunda, KOAH alevlenme hastalarının yönetiminde antibiyotik başlama kararını öngörecek biyomarkerlar değerlendirildiğinde, CRP'nin hem bakteriyel hem viral enfeksiyonlarda yükseldiği için antibiyotik kararda belirteç olarak kullanımı önerilmemiştir. Ancak prokalsitonin hakkında yapılan çalışmalar ele alınmıştır ve kanıt düzeyleri düşük bulunarak prokalsitonin maliyetine vurgu yapılmıştır. Güncel literatürde bazı çalışmalar prokalsitonine dayalı hasta yönetiminin antibiyotik kullanımını azalttığı ve olumsuz sonlanımı etkilemediği saptamışken;[134-137] bazı çalışmalar da mortalitenin arttığına yönelik sonuçlar elde etmiştir.[138]

Çalışmamıza Hacettepe Üniversitesi Acil Servisine Kasım 2015 – Kasım 2018 arasında nefes darlığı şikayetiyle başvuran ve KOAH tanısı olan 284 hasta dahil edildi. Bu hastaların %43'ü kadın, %57'si erkek olarak saptandı. Bafadhel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada[148] ise KOAH alevlenmeyle başvuran 161 hastanın %48'i erkek, %52'si kadın olarak bildirilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 73 olarak saptandı. Bafadhel ve arkadaşlarının çalışmasında ise ortalama yaş 69 olarak bildirilmiştir. Saptadığımız bulgular literatürle benzerlik göstermektedir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık komorbidite %59,2 ile hipertansiyon olarak bulunmuştur. Stolz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada[149] ise hipertansiyon oranı %24 olarak saptanmıştır. Diabetes mellitus çalışmaya alınan hastaların %33,1'inde; konjestif kalp yetmezliği %22,9'unda; koroner arter hastalığı %22,9'unda ve malignite %25'inde görülmüştür. Stolz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise malignite %15,9 hastada; kardiyopati %43,8 hastada; malignite ise %12,5 hastada görülmüştür. Bulgular arasındaki bu farklılığın, çalışmaların yapıldığı merkezlerin hizmet verdiği hasta profillerinin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

CRP inflamasyon kaynaklı sitokinlere (özellikle interlökin-6) yanıt olarak karaciğerde sentezlenir.[150, 151] CRP seviyeleri inflamasyon şiddetliyle ve karaciğerin sentez hızıyla koreledir.[152, 153] Bu nedenle CRP, lökositöz ve ateş gibi faktörlerden daha üstün bir belirteçtir. Salgılanması 4-6 saatte başlar ve 36-50 saatte tepe noktaya ulaşır. Bu nedenle tanı ve tedavi başarısını öngörmeye gecikmeye neden olabileceği gibi, enfeksiyon dışı inflamatuvar süreçlerde de yükseldiği için özgüllüğü düşüktür.[152, 154] Mendez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada toplum kökenli pnömonilerde komplikasyon riskinin düşük olacağını öngörmeye

CRP'nin anlamlı bir belirteç olduğu gösterilmiştir.[155] 570 hastayı içeren geniş kapsamlı bir çalışmada da CRP<10mg/dl olan pnömoni hastalarında 30 günlük mortalite, mekanik ventilasyon, inotrop destek ihtiyacı ve komplikasyon riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir.[156] Ayrıca tekli CRP ölçümlerinin hastane kaynaklı pnömoni tanısında başarısız olduğu, ancak CRP düzeyi takibinin antibiyoterapiye yanıtı göstermede ve ventilatör ilişkili pnömoninin erken tanısında kullanılabileceği saptanmıştır.[150, 157] Ek olarak CRP karaciğerde üretildiğinden siroz, hipoproteinemi, immunsuprese ve özellikle oral steroid alan hastalarda ciddi bakteriyel enfeksiyon varlığında bile CRP'nin yükselmeyebileceği bilinmektedir.[158, 159] Çalışmamıza alınan hastaların beyaz küre sayısı ve prokalsitonin düzeyine ek olarak CRP seviyeleri de incelenmiştir. Ortalama beyaz küre sayısı 11800/ml; CRP düzeyi 10,16ml/dl; prokalsitonin düzeyi ise 1,01ng/ml olarak saptanmıştır. Çalışmamıza alınan hastalardan pnömoni tanısı alan ve almayanların CRP düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (p=0,138) CRP ile hastaların acil serviste ve hastanede toplam kalış süresi arasında korelasyon bulunmamıştır. (p=0,165 ve p=0,327) Farah ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada[160] hastaneye yatırılan hastalara 1., 2., ve 5. günlerinde CRP düzeyi bakılmış ve 2. gün CRP düzeyinin yatış süresi ile korele olduğu bulunmuştur. (r=0,44 p<0,001) Çalışmamıza alınan hastaların %36,6'sında CRP takibinin yapılmadığı, yapılan hastalarda ise ikinci CRP düzeyinin de acil ve hastanede yatış süresiyle korele olmadığı görülmüştür. (p=0,066 ve p=0,073) Bafadhel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada[148] ise KOAH alevlenmesi ile başvuran hastalarda ortalama beyaz küre sayısı 10.100/ml; CRP düzeyi 1,6mg/dl; prokalsitonin düzeyi ise 0,05ng/ml olarak saptanmıştır. Laboratuvar değerleri arasındaki bu farklılığı, çalışmamızın üçüncü basamak bir sağlık merkezinde ve eşlik eden hastalıkları daha fazla olan bir popülasyonda yapılmış olması açıklayabilir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri retrospektif olarak incelendiğinde 284 hastanın 192'sinin (%67,6) pnömoni klinik tanısı aldığı görüldü. GOLD kılavuzuna göre solunum yolu enfeksiyonları KOAH alevlenmelerinin %70'inden sorumludur. Sethi ve arkadaşlarının bir derlemesinde de enfeksiyon sebepli alevlenmeler benzer oranda bulunmuş ve tüm alevlenmelerin %50'sinin bakteriyel kaynaklı olduğu belirtilmiştir.[97] Saptadığımız bu bulgu literatürle benzerlik göstermektedir.

Pnömoni için prokalsitoninin tanısal değerliliği incelendiğinde pnömoni tanısı alan ve almayan hastaların prokalsitonin değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (p=0,084) Bafadhel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada[148] ise pnömoni tanısı alan hastalarla pnömoni dışı KOAH alevlenme hastalarının prokalsitonin değerleri

arasında anlamlı farklılık mevcuttur. Bafadhel ve arkadaşlarının çalışmasında pnömoni tanısı alan hastalarda ortalama prokalsitonin değeri 1,27ng/ml bulunurken, pnömoni dışı KOAH alevlenme hastalarında ortalama 0,05ng/ml bulunmuştur. Çalışmamızda ise klinik pnömoni tanısı alan hastaların ortalama prokalsitonin değeri 0,84ng/ml; pnömoni dışı KOAH alevlenme hastalarının ortalama prokalsitonin değeri 1,36ng/ml olarak saptanmıştır. Çalışmamızdan pnömoni dışı enfeksiyonu olan hastaların dışlanamamış olması bu durumu açıklayabilir.

Acil servise pnömoni tanısıyla başvuran hastalardan rutin kan kültürü alınmasının maliyeti yüksektir ve hasta yönetimine etkisi azdır.[161, 162] Müller ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada[161] pnömoni tanısı alan hastaların kan kültürlerinin sadece %7,9'unda pozitiflik saptanmıştır. Benenson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kan kültürlerinin %3,4'ünde üreme saptanmış ve kültür sonucuna göre hiçbir hastanın tedavisinde değişikliğe gidilmediği bildirilmiştir.[162] Kan kültüründe üremeyi öngörebilecek bir belirteç olması durumunda gereksiz tetkilerden ve maliyetten kaçınmak mümkün olacaktır. Çalışmamıza alınan hastaların %75'inden kan kültürü alınmıştır. Bu kültürlerin %6,6'sında üreme saptanmıştır. Saptadığımız bulgular literatürle benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda prokalsitonin değeri ve kan kültürü pozitifliği arasındaki ilişkinin incelenmesi için ROC analizi yapıldığında ve eşik değeri olarak 0,48ng/ml belirlendiğinde prokalsitoninin %71,4 sensitivite ve %73,4 spesifite ile üremeyi öngörebildiği saptanmıştır. (ROC eğrisi altında kalan alan=0,709 p=0,009) Benzer şekilde Müller ve arkadaşları da prokalsitonin için ROC analizi yapıldığında eğri altında kalan alanı 0,82 olarak belirlemişlerdir.[161] Saptadığımız bulgular literatürle uyumludur.

Toplum kökenli pnömoni tedavisinde kılavuzlar birinci basamak antibiyotik tedavisi olarak aminopenisilinleri(amoksisilin) ya da tetrasiklinleri önermekte, bakteriyel direncin düşük olduğu bölgelerde makrolidlerin uygun bir alternatif olduğunu belirtmektedir.[163] Bu ajanlara direnç görülmesi durumundaysa önerilen antibiyotik grubu florokinolonlardır. Toplum kökenli pnömonilerde tek başına aminopenisilinlerin, aminopenisilin ve makrolid kombinasyonunun ve florokinolonların etkinliğini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Postma ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada[164] tek başına aminopenisilinlerin, aminopenisilin/makrolid kombinasyonu ve florokinolonlarla eşit etkinlikte olduğu bildirilmiştir. Nie ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada[165] ise aminopenisilin makrolid kombinasyonu, mortalite riskini azaltma bakımından tek başına aminopenisilinlerden üstün bulunmuştur. Lee ve arkadaşlarının yayınladığı bir sistematik incelemede[166] ise florokinolonların tek başına aminopenisilinlerden üstün olduğunu gösteren çalışmalar olduğu bildirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %89,8'ine antibiyotik başlandığı ve en sık

başlanan antibiyotiklerin sırasıyla %35,9 ile aminopenisilin-makrolid kombinasyonu; %23,2 ile aminopenisilin grubu antibiyotikler ve %16,2 ile florokinolonlar olduğu saptanmıştır. Stolz ve arkadaşlarının[149] yaptığı çalışmada ise en sık %62 ile aminopenisilinlerin, ardından %16 ile florokinolonların verildiği belirtilmiştir. Saptadığımız bulgular literatürle benzerlik göstermektedir. Öte yandan Daubin ve arkadaşlarının Fransa’da yaptığı ve sadece yoğun bakıma yatırılan hastaların dahil edildiği bir çalışmada[138] penisilin grubu antibiyotiklerin %37, sefalosporinlerin %31 ve florokinolonların %5 oranında kullanıldığı belirtilmiştir. Bu çalışma ile diğerleri arasında bulguların farklı olmasının nedeni, bu çalışmaya sadece yoğun bakım hastalarının dahil edilmesi olabilir.

Çalışmaya alınıp yatışları süresince en az bir kere antibiyotik alan hastaların %56,9’unun ilk doz antibiyotiği prokalsitonin testinden önce aldığı ve bu hastaların %80’ininin prokalsitonin düzeyi belirlendikten sonra da aynı antibiyotiğe devam ettiği saptandı. Literatürde prokalsitonin kılavuzluğunda antibiyoterapi öneren çalışmalar incelendiğinde Stolz[149], Daubin[138] ve Schuetz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada[134] prokalsitonin düzeyi 0,1ng/ml’nin altında olan hastalarda antibiyoterapiden kaçınmanın önerildiği görülmektedir. Stolz[149] ve Daubin[138] ve arkadaşları 0,25ng/ml’nin üzerindeki değerlerde antibiyotik tedavisini önerirken Schuetz ve arkadaşları[134] 0,5ng/ml’nin üzerinde şiddetle önermektedir. Bizim çalışmamızda klinisyenin prokalsitonin ölçümü sonrası yaklaşımını test etmek için hastalar prokalsitonin düzeylerine göre üç gruba ayrıldı. Birinci gruba prokalsitonin düzeyi 0,1ng/ml’nin altında olan hastalar; ikinci gruba 0,1-0,5ng/ml arasında olan hastalar; üçüncü gruba ise 0,5ng/ml’nin üzerinde olan hastalar alındı. Birinci gruptaki 65 hastanın sadece birinde antibiyotiğin kesildiği ve grupların sırasıyla %53,8; %50,8 ve %46,8’inde prokalsitonin ölçümü sonrası antibiyotiğin değiştirildiği görüldü. Bu üç grup arasında, prokalsitonin düzeyinin antibiyoterapi kararı üzerinde istatistiki olarak anlamlı etkisinin bulunmadığı saptandı. (p=0,710) Literatürdeki yayınların çalışma protokollerinin prospektif olarak tasarlanması ve klinisyenin değerlendirmesinden önce antibiyoterapi planının belirlenmesi ya da klinisyene bu konuda öneride bulunulması bulgularımızın literatürden farklı olmasını açıklayabilir. Ancak Daubin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada[138] prokalsitonin kılavuzluğunda antibiyoterapi planlamanın 3 aylık mortaliteyi artırdığı bulunmuştur. Daniels ve arkadaşlarının[167] yaptığı bir çalışmada ise antibiyotik tedavisinden en fazla yarar gören grubun prokalsitonin düzeyleri 0,1ng/ml’nin altında olan hastalar olduğu bildirilmiştir. Kendi çalışmamız içerisindeki bulgular incelendiğinde de prokalsitonin düzeyinin pnömoni tanısı alan ve almayan hastalar arasında istatistiki olarak anlamlı şekilde farklı saptanmadığı göz önünde bulundurulursa antibiyoterapi

başlama ve kesme kararının bu düzeyden etkilenmeyeceği düşünülebilir. Güncel kılavuzlar prokalsitonine göre antibiyoterapi kararı verilmesinin etkinliğini vurgulasa da[4] bizim çalışmamız prokalsitonin düzeyinin; klinisyenin antibiyotik başlama, devam etme ve değiştirme kararını etkilemediğini; klinisyenlerin hastanın klinik durumuna göre karar verdiğini düşündürmüştür.

Çalışmaya alınan hastaların %23,6'sına antiviral tedavi başlandığı saptandı. Mohan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada[98] KOAH alevlenme vakalarının %34,1'inde viral enfeksiyonun mevcut olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve reverse transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu(RT-PCR) gibi pahalı ve acil serviste kullanımı kısıtlı yöntemler kullanılmıştır. Acil serviste viral enfeksiyon tanısı koymada yardımcı olabilecek; pratik, hızlı ve maliyet-etkin metotların geliştirilmesi durumunda antiviral kullanımının artması olasıdır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların acil serviste kalış süreleri $2,51 \pm 3,87$ gün; yoğun bakımda yatış süresinin $3,27 \pm 10,01$ gün; serviste yatış süresinin $6,68 \pm 9,71$ gün olduğu saptandı. Ruparel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise KOAH alevlenmeyle başvuran hastaların hastanede kalış süreleri $8,7 \pm 8,3$ gün olarak bulunmuştur.[168] Bu çalışmada hastaların yatış süreleri arasındaki varyasyonun fazla olduğu ve ileri evre KOAH hastalarında ya da non-invazif mekanik ventilasyon (NIMV) gerektirecek şiddette alevlenme ile başvuran hastaların daha uzun süre hastanede yattığı bildirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hasta popülasyonu göz önüne alındığında bulduğumuz sonuçlar literatürle benzerlik göstermektedir.

Çalışmamıza alınan hastalarda prokalsitonin ile hastanede kalış süresi arasında ihmal edilebilir bir korelasyon saptanmıştır. ($r=0,152$; $p=0,01$) Sepsis tanısı ile hastaneye yatırılan hastaların incelendiği bir çalışmada Yunus ve arkadaşları da prokalsitonin ile yatış süresi arasında benzer bir korelasyon bulmuşlardır.($r=0,1721$)[169]

Çalışmaya alınan hastaların %10,2'sinin yatışları sırasında eksitus olduğu belirlenmiştir. Hartl ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada[170] KOAH alevlenme ile hastaneye yatırılan hastaların yatış ve taburculuğu takiben 90 gün içerisindeki mortalite oranı %10,8 olarak bulunmuş, bu hastaların %45,7'sinin yatışları sırasında eksitus olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada hastane içi mortalite için; hasta yaşı, respiratuar asidoz varlığı ve Charlson Komorbidite İndeksi skoru ve mekanik ventilasyon ihtiyacı istatistiki olarak anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır. Çalışmamıza alınan hastaların hastane içi mortalite oranı literatürde saptanandan yüksektir, Menendez ve arkadaşları CRP düzeyi 10mg/dl'nin üzerinde

saptanan hastalarda mortalite oranının arttığını belirtmiştir.[155] Bu bağlamda hastalarımızın mortalitelerinin yüksek olması; ortalama CRP düzeyinin 10,16mg/dl olmasına ve eşlik eden hastalıklarının literatürdeki çalışmalardan fazla olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda eksitus olan ve olmayan hastaların prokalsitonin düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.(0,31ng/ml ve 0,17ng/ml; p=0,012) Prokalsitoninin eksitus açısından prognostik değeri için ROC analizi yapıldığında eşik değer olarak 0,54ng/ml kabul edildiğinde testin sensitivitesinin %52, spesifitesinin ise %80 olduğu belirlenmiştir. ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,648 olarak saptanmıştır. Kutz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da eksitus açısından prokalsitonin benzer prognostik değeri saptanmış ve ROC analizinde eğri altında kalan alanın 0,67 olduğu bildirilmiştir.[171] Saptadığımız bu bulgular literatürle benzerlik göstermektedir.

6. SONUÇ

1. Çalışmamıza dahil edilen 284 hastaların ortalama yaşı $73,61 \pm 10,829$ 'dur ve hastaların çoğunluğu erkektir.
2. Çalışmamıza alınan hastalarda en sık görülen komorbid hastalık hipertansiyondu. (%59,2) Hipertansiyondan sonra en sık görülen hastalıklar sırasıyla diabetes mellitus (%59,2); konjestif kalp yetmezliği(%22,9) ve koroner arter hastalığıydı(%22,9).
3. Pnömoni tanısı alan ve almayan hastaların ortalama prokalsitonin değerleri sırasıyla $0,835 \pm 3,11$ ng/ml ve $1,36 \pm 9,2$ ng/ml olarak bulundu ve bu iki değer arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ($p=0,084$)
4. Prokalsitonin değerinin kan kültüründe üremeyi $0,48$ ng/ml eşik değerinde %71,4 sensitivite ve %73,4 spesifite ile öngörebildiği gösterildi. (Eğri altında kalan alan: $0,709$ $p=0,009$)
5. KOAH hastalarının %89,8'ine ($n=255$) antibiyoterapi başlandığı ve en çok başlanan antibiyotiklerin sırasıyla %35,9 ile penisilin/makrolid kombinasyonu ($n=102$); %23,2 ile penisilin grubu antibiyotikler ($n=66$) ve %16,2 ile florokinolon grubu antibiyotikler ($n=46$) olduğu bulundu.
6. Hastaların %56,9'una ($n=145$) antibiyotik ilk dozunun prokalsitonin testinden önce verildiği saptandı.
7. Prokalsitonin düzeyinin antibiyoterapi kararı üzerinde istatistiki olarak anlamlı etkisinin bulunmadığı saptandı. ($p=0,710$)
8. Prokalsitonin düzeyi ile hastanede toplam yatış süresi arasında zayıf bir korelasyon bulundu. ($r=0,152$ $p=0,010$)
9. Prokalsitoninin hastane içi mortalite için prognostik değeri incelendiğinde $0,54$ ng/ml eşik değerinde mortaliteyi %52 sensitivite ve %80 spesifite ile öngörebildiği belirlendi.(Eğri altında kalan alan: $0,648$ $p=0,012$)

7. KAYNAKLAR

1. Centers for Disease, C. and Prevention, *Chronic obstructive pulmonary disease among adults--United States, 2011*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2012. **61**(46): p. 938-43.
2. Collaborators, G.B.D.C.R.D., *Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*. Lancet Respir Med, 2017. **5**(9): p. 691-706.
3. Han, M.K., et al., *Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. **182**(5): p. 598-604.
4. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2019 Report*. www.goldcopd.org.
5. Allinson, J.P., et al., *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): p. 662-72.
6. Kesimer, M., et al., *Airway Mucin Concentration as a Marker of Chronic Bronchitis*. N Engl J Med, 2017. **377**(10): p. 911-922.
7. Pierce, J.A., J.B. Hocott, and R.V. Ebert, *The collagen and elastin content of the lung in emphysema*. Ann Intern Med, 1961. **55**: p. 210-22.
8. Vlahovic, G., et al., *Cellular and connective tissue changes in alveolar septal walls in emphysema*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(6): p. 2086-92.
9. McDonough, J.E., et al., *Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med, 2011. **365**(17): p. 1567-75.
10. Regan, E.A., et al., *Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry*. JAMA Intern Med, 2015. **175**(9): p. 1539-49.
11. Woodruff, P.G., et al., *Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function*. N Engl J Med, 2016. **374**(19): p. 1811-21.
12. *Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update)*. www.ginasthma.org.
13. Rosenbloom, J., et al., *Biochemical/immunologic markers of emphysema*. Ann N Y Acad Sci, 1991. **624 Suppl**: p. 7-12.
14. Petty, T.L., G.W. Silvers, and R.E. Stanford, *Mild emphysema is associated with reduced elastic recoil and increased lung size but not with air-flow limitation*. Am Rev Respir Dis, 1987. **136**(4): p. 867-71.
15. Jeffery, P.K., *Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. Giles F. Filley Lecture*. Chest, 2000. **117**(5 Suppl 1): p. 251S-60S.
16. Postma, D.S. and K.F. Rabe, *The Asthma-COPD Overlap Syndrome*. N Engl J Med, 2015. **373**(13): p. 1241-9.
17. Leung, J.M. and D.D. Sin, *Asthma-COPD overlap syndrome: pathogenesis, clinical features, and therapeutic targets*. BMJ, 2017. **358**: p. j3772.
18. Adeloye, D., et al., *Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis*. J Glob Health, 2015. **5**(2): p. 020415.
19. Lamprecht, B., et al., *COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study*. Chest, 2011. **139**(4): p. 752-763.
20. Stoller, J.K. and L.S. Aboussouan, *α 1-antitrypsin deficiency*. The Lancet, 2005. **365**(9478): p. 2225-2236.
21. Landis, S.H., et al., *Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012–2013*. International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2014. **9**: p. 597.

22. Foreman, M.G., et al., *Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2011. **184**(4): p. 414-420.
23. Varela, M.L., et al., *Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study*. European Respiratory Journal, 2010. **36**(5): p. 1034-1041.
24. SILVERMAN, E.K., et al., *Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2000. **162**(6): p. 2152-2158.
25. Martinez, F.J., et al., *Sex differences in severe pulmonary emphysema*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2007. **176**(3): p. 243-252.
26. Tam, A., et al., *Sex differences in airway remodeling in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2016. **193**(8): p. 825-834.
27. Aoshiba, K. and A. Nagai, *Differences in airway remodeling between asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. Clin Rev Allergy Immunol, 2004. **27**(1): p. 35-43.
28. Baraldo, S., et al., *Neutrophilic infiltration within the airway smooth muscle in patients with COPD*. Thorax, 2004. **59**(4): p. 308-12.
29. Sutherland, E.R. and R.J. Martin, *Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: comparisons with asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2003. **112**(5): p. 819-27; quiz 828.
30. Turato, G., et al., *Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease: relationship with lung function and radiologic emphysema*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(1): p. 105-10.
31. Cosio, M.G., M. Saetta, and A. Agusti, *Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med, 2009. **360**(23): p. 2445-54.
32. Hogg, J.C., *Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease*. Lancet, 2004. **364**(9435): p. 709-21.
33. Hogg, J.C., et al., *The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med, 2004. **350**(26): p. 2645-53.
34. Harkness, L.M., et al., *Pulmonary vascular changes in asthma and COPD*. Pulm Pharmacol Ther, 2014. **29**(2): p. 144-55.
35. Estepar, R.S., et al., *Computed tomographic measures of pulmonary vascular morphology in smokers and their clinical implications*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **188**(2): p. 231-9.
36. Qaseem, A., et al., *Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society*. Ann Intern Med, 2011. **155**(3): p. 179-91.
37. Guirguis-Blake, J.M., et al., *Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force*. JAMA, 2016. **315**(13): p. 1378-93.
38. Mannino, D.M., et al., *Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. Arch Intern Med, 2000. **160**(11): p. 1683-9.
39. Kessler, R., et al., *Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study*. Eur Respir J, 2011. **37**(2): p. 264-72.

40. Oh, Y.M., et al., *Characteristics of stable chronic obstructive pulmonary disease patients in the pulmonology clinics of seven Asian cities*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2013. **8**: p. 31-9.
41. Tan, W.C., et al., *Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study*. Thorax, 2015. **70**(9): p. 822-9.
42. Kuempel, E.D., et al., *Contributions of dust exposure and cigarette smoking to emphysema severity in coal miners in the United States*. Am J Respir Crit Care Med, 2009. **180**(3): p. 257-64.
43. Rennard, S.I. and J. Vestbo, *COPD: the dangerous underestimate of 15%*. Lancet, 2006. **367**(9518): p. 1216-9.
44. Mannino, D.M., et al., *Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study*. Thorax, 2003. **58**(5): p. 388-93.
45. Badgett, R.G., et al., *Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone?* Am J Med, 1993. **94**(2): p. 188-96.
46. Lemyze, M. and F. Bart, *Hoover sign*. CMAJ, 2011. **183**(2): p. E133.
47. Sarkar, M., D. Mahesh, and I. Madabhavi, *Digital clubbing*. Lung India: official organ of Indian Chest Society, 2012. **29**(4): p. 354.
48. Sundh, J., et al., *The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD*. Primary Care Respiratory Journal, 2012. **21**(3): p. 295.
49. Nishimura, K., et al., *Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD*. Chest, 2002. **121**(5): p. 1434-1440.
50. Jones, P., et al., *Development and first validation of the COPD Assessment Test*. European Respiratory Journal, 2009. **34**(3): p. 648-654.
51. Celli, B.R., et al., *The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease*. New England Journal of Medicine, 2004. **350**(10): p. 1005-1012.
52. Celli, B.R., *Change in the BODE index reflects disease modification in COPD: lessons from lung volume reduction surgery*. Chest, 2006. **129**(4): p. 835-6.
53. Puhan, M.A., et al., *Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD*. Eur Respir J, 2008. **32**(3): p. 637-43.
54. Cote, C.G., et al., *The modified BODE index: validation with mortality in COPD*. Eur Respir J, 2008. **32**(5): p. 1269-74.
55. van Eerd, E.A., et al., *Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2016(8): p. CD010744.
56. Warnier, M.J., et al., *Smoking cessation strategies in patients with COPD*. Eur Respir J, 2013. **41**(3): p. 727-34.
57. O'donnell, D., et al., *Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD*. European Respiratory Journal, 2004. **23**(6): p. 832-840.
58. O'Donnell, D.E., et al., *Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD*. Chest, 2006. **130**(3): p. 647-656.
59. Melani, A.S., *Long-acting muscarinic antagonists*. Expert review of clinical pharmacology, 2015. **8**(4): p. 479-501.
60. Barnes, P., *Bronchodilators: basic pharmacology*, in *Chronic obstructive pulmonary disease*. 1995, Springer. p. 391-417.
61. Manson, S.C., et al., *The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use*. Respiratory medicine, 2009. **103**(7): p. 975-994.

62. Walters, J.A., et al., *Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(9).
63. Calverley, P.M., et al., *Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials*. The Lancet, 2009. **374**(9691): p. 685-694.
64. Fabbri, L.M., et al., *Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials*. The Lancet, 2009. **374**(9691): p. 695-703.
65. Martinez, F.J., et al., *Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial*. The Lancet, 2015. **385**(9971): p. 857-866.
66. Rabe, K.F., et al., *Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation*. European Respiratory Journal, 2017. **50**(1): p. 1700158.
67. Han, M.K., et al., *Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2014. **189**(12): p. 1503-1508.
68. Chong, J., B. Leung, and P. Poole, *Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017(9).
69. Norman, P.S., *Antibiotics in chronic bronchitis and bronchiectasis*. Journal of chronic diseases, 1962. **15**(7): p. 719-727.
70. Francis, R. and C. Spicer, *Chemotherapy in chronic bronchitis: Influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost: A report to the research committee of the British Tuberculosis Association by Their Chronic Bronchitis Subcommittee*. The British Medical Journal, 1960. **1**(5169): p. 297-303.
71. Johnston, R., et al., *Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis*. Br Med J, 1969. **4**(5678): p. 265-269.
72. Herath, S.C. and P. Poole, *Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013(11).
73. Ni, W., et al., *Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis*. PloS one, 2015. **10**(3): p. e0121257.
74. Seemungal, T.A., et al., *Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2008. **178**(11): p. 1139-1147.
75. Uzun, S., et al., *Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. The Lancet Respiratory Medicine, 2014. **2**(5): p. 361-368.
76. Albert, R.K., et al., *Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD*. New England Journal of Medicine, 2011. **365**(8): p. 689-698.
77. Sethi, S., et al., *Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial*. Respiratory research, 2010. **11**(1): p. 10.
78. *Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial*. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Ann Intern Med, 1980. **93**(3): p. 391-8.
79. Elliott, M. and S. Nava, *Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: "Don't think twice, it's alright!"*. 2012, American Thoracic Society.

80. Chandra, D., et al., *Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998–2008*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2012. **185**(2): p. 152-159.
81. Lindenauer, P.K., et al., *Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. JAMA internal medicine, 2014. **174**(12): p. 1982-1993.
82. Fessler, H.E. and S. Permutt, *Lung volume reduction surgery and airflow limitation*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1998. **157**(3): p. 715-722.
83. Washko, G.R., et al., *The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2008. **177**(2): p. 164-169.
84. Marchetti, N. and G.J. Criner. *Surgical approaches to treating emphysema: lung volume reduction surgery, bullectomy, and lung transplantation*. in *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2015. Thieme Medical Publishers.
85. Stehlik, J., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report—2012*. The Journal of heart and lung transplantation, 2012. **31**(10): p. 1052-1064.
86. Stavem, K., et al., *Lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a national cohort is without obvious survival benefit*. The Journal of heart and lung transplantation, 2006. **25**(1): p. 75-84.
87. Theodore, J. and N. Lewiston, *Lung transplantation comes of age*. 1990, Mass Medical Soc.
88. Miravitlles, M., et al., *Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis*. The EOLO Study Group. Respiration, 2000. **67**(5): p. 495-501.
89. Rascon-Aguilar, I.E., et al., *Role of gastroesophageal reflux symptoms in exacerbations of COPD*. Chest, 2006. **130**(4): p. 1096-101.
90. Niewoehner, D.E., et al., *Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD*. Chest, 2007. **131**(1): p. 20-8.
91. Burgel, P.R., et al., *Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects*. Chest, 2009. **135**(4): p. 975-982.
92. Vedel-Krogh, S., et al., *Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study*. Am J Respir Crit Care Med, 2016. **193**(9): p. 965-74.
93. Hurst, J.R., et al., *Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med, 2010. **363**(12): p. 1128-38.
94. Terada, K., et al., *Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation*. Thorax, 2008. **63**(11): p. 951-5.
95. Kim, J., et al., *Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study*. BMC Pulm Med, 2013. **13**: p. 51.
96. Baumeler, L., et al., *Therapy with proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease does not reduce the risk for severe exacerbations in COPD*. Respirology, 2016. **21**(5): p. 883-90.
97. Sethi, S. and T.F. Murphy, *Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med, 2008. **359**(22): p. 2355-65.
98. Mohan, A., et al., *Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: a systematic review*. Respirology, 2010. **15**(3): p. 536-42.

99. Barnes, P.J., *Chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med, 2000. **343**(4): p. 269-80.
100. Gan, W.Q., et al., *Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **187**(7): p. 721-7.
101. Rizkallah, J., S.F.P. Man, and D.D. Sin, *Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis*. Chest, 2009. **135**(3): p. 786-793.
102. Seemungal, T.A., et al., *Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2000. **161**(5): p. 1608-1613.
103. Halpin, D.M., et al., *Single-inhaler triple therapy in symptomatic COPD patients: FULFIL subgroup analyses*. ERJ open research, 2018. **4**(2): p. 00119-2017.
104. Donaldson, G.C., et al., *Impact of prolonged exacerbation recovery in chronic obstructive pulmonary disease*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2015. **192**(8): p. 943-950.
105. Han, M.K., et al., *Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes*. Radiology, 2011. **261**(1): p. 274-282.
106. Kim, V., et al., *The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study*. Chest, 2011. **140**(3): p. 626-633.
107. Hoogendoorn, M., et al., *Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach*. European respiratory journal, 2011. **37**(3): p. 508-515.
108. Piquet, J., et al., *High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD*. European Respiratory Journal, 2013. **42**(4): p. 946-955.
109. Singanayagam, A., S. Schembri, and J.D. Chalmers, *Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis*. Annals of the American Thoracic Society, 2013. **10**(2): p. 81-89.
110. Guo, Y., et al., *Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis*. Medicine, 2016. **95**(28).
111. Celli, B.R., et al., *Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper*. European Respiratory Journal, 2004. **23**(6): p. 932-946.
112. Barr, R.G., B.H. Rowe, and C.A. Camargo, *Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials*. Bmj, 2003. **327**(7416): p. 643.
113. Duffy, N., et al., *Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial*. Thorax, 2005. **60**(9): p. 713-717.
114. Davies, L., R. Angus, and P. Calverley, *Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial*. The Lancet, 1999. **354**(9177): p. 456-460.
115. Maltais, F., et al., *Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2002. **165**(5): p. 698-703.
116. Niewoehner, D.E., et al., *Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. New England Journal of Medicine, 1999. **340**(25): p. 1941-1947.

117. Thompson, W.H., et al., *Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1996. **154**(2): p. 407-412.
118. Alía, I., et al., *Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support*. Archives of internal medicine, 2011. **171**(21): p. 1939-1946.
119. Aaron, S.D., et al., *Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease*. New England Journal of Medicine, 2003. **348**(26): p. 2618-2625.
120. Leuppi, J.D., et al., *Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial*. Jama, 2013. **309**(21): p. 2223-2231.
121. de Jong, Y.P., et al., *Oral or IV Prednisolone in the Treatment of COPD Exacerbations*. Chest, 2007. **132**(6): p. 1741-1747.
122. Gunen, H., et al., *The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD*. European Respiratory Journal, 2007. **29**(4): p. 660-667.
123. Ställberg, B., et al., *Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study*. Respiratory research, 2009. **10**(1): p. 11.
124. Stolz, D., et al., *Intensified Therapy with Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β 2-Agonists at the Onset of Upper Respiratory Tract Infection to Prevent Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2018. **197**(9): p. 1136-1146.
125. Vollenweider, D.J., et al., *Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012(12).
126. Miravittles, M., et al., *Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis*. European Respiratory Journal, 2012. **39**(6): p. 1354-1360.
127. Stockley, R.A., et al., *Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD*. Chest, 2000. **117**(6): p. 1638-1645.
128. Ram, F.S., et al., *Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006(2).
129. Quon, B.S., W.Q. Gan, and D.D. Sin, *Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis*. Chest, 2008. **133**(3): p. 756-766.
130. Wilson, R., et al., *Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results*. European Respiratory Journal, 2012. **40**(1): p. 17-27.
131. van Velzen, P., et al., *Doxycycline for outpatient-treated acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind placebo-controlled trial*. The Lancet Respiratory Medicine, 2017. **5**(6): p. 492-499.
132. Clark, T.W., et al., *C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD*. European Respiratory Journal, 2015. **45**(1): p. 76-86.
133. Peng, C., et al., *C-reactive protein levels predict bacterial exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. The American journal of the medical sciences, 2013. **345**(3): p. 190-194.

134. Schuetz, P., et al., *Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial*. *Jama*, 2009. **302**(10): p. 1059-1066.
135. Schuetz, P., et al., *Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(10).
136. Wang, J.-X., et al., *Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial*. *International Journal of Infectious Diseases*, 2016. **48**: p. 40-45.
137. Mathioudakis, A.G., et al., *Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis*. *European Respiratory Review*, 2017. **26**(143): p. 160073.
138. Daubin, C., et al., *Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study*. *Intensive care medicine*, 2018. **44**(4): p. 428-437.
139. Masterton, R., C. Burley, and T.S. Group, *Randomized, double-blind study comparing 5-and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis*. *International journal of antimicrobial agents*, 2001. **18**(6): p. 503-512.
140. Jin, M. and A.I. Khan, *Procalcitonin: uses in the clinical laboratory for the diagnosis of sepsis*. *Laboratory Medicine*, 2010. **41**(3): p. 173-177.
141. Hendrickson, W.A. and K.B. Ward, *Atomic models for the polypeptide backbones of myohemerythrin and hemerythrin*. *Biochemical and biophysical research communications*, 1975. **66**(4): p. 1349-1356.
142. Linscheid, P., et al., *In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue*. *Endocrinology*, 2003. **144**(12): p. 5578-5584.
143. Schuetz, P., B. Mueller, and A. Trampuz, *Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci*. *Infection*, 2007. **35**(5): p. 352.
144. van Nieuwkoop, C., et al., *Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study*. *Critical care*, 2010. **14**(6): p. R206.
145. Sakr, Y., et al., *The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature*. *Infection*, 2008. **36**(5): p. 396.
146. Müller, B., et al., *High circulating levels of the IL-1 type II decoy receptor in critically ill patients with sepsis: association of high decoy receptor levels with glucocorticoid administration*. *Journal of leukocyte biology*, 2002. **72**(4): p. 643-649.
147. de Kruif, M.D., et al., *The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia*. *Intensive care medicine*, 2008. **34**(3): p. 518-522.
148. Bafadhel, M., et al., *Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD*. *Chest*, 2011. **139**(6): p. 1410-1418.
149. Stolz, D., et al., *Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy*. *Chest*, 2007. **131**(1): p. 9-19.
150. Salluh, J.I., V.C. Souza-Dantas, and P. Póvoa, *The current status of biomarkers for the diagnosis of nosocomial pneumonias*. *Current opinion in critical care*, 2017. **23**(5): p. 391-397.

151. Prucha, M., G. Bellingan, and R. Zazula, *Sepsis biomarkers*. Clinica chimica acta, 2015. **440**: p. 97-103.
152. Póvoa, P., *C-reactive protein: a valuable marker of sepsis*. Intensive care medicine, 2002. **28**(3): p. 235-243.
153. Gabay, C. and I. Kushner, *Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation*. New England journal of medicine, 1999. **340**(6): p. 448-454.
154. McLean, A.S., B. Tang, and S.J. Huang, *Investigating sepsis with biomarkers*. bmj, 2015. **350**: p. h254.
155. Menéndez, R., et al., *Stability in community-acquired pneumonia: one step forward with markers?* Thorax, 2009. **64**(11): p. 987-992.
156. Chalmers, J.D., A. Singanayagam, and A.T. Hill, *C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia*. The American journal of medicine, 2008. **121**(3): p. 219-225.
157. Lin, Q., et al., *Pentraxin 3 in the assessment of ventilator-associated pneumonia: an early marker of severity*. Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care, 2013. **42**(2): p. 139-145.
158. Pieri, G., B. Agarwal, and A.K. Burroughs, *C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis*. Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology, 2014. **27**(2): p. 113.
159. Samraj, R.S., B. Zingarelli, and H.R. Wong, *Role of biomarkers in sepsis care*. Shock (Augusta, Ga.), 2013. **40**(5): p. 358.
160. Farah, R., R. Khamisy-Farah, and N. Makhoul, *Consecutive Measures of CRP Correlate with Length of Hospital Stay in Patients with Community-Acquired Pneumonia*. The Israel Medical Association journal: IMAJ, 2018. **20**(6): p. 345-348.
161. Müller, F., et al., *Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial*. Chest, 2010. **138**(1): p. 121-129.
162. Benenson, R.S., et al., *Selective use of blood cultures in emergency department pneumonia patients*. The Journal of emergency medicine, 2007. **33**(1): p. 1-8.
163. Woodhead, M., et al., *Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections-Full version*. Clinical microbiology and infection, 2011. **17**: p. E1-E59.
164. Postma, D.F., et al., *Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults*. N Engl J Med, 2015. **372**(14): p. 1312-23.
165. Nie, W., B. Li, and Q. Xiu, *beta-Lactam/macrolide dual therapy versus beta-lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis*. J Antimicrob Chemother, 2014. **69**(6): p. 1441-6.
166. Lee, J.S., et al., *Antibiotic Therapy for Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review*. JAMA, 2016. **315**(6): p. 593-602.
167. Daniels, J.M., et al., *Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD*. Chest, 2010. **138**(5): p. 1108-1115.
168. Ruparel, M., et al., *Understanding variation in length of hospital stay for COPD exacerbation: European COPD audit*. ERJ open research, 2016. **2**(1): p. 00034-2015.
169. Yunus, I., A. Fasih, and Y. Wang, *The use of procalcitonin in the determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics*. PloS one, 2018. **13**(11): p. e0206527.
170. Hartl, S., et al., *Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit*. European Respiratory Journal, 2016. **47**(1): p. 113-121.

171. Kutz, A., B. Mueller, and P. Schuetz, *Prognostic value of procalcitonin in respiratory tract infections across clinical settings*. *Critical Care*, 2015. **19**(1): p. P65.