TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KOAH ALEVLENMESİ İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA OLGUNLAŞMAMIŞ GRANÜLOSİT SAYISININ PROGNOSTİK DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. KÜBRA TAZE ELLİDÖRT

ACİL TIP ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KOAH ALEVLENMESİ İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA OLGUNLAŞMAMIŞ GRANÜLOSİT SAYISININ PROGNOSTİK DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. KÜBRA TAZE ELLİDÖRT

ACİL TIP ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. MURAT PEKDEMİR

07.09.2023, GOKAEK-2023/14.37

2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER ..... **v**

KISALTMA DİZİNİ ..... **vi**

ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **x**

ÇİZİMLER DİZİNİ ..... **xi**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. KRONİK OBSTRUKTİF AKCİĞER HASTALIĞI **3**

2.1.1. Tanım 3

2.1.2. Epidemiyoloji 3

2.1.3. Etiyoloji ve Patofizyoloji 4

2.1.4. Klinik Özellikler 5

2.1.5. KOAH Alevlenmesi 5

2.1.5.1. Tanım 5

2.1.5.2. Etiyoloji 6

2.1.5.3. Ayırıcı Tanı 7

2.1.5.4. Klinik Özellikler, Değerlendirme ve Tedavi 8

2.1.5.5. Biyokimyasal Testler 10

2.1.5.5.1. Tam Kan Sayımı 10

2.1.5.5.2. CRP 11

2.1.5.5.3. Prokalsitonin 11

2.1.5.5.4. Fibrinojen 12

2.1.5.5.5. Diğer belirteçler 12

2.2. OLGUNLAŞMAMIŞ (İMMATÜR) GRANÜLOSİT 13

3. GEREÇ VE YÖNTEM 19

3.1. ARAŞTIRMA DİZAYNI 19

3.2. ARAŞTIRMA DÜZENİ VE POPÜLASYONU 19

3.2.1. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri 19

3.2.2. Araştırmadan Dışlama Kriterleri 19

3.3. ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ 20

3.4. SONLANIM ÖLÇÜTLERİ 21

3.5. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ ANALİZİ 21

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 21

4. BULGULAR 23

5. TARTIŞMA 34

6. KISITLILIKLAR 37

7. SONUÇ VE ÖNERİLER 38

8. ÖZET 39

9. İNGİLİZCE ÖZET 40

10. EK 41

10.1. OLGU RAPOR FORMU 41

10.2. ETİK KURUL ONAM FORMU 44

11. KAYNAKLAR 45

TEŞEKKÜRLER

Asistanlık sürecimde ve özellikle tez yazdığım dönemde tüm sorunlarımda her durumda bana vakit ayırarak her zaman desteğini hissettiğim danışman hocam Sayın Prof. Dr. Murat PEKDEMİR'e

Uzmanlık eğitim sürecinde bilgi ve tecrübeleriyle bana kazandırdıkları her şey için değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Serkan YILMAZ'a, Sayın Prof. Dr. Nurettin Özgür DOĞAN'a, Sayın Prof. Dr. Elif YAKA'ya ve Sayın Doç. Dr. İbrahim Ulaş ÖZTURAN'a,

Asistanlığa hep beraber kalabalık bir başlangıç yaptığımız, 4 yıl boyunca her durumda birbirimize destek olduğumuz ve çok güzel anılar biriktirdiğimiz sevgili eşkıdemlerime,

Tüm hayatımda olduğu gibi asistanlık ve tez sürecimde de sevgisini ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Koray Yunus Ellidört'e,

Sevinçlerimi ve üzüntülerimi benimle birlikte yaşayan anneme, babama ve biricik kardeşime,

Kocaeli Üniversitesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı'nda asistan olarak beraber çalıştığım tüm çalışma arkadaşlarıma ve acil servisin diğer tüm personellerine teşekkürlerimi sunarım.

DR. KÜBRA TAZE ELLİDÖRT

KISALTMA DİZİNİ

AIDS: Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu *(Acquired Immune Deficiency Syndrome)*

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

ALT: Alanin Transaminaz

ARDS: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu *(Acute Respiratuar Distress Syndrome)*

AST: Aspartat Transaminaz

BNP: Beyin Natriüretik Peptit

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BUN: Kan Üre Azotu *(Blood urea nitrogen)*

CCL-18/PARC: Pulmoner Aktivasyon Düzenleyici Kemokin *(CC chemokine pulmonary and activation-regulated chemokine)*

CRP: C-Reaktif Protein

DNI: Delta nötrofil indeks

DOR: Doğruluk

EAA: Eğri Altındaki Alan

EOS: Eozinofil

FEV1: 1. Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Hacmi *(Forced Expiratory Volume In One Second)*

FVC: Zorlu Vital Kapasite *(Forced vital capacity)*

GA: Güven Aralığı

GMCSF: Granülosit Makrofaj Uyarıcı Faktör *(Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor)*

GOLD: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı İçin Küresel Girişim *(Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease)*

HCO_3: Bikarbonat

HCT: Hemotokrit

HGB: Hemoglobin

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü *(Human Immmunodeficiency Virus)*

IFN-γ: İnterferon-gama

IG: Olgunlaşmamış Granülosit

IL: İnterlökin

INR: Uluslararası Normalize Oran *(International Normalized Ratio)*

IQR: Çeyrekler Aralığı (*Inter Quartile Range*)

İ/T: İmmatür granülosit sayısı/total nötrofil sayısı

K: Potasyum

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KT: Kemoterapi

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LYM: Lenfosit

MDS: Miyelodisplastik Sendrom

MPO: Miyeloperoksidaz

Na: Sodyum

NEU: Nötrofil

NICE: Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü *(National Institute of Health and Clinical Exellence)*

NK: Doğal Katil Hücreler *(Natural Killer)*

NLR: Negatif Olabilirlik Oranı *(Negative Likelyhood Ratio)*

NPV: Negatif Öngörme Değeri *(Negative Predictive Value)*

PaO_2: Parsiyel Oksijen

$PaCO_2$: Parsiyel Karbondioksit

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu *(Polymerase Chain Reaction)*

pH: *power of Hidrojen*

PLR: Pozitif Olabilirlik Oranı *(Positive Likelyhood Ratio)*

PLT: Platelet

PPV: Pozitif Öngörme Değeri *(Positive Predictive Value)*

proANP: pro-atrial Natriüretik Peptit

proADM: pro-Adrenomedüllin

PSI: Pnömoni Şiddet İndeksi *(Pneumonia Severity Index)*

RA: Romatoid Artrit

ROC: *Receiver Operating Characteristic*

RR: Rölatif Risk

RSV: Respiratuar Sinsityal Virüs

SD: Standart Sapma

SIRS: Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu *(Systemic Inflammatory Response Syndrome)*

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

SP-D: Sürfaktan Protein-D

SPO2: Oksijen Satürasyonu

STREM-1: Myeloid Hücre-1 Üzerinde İfade Edilen Çözünebilir Reseptör *(soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1)*

TNF-α: Tümör Nekrozis Faktör-alfa

VAS: Vizüel Analog Skala

WBC: Beyaz Kan Hücresi

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. KOAH alevlenmeleri olan hastalardan izole edilen en yaygın bakteriyel ve viral patojenler[14] 6

Çizelge 2. KOAH alevlenmesi tanı ve değerlendirme[1] 8

Çizelge 3. ROME önerisine göre KOAH alevlenmelerinde şiddetin sınıflandırılması[1] 9

Çizelge 4. Hastalara ait demografik ve klinik özellikler 24

Çizelge 5. Hastalara ait laboratuvar ve akciğer görüntüleme bulguları 25

Çizelge 6. Hastaların hastalık şiddeti ve acil servis sonlanımları 26

Çizelge 7. Hastaların kötü sonlanım sonuçları 27

Çizelge 8. Olgunlaşmamış granülosit sayısının prognostik performansı 30

ÇİZİMLER DİZİNİ

Çizim 1. Hasta akış şeması 23

Çizim 2. Reçete edilen antibiyotik gruplarının sayısı 27

Çizim 3. Olgunlaşmamış granülosit sayısının 30 günlük tüm kötü sonlanımlar, mortalite, acil servise tekrar başvuru, servis yatışı ve yoğun bakım ünitesi yatışı için ROC eğrisi 29

Çizim 4. KOAH alevlenme şiddetine göre olgunlaşmamış granülosit sayısı ve CRP düzeyi 31

Çizim 5. Pnömoni şiddetine göre olgunlaşmamış granülosit sayısı ve CRP düzeyi 32

Çizim 6. Acil servis sonlanımına göre olgunlaşmamış granülosit sayısı ve CRP düzeyi 33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), genellikle zararlı partiküllere veya gazlara önemli ölçüde maruz kalmanın neden olduğu, konakçı faktörlerden etkilenen, hava yolu ve/veya alveolar anormalliklerden kaynaklanan, kalıcı solunum semptomları ve hava akışı sınırlaması ile karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir, alevlenmelerle seyreden bir hastalıktır.[1] Bir alevlenme, kişinin semptomlarının, normal günlük değişimlerin ötesinde, olağan stabil durumundan sürekli olarak kötüleşmesidir ve başlangıcı akuttur. Yaygın olarak bildirilen semptomlar, kötüleşen nefes darlığı, öksürük, balgam miktarında artış, balgam pürülansında artış ve balgam renginde değişikliktir.[2] Viral enfeksiyonlar başta olmak üzere enfeksiyonlar, alevlenmelerin çoğundan sorumludur; ancak hava kirliliği, ortam sıcaklığı gibi çevre faktörleri de alevlenmeleri başlatabilir ve/veya şiddetini arttırabilir.[3] KOAH tanısı olan hastalar, alevlenme dönemlerinde acil servislere sıklıkla başvurmaktadır. KOAH alevlenmelerinin tanımı hastanın semptomlarına dayalıdır; bu nedenle acil servislerde hastalar semptomlarına, vital ve fizik muayene bulgularına göre yönetilmektedir.

Anthonisen ve ark. 1987'de tanımladığı kriterlere göre balgam pürülansının arttığı alevlenmelerde ve solunum yetmezliği olan hastalarda antibiyotik kullanımı tavsiye edilmektedir. Ancak balgam pürülansı dışında enfeksiyon nedenli alevlenmeleri nonenfeksiyöz nedenlerden ayırt edecek yöntemlere ihtiyaç söz konusudur. Bu ihtiyaç doğrultusunda KOAH'ta biyobelirteçlerin kullanımına hızla artan bir ilgi vardır. Bu doğrultuda C-reaktif protein (CRP), Prokalsitonin, Albümin, B lenfosit yüzdesi, Eozinofil sayısı, %CD64 ekspresyonu, Copeptin, Glikoz, GMCSF, IFN-γ, IL-10, IL-13, IL-1β, IL-5, IL-6, IL-8, LDH, MPO, Neopterin, Plazma hücresi yüzdesi, sTREM-1, T lenfosit yüzdesi, NK hücreleri, TNF-α gibi çok sayıda biyobelirteç çalışılmıştır.[4] Hasta yönetiminde standandizasyon sağlamak amaçlı çalışılan CRP, prokalsitonin gibi sık kullanılan inflamatuar belirteçler dahil olmak üzere hiçbir laboratuvar testi tanı, prognoz tayini ve tedavi seçimi için tek başına kullanımı yeterli bulunmamıştır.[1,3]

Olgunlaşmamış (immatür) granülositler (IG) yenidoğan dönemi hariç periferik kanda bulunmayan, kemik iliğinde bulunan myelosit, promyelosit ve metamyelositlerin yani granülosit (nötrofil) öncüllerinin ortak adıdır, bant nötrofilleri veya miyeloblastları

içermez.[5,6] IG'ler nötrofillerden daha erken dönemde yükselir; bu da IG sayısını inflamasyonun bir göstergesi haline getirir.[7] Periferik yaymada IG sayımı için 200-400 hücre sayımı gerekmekte olup zor ve zaman alıcı bir işlemdir. Son zamanlarda çıkan otomatik tam kan sayımı makineleri sayesinde IG sayısı ve IG yüzdesi hatasız ve çok hızlı bir şekilde ölçülüp rapor edilmektedir. Rutin hemogram analizi ile otomatik olarak kısa sürede elde edilir, tekrarlanabilir, ek kan, ek zaman-personel gerektirmez.[5] Otomatik IG sayımı yapılamadığı dönemde, cihazlar granülositlerin çekirdeklerinin lobülerliğini analiz ederek delta nötrofil indeks (DNI) değeri vermiştir ve bu değer dolaşımdaki IG oranını yansıtmaktadır. Daha sonra IG'ler otomatik olarak sayılmaya başlanmış ve DNI yerine IG kullanılmaya başlanmıştır. Enfeksiyon ve sistemik inflamasyonun erken bir belirteci olduğunu gösteren bir çalışmada enfeksiyonun öngörücü bir faktörü olarak %DNI'ın duyarlılığı 0,67 (%95GA 0,62–0,71, I2 =%86,0), özgüllüğü 0,94 (%95GA 0,94–0,95, I2 =%92,8) ve EAA değeri 0,89 olarak bulunmuştur.[8] Ancak inflamatuvar yanıtın arttığı dönemler olan ve en sık sorumlu etkenin enfeksiyon olduğu KOAH alevlenmelerinde DNI, IG sayısı ve IG oranının belirlenmesi ve bunun prognozun bir göstergesi olup olmadığıyla ilgili yeterli çalışma yoktur.

Bu araştırmada KOAH alevlenmelerinde ek tetkik almadan rutin tam kan sayımı ile ölçülebilen IG sayısının 30 günlük kötü sonlanımı öngörmede prognostik değerini, KOAH ve pnömoni şiddetiyle uyumunu, acil servis sonlanımıyla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK OBSTRUKTİF AKCİĞER HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), hava yollarında (bronşit, bronşiolit) ve/veya alveollerde (amfizem) kalıcı ve genellikle ilerleyici hava akımı tıkanıklığına neden olan anormalliklere bağlı kronik solunum semptomları (dispne, öksürük, balgam üretimi) ile karakterize, yaygın, önlenebilir ve kısmen tedavi edilebilir, alevlenmelerle seyreden heterojen bir akciğer hastalığıdır. KOAH'ta en belirgin olarak hava yollarında kronik hava akımı kısıtlanması görülmektedir. En önemli sebebi ise küçük hava yolu hastalığı ve parankimal yıkımdır. Kronik inflamasyon sonucu ekspiryum sırasında hava yolu açık kalma yeteneği ve akciğer elastisitesi azalır, mukosiliyer yapı fonksiyonunu kaybeder.[1]

KOAH semptomları olan hastalarda tanıyı netleştirmek için spirometri testi yapılmaktadır. Spirometri, nefes alıp verme sırasında oluşan akım ya da volüm değişikliklerinin zamanının türevi olarak ölçülmesi esasına dayanan yaygın olarak kullanılan fizyolojik bir testtir. Hava akımındaki kısıtlanmayı non-invaziv, kolay ve tekrarlanabilir olarak ölçer. Bronkodilasyon sonrası yapılan spirometride FEV1/FVC < 0,7 olması KOAH tanısını doğrular.[1]

2.1.2. Epidemiyoloji

KOAH, tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Önemli miktarda sağlık hizmeti maliyeti ve sosyal yük oluşturmaktadır.[1] Dünyada üçüncü önde gelen ölüm nedeni olup Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2019 yılında 3,23 milyon ölüme neden olmuştur. 204 ülkede yapılan Küresel Hastalık Yükü Çalışması verilerine göre KOAH yaygınlığı dünyada yaş ilerledikçe artmakta; 75 yaşına kadar erkeklerde, 75 yaş sonrasında kadınlarda daha sık olmakta ve mortalite her yaş grubunda ileri yaşta daha sık görülmektedir. 2004'te %7,6'dan 2014'te %11,4'e kadar değişen küresel bir yaygınlık bildirilmiş olup; kentsel alanlarda ve yüksek gelirli ülkelerde sigara içiminin de artmasıyla görülme sıklığı daha fazla olduğu bildirilmiştir.[9] Türkiye'de 2023 Sağlık Bakanlığı verilerine göre 40 yaş üstünde %15-20 oranında görülmektedir. Türkiye'de solunum

sistemi hastalıkları %14 oranla en sık görülen 3. ölüm nedenidir ve bunların %4'ü KOAH nedeniyle gerçekleşmiştir.[10]

2.1.3. Etiyoloji ve Patofizyoloji

KOAH, gen ve çevre etkileşimi sonucu oluşur. Başlıca çevresel maruziyet tütün kullanımı olmakla birlikte hava kirliliğinden kaynaklanan toksik partikül ve gazların solunması, anormal akciğer gelişimi gibi konakçı faktörler de sürece etki eder.[1] Tütün kullanımı genetik yatkınlığı olan hastalarda en önemli çevresel risk faktörü olsa da açık ateşlerde yakılan odun, kömür, hayvan gübresi gibi evsel hava kirliliği ve organik/inorganik tozlar, kimyasallar, duman gibi mesleki maruziyetler de havayolu ve akciğer parankim hasarı riskini arttırmaktadır. Kanıtlanmış genetik risk faktörü ise serin proteazların dolaşımdaki başlıca inhibitörü olan α-1 antitripsinin kalıtsal eksikliğine yol açan SERPINA1 genindeki mutasyonlardır. Yine matriks metalloproteinaz 12, glutatyon S-transferaz, alfa-nikotinik asetilkolin reseptörü kodlayan genler gibi çok sayıda genetik varyant, çevresel faktörlerle birlikte yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum, hava yolu aşırı duyarlılığı, kronik bronşit, enfeksiyonlar, akciğer büyüme ve gelişmesi KOAH riski ile ilişkilendirilmiştir.[1]

KOAH kronik inflamasyonla karakterizedir ve inflamasyon alevlenmeler sırasında artış gösterir. Nötrofiller, makrofajlar, T ve B lenfositleri gibi inflamatuvar hücreler akciğer homeostazını korumaktadır. KOAH'ta elastaz aktivitesi bozulur ve mukus aşırı üretimi sonucu inflamatuvar hücreler dokulara zarar verir, bu da hava akımı kısıtlamasına neden olur. Enfeksiyonla ilişkili olduğunda da bu hücrelerde belirgin artış meydana gelir. TNF-α, IL1β, IL-6, IL-8 gibi birçok sitokin, kemokin ve aşırı reaktif oksijen türleri bu inflamatuvar döngüyü besler. Kronik inflamasyonun sonucu olarak küçük hava yollarında yeniden şekillenme, daralma, alveolar bağlantının kopması ve akciğer hasarı meydana gelir. Bu hastalarda, artmış CRP ve sitokinler gibi biyobelirteçler sistemik inflamasyonun bir göstergesi olup artmış mortalite ve komorbiditelerle ilişkilendirilmiştir.[11]

2.1.4. Klinik Özellikler

KOAH'lı hastalarda en karakteristik semptom kronik dispnedir. Tipik olarak dispnelerini nefes almak için artan çaba, göğüste ağırlık hissi, hava açlığı veya nefes darlığı olarak tanımlarlar. Sık görülen diğer semptom prodüktif veya nonprodüktif olan kronik öksürüktür. Bunlara eşlik eden balgam, hırıltılı solunum, göğüste sıkışma hissi ve yorgunluk görülebilir. Fizik muayene, KOAH için hava akımı obstrüksiyonunun ilerleyen dönemlerinde nadiren tanıya yardımcıdır.[1] Semptomları olan hastalara tıbbi özgeçmişi değerlendirilerek spirometri ile tanı konulur. Bu hastalar artmış lokal ve sistemik inflamasyonla ilişkili akut solunum semptomlarında kötüleşme olarak tanımlanan alevlenmelerle acil servise başvururlar.

2.1.5. KOAH Alevlenmesi

2.1.5.1. Tanım

KOAH, alevlenme olarak adlandırılan semptomların kötüleştiği, artan morbidite ve sağlık bakım ihtiyacının doğduğu dönemlerle seyreder. KOAH alevlenmelerinde hastanın durumunu ve terapötik müdahalenin başarısını değerlendirmek ve karşılaştırmak için tanımlar geliştirilmiştir.[12] Alevlenmeler için 1980'lerden bu yana çok sayıda semptom temelli (dispne, öksürük, balgam miktarı ve pürülansı) veya olay temelli (antibiyotik veya kortikosteroid ihtiyacı, hastaneye yatış ihtiyacı) tanımlamalar yapılmıştır.[3]

İlk tanımlama, antibiyotik kullanımı açısından bugün de kullanılan, 1987 yılında Anthonisen ve ark.'nın ortaya koydukları ampirik tanım ve sınıflamadır. Anthonisen alevlenmeleri semptomlara göre üç gruba ayırmıştır:

- **Tip 1:** Dispne, balgam miktarı ve pürülansında artış
- **Tip 2:** Bu semptomlardan ikisinin bir arada bulunması
- **Tip 3:** Bu semptomlardan birisinin bulunması ve son 5 gün içinde üst solunum yolu enfeksiyonu, başka nedeni olmayan ateş, hırıltı artışı, öksürük artışı, solunum sayısı veya kalp hızında bazale göre %20 artıştan herhangi birinin eşlik etmesi[3]

Thompson ve ark. 1996'da 'Bazal dispne veya öksürüğün 24 saatten uzun süren ve hastane başvurusu gerektiren subjektif kötüleşmesi; 24 saatten uzun süre inhale edilen β - agonist kullanımında >%25 artış veya balgam miktarı ve/veya pürülansında artış' olarak tanımlamıştır.[13] 2024 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim (Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD) raporunda 14 gün içinde kötüleşen, takipne ve/veya taşikardinin eşlik edebileceği, nefes darlığı ve/veya öksürük ve balgam artışı ile karakterize bir olay olarak tanımlanır. KOAH alevlenmesi tanısı, tedavi açısıdan önemlidir; çünkü hastanın sağlık durumunu, hastaneye yatışını, tekrarlayan yatış oranlarını ve hastalığın ilerlemesini olumsuz etkiler.[1]

2.1.5.2. Etiyoloji

Etyolojiyi belirlemek için alevlenmeler fenotiplendirilmiştir. Bakteriyel, viral, eozinofilik ve pauci inflamatuvar olmak üzere 4 farklı fenotip belirtilmiştir,[14] ancak bunların klinik yansımaları karmaşıktır, bu nedenle etyolojiyi saptamanın gerekliliği tartışmalıdır.[3] Alevlenmelerin çoğundan alt solunum yolunu enfekte eden başta viral olmak üzere enfeksiyonlar sorumludur; ancak hava kirliliği, ortam sıcaklığı gibi çevresel faktörler de alevlenmeleri başlatabilir ve/veya şiddetini arttırabilir.[3,15] KOAH alevlenmeleri sıklıkla solunum yolu enfeksiyonları tarafından tetiklenir.[15] Alevlenmeler enfeksiyonlarla ilişkili olduğunda en sık kış aylarında görülür, bu durumda daha şiddetlidir, daha uzun sürer ve daha fazla hastane yatışı gerektirir.[1] En sık neden olan patojenler **Çizelge 1**'de verilmiştir.

Çizelge 1. KOAH alevlenmeleri olan hastalardan izole edilen en yaygın bakteriyel ve viral patojenler[15]

Bakteri	**Virüs**
Haemophilus influenza	Rhinovirus
Moraxella catarrhalis	Coronavirus
Streptococcus pneumoniae	Influenza, parainfluenza
Pseudomonas aeruginosa	Adenovirus
	Respiratory syncytial virus (RSV)

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemlerinin ortaya çıkmasıyla KOAH alevlenmelerinde virüslerin tespiti %22'den %64'e yükselmiştir.[16] Viral enfeksiyonların eşlik ettiği alevlenmelerin daha sık tekrarladığı görülmüştür.[17] En sık enfeksiyon nedeni rhinovirüstür. Alevlenmeler sırasında yapılan çalışmalarda rhinovirüsler balgamda nazal

aspirattan daha fazla görülmüştür ve bu da daha sık olarak alt solunum yolu enfeksiyonlarının eşlik ettiğini göstermektedir.[18] Kronik akciğer hastalığı olan hastalar için influenza aşılamasının rutinleştirilmesinden bu yana influenzaya bağlı alevlenmeler daha az sıklıkta görülmektedir ancak salgın dönemlerinde hala önemli bir faktördür.[15] RSV, hastaların solunum yollarından sadece alevlenme dönemlerinde değil stabil KOAH dönemlerinde de izole edilmiştir.[19] Alveolar epitel hücrelerde latent adenoviral enfeksiyon tespit edilmiştir.[20] Bu kronik viral enfesiyonların KOAH'ta hastalık şiddetiyle bağlantılı olduğu düşünülmüştür.[15]

Balgam kültürü kullanılan çalışmalarda KOAH alevlenmelerinin %40 ila %60'ında bakteri izole edilmiştir.[16] Bakteriyel enfeksiyonlarda da yine stabil dönem ve alevlenme dönemlerinde aynı organizmalara ait kolonizasyonlar görülmüş ancak alevlenme dönemlerinde bakteriyel yükün daha fazla olduğu gösterilmiştir.[21] Bakteriyel enfeksiyon kaynaklı alevlenmelerin göstergesi olarak balgam pürülansı, belirteç kabul edilmiştir.[1] Pürülan balgam, bronşiyal inflamasyonda görülür ve balgamı sarı-yeşil renklendiren miyeloperoksidaz ve lökosit elastaz miktarıdır.[22] Yapılan çalışmalarda pürülan balgam kültürlerinde bakteri üreme oranı daha yüksektir.[23,24]

KOAH'ta artmış pnömoni riskiyle ilişkili faktörler şunlardır: hava yolu obstrüksiyonu, düşük beden kitle indeksi, ileri yaş, gastroözofageal reflü hastalığının varlığı, artmış kan nötrofil sayısı ve inhale kortikosteroidlerin kullanımı.[25,26] Alevlenme seyrinde semptomatik dönemin uzamasıyla hastalarda kortikosteroid kullanımına da bağlı olarak pnömoni gelişebilir.[27] Pnömoni varlığını radyolojik olarak değerlendiren bir çalışmada KOAH alevlenme tanısı konan hastaların %20'sinde pnömonik infiltrasyon görülmüştür. Bu hastalarda daha yoğun sistemik inflamatuvar yanıt, daha fazla hava yolu nötrofilik inflamasyonu ve FEV1'de daha fazla azalma görülmüştür.[28,29] En sık nedeni enfeksiyon olan KOAH alevlenme semptomları ile başvuran hastalarda eşlik eden pnömoni tanınmalı ve hastalar buna uygun şekilde tedavi edilmelidir.[3]

2.1.5.3. Ayırıcı Tanı

KOAH alevlenmenin başlıca semptomları hastalığa özgül değildir. Bazı hastalarda ayırıcı tanıdaki diğer hastalıkların klinik tabloya etkisi bulunabilir; hastalar bu durum göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir.[3] KOAH'lı hastalar dekompanse kalp yetmezliği, pnömoni, disritmiler, akut miyokard enfarktüsü, pnömotoraks, plevral

efüzyon, pulmoner emboli gibi hastalıklar açısından artmış risk altındadır ve bu durumlar, KOAH alevlenmelerini taklit edebilir veya şiddetlendirebilir. Bu hastalarda alevlenmenin klasik belirtileri olmadan solunum semptomları kötüleşebilir ya da sadece nefes darlığı görülebilir.[1]

2.1.5.4. Klinik Özellikler, Değerlendirme ve Tedavi

Alevlenmeler hava yolu inflamasyonunda artış, mukus üretiminde artış ve gaz hapsi ile ilişkilidir. Bu da ana semptom olan dispnedeki artışa sebep olur.[1] Diğer semptomlar arasında öksürük, hırıltı, balgam pürülansı ve miktarının artması, uykuya meyil, üst solunum yolu hastalığı ile ilişkili semptomlar yer alır.[3]

Hastalarda vital bulgular ek hastalıklarına göre değişmekle beraber, en sık taşikardi, oksijen satürasyonunda düşüklük ve takipne görülür. Fizik muayenede akciğer ve kalp sesleri dinlenmeli, yardımcı solunum kası kullanımı, bilinç durumu, siyanoz, interkostal kaslarda çekilme değerlendirilmelidir. Akciğer dinleme bulgusu olarak en sık solunum seslerinde azalma, ronküs, wheezing duyulur. Hiperkapnik hastalarda uykuya eğilim görülebilir, kritik hastalar hipoventile olabilir.[3]

KOAH alevlenmesi ile başvuran hastaların tanı ve değerlendirilmesi GOLD kılavuzunda **Çizelge 2**'deki şekilde önerilmiştir.

Çizelge 2. KOAH alevlenmesi tanı ve değerlendirme[1]

1) KOAH alevlenmesi bulguları, hastanın semptom ve bulguları için diğer nedenlerin (öncelikle pnömoni, pulmoner emboli ve kalp yetmezliği) değerlendirilmesi de dahil olmak üzere solunumsal olan ve olmayan olası hastalıklar açısından kapsamlı bir klinik değerlendirme
2) Değerlendirme
   a) Vizüel Analog Skala (VAS) kullanılarak nefes darlığının şiddeti ve öksürüğün varlığının belirlenmesi
   b) Belirtiler (takipne, taşikardi, yardımcı solunum kası kullanımı, balgam hacminin, renginin ve özelliklerinin belirlenmesi)
3) Oksijen satürasyon ölçümü, laboratuvar değerlendirmesi, CRP düzeyi, arteriyel kan gazları gibi uygun ek incelemelerin yapılması
4) KOAH alevlenmesinin nedeninin belirlenmesi (viral, bakteriyel, çevresel, diğer)

Hastaların değerlendirilme sonrası hastalığın ciddiyetini, tedavi yönetimini ve acil servis sonlanımını belirlemek amaçlı KOAH alevlenmesi şiddeti tanımlanmıştır. 2018'de yayınlanan NICE kılavuzunda üç gruba ayrılmıştır:[2]

- Hafif alevlenme: Hastanın tedavi ihtiyacı artar ve evde yönetilebilir.
- Orta şiddette alevlenme: Hastanın solunumunda sistemik kortikosteroidler ve/veya antibiyotiklerle tedavi gerektiren sürekli bir kötüleşme olur.
- Şiddetli alevlenme: Hastanın solunumunda hastaneye yatırılmasını gerektiren hızlı bir kötüleşme görülür.

2023 GOLD kılavuzunda Delphi yaklaşımının kullanılmasına dayanarak hastanın dispne şiddetini değerlendiren VAS skoru, vital bulguları ve laboratuvar değerlerinin dahil edildiği ROME Önerisi kullanılarak KOAH alevlenmesi şiddeti belirlenmesi önerilmiştir (**Çizelge 3**).[30]

Çizelge 3. ROME önerisine göre KOAH alevlenmelerinde şiddetin sınıflandırılması[1]

KOAH Şiddeti	Değişkenler
Hafif	• Dispne VAS <5 • Solunum Sayısı < 24/dk • Kalp hızı < 95/dk • Oda havasında istirahatte SPO2 ≥%92 (hastalar genellikle uzun süreli oksijen tedavi almaktadır) ve değişim <%3 (bazali biliniyorsa) • CRP <10 mg/L
Orta (en az 3 tanesi olmalı)	• Dispne VAS≥5 • Solunum sayısı ≥24/dk • Kalp hızı ≥95/dk • Oda havasında istirahatte SPO2 <%92 (hastalar genellikle uzun süreli oksijen tedavi almaktadır) ve/veya değişim >%3 (bazali biliniyorsa) • CRP ≥10 mg/L Ölçüldüyse arter kan gazında asidoz olmadan hipoksi (PaO2 ≤60 mmHg) ve/veya hiperkapni (PaCo2 >45 mmHg)
Ağır	• Dispne, solunum sayısı, kalp hızı, SPO2 ve CRP orta şiddet ile aynı • Arter kan gazında yeni başlayan veya derinleşen hiperkapni ve asidoz (PaCO2 >45 mmHg ve pH <7,35)

Solunum sıkıtısı ile başvuran hipoksik hastalara oksijen saturasyonu %88-92 arasında tutulacak şekilde nazal kanül, basit maske veya geri solumasız maske ile hızla oksijen başlanmalıdır. Metabolik durum, oksijenizasyon düzeyi ve hiperkapniyi değerlendirmek amacıyla arteriyel kan gazı alınmalıdır. Oksijenizasyon ile birlikte inhaler bronkodilatörler ve gerekli hastalarda noninvaziv mekanik ventilasyon gecikmeden başlanmalıdır. Stabilizasyon sonrası akciğer görüntülemesi yapılması, tedavi yanıtının ve hastaneye yatış gerekliliğinin değerlendirilmesi gerekmektedir.[3]

2.1.5.5. Biyokimyasal Testler

KOAH alevlenmeleri hastanın şikayetlerine göre tanımlanır, altın standart bir tanı yöntemi olmadığı için de tanı ve yönetimi standardize etmek zordur. Bu amaçla kullanılan laboratuvar testleri ve biyobelirteç çalışmalarının sonuçları tartışmalıdır. Rutin hematolojik ve biyokimyasal testler genellikle alevlenme tanısından çok ayırıcı tanı, uygun tedavi seçimi ve prognoz tayini için kullanılmaktadır.[3] KOAH alevlenmeleri sistemik inflamasyonla ilişkili olduğundan periferik kanda lökosit sayımı, CRP ve fibrinojen değerlerinde artış görülmektedir. Ancak KOAH stabil dönemde ve sistemik inflamasyonun artmış olduğu diğer hastalıklarda da değerler yükselebilir. Bu nedenle inflamatuvar belirteçler hastanın klinik bulguları ile birlikte değerlendirilmelidir.[3,31]

2.1.5.5.1. Tam Kan Sayımı

KOAH alevlenme şüphesi ile acil servise başvuran hastalardan tam kan sayımı istenmelidir. Artmış lökosit sayısı hastanın alevlenme sıklığındaki artış ve daha yüksek mortalite oranıyla ilişkilidir. Ancak akciğer fonksiyonundaki değişiklikler ve hastalık şiddetiyle arasında ilişki yoktur.[17–19] Alevlenme ile başvuran KOAH'lı hastalarda anemi prevalansı yüksektir ve düşük hemoglobin değerinin artmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.[35]

Hastaların bir kısmında eozinofil sayısında artış vardır. Kan eozinofil sayısı, balgam ve hava yollarındaki eozinofil sayısıyla korelasyon gösterir; hava yolu eozinofilisinin ölçüsü olarak kullanılabilir. Eozinofili, inhale kortikosteroid tedavisinin etkinliği ve eozinofilik

hava yolu inflamasyonu için öngörücü bir biyobelirteçtir. Ayrıca eozinofili görülen alevlenmelerde daha sık alevlenme, daha düşük mortalite ve daha kısa hastanede kalış süresi görülmüştür. Bu da bize eozinofilik alevlenmelerin daha hafif seyrettiği ile ilgili fikir vermektedir. Eozinofilik alevlenmelerde viral enfeksiyonun eşlikçi olması tartışılmaya devam etmekte olup bakteriyel enfeksiyonlarda eozinofili daha nadir görülmektedir.[3,36]

2.1.5.5.2. CRP

CRP çoğu enfeksiyoz, infalamatuvar ve neoplastik süreçlerde yükselen bir biyobelirteçtir. Stabil ve alevlenme dönemleriyle seyreden sistemik inflamasyonun bulunduğu KOAH'ta da prognoz ve hastalık şiddetini tahmin etmek, KOAH alevlenme fenotipini tanımlamak amacıyla çalışılmıştır.[37] Yapılan çalışmalarda CRP tek başına kullanıldığında, alevlenme tanısını koymak için yeterli olmadığı görülmüş ve bu nedenle GOLD kılavuzunun da önerdiği şekilde ana semptomlarla (artan dispne, balgam hacmi veya pürülansı) birlikte değerlendirilmiştir. Semptomları olan hastalarda yüksek CRP düzeyi alevlenme tanısında faydalıdır.[34,37] Prognoz tahminiyle ilgili yapılan çalışmalar yüksek CRP düzeyinin sık alevlenme ile ilişkili olabileceğini gösterse de mortalite üzerine etkisi olduğu kanıtlanamamıştır.[38,39]

KOAH alevlenme semptomları ile başvuran hastalarda antibiyotik başlama kararı halen tartışılmaya devam eden bir konu olup; CRP ile yönetilmesi üzerine yapılan çalışmalarda, yüksek CRP düzeyi ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Antibiyotik başlama kararının CRP düzeyine göre verildiği çalışmalarda, hastaların sonlanımlarında değişiklik olmadığı ancak antibiyotik kullanımında belirgin azalma olduğu görülmüştür. Şu aşamada düşük CRP düzeyine sahip hastalarda antibiyotik kullanımının azaltılabileceği söylenebilir.[1]

2.1.5.5.3. Prokalsitonin

Prokalsitonin, enfeksiyöz ve inflamatuvar durumlarda yükselen bir akut faz reaktanı olup sağlıklı bireylerde kanda ölçülebilir düzeyde değildir.[1,3] KOAH alevlenmelerinde de prognoz tahmini ve hastalık yönetiminde fikir vermesi amaçlı çalışılmıştır. Yapılan

çalışmalarda prokalsitonin düzeyi alevlenme sıklığını, mortaliteyi ve hastalık şiddetini öngörmede zayıf performans göstermiştir ve bu amaçlarla kullanılması önerilmemektedir.[40]

Prokalsitonin düzeyi daha sıklıkla antibiyotik kullanımını belirlemek amaçlı çalışılmıştır. Yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir; bir kısmında prokalsitonin bazlı protokolle standart protokol arasında antibiyotik kullanımı arasında fark görülmemiş ve prokalsitonin bazlı protokolde daha yüksek mortalite görülmüş; bir kısmında ise antibiyotik kullanımında azalma görülüp standart protokole göre mortaliteye etkisi olmadığı görülmüştür.[1,3] 2024 GOLD kılavuzu KOAH alevlenmesi olan hastalarda antibiyotik kullanımına karar vermek için prokalsitonin bazlı protokollerin kullanılmasını şu anda önermemektedir.[1]

2.1.5.5.4. Fibrinojen

Fibrinojen, inflamatuvar belirteç olarak KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda prognoz ve hastalık şiddetini tahmin etmek amaçlı çalışılmıştır. Yapılan çalışmalar KOAH alevlenmesi sırasında belirgin yükselme gösterdiğini ve uzun dönem prognozu öngörebileceğini göstermiştir. Ancak tanısal ve prognostik değerleri rutin kullanıma dahil etmek için yeterince yüksek değildir. Hastalık şiddeti ile ilişkisi belirlenememiştir.[31,34]

2.1.5.5.5. Diğer belirteçler

Çalışılmakta olan birçok biyobelirteç bulunmaktadır. Literatürde en çok rastlanan biyobelirteçler IL-6, sTREM-1, BNP, proANP, neopterin, copeptin ve proADM'dir. sTREM-1 düzeyinin alevlenmelerde artmış bakteriyel yükle uyumlu olabileceği; copeptin, pro-ANP ve IL-6 düzeylerinin alevlenme dönemlerinde stabil döneme göre daha yüksek olabilecekleri; copeptin düzeyinin kısa ve uzun dönem prognozu tayin etmede kullanılabileceği; IL-6, CCL-18/PARC, CRP, IL-8 ve SP-D belirteçlerinin üç yıllık mortaliteyi öngörebileceği belirtilmiştir.[3,39,41] Bu biyobelirteçler hasta yönetiminde kullanmak için yeterince yüksek prognostik doğruluğa sahip değillerdir.

2.2. OLGUNLAŞMAMIŞ (İMMATÜR) GRANÜLOSİT

İmmün sistemin bir parçası olan lökositler, granülositler (nötrofil, eozinofil ve bazofil), monositler ve lenfositlerden meydana gelir. Yetişkinlerde normal lökosit sayısı 4400-11000/uL arasındadır ve yaklaşık %55-60'ı olgun nötrofildir. Vücutta inflamasyon, enfeksiyon, stres durumlarında kemik iliğinde üretim artar ve lökositoz meydana gelir. Kemik iliğindeki aktivasyon sonucu periferik kanda, sadece yenidoğan döneminde görülen, sağlıklı bireylerde tespit edilemeyecek düzeyde olan olgunlaşmamış hücrelerde artış gerçekleşir. IG'ler hematopoez sürecinde granülositlerin erken aşamalarını temsil eden hücrelerdir ve bağışıklık sistemi uyarıldığında periferik kana salınırlar.

Granülositler, nötrofiller, eozinofiller ve bazofiller olmak üzere üç ana gruptan oluşur. Bu hücreler, granüllü sitoplazmaları ve polimorfik çekirdekleri ile karakterizedir; özellikle enfeksiyonlara karşı immün yanıtın ilk hattında görev alır.

- Nötrofiller: Ana işlevleri, fagositoz ve bakterilere karşı hızlı bir yanıt oluşturmaktır. Dolaşımdaki ömürleri çok kısadır.
- Eozinofiller: Parazit enfeksiyonlarına ve alerjik reaksiyonlara karşı savunmada etkilidir.
- Bazofiller: Alerjik reaksiyonlarda ve inflamasyonda histamin salınımıyla görev yapar.

IG'ler kemik iliğindeki progenitör hücrelerden meydana gelen olgunlaşma dönemindeki nötrofillerdir.[7]

Granülosit Gelişim Süreci (Granülopoez):

Granülopoez, ortak miyeloid progenitör hücrelerden kaynaklanan ve esas olarak granülosit koloni uyarıcı faktör tarafından düzenlenir. Granülositler, hematopoetik kök hücrelerden gelişir. Bu süreç, birkaç ardışık farklılaşma ve olgunlaşma aşamasından oluşur:

- Miyeloblast: Gelişim sürecinin ilk aşamasıdır. Büyük bir çekirdek ve az sitoplazma içerir. Granüller henüz görülmez.
- Promiyelosit: İlk miyeloperoksidaz içeren birçok sitoplazmik azurofilik granüller sitoplazmada belirir. Ayrıca katalaz içeren mikroperoksizomlara sahiptir. Bu granüller erken savunma mekanizmalarını sağlar.

- Miyelosit: Laktoferrin içeren özgül granüller (sekonder granüller) oluşmaya başlar. Hücreler, nötrofil, eozinofil veya bazofil farklılaşması için belirgin bir yola girer.
- Metamiyelosit: Çekirdek böbrek şeklini alır. Artık mitoz geçiremez, yalnızca olgun nötrofillere dönüşebilir.
- Bant Nötrofil: Çekirdek loblaşmaya başlar, ancak tam segmentasyon gerçekleşmez. Bant nötrofiller 700/uL üzerinde olunca sola kayma olarak tanımlanır. Bu aşamadan sonra hücre, olgun bir granülosit haline gelir.

7 günlük mitotik aşamayı (miyeloblast → promiyelosit → miyelosit) 7 günlük bir olgunlaşma aşaması (miyelosit → metamiyelosit → bant hücresi → olgun segmentli nötrofil) takip eder; bunun üzerine olgun nötrofiller dolaşıma girmeden önce depolama havuzlarında tutulur. IG'ler myelosit, promyelosit ve metamyolositlerin ortak adıdır, bant nötrofilleri ve miyeloblastları içermez.[42–47]

IG'lerin sayısı bazı fizyolojik durumlarda yükselebilir. Yenidoğanlar ve bebeklerde hematopoez çok aktif olduğu için IG seviyeleri yüksek olabilir. Gebelikte de özellikle üçüncü trimesterde immün sistemin fizyolojik değişiklikleri nedeniyle IG'lerde artış görülebilir.[7,48]

Enfeksiyon durumunda kemik iliğinde nötrofil üretimi 10 kata kadar artar, sola kayma gerçekleşir ve dolaşımda IG'lerde %30-50 artış görülür.[6] Erişkinlerde periferik kanda IG'lerin varlığı kemik iliğinin aşırı derecede aktive olduğunu ve artan miyeloyid hücre üretimini gösterir.[49,50] IG sayısının arttığı patolojik durumlar: enfeksiyonlar (özellikle sepsis), inflamatuvar hastalıklar (örneğin RA, SLE), hematolojik hastalıklar (örneğin lösemi, MDS), kanserler, stres ve travma (örneğin ameliyat sonrası dönem, ciddi travma veya yanıklar), ağır hipoksi (örneğin ARDS), kortikosteroid kullanımı (kemik iliği stimülasyonu yaparak).[51] Periferik kanda IG sayısının inflamasyon durumlarında erken dönemde yükselmesi ve sistemik inflamasyonun yoğunluğuyla ilişkisi, onu inflamasyon şiddetinin aday bir göstergesi yapar.[52]

Daha önceleri IG sayımı için periferik yaymada manuel 200-400 hücre sayımı yapmak gerekmekteydi. Otomatik hücre analizörleri hemoglobin seviyesi, büyük trombositler ve çekirdekli kırmızı kan hücreleri ile rutin hemogramlar dahil olmak üzere birçok parametrenin değerlendirilmesini sağlar. Elektronik hücre sayacı, lökosit farklılıklarını

sitokimyasal miyeloperoksidaz (MPO) reaksiyonu ile lökosit nükleer lobülerliğinden yansıyan bir ışık huzmesini analiz eder. MPO kanalındaki lökosit farklılıkları ile nükleer lobülerlik kanalında ölçülenler arasındaki fark DNI olarak belirlenmiştir. DNI = (sitokimyasal reaksiyonla MPO kanalında analiz edilen lökosit alt fraksiyonu) – (yansıyan ışık huzmesiyle nükleer lobülerlik kanalında sayılan lökosit alt fraksiyonu) olarak hesaplanmaktadır. Periferik kandaki IG'lerin oranına karşılık gelen DNI, yapılan çalışmalarda manuel IG sayımı ile korele olduğu bulunmuş ($r = 0,75$, $p < 0,05$) ve inflamatuvar bir belirteç olarak çalışılmaya başlanmıştır.[6,43] Cihazlar zamanla geliştirilmiş, periferik kandaki IG'yi otomatik olarak sayma olanağı sağlamıştır. Bir polimetrin florasan boya ile nükleik asit işaretlenir; flowsitometri yöntemiyle floresan tespit edilerek otomotik IG sayısı ve IG yüzdesi manuel sayımla korele olacak şekilde geliştirilmiştir ($r = 0,96$, $p < 0,05$) ve IG sayımı otomatik olarak yapılmaya başlanmıştır.[5,53]

İmmatür Granülositin Klinik Kullanımdaki Yeri

İnflamatuvar süreçlerde tanısal ve prognostik amaçla lökosit sayısı, CRP, prokalsitonin gibi çok sayıda geleneksel belirteç kullanılmaktadır ve hiçbiri tek başına kullanıldığında bize kesin bir sonuç vermemektedir. IG sayısı da bir belirteç olarak çalışılmıştır; prognostik ve enfeksiyon tanı değeri lökosit sayısı ve CRP'den daha yüksek bulunmuştur. Buna dayanarak çoğunlukla sepsis hastaları olmak üzeri çok sayıda enfeksiyöz ve inflamatuvar süreçle ilgili çalışılmıştır.[8]

Bakteriyemi, canlı bakterilerin veya toksinlerinin kan dolaşımında olması ile karakterize edilir. Bakteriyemiyi erken teşhis ve hızla tedavi edememek şoka, çoklu organ disfonksiyonu sendromuna ve nihayetinde ölümcül bir sonuca yol açabilir. Bakteriyeminin erken tespiti, antimikrobiyal tedavinin zamanında başlatılmasını kolaylaştırır, morbidite ve mortaliteyi azaltır, sağlık hizmeti maliyetlerini düşürür. Kan kültürü, bakteriyemiyi teşhis etmek için altın standart yöntemdir; ancak uzun sürede sonuçlanır ve tedaviye başlanabilmesi için önemli bir zaman gecikmesi yaratır. Bu dezavantaj, enfeksiyonu daha erken tahmin etmek için çeşitli parametrelerin yararlılığını ele alan çalışmaları gerekli kılmıştır. Bu konuda IG sayısı ile yapılan çalışmalarda pozitif kan kültürü olan hastalarda IG sayısı anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ve bakteriyeminin erken teşhisinde kullanılabileceği belirlenmiştir.[54–56]

Sepsis, enfeksiyona karşı aşırı sistemik yanıt olarak tanımlanır; dünya çapında önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Doğru tanı ve antibiyotiklerin zamanında uygulanması, çoklu organ yetmezliğine hızlı ilerlemeyi sınırlamak ve hastaların sonuçlarını iyileştirmek için hayati önem taşır. Sepsisli hastaları enfeksiyöz olmayan inflamasyonlu hastalardan ayırmak, tedavi rejimlerini belirlemek açısından gereklidir. Ancak sepsis ile enfeksiyöz olmayan sistemik inflamasyon arasında birçok klinik belirti örtüştüğü ve mikrobiyolojik enfeksiyonlara dair kanıtlar genellikle belirsiz olduğu için zor olabilir; çünkü sepsis hastalarının %40'ında kan kültürü negatif kalır. Sepsisten Kurtulma Kampanyası, antibiyotik uygulamasındaki her bir saatlik gecikmenin septik şokun ölüm oranını %7,6 artırdığını göstermiştir. Bu nedenle, bir enfeksiyonu hızla teşhis etmek ve inflamatuvar yanıtı sepsisten doğru bir şekilde ayırt etmek hayati önem taşır. Yüksek hassasiyet, özgüllük, hız ve doğruluğa sahip bir biyobelirteç, sepsisi enfeksiyöz olmayan sistemik inflamatuvar yanıt sendromundan (SIRS) ayırt etmek için devrim niteliğinde olacaktır. SIRS aşağıdaki dört koşuldan ikisini karşılayan hastalar olarak tanımlanmıştır: vücut ısısı >38°C veya <36°C, kalp hızı >90 atım/dakika, solunum hızı >20 nefes/dakika ve beyaz kan hücresi sayısı >12 $\times 10^9$/L veya <4 $\times 10^9$/L veya dolaşımda >%10 olgunlaşmamış (bant) nötrofil formları. SIRS kriterlerinden birinin dolaşımda olgunlaşmamış nötrofillerin görülmesini içermesi ilgi çekicidir. Yapılan çalışmalarda, sepsis şüphesi olan hastalardaki artan ölüm oranlarının beyaz kan hücresi sayıları ile bağlantılı olduğu ve artmış IG sayısının, sepsisin ciddiyetini yansıtmasının yanı sıra SIRS'tan ayrılmasında da önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda mortaliteyi öngörme açısından farklı prognostik değerler bulunmuş olup bu konuda bir uzlaşı sağlanamamıştır.[57–65]

Yenidoğan enfeksiyonlarında lökosit sayısı hastaların yarısında yükseklik göstermesi nedeniyle tanısal değeri azdır. Yenidoğan sepsisi için nötropeni, nötrofil artışından daha yüksek özgüllüğe sahiptir. IG sayısının total nötrofil sayısına oranı (İ/T) yenidoğan sepsisi için en duyarlı göstergedir. İ/T oranının özellikle negatif öngörüsel doğruluğu yüksektir; oran normalse, enfeksiyonun olmama olasılığı çok yüksektir ve yenidoğan sepsis kılavuzunda kullanımı önerilmektedir.[66]

Akut batın patolojilerinde şiddetli ve komplike hastalık artmış mortaliteyle ilişkilidir; erken tanı ve tedavi gerektirmektedir. Şiddetli ve komplike hastalığı erken tanımak

amacıyla inflamasyonda erken dönemde yükselen IG'ler çalışılmıştır. Akut apandisit, kolesistit, divertikülit, pankreatit gibi hastalıklarda komplikasyon varlığında ve hastalığın şiddetli olduğu hastalarda daha yüksek IG sayısı olduğu belirlenmiştir. Çalışmalar acil serviste akut batın tanısı alan yüksek IG sayısı olan hastaların yakın gözlem, erken antibiyoterapi ve cerrahi ihtiyacı olabileceğini göstermektedir.[7,67–73]

Kronik inflamatuvar hastalıklarda, inflamasyon nedeniyle IG sayıları yüksektir. Ankilozan spondilit, romatoid artrit ve vaskülit gibi hastalıklarda yapılan çalışmalarda, atak dönemlerinde IG sayısının arttığı ve tedavi sonrasında belirgin bir düşüş gösterdiği gözlemlenmiştir. Still hastalığı, lupus ve gut hastalığı gibi enfektif durumlarla karışabilecek hastalıklarda, enfeksiyon varlığında IG seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, IG sayısının inflamatuvar hastalıklarda atak varlığını ve enfeksiyon ile ayırıcı tanısını belirlemede yardımcı olabileceğini göstermektedir.[74–79]

Travma ve majör yanık ile yaralanan hastalarda, dolaşımdaki pro ve antiinflamatuvar sitokinlerde artış ve eş zamanlı bir immünoparezi ile karakterize SIRS, yaralanmadan sonraki 1 saat içinde hızla başlar; enfeksiyondan ziyade kan kaybı ve doku hasarı nedeniyle hipoperfüzyon ve reperfüzyona karşı inflamatuvar bir yanıt oluşturur. Bu sistemik yanıt, mevcut travmatik yaralanmayı daha da kötüleştiren çoklu organ yetmezliğine ve sepsise yol açar. İnflamatuvar bir belirteç olarak, erken dönemde periferik kana salınan IG'ler travma hastalarında mortalite ve sepsis öngörücüsü olarak incelenmiştir. Major yanıkları olan hastalarda, septik grupta ve travma sonrası acil cerrahi geçiren, mortalite gerçekleşen hastalarda IG sayısı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgulara göre yüksek IG sayısı travma hastalarında kötüye gidişi işaret edebilir.[80–83]

Malign süreçler, artan inflamasyon ile karakterizedir; bu, aktive olmuş kemik iliği ve maligniteler tarafından indüklenen bir inflamasyondur. Artmış IG sayısı aktif kemik iliğini temsil eder ve malign süreçlerde IG sayıları artış gösterir. Metastatik hastalık varlığında IG sayısının daha yüksek olması, malign süreçlerin ciddiyeti ve yayılımı hakkında bilgi verebileceğini göstermektedir.[84–86]

Arter tıkanıklıkları sonrası meydana gelen pulmoner emboli, akut miyokardiyal iskemi ve akut iskemik inme gibi hastalıklarda yapılan çalışmalarda, hastalık grubunda IG

sayılarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, IG seviyelerinin akut arteryel tıkanıklıklar hakkında önemli bilgiler sağlayabileceğini göstermektedir.[87–92]

IG'ler, hematopoetik ve bağışıklık sisteminin işlevlerini yansıtan önemli hücrelerdir; artan seviyeleri kemik iliği aktivasyonunu gösterir. Enfeksiyon ve inflamasyon varlığında veya malign hastalıkların erken tanısında yardımcı bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. KOAH alevlenmelerinin inflamatuvar süreçlerle ilişkisi nedeniyle, çalışmamızda KOAH alevlenmesinde IG rolü araştırılmıştır. Park ve ark.[93] tarafından KOAH alevlenmeleri olan hastalarda %DNI çalışılmış, tekrar başvuruda ve pnömoni eşlik ettiğinde daha yüksek bulunmuş; IG'lerin bir belirteç olarak kullanılabileceğine işaret etmiştir. Ancak IG sayısı ile KOAH alevlenmesi ilişkisi araştırılmamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Dizaynı

Bu araştırma 7 Eylül 2023 ile 7 Eylül 2024 tarihleri arasında, yıllık yaklaşık 70 bin hasta başvurusu olan Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi acil servisinde yürütülen; tek merkezli, prospektif, gözlemsel bir kohort çalışmasıdır. Araştırmaya Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07/09/2023 tarihinde onay alınmasını takiben başlandı. (Karar No: KÜ GOKAEK-2023/14.37 Proje No: 2023/290) Araştırmaya katılan tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alındı.

3.2. Araştırma Düzeni ve Popülasyonu

Bu araştırma, 12 aylık sürede acil servis başvurularında GOLD 2023 kılavuzuna[1] göre KOAH alevlenme tanımına uyan hastalar ile gerçekleştirildi.

3.2.1. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri

- Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis'ine KOAH alevlenme ile başvuran 18 yaş ve üzeri tüm hastalar
- Aydınlatılmış onamı okuyup, imzalayarak, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar

3.2.2. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

- Aktif antibiyoterapi alan hastalar (son 7 gün içinde)
- IG sayısını etkileyebilecek hastalığı olan hastalar (hematolojik malignitesi olan, aktif kemoterapi veya immünoterapi alan, HIV/AIDS gibi immün baskılayıcı hastalığı olan)
- Gebe hastalar
- 30 günlük sonlanımı hakkında telefon, hastane veri tabanı ya da e-nabız üzerinden bilgi alınamayan hastalar

3.3. Araştırma Protokolü

Dahil edilen hastalar acil servis başvurusunda tarih, telefon numarası, yaş, cinsiyet, ek hastalıklar, acil servis başvuru vital bulguları (ateş, nabız, solunum sayısı, kan basıncı, parmak ucu SPO_2), acil servise başvuru şikayeti (nefes darlığı, balgam miktarında ya da pürülansında artış, öksürük, ateş, bilinç değişikliği), acil servisteki fizik muayene bulguları (doğal, ekspiryum uzaması, ral, ronküs, aksesuar solunum kası kullanımı, sessiz akciğer, siyanoz) hastayı muayene eden primer hekimi tarafınca standardize edilen olgu rapor formuna kayıt edildi. Hastalardan alınan kan örneğinde IG ölçümü hastanemizde kan sayımı için kullanılan SYSMEX XN-1000 (04/2016 Chuo-ku, Kobe, Japan) ile yapıldı. Hastaların başvuruda alınan kan tetkiklerine göre laboratuvar sonuçları hastane bilgi sistemi olan NUCLEUS üzerinden WBC, #NEU, %NEU, #LYM, %LYM, #EOS, %EOS, #IG, %IG, HGB, HCT, PLT, pH, PaCO2, PaO2, HCO3, laktat, AKŞ, BUN, kreatinin, AST, ALT, Albümin, Na, K, CRP, INR sonucu, acil serviste yapılan akciğer görüntülemesi varsa Toraks BT yoksa akciğer grafisi görüntüleme bulguları hastane dijital görüntüleme sistemi PACS üzerinden değerlendirilerek parankimal infiltrasyon varlığı ve plevral efüzyon olması şeklinde kayıt edildi. Hastanın KOAH alevlenmesinin şiddeti araştırmacı tarafından GOLD 2023 kılavuzuna göre 'Roma Önerileri'ne göre belirlendi. Semptom, bulgu ve tetkik sonuçlarına göre araştırmacı tarafından pnömoni varlığı belirlendi. Pnömonisi olan hastaların pnömoni ciddiyet indeksi (Pneumonia Severity Index, PSI) puanı hesaplanarak pnömoni şiddeti belirlendi. Acil servisten sonlanımı hastaların kliniği, tetkikleri ve klinik yargı kararlarına göre primer hekimi ve acil servis kıdemli hekimi tarafından belirlenerek taburculuk, servis/ybü yatışı, exitus şeklinde kaydedildi. Hasta acil servisten taburcu olduysa ve reçete edildiyse antibiyotiği kaydedildi. Araştırmaya katılan hastalara rutin KOAH alevlenmesi tedavisi verilmiş olup, araştırma nedeniyle hastaların acil servis yönetimi ve sonlanımı değiştirilmedi, hastalarıın olağan bakımı primer hekimi tarafından aynı şekilde yapıldı. Hastalar başvurudan 30 gün sonra araştırmacı tarafından telefon ile iletişime geçilerek, reçete edildiyse antibiyotiği düzenli kullanıp kullanmadığı, bu süre içindeki mortalite, tekrar acil servis başvurusu, hastaneye yatış, yoğun bakım ünitesine yatış bilgileri edinilerek olgu rapor formuna kaydedildi. Kayıtlardan elde edilen verilerle IG sayısının KOAH alevlenmelerinde kötü sonlanımı öngörmede prognostik değeri, KOAH ve pnömoni şiddetiyle ilişkisi analiz edildi. Kötü sonlanım olarak 30 gün

içinde gerçekleşen tüm nedenlere bağlı mortalite, acil servise tekrar başvuru, servis yatışı ve yoğun bakım ünitesine yatışı kabul edildi.

3.4. Sonlanım Ölçütleri

Araştırmanın birincil sonlanım ölçütü; KOAH alevlenmesinde IG sayısının 30 günlük kötü sonlanımı öngörmede prognostik değeri

İkincil sonlanım ölçütleri ise; IG sayısının CRP düzeyi ile korelasyonunun araştırılması, KOAH şiddeti ve pnömoni tanısı da alan hastalarda pnömoni şiddetiyle ilişkisi, hastaların acil servis sonlanımları (taburculuk, servis yatışı, yoğun bakım yatışı/sevki, exitus) ile ilişkisi

3.5. Örneklem Büyüklüğü Analizi

Araştırmada örneklem büyüklüğü analizi için MedCalc® Statistical Software version 23.0.2 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; https://www.medcalc.org; 2024) programı kullanıldı. JaeHyon Park ve ark.'nın[93] %DNI için bildirdiği EAA değeri %73,7 (%95GA: 0,676-0,830, p=0,001) temel alındı. Buna göre alfa değeri 0,05, %80 güç için 178 hasta dahil edilmesi gerektiği bulundu.

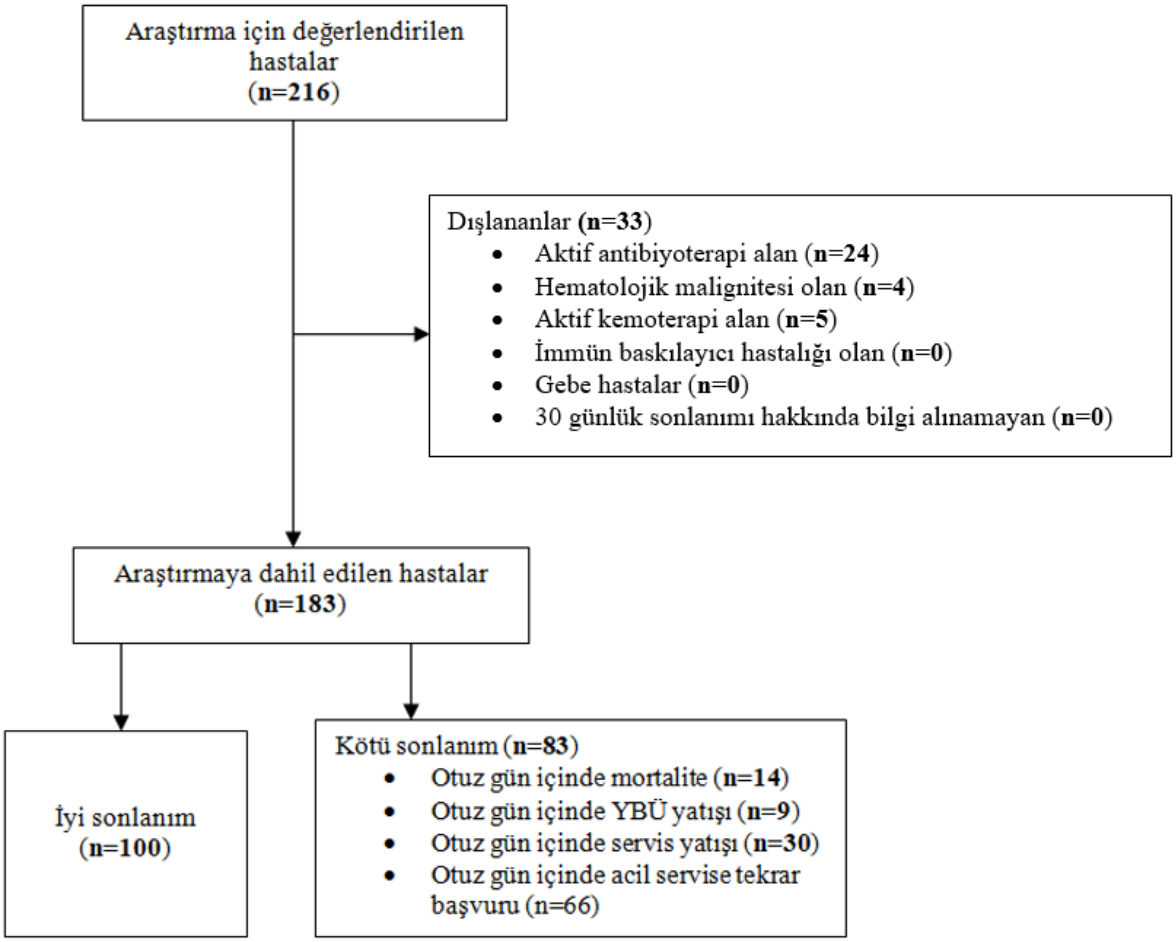
3.6. İstatistiksel Analiz

Araştırmadaki verilerin analizi SPSS ver. 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) ve MedCalc® Statistical Software version 23.0.2 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; https://www.medcalc.org; 2024) istatistik paket programı yardımıyla yapıldı. Araştırmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik bilgilerinden sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Simirnov testi ile belirlendi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama/standart sapma ile normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ortanca/çeyreklikler aralığı ile ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) ile ifade edildi. IG sayısının kötü sonlanımı öngörmedeki performansı için ROC analizi yapıldı. Bulunan kesim noktaları için duyarlılık ve özgüllük hesaplandı. IG

sayısının kötü sonlanımı öngörmede RR değeri hesaplandı. Kategorik değişkenler Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. IG ve CRP arasında Pearson korelasyon katsayısı hesaplandı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bir yıllık sürede başvuru yapan 69835 hastadan 216 hasta başvuruda KOAH alevlenme tanısı alarak çalışmaya dahil edildi. Hastalardan; son bir hafta içerisinde antibiyoterapi alan 24 hasta, aktif kemoterapi alan 5 hasta, hematolojik malignitesi olan 4 hasta dışlandıktan sonra 183 hastanın verilerinin analizi gerçekleştirildi **(Çizim 1).**



YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

Çizim 1. Hasta akış şeması

Hastaların yaş ortalaması 69±10 yıl olarak bulundu. Hastaların 126'sı (%68,9) erkek cinsiyetti. Hastaların eşlik eden hastalıkları arasında en sık hipertansiyon (%51,9) görülmekteyken onu diyabetes mellitus (%30,1) takip etti. Hastaların en sık nefes darlığı şikayeti mevcut olup öksürük miktarında artış ikinci sıradaki şikayetti. En sık görülen fizik muayene bulguları %71,6 oranla ronküs duyulması, %67,8 oranla ekspiryum uzamasıydı. Hastaların vital bulgularında anormal olarak solunum sayısı yüksek ve oksijen satürasyonu düşüktü. Hastaları 30 günlük takip sonrası kötü sonlanım olan ve olmayan olarak iki gruba ayırdık. Gruplar arasında yaş ortalaması, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar ve vital bulgular benzerdi. Hastalara ait demografik ve klinik özellikler **Çizelge 4**'te verilmiştir.

Çizelge 4. Hastalara ait demografik ve klinik özellikler

	Toplam N=183	**Kötü sonlanım var N=83**	**Kötü sonlanım yok N=100**	**p değeri**
Yaş (yıl). mean ± SD	69 ± 10	68 ± 10	70 ± 10	0,427
Cinsiyet, n (%)				0,962
Erkek	126 (68,9)	57 (69)	69 (69)	
Kadın	57 (31,1)	26 (31)	31 (31)	
Eşlik eden hastalıklar, n (%)				
Hipertansiyon	95 (51,9)	47 (56)	48 (48)	0,245
Diyabetes mellitus	55 (30,1)	23 (27)	32 (32)	0,529
Koroner arter hastalığı	51 (27,9)	20 (24)	31 (31)	0,300
Kalp yetmezliği	39 (21,3)	22 (26)	17 (17)	0,118
Kronik böbrek hastalığı	10 (5,5)	2 (2)	8 (8)	0,098
Geçirilmiş serebrovasküler olay	4 (2,2)	0 (0)	4 (4)	0,065
Atriyal fibrilasyon	27 (14,8)	11 (13)	16 (16)	0,602
Diğer	47 (25,7)	28 (34)	19 (19)	0,023
Vital bulgular				
Ateş (C°), median (IQR)	36,6 (0,5)	36,6 (0,4)	36,6 (0,5)	0,247
Nabız (atım/dk), mean ± SD	101 ± 21	105 ± 21	97 ± 19	0,144
Solunum sayısı (soluk/dk), median (IQR)	30 (6)	31 (7)	28 (6)	0,917
Sistolik kan basıncı (mmHg), median (IQR)	143 (39)	140 (39)	138 (38)	0,474
Diyastolik kan basıncı (mmHg), median (IQR)	79 (19)	78 (20)	79 (20)	0,607
Oksijen saturasyonu (%), median (IQR)	90 (12)	89 (11)	91 (12)	0,133

Mean: Ortalama, SD: Standart Sapma, median: Ortanca, IQR: InterQuartile Range-25-75. Çeyrekler Aralığı

Çalışmaya dahil edilen her hastanın tam kan sayımı, biyokimya ve kan gazı değerleri, akciğer görüntülemeleri incelendi. IG sayısı, IG yüzdesi, CRP düzeyi ve diğer bulgular, kötü sonlanım olan ve olmayan gruplar için benzerdi. Hastaların laboratuvar ve görüntüleme bulguları **Çizelge5**'te özetlenmiştir.

Çizelge 5. Hastalara ait laboratuvar ve akciğer görüntüleme bulguları

	Toplam N=183	**Kötü sonlanım var N=83**	**Kötü sonlanım yok N=100**	**p değeri**
Hemogram				
WBC ($x10^3$/µL), mean ± SD	11,7±6,4	12,3± 5,6	11,2 ± 7	0,445
NEU ($x10^3$/µL), mean ± SD	8,9 ±5,9	9,5 ± 5,2	8,4 ± 6,4	0,276
NEU (%), mean ± SD	71,6 ±11,7	74,4 ± 11,8	72,4 ± 11,6	0,735
LYM ($x10^3$/µL), mean ± SD	1,7 ±1,1	1,6 ± 1	1,7 ± 1,2	0,401
LYM (%), mean ± SD	15,5 ±9,3	14,6 ± 8,8	16,3 ± 9,6	0,361
EOS ($x10^3$/µL), mean ± SD	0,27 ±0,92	0,37 ± 1,34	0,19 ± 0,24	0,120
EOS (%), mean ± SD	1,87 ±2,84	1,98 ± 3,34	1,79 ± 2,37	0,510
IG ($x10^9$/µL), mean ± SD	0,12 ±0,22	0,13 ± 0,2	0,11 ± 0,24	0,353
IG (%), mean ± SD	0,83 ±0,95	0,9 ± 1	0,77 ± 0,87	0,150
HGB (g/dL),median (IQR)	12,9 (3,1)	12,8 (3,7)	12,8 (2,7)	0,330
HCT (%), median (IQR)	38,4 (7,4)	39,1 (6,4)	38,2 (6,2)	0,357
PLT ($x10^3$/µL), mean ± SD	273 ±103,6	284 ± 112	263 ± 95,6	0,669
Arteryel kan gazı				
pH, mean ± SD	7,37 ±0,77	7,38 ± 0,8	7,37 ± 0,7	0,570
$PaCO_2$ (mmHg), mean ± SD	48,7 ±15,2	49,5 ± 16	48 ± 14,5	0,252
PaO_2 (mmHg), mean ± SD	68,3±19,9	69,1 ± 20,6	67,5 ± 19,3	0,573
HCO_3 (mmol/L), median (IQR)	27 (6,1)	27,1 (5,7)	27 (5,9)	0,096
Laktat (mg/dL), mean ± SD	16 ±9	16 ± 8	17 ± 9	0,861
Biyokimya				
AKŞ (mg/dL), mean ± SD	143 ±73	135 ± 64	150 ± 80	0,449
BUN (mg/dL), mean ± SD	19,6±9,6	20,9 ± 11,3	18,6 ± 7,7	0,455
Kreatinin (mg/dL), mean ± SD	0,94 ±0,46	0,93 ± 0,43	0,94 ± 0,50	0,249
AST (U/L), mean ± SD	23 ±15,4	22 ± 13	24 ± 17	0,623
ALT (U/L), mean ± SD	21 ±29,2	22 ± 36,8	20 ± 20,8	0,323
Albumin (g/L), median (IQR)	38,5 (6,4)	38,1 (6,1)	38,6 (4,1)	0,720
Sodyum (mmol/L), mean ± SD	138 ±4	138 ± 4	138 ± 4	0,213
Potasyum (mmol/L), median (IQR)	4,6 (0,8)	4,4 (0,9)	4,6 (0,8)	0,473
CRP (mg/L), mean ± SD	60,5±72,3	62,5 ±73,3	58,9 ± 71,7	0,529
Koagülometri				
INR, mean± SD	1,09 ±0,35	1,15 ± 0,5	1,05 ± 0,2	0,235
Görüntüleme bulguları				
İnfiltrasyon varlığı, n (%)	108 (59)	52 (63)	56 (56)	0,362
Plevral efüzyon varlığı, n (%)	44 (24)	20 (24)	24 (24)	0,988

WBC: Lökosit, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, EOS: Eozinofil, IG: Olgunlaşmamış granülosit, HGB: Hemoglobin, HCT: Hemotokrit, PLT: Platelet, $PaCO_2$: Parsiyel Karbondioksit, PaO_2: Parsiyel Oksijen, HCO_3: Bikarbonat, AKŞ: Açlık Kan Şekeri, BUN: Kan Üre Azotu, AST: Aspartat Transaminaz, ALT: Alanin Transaminaz, CRP: C-Reaktif Protein, INR: International Normalized Ratio

Hastaların KOAH alevlenme şiddeti Roma Önerilerine göre hafif, orta, ağır olarak 3 gruba ayrıldı. Hastaların KOAH alevlenme şiddeti %23'ü hafif, %48'i orta, %29'u ağır şiddetteydi. Kötü sonlanım gerçekleşen hastaların %18'i hafif şiddette, %50'si orta şiddette, % 32'si ağır şiddetteydi ve oranlar kötü sonlanımı olmayan grupla benzerdi (p=0,287).

Pnömoni tanısı alan hastaların pnömoni şiddeti Pnömoni Şiddet İndeksi (PSI) kullanılarak sınıf 1, 2, 3, 4, 5 olarak değerlendirildi. Sınıf 1 ve 2 hafif pnömoni, sınıf 3, 4, 5 ağır pnömoni olarak gruplandırıldı. Hastaların %23'ünde pnömoni yoktu. Kötü sonlanım gerçekleşen hastalarda pnömoni şiddeti daha yüksekti (p=0,032).

Hastaların acil servis sonlanımları, kötü sonlanım olan ve olmayan grupta benzerdi. Hastaların hastalık şiddeti ve acil servis sonlanımları **Çizelge 6**'da verilmiştir.

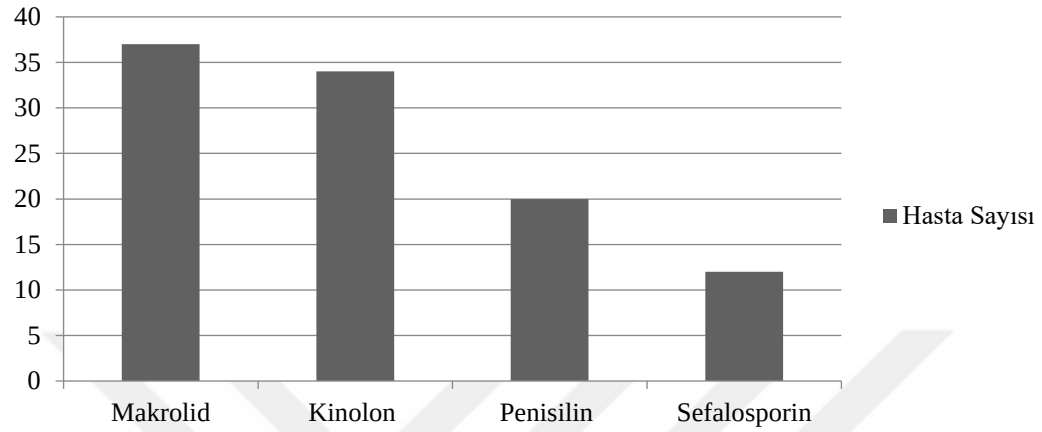
Çizelge 6. Hastaların hastalık şiddeti ve acil servis sonlanımları

n(%)	Toplam N=183	Kötü sonlanım var N=83	Kötü sonlanım yok N=100	p değeri
KOAH şiddeti				0,287
Hafif	43 (23)	15 (18)	28 (28)	
Orta	87 (48)	42 (50)	45 (45)	
Ağır	53 (29)	26 (32)	27 (27)	
Pnömoni şiddeti				**0,032**
Yok	43 (23)	15 (18)	28 (28)	
Hafif	24 (13)	7 (8)	17 (17)	
Ağır	116 (64)	61 (74)	55 (55)	
Acil servis sonlanımları				0,623
Taburculuk	117 (63,9)	51 (61)	66 (66)	
Servis yatışı	52 (28,4)	24 (29)	28 (28)	
YBÜ yatışı	14 (7,7)	8 (10)	6 (6)	

YBÜ:Yoğun Bakım Ünitesi

Taburcu olan 117 hastadan 88 (%75) hastaya antibiyotik reçete edildi. Reçete edilen antibiyotik gruplarının grafiği **Çizim 2**'de verilmiştir.

Çizim 2. Reçete edilen antibiyotik gruplarının sayısı



Çizim 3. Reçete edilen antibiyotik gruplarının sayısı

Çalışmaya dahil edilen hastalar 30 gün boyunca takip edildi. 30 gün içinde kötü sonlanım gerçekleşen hastaların sayısı **Çizelge 7**'de verilmiştir.

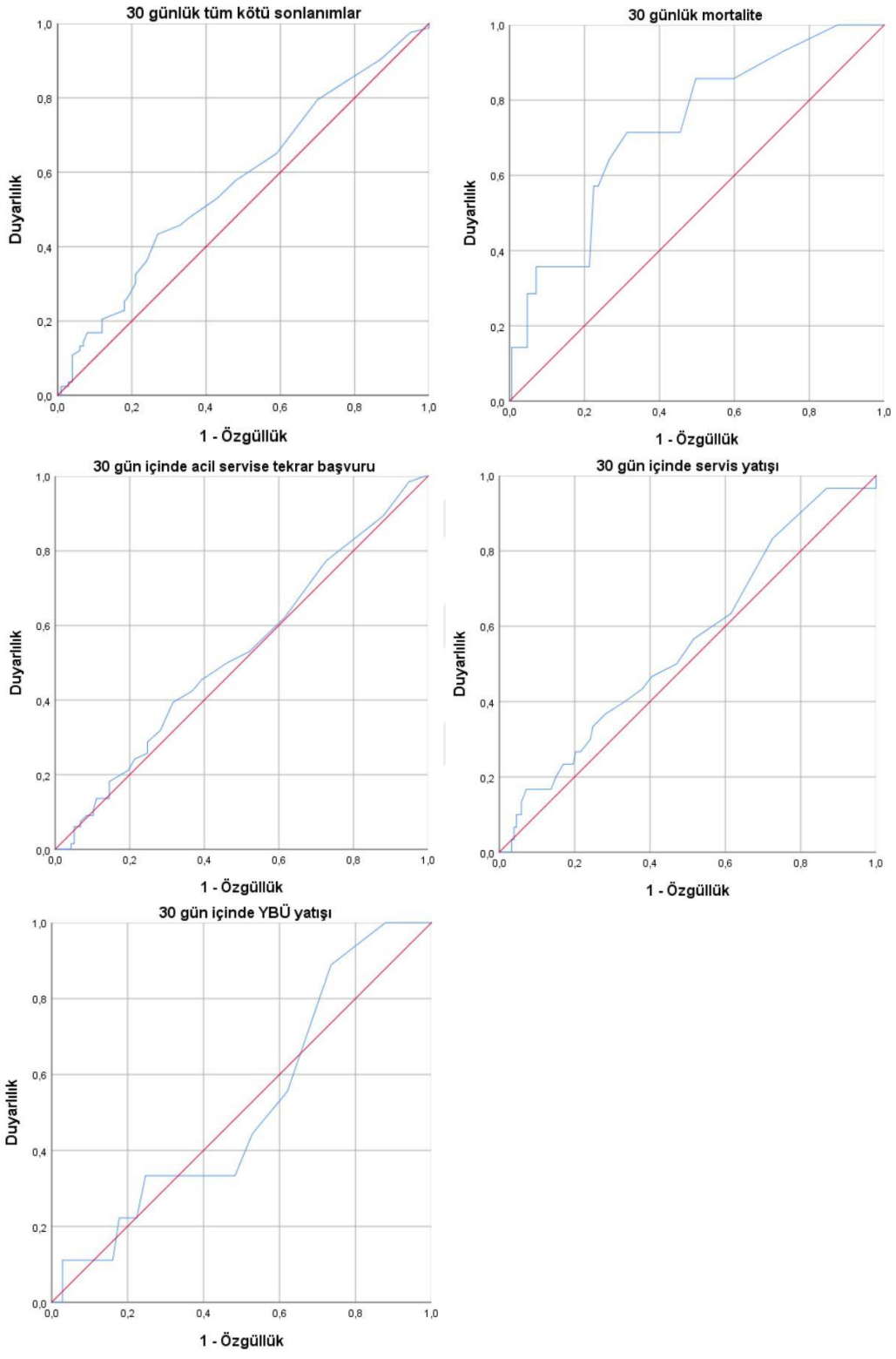
Çizelge 7. Hastaların kötü sonlanım sonuçları

KÖTÜ SONLANIM	**n (%)**
Otuz gün içinde ölüm durumu	9 (4,9)
Otuz gün içinde acil servise tekrar başvuru	30 (16,4)
Otuz gün içinde servis yatışı	66 (36,1)
Otuz gün içinde YBÜ yatışı	14 (7,7)

YBÜ:Yoğun Bakım Ünitesi

Birincil Sonlanım Analizi

IG sayısı kötü sonlanım gerçekleşen grupta 0,13 ± 0,2 x10^9/µL, kötü sonlanım gerçekleşmeyen grupta 0,11 ± 0,24 x10^9/µL olup gruplar arasında benzerdi (p=0,353). IG sayısının prognostik performansını hesaplamak için ROC analizi yapıldı. 30 gün içerisinde gerçekleşen tüm kötü sonlanımları öngörmede EAA 0,576 (%95GA: 0,493-0,659); 30 günlük mortalite için EAA 0,729 (%95GA: 0,597-0,862); 30 gün içerisinde acil servise tekrar başvuruda EAA 0,526 (%95GA: 0,439-0,612); 30 günde servis yatışı için EAA 0,557 (%95GA: 0,446-0,667); 30 günde YBÜ yatışı için EAA 0,516 (%95GA: 0,340-0,692) olarak hesaplandı **(Çizim 3).**



YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, ROC: *Receiver Operating Characteristic*

Çizim 4. Olgunlaşmamış granülosit sayısının 30 günlük tüm kötü sonlanımlar, mortalite, acil servise tekrar başvuru, servis yatışı ve yoğun bakım ünitesi yatışı için ROC eğrisi

IG sayısının performansı, farklı kesme değerleri kullanılarak değerlendirildi. IG sayısını belirleyen cihazda kullanılan sınır değeri 0,04 x10^9/µL olup, bu değerde kötü sonlanım için EAA 0,576, duyarlılık 0,65 (%95GA: 0,54-0,75), özgüllük 0,41 (%95GA: 0,31-0,51), RR 1,254'tü (%95GA: 0,77-2,023). Ayrıca her sonlanım için youden index kullanılarak, optimum kesim noktası belirlendi. EAA değerleri düşük olduğu için ayrıca IG sayısının kötü sonlanım için dışlayıcı kesme değeri 0,02 x10^9/µL ve tanı koydurucu kesme değeri 0,25 x10^9/µL değerleri kullanıldığında 30 günlük takipte gerçekleşen mortalite, acil servise tekrar başvuru, servis yatışı, YBÜ yatışı ve tüm kötü sonlanımlar için prognostik performans değerlendirilmiş ve sonuçlar **Çizelge 8**'de verilmiştir.

Çizelge 8. Olgunlaşmamış granülosit sayısının prognostik performansı

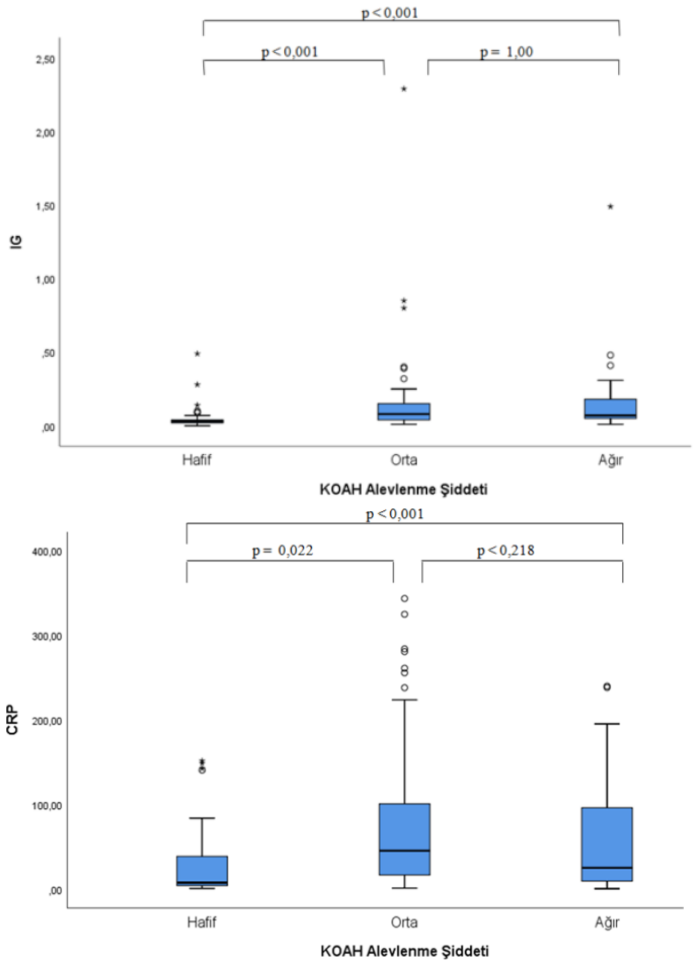
	Kesme Değeri x10^9/µL	Duyarlılık (%) %95GA	Özgüllük (%) %95GA	PLR %95GA	NLR %95GA	PPV (%) %95GA	NPV (%) %95GA	DOR (%) %95GA	RR %95GA
Kötü Sonlanım n=83	0,02	90 (82-96)	13 (7-21)	1,04(0,9-1,1)	0,7 (0,3-1,7)	46 (44-49)	62 (41-79)	48 (41-56)	1,04 (0,9-1,15)
	0,04	65 (54-75)	41 (31-51)	1,1 (0,9-1,4)	0,9 (0,6-1,2)	48 (42-53)	59 (49-67)	52 (44-59)	1,3 (0,7-1,8)
	0,09	43 (33-55)	73 (63-81)	1,6 (1-2,4)	0,8 (0,6-1)	57 (47-67)	61 (55-66)	59 (52-67)	1,6 (1,07-2,4)
	0,25	13 (7-23)	94 (87-98)	2,2 (0,9-5,7)	0,9 (0,8-1)	65 (41-83)	57 (54-59)	57 (50-65)	2,2 (0,8-5,7)
Otuz Günlük Mortalite n=14	0,02	100 (77-100)	12 (8-18)	1,1 (1-1,2)	0,0	8,6 (8-9)	100	19 (14-25)	1,14 (1,07-1,2)
	0,04	86 (57-98)	40 (33-48)	1,4 (1,1-1,8)	0,4 (0,1-1,3)	11 (8-13)	97 (90-99)	44 (36-51)	1 (0,8-1,3)
	0,09	71 (42-92)	69 (61-76)	2,3 (1,5-3,4)	0,4 (0,2-1)	16 (11-22)	96,6 (93-98,5)	68,8 (62-75)	2,27 (1,5-3,4)
	0,25	36 (13-65)	93 (88-96)	5 (2-12,2)	0,7 (0,5-1)	29 (15-50)	94,5 (92-96)	88,5 (83-93)	5 (2-12)
Otuz Günlük Acil Servise Tekrar Başvuru n=66	0,02	90 (79-96)	12 (7-19)	1,02 (0,9-1,1)	0,9 (0,4-2)	36 (34-39)	67 (46-82)	39,9 (33-47)	1 (0,9-1,1)
	0,04	62 (49-74)	38 (30-48)	1 (0,8-1,3)	1 (0,7-1,4)	36 (31-42)	64 (55-73)	47 (40-55)	1,43 (1,1-1,8)
	0,09	39 (28-52)	68 (59-77)	1,3 (0,8-1,9)	0,9 (0,7-1,1)	41 (32-51)	67 (61-72)	58 (50-65)	1,2 (0,8-1,8)
	0,25	9 (3-19)	91 (84-95)	1 (0,4-2,5)	1 (0,9-1,1)	35 (17-58)	64 (62-66)	61 (54-68)	0,96 (0,4-2,5)
Otuz Günlük Servis Yatışı n=30	0,02	97 (83-99,9)	13 (8-20)	1,1 (1-1,2)	0,26 (0,03-1,8)	18 (17-19)	95 (74-99)	27 (21-34)	1,1 (1-1,2)
	0,03	83 (65-94)	27 (21-35)	1,2 (0,95-1,4)	0,6 (0,26-1,4)	18 (16-21)	89 (78-95)	37 (30-44)	1,15 (0,9-1,4)
	0,04	63 (44-80)	39 (31-47)	1 (0,8-1,4)	1 (0,6-1,6)	17 (13-21)	84 (76-90)	43 (35-50)	1,03 (0,8-1,4)
	0,25	17 (6-35)	92 (87-96)	2,1 (0,8-5,6)	0,9 (0,77-1,07)	29 (14-52)	85 (83-87)	80 (73-85)	2,12 (0,8-5,6)
Otuz Günlük YBÜ Yatışı n=9	0,02	100 (66-100)	12 (8-18)	1,14 (1-1,2)	0,0	5,5 (5,2-5,8)	100	16 (11-23)	1,13 (1-1,2)
	0,03	89 (52-99,7)	26 (20-34)	0,9-1,5)	0,42 (0,06-2,7)	6 (4,6-7,4)	97,9 (87,7-99,6)	29,5 (23-37)	1,2 (0,9-1,5)
	0,04	56 (21-86)	38 (31-46)	0,9 (0,5-1,6)	1,2 (0,6-2,5)	4 (2-8)	94 (89-97)	39 (32-46)	0.9 (0,5-1,6)
	0,25	11 (0,3-48)	90,8 (86-95)	1,2 (0,2-8,1)	0,98 (0,8-1,2)	5,9 (0,9 – 29)	95 (94-96)	87 (81-91)	1,2 (0,18-8,1)

GA: Güven Aralığı, PLR: Positive Likelihood Ratio - Pozitif Olabilirlik Oranı, NLR: Negative Likelihood Ratio - Negatif Olabilirlik Oranı, PPV: Positive Predictive Value - Pozitif Öngörme Değeri, NPV: Negative Predictive Value - Negatif Öngörme Değeri, DOR: Doğruluk, RR: Rölatif Risk, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

İkincil Sonlanım Analizi

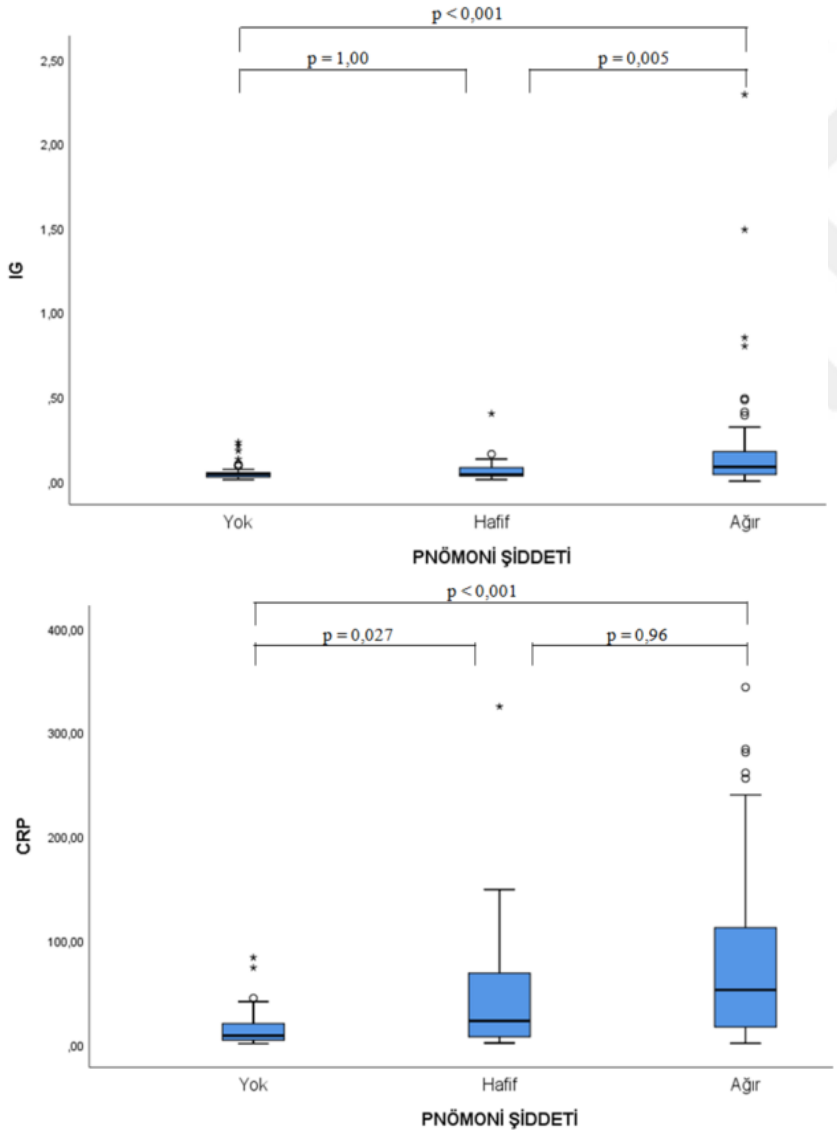
IG sayısı ile IG yüzdesi arasında Pearson korelasyon katsayısı r=0,702 (p<0,001) olup aralarında güçlü korelasyon; IG sayısı ile CRP düzeyi arasında Pearson korelasyon katsayısı r=0,413 (p<0,001) olup aralarında orta derecede korelasyon bulundu.

Hastaların KOAH alevlenme şiddetine göre IG sayısı ortanca değeri (IQR) hafif grupta 0,03 (0,2), orta grupta 0,08 (0,12) ve ağır grupta 0,07 (0,14) olup gruplar arasında hafif gruptan kaynaklı fark vardı (p<0,001). Hastaların KOAH alevlenme şiddetine göre CRP düzeyi ortanca değeri (IQR) hafif grupta 7,76 (36,45), orta grupta 45,48 (88,09) ve ağır grupta 25,23 (87,87) olup; hafif grup ile orta grup arasında (p=0,022) ve hafif grup ile ağır grup arasında (p<0,001) anlamlı fark vardı **(Çizim 4).**



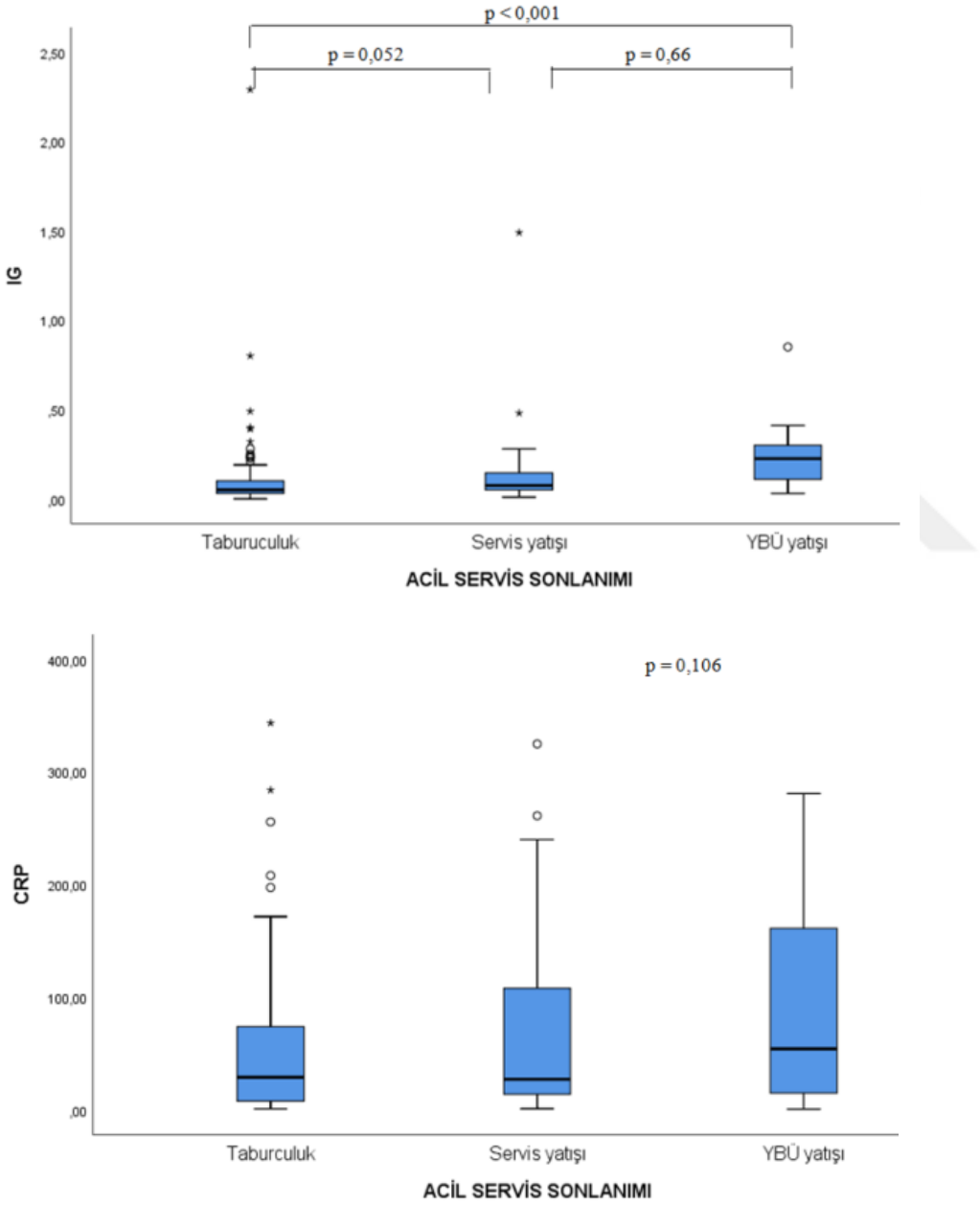
Çizim 5. KOAH alevlenme şiddetine göre olgunlaşmamış granülosit sayısı ve CRP düzeyi

Hastaların pnömoni şiddetine göre IG sayısı ortanca değeri (IQR) pnömoni olmayan grupta 0,04 (0,3), hafif pnömonisi olan grupta 0,4 (0,5) ve ağır pnömonisi olan grupta 0,85 (0,14) olup; pnömonisi olmayan grup ile ağır pnömonisi olan grup arasında (p<0,001) ve hafif pnömonisi olanla ağır pnömonisi olan grup arasında (p=0,005) anlamlı fark vardı. Hastaların pnömoni şiddetine göre CRP düzeyi ortanca değeri (IQR) pnömoni olmayan grupta 8,36 (16,31), hafif pnömonisi olan grupta 22,45 (63,12) ve ağır pnömonisi olan grupta 52,3 (96,13) olup; pnömonisi olmayan grupla hafif pnömonisi olan grup arasında (p<0,001) ve hafif pnömonisi olanla ağır pnömonisi olan grup arasında (p=0,027) anlamlı fark vardı **(Çizim 5).**



Çizim 6. Pnömoni şiddetine göre olgunlaşmamış granülosit sayısı ve CRP düzeyi

Hastaların acil servis sonlanımına göre IG sayısı ortanca değeri (IQR) taburcu olan grupta 0,05 (0,07), servis yatışı olan grupta 0,7 (0,1) ve YBÜ yatışı olan grupta 0,22 (0,2) olup; taburcu olan ve YBÜ yatışı olan grup arasında fark vardı (p<0,001). Hastaların acil servis sonlanımına göre CRP düzeyi ortanca değeri (IQR) taburcu olan grupta 28,85 (66,39), servis yatışı olan grupta 27,13 (94,72) ve YBÜ yatışı olan grupta 54,22 (154,46) olup gruplar arasında benzerdi (p=0,106) **(Çizim 6).**



Çizim 7. Acil servis sonlanımına göre olgunlaşmamış granülosit sayısı ve CRP düzeyi

5. TARTIŞMA

KOAH alevlenmelerinin hasta şikayetlerine göre tanımlanması ve heterojen yapısı nedeniyle yönetimi karmaşıktır; standardizasyon amacıyla çalışılan biyobelirteçler kesin sonuçlar vermemiştir. IG'ler, kemik iliği aktivasyonunun bir göstergesi olarak enfeksiyon ve inflamasyon süreçlerinde artış göstermektedir. KOAH alevlenmesiyle başvuran hastalarda IG sayısının 30 günlük kötü sonlanım üzerinde prognostik değerini araştırdığımız bu çalışmada; IG sayısının kötü sonlanımı belirlemedeki prognostik performansı zayıftır. IG sayısının düşük olması KOAH alevlenme şiddetinin hafif olduğunu, IG sayısının yüksek olması ise bu hastalara sıklıkla eşlik eden şiddetli pnömoninin varlığını işaret edebilir.

Kötü sonlanım gerçekleşen hastalarda inflamasyonun şiddetinin daha yüksek olacağını ve IG sayısının bunu yansıtacağını düşündük, ancak sonuçlarımızda kötü sonlanım grupları arasında IG sayısında benzerlik gözlemlendi. Sonuçlarımızın aksine, KOAH alevlenmelerinde IG sayısını yansıtan DNI ile yapılan tek çalışma olan Park ve ark.[93] çalışmasında, %DNI değerinin 30 günlük tekrar başvuruda ve 6 aylık mortalitede, günümüzde yaygın olarak kullanılan WBC, CRP ve prokalsitonin gibi biyobelirteçlere kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Literatürde, yaygın olarak kullanılan biyobelirteçlerin tek başına yetersiz olduğu belirtilmektedir. 6 aylık mortalite için çizdikleri ROC eğrisinde, %DNI için EAA 0,654 olarak hesaplanmış; 30 gün içinde tekrar başvuru için EAA 0,753, duyarlılık %73,7 ve özgüllük %67,33 olarak rapor edilmiştir. Çalışmamızda hiçbir kesme değerinde hem duyarlılık hem özgüllük bu kadar yüksek bulunmadı. Literatürdeki bu çalışmada araştırmamızdan farklı olarak yalnızca hastaneye yatışı yapılan hastalar dahil edilmiş ve 6 aylık mortalite analiz edilmiştir. Araştırmamızda daha hafif alevlenme kliniğindeki hastalar da yer alıp, hastaların daha kısa süreli prognozlarının değerlendirilmesi bu farka neden olmuş olabilir.

IG, farklı hasta gruplarında araştırıldığında da mortalite açısından çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Sepsis tanılı hastalarda yapılan bir araştırmada, çalışmamızla benzer şekilde 28 günlük mortalitede IG yüzdesi fark göstermemiştir.[62] Yine sepsis tanılı hastaları içeren 11 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, DNI değerinin EAA 0,82 olup mortaliteyi öngörmede iyi olduğu gösterilmiştir.[60] Üst gastrointestinal sistem kanaması

hastalarında yapılan bir çalışmada ise IG sayısı, 30 günlük mortalite gerçekleşen grupta daha yüksek ve EAA 0,73 olarak bulunmuştur.[94]

IG sayısının çok düşük değerlerinin tüm kötü sonlanımları dışlamadaki duyarlılığı daha yüksekti. Dışlayıcı kesim değeri olarak 0,02'nin altındaki değerler alındığında 30 gün içinde gerçekleşecek mortalite ve YBÜ yatışını dışlamadaki duyarlılığı %100 olarak bulunmuştur. 0,25'in üzerindeki IG değerleri ise tüm kötü sonlanımları belirlemede yüksek özgüllük göstermiştir. Ancak sonuçlarımız geniş güven aralığına sahip olduğu için tip 2 hata riski taşımaktadır. Laboratuvarın kullandığı ve Youden indeksiyle elde edilen değerlerde hem duyarlılık hem de özgüllük düşük seviyelerde kalmış, düşük doğruluk değerleri bulunmuştur. Ayres ve ark.[6] sepsis tanılı hastalarda yaptığı çalışmada, %IG için kesme değeri %0,3 olarak alındığında duyarlılık 0,76, özgüllük 0,46; %2 olarak alındığında ise duyarlılık 0,39 ve özgüllük 0,91 olarak bulunmuştur ve daha düşük IG yüzdesinin hastalığı daha yüksek duyarlılıkla dışladığı belirtilmiştir. Çalışmamızda, bu çalışmayla benzer olarak IG sayısı daha düşük değerlerde kötü sonlanımları dışlamada daha yüksek performans göstermektedir. Düşük IG sayısının kötü sonlanımı dışlama potasiyeli olabilir ancak bu değerlerin altında az sayıda hasta olması nedeniyle sonuçlara temkinli yaklaşılmalıdır.

Çalışmamızın sonuçları, IG sayısının kötü sonlanımları öngörmede sınırlı bir değere sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Literatürde de IG sayısı için prognostik olarak farklı performanslar sergileyen çalışmalar bulunmaktadır; bu çalışmalardaki metodolojik ve hasta popülasyonu farklılıkları, sonuçlar arasındaki uyumsuzlukların nedenleri olabilir. IG sayısının klinik uygulamalarda güvenilir bir prognostik belirteç olarak kullanılmasının zor olduğunu söylemek mümkündür. KOAH alevlenmeleri sırasında inflamatuvar yanıtın sadece enfeksiyonlara değil, aynı zamanda hava kirliliği, çevresel faktörler ve hasta bağlı değişkenlerden etkilenebilmesi, IG gibi tek bir biyobelirtecin tüm inflamatuvar süreci yansıtmasının neden zor olduğunu, çalışmamızın sonuçlarının literatürdeki diğer araştırmalarla farklılıklar göstermesinin arkasındaki nedenleri açıklayabilir.

İnflamasyonun bir göstergesi olarak IG sayısını alevlenme şiddetleri arasında incelediğimizde, hafif grupta IG seviyelerinin daha düşük olduğunu belirledik. Bu bulgu, farklı hasta gruplarında yapılan çalışmaları desteklemektedir; düşük IG sayısının daha hafif hastalıkla ilişkili olduğu tespit edilmiştir ancak IG sayısını KOAH alevlenme şiddetine

göre değerlendiren bir çalışma bulamadık.[6,61,62,95] Hafif şiddetteki alevlenmelerde inflamatuvar yanıtın daha az olduğunu ve bunun sonucu olarak, düşük IG sayısına sahip hastalarda alevlenmenin genellikle hafif olduğunu söyleyebiliriz.

Pnömoni varlığı, KOAH alevlenmelerine eşlik eden ve hasta sonuçlarını önemli ölçüde etkileyen diğer bir faktördür. Alevlenmeler sırasında pnömoninin varlığı ve daha şiddetli olması, mortalite oranlarını belirgin şekilde artırmaktadır.[25,93,96–98] Bu nedenle, pnömoninin erken teşhisi ve tedavisi, hastaların klinik sonuçlarını iyileştirmek açısından önem taşır. Çalışmamızda, IG sayısının yüksekliğinin pnömoni varlığını ve şiddetini öngörmede etkili olduğunu gözlemledik. Bu bulgu IG sayısının, pnömonili KOAH hastalarını erken dönemde tanımlamak ve müdahale etmek için kullanılabileceğini göstermektedir. Yüksek IG seviyeleri, pnömoninin ciddiyetini öngörmede kullanılabilir. Dolayısıyla, pnömoniyi erken dönemde tanımlamak ve uygun tedavi stratejilerini belirlemek için IG sayısının klinik pratiğe entegrasyonu, KOAH alevlenmelerinin yönetiminde önemli bir rol oynayabilir.

Çalışmamızda IG düzeylerinin acil servis sonlanımları (taburculuk, servis veya yoğun bakım yatışı) ile ilişkisi de incelenmiştir. Sonuçlar, yüksek sayıda IG'nin yoğun bakım adayı hastaları belirleyebileceği yönündedir.

KOAH alevlenmelerinde CRP düzeyi hastalık şiddetini belirlemek için kullanılmaktadır. Alevlenme şiddetini belirlerken son kılavuzlarda önerilen sınıflamada hafif şiddet kriterleri arasında düşük CRP düzeyi bulunmaktadır. IG sayısı ile CRP düzeyi arasında bulduğumuz orta derecede korelasyon literatürle örtüşmektedir[75,76,99] ve bu düşük IG sayısının hafif alevlenme lehine olduğu sonucumuzu desteklemektedir.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmayı değerlendirirken bazı sınırlamaları olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Araştırmamız tek merkezli olup üçüncü basamak bir hastanenin acil servisinde gerçekleştirilmiştir. Hastanemize başvuran hasta profili ve KOAH alevlenmesi yönetimi, diğer bölge ve hastanelerde farklılık gösteriyor olabilir. Bu nedenle sonuçlarımızın genellenebilirliği sınırlıdır.

Örneklem büyüklüğü IG sayısını yansıtan %DNI temel alınarak hesaplanmıştır. Ancak, IG sayısı dikkate alındığında gerekli örneklem büyüklüğü değişebilir ve bu durum sonuçlarımızı etkileyebilir.

Hastalara eşlik eden diğer tüm enfeksiyonlar dışlanamamıştır. Bu da hastaların IG sayısını etkileyebilir.

IG yüzdesi, IG sayısı ile güçlü korelasyon gösterdiğinden ayrıca değerlendirilmemiştir.

KOAH alevlenme şiddeti ile pnömoni tanısı ve şiddeti, tek bir araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. Farklı araştırmacılar tarafından yapılan değerlendirmeler değişiklik gösterebilir ve sonuçlar değişebilir.

Çalışmamızın sonuçları, geniş güven aralığı ve tip 2 hata olasılığı göz önüne alınarak dikkatle değerlendirilmelidir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın bulgularına göre KOAH alevlenmelerinde IG sayısının 30 günlük kötü sonlanımı öngörmede prognostik değeri sınırlıdır; düşük IG sayısı kötü sonlanımı dışlama, yüksek IG sayısı ise kötü sonlanımı öngörme potansiyeline sahiptir. IG sayısının düşük olması hafif KOAH alevlenmesini, yüksek olması ise eşlik eden şiddetli pnömoniyi gösterebilir. IG'nin klinik kullanımıyla ilgili daha fazla kanıt sağlamak için daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip, çok merkezli çalışmalar gereklidir.

8. ÖZET

Kronik obstriktif akciğer hastalığı alevlenmesi ile acil servise başvuran hastalarda olgunlaşmamış granülosit sayısının prognostik değerinin araştırılması

Amaç: İmmatür granülositler (IG) inflamasyon durumunda erken tepki vererek enfeksiyonların tanınmasında ve mortalitenin tahmininde kullanılabilir. Bu çalışmada enfeksiyonlar ve çevresel faktörler ile tetiklenerek inflamatuvar bir süreç geliştiren KOAH alevlenmelerinde, IG sayısının 30 günlük prognostik değerini, KOAH alevlenme şiddeti, pnömoni ciddiyeti ve acil servis sonlanımıyla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Bu prospektif gözlemsel kohort çalışması, Kocaeli Üniversitesi Hastanesi acil servisinde Eylül 2023-2024 tarihleri arasında KOAH alevlenme tanısı alan hastalarda gerçekleştirildi. IG sayısının KOAH şiddeti, pnömoni ciddiyeti, acil servis sonlanımı ile ilişkisi ve IG ve CRP arasında korelasyon araştırıldı; 30 günlük kötü sonlanımı öngörmede prognostik performansı değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma183 hasta ile gerçekleştirildi. 30 günlük takip sonunda toplam 83 (%45,4) hastada kötü sonlanım gerçekleşti. Hastaların ortalama IG sayısı kötü sonlanım gerçekleşen grupta 0,13 ± 0,2 $x10^9$/µL, kötü sonlanım gerçekleşmeyen grupta 0,11 ± 0,24 $x10^9$/µL olup gruplar arasında benzerdi (p=0,353). Gruplar arasında KOAH şiddetleri açısından fark yoktu. Kötü sonlanım gerçekleşen hastaların 15'inde (%18) pnömoni yoktu; 7'sinde (%8) hafif, 61'inde (%74) ağır pnömoni vardı (p=0,032). IG sayısı tüm kötü sonlanımlar için EAA değeri 0,576 (%95GA: 0,493-0,659), kesim değeri 0,04 alındığında 30 günlük kötü sonlanım için sensitivite %65 (%95GA: 0,54-0,75), spesifite %41 (%95GA: 0,31-0,51) hesaplandı. IG sayısı ile CRP düzeyi arasında korelasyon katsayısı 0,413 (p<0,001) olup orta derecede korelasyon bulundu. IG sayısı hafif şiddette KOAH alevlenmelerde düşük; ağır pnömoni olan grupta yüksekti.

Sonuçlar: KOAH alevlenmelerinde IG sayısının prognostik değeri sınırlıdır ancak düşük değerlerde kötü sonlanımı dışlama potansiyeline sahiptir. Düşük IG sayısı hafif alevlenmeyi, yüksek IG sayısı şiddetli pnömoniyi işaret edebilir.

Anahtar Kelimeler: KOAH alevlenmesi, pnömoni, immatür granülosit

9. İNGİLİZCE ÖZET

Investigation of the prognostic value of immature granulocyte count in patients presenting to the emergency department with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Objective: Immature granulocytes (IG) can be used to recognise infections and predict mortality by reacting early in case of inflammation. In this study, we aimed to investigate the 30-day prognostic value of IG count and its association with COPD exacerbation severity, pneumonia severity and emergency department outcome in COPD exacerbations that develop an inflammatory process triggered by infections and environmental factors.

Methods: This prospective observational cohort study was conducted in patients diagnosed with COPD exacerbation in Kocaeli University Hospital emergency department between September 2023-2024. The association of IG count with COPD severity, pneumonia severity, emergency department outcome, and correlation between IG and CRP were investigated; prognostic performance in predicting 30-day poor outcome was evaluated.

Results: The study was performed in 183 patients. At the end of 30-day follow-up, a total of 83 (45.4%) patients had a poor outcome. The mean IG count was 0.13 ± 0.2 x10^9/µL in the poor outcome group and 0.11 ± 0.24 x10^9/µL in the non-poor outcome group and was similar between the groups (p=0.353). There was no difference in COPD severity between the groups. Among patients with poor outcome, 15 (18%) had no pneumonia, 7 (8%) had mild pneumonia and 61 (74%) had severe pneumonia (p=0.032). When the AUC value for all poor outcomes was 0.576 (95%CI: 0.493-0.659) and the cut-off value was 0.04, the sensitivity for 30-day poor outcome was 65% (95%CI: 0.54-0.75) and the specificity was 41% (95%CI: 0.31-0.51). The correlation coefficient between IG count and CRP level was 0.413 (p<0.001) and a moderate correlation was found. IG count was low in mild COPD exacerbations and high in the group with severe pneumonia.

Conclusions: The prognostic value of IG count in COPD exacerbations is limited, but low values have the potential to exclude poor outcome. Low IG count may indicate mild exacerbation, whereas high IG count may indicate severe pneumonia.

KeyWords: COPD exacerbation, pneumonia, immature granulocyte

10. EK

10.1. Olgu Rapor Formu

KOAH Alevlenmesi İle Acil Servise Başvuran Hastalarda Olgunlaşmamış Granülosit Sayısının Prognostik Değeri

DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	**DIŞLAMA KRİTERLERİ**
- Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis'ine KOAH alevlenme (GOLD 2023 KOAH alevlenme tanımına göre) ile başvuran 18 yaş ve üzeri tüm hastalar - Aydınlatılmış onamı okuyup imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar	- Aktif antibiyoterapi alan hastalar (son 7 gün içinde) - Immatür granülosit sayısını etkileyecek hastalığı olan hastalar (hematolojik malignitesi olan, aktif KT veya immünoterpi alan, HIV/AIDS gibi immün baskılayıcı hastalığı olan) - Gebe hastalar

ORF KOD:

Yaş:							
Cinsiyet:							
Ek hastalıklar:	DM: □	HT: □	KAH: □	KY: □	KBH: □	SVO: □	AF: □	Diğer:

Ateş	**Nabız**	**Solunum sayısı**	**Kan basıncı**	**SPO2**
…… °C	…… /dk	……../dk	…… mmgHG	% ……

Hastanın şikayetleri (birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz)					
Nefes darlığı	Balgam miktarında artış	Balgam pürülansında artış	Öksürük	Ateş	Bilinç değişikliği

Hastanın fizik muayenesi (birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz)						
Doğal	Ekspiryum uzaması	Ral	Ronküs	Aks. Solunum kası kullanımı	Sessiz AC	Siyanoz

Akciğer radyografisi □ / Toraks BT □				
Doğal: □	İnfiltrasyon		Plevral efüzyon	
	Var: □	Yok: □	Var:□	Yok:□

Laboratuar Değerleri						
WBC ……..	#NEU ……	%NEU ……...	#LYM ……..	%LYM ……	#EOS ……	%EOS ……
#IG ……..	%IG ……..	HGB ……..	HCT …….	PLT ……..	pH ……...	PaCO2 ……
PaO2 …….	HCO3 ……	Laktat ……	AKŞ ……	BUN …….	Kreatinin …….	AST ……
ALT …….	Albümin ……	Na ……	K ……	CRP ……..	INR …….	

KOAH Şiddeti	**Değişkenler**
Hafif □	• Dispne VAS <5 • Solunum Sayısı < 24/dk • Kalp hızı < 95/dk • Oda havasında istirahatte SPO2≥%92 (hastalar genellikle uzun süreli oksijen tedavi almaktadır) ve değişim <%3 (bazali biliniyorsa) • CRP <10 mg/L
Orta (en az 3 tanesi olmalı) □	• Dispne VAS≥5 • Solunum sayısı ≥24/dk • Kalp hızı ≥95/dk • Oda havasında istirahatte SPO2 <%92 (hastalar genellikle uzun süreli oksijen tedavi almaktadır) ve/veya değişim >%3 (bazali biliniyorsa) • CRP ≥10 mg/L Ölçüldüyse arter kan gazında asidoz olmadan hipoksi (PaO2≤60 mmHg) ve/veya hiperkapni (PaCo2>45 mmHg)
Ağır □	• Dispne, solunum sayısı, kalp hızı,SPO2 ve CRP orta şiddet ile aynı • Arter kan gazında yeni başlayan veya derinleşen hiperkapni ve asidoz (PaCO2>45 mmHg ve pH<7.35)

Pneumonia severity index		
ADIM 1:		
>50 yaş	Evet	Hayır
Mental durum değişikliği	Evet	Hayır
Nabız ≥125/dk	Evet	Hayır
Solunum sayısı >30/dk	Evet	Hayır
Sistolik kan basıncı <90 mmHg	Evet	Hayır
Ateş <35°C veya ≥40°C	Evet	Hayır
Malignite	Evet	Hayır
Konjestif kalp yetmezliği	Evet	Hayır
Serebrovasküler hastalık	Evet	Hayır
Renal hastalık	Evet	Hayır
Karaciğer hastalığı	Evet	Hayır
Hepsi 'Hayır ' ise Risk Class 1		
'Evet' varsa Adım 2'ye geçin		

qSOFA	Puan
Gks<15	+1
Solunum sayısı >22	+1
Sistolik kan basıncı <100	+1
Toplam	

ADIM 2:	
Erkek	+yaş
Kadın	+yaş – 10
Bakımevinde yaşamak	+10
Malignite	+30
Karaciğer hastalığı	+20
Konjestif kalp hastalığı	+10
Serebrovasküler hastalık	+10
Renal hastalık	+10
Mental durum değişikliği	+20
Nabız ≥125/dk	+10
Solunum sayısı >30/dk	+20
Sistolik kan basıncı <90 mmHg	+20
Ateş <35°C veya ≥40°C	+15
Arter KG pH <7,35	+30
BUN ≥30 mg/dl (9mmol/l)	+20
Na <130	+20
Glukoz ≥250	+10
Hct <30%	+10
PaO2 <60mmHg	+10
Plevral efüzyon	+10
Toplam	
<70 Risk Class 2	
71-90 Risk Class 3	
91-130 Risk Class 4	
>130 Risk Class 5	

Acil Servis Sonlanım			
Taburculuk	Servis yatışı	Yoğun bakım yatışı	Ex

Hasta Taburcu Olduysa;
Antibiyotik reçete edildi mi? Evet □ Hayır □
Edildiyse hangi antibiyotik reçete edildi:……

TAKİP BULGULARI VE SONLANIM			
Reçete edildiyse hasta antibiyotiği düzenli kullandı mı?	EVET	HAYIR	BİLGİ ALINAMADI
Acil servis ziyaretinden sonraki 30 gün içinde mortalite (tüm nedenlere bağlı ölüm)	VAR	YOK	BİLGİ ALINAMADI
30 gün içerisinde acil servise tekrar başvuru	VAR	YOK	BİLGİ ALINAMADI
30 gün içinde hastaneye yatış	VAR	YOK	BİLGİ ALINAMADI
30 gün içinde yoğun bakım yatışı	VAR	YOK	BİLGİ ALINAMADI

10.2. Etik Kurul Onam Formu

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU

Etik Kurul Bilgileri	Adı	Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
	Adres	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 3. Kat, 41380 Umuttepe Yerleşkesi / KOCAELİ	
	Tel / Faks / E-posta	0262 303 74 50 - 0262 303 74 63, gokaetikkurul@kocaeli.edu.tr	
Başvuru Bilgileri	Araştırmanın Adı	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı Akut Alevlenmesi ile Başvuran Hastalarda İmmatür Granülosit Sayısının Prognostik Değeri	
	Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Murat Pekdemir	
	Sorumlu Arş. Uzmanlığı	Acil Tıp	
	Araştırma Merkez(ler)i	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	
	Destekleyici		
	Araştırmanın Türü		
	Araştırmanın Tipi		
Karar ve Dayanak	**Tarih : 07/09/2023**	**Karar No: KÜ GOKAEK-2023/14.37**	**Proje No: 2023/290**
	Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420); Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (09.12.2003/25311); Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (29.03.2011/27899); İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (13.04.2013/28617); Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği (06.09.2014/29111); Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi; İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu; Türk Tabipleri Birliği Hekimlik Meslek Etiği Kuralları; Türk Tabipleri Birliği Araştırma Etiği Bildirgesi ilgili maddelerine göre; yukarıda ismi geçmekte olan araştırmacının sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçesi, amacı, yaklaşım ve yöntemleri, gönüllüler için beklenen yarar ve riskler dikkate alınarak değerlendirilmiş ve araştırmanın ilgili protokol doğrultusunda belirtilen merkezlerde yürütülmesi etik ve bilimsel açıdan, ☒ Uygun bulunmuştur. ☐ Uygun bulunmamıştır. ☐ Kapsam dışı olarak değerlendirilmiştir.		

ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	**Uzmanlık Alanı**	**Kurumu**	**Cinsiyet**	**Toplantıda Bulunma**		**İmza**
Prof. Dr. Nurettin Özgür DOĞAN Başkan	Acil Tıp	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Cem CERİT Başkan Yardımcısı	Psikiyatri	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof. Dr. Canan BAYDEMİR Üye	Biyoistatistik	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Yusufhan YAZIR Üye	Histoloji ve Embriyoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Evren DEMİRSOY Üye	Dermatoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof. Dr. Çiğdem VURAL Üye	Patoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Ceyla ERALDEMİR Üye	Biyokimya	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Enver Alper SİNANOĞLU Üye	Ağız Diş ve Çene Radyolojisi	Kocaeli Üni. Diş Hek. Fak.	Erkek	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Aslıhan AKPINAR Raportör	Tıp Tarihi ve Etik	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	E ☒	H ☐	

11. KAYNAKLAR

1. 2024 GOLD Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. Erişim tarihi: 25 Aralık 2024. https://goldcopd.org/2024-gold-report/

2. Overview | Chronic obstructive pulmonary disease (acute exacerbation): antimicrobial prescribing | Guidance | NICE. December 5, 2018. Erişim tarihi: 25 Aralık 2024. https://www.nice.org.uk/guidance/ng114

3. Doğan NÖ, Varol Y, Köktürk N, ve ark. KOAH Alevlenmeleri Yönetimi: TATD/TTD Klinik Uygulama Rehberi. https://tatd.org.tr/wp-content/uploads/2021/10/2021-TATD-TTD-KOAH-Alevlenmesi-Yönetimi-Klinik-Uygulama-Rehberi-4.pdf Erişim tarihi: 25 Aralık 2024.

4. Hoult G, Gillespie D, Wilkinson TMA, Thomas M, Francis NA. Biomarkers to guide the use of antibiotics for acute exacerbations of COPD (AECOPD): a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):194.

5. Briggs C, Kunka S, Fujimoto H, Hamaguchi Y, Davis BH, Machin SJ. Evaluation of immature granulocyte counts by the XE-IG master: upgraded software for the XE-2100 automated hematology analyzer. *Lab Hematol*. 2003;9(3):117-124.

6. Ayres LS, Sgnaolin V, Munhoz TP. Immature granulocytes index as early marker of sepsis. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(3):392-396.

7. Huang Y, Xiao J, Cai T, ve ark. Immature granulocytes: A novel biomarker of acute respiratory distress syndrome in patients with acute pancreatitis. *J Crit Care*. 2019;50:303-308.

8. Park JH, Byeon HJ, Lee KH, ve ark. Delta neutrophil index (DNI) as a novel diagnostic and prognostic marker of infection: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Res*. 2017;66(10):863-870.

9. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, ve ark. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ*. 2022;378:e069679.

10. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2022. Erişim tarihi: 15 Eylül 2024. https://www.saglik.gov.tr/TR-103184/saglik-istatistikleri-yilligi-2022-yayinlanmistir.html

11. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *JACI* 2016;138(1):16-27.

12. Pauwels R, Calverley P, Buist AS, ve ark. COPD exacerbations: the importance of a standard definition. *Respir Med*. 2004;98(2):99-107.

13. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(2 Pt 1):407-412.

14. Hurst JR. Exacerbation Phenotyping in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(6):625-626.

15. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9589):786.

16. Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *ChestMed*. 2020;41(3):421.

17. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, ve ark. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1618-1623.

18. Seemungal TA, Harper-Owen R, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2000;16(4):677-683.

19. Wilkinson TMA, Donaldson GC, Johnston SL, Openshaw PJM, Wedzicha JA. Respiratory syncytial virus, airway inflammation, and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):871-876.

20. Retamales I, Elliott WM, Meshi B, ve ark. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(3):469-473.

21. Wilkinson TMA, Hurst JR, Perera WR, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest*. 2006;129(2):317-324.

22. Ikke alle KOL-eksacerbationer skal behandles med antibiotika. Ugeskriftet.dk. November 19, 2024. Erişim tarihi: 22 Kasım 2024.https://ugeskriftet.dk/videnskab/ikke-alle-kol-eksacerbationer-skal-behandles-med-antibiotika

23. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000;117(6):1638-1645.

24. Soler N, Agustí C, Angrill J, Puig De la Bellacasa J, Torres A. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007;62(1):29-35.

25. Hartley BF, Barnes NC, Lettis S, Compton CH, Papi A, Jones P. Risk factors for exacerbations and pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pooled analysis. *Respir Res*. 2020;21:5.

26. Tashkin DP, Miravitlles M, Celli BR, ve ark. Concomitant inhaled corticosteroid use and the risk of pneumonia in COPD: a matched-subgroup post hoc analysis of the UPLIFT® trial. *Respir Res*. 2018;19(1):196.

27. Calverley PMA, Stockley RA, Seemungal TAR, ve ark. Reported Pneumonia in Patients With COPD: Findings From the INSPIRE Study. *CHEST*. 2011;139(3):505-512.

28. Williams NP, Ostridge K, Devaster JM, ve ark. Impact of radiologically stratified exacerbations: insights into pneumonia aetiology in COPD. *Respir Res*. 2018;19(1):143.

29. Loke YK, Kwok CS, Wong JM, Sankaran P, Myint PK. Chronic obstructive pulmonary disease and mortality from pneumonia: meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2013;67(5):477-487.

30. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, ve ark. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(11):1251-1258.

31. Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, ve ark. Inflammatory Biomarkers and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA*. 2013;309(22):2353-2361.

32. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, ve ark. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128-1138.

33. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, ve ark. Persistent Systemic Inflammation is Associated with Poor Clinical Outcomes in COPD: A Novel Phenotype. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e37483.

34. Fattouh M, Alkady O. Inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2014;63(4):799-804.

35. Toft-Petersen AP, Torp-Pedersen C, Weinreich UM, Rasmussen BS. Association between hemoglobin and prognosis in patients admitted to hospital for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2813.

36. Viniol C, Vogelmeier CF. Exacerbations of COPD. *Eur Respir Rev*. 2018;27(147):170103.

37. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, ve ark. Use of Plasma Biomarkers at Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):867-874.

38. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TMA, ve ark. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007;29(3):527-534.

39. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, ve ark. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2007;131(4):1058-1067.

40. Koutsokera A, Stolz D, Loukides S, Kostikas K. Systemic Biomarkers in Exacerbations of COPD: The Evolving Clinical Challenge. *Chest*. 2012;141(2):396-

41. Faner R, Tal-Singer R, Riley JH, ve ark. Lessons from ECLIPSE: a review of COPD biomarkers. *Thorax*. 2014;69(7):666-672.

42. Banez EI. Hematologic response to acute inflammation: the band neutrophil revisited. *Tex Med*. 1990;86(4):26-28.

43. Sadik CD, Kim ND, Luster AD. Neutrophils cascading their way to inflammation. *Trends Immunol*. 2011;32(10):452-460.

44. Summers C, Rankin SM, Condliffe AM, Singh N, Peters AM, Chilvers ER. Neutrophil kinetics in health and disease. *Trends Immunol*. 2010;31(8):318-324.

45. Immature Granulocyte Count and Delta Neutrophil Index as New Predictive Factors for Axillary Metastasis of Breast Cancer. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2022;32(2):220-225.

46. Nahm CH, Choi JW, Lee J. Delta Neutrophil Index in Automated Immature Granulocyte Counts for Assessing Disease Severity of Patients with Sepsis. *Ann Clin Lab Sci*. 2008;38(3):241-246.

47. Kobayashi SD, DeLeo FR, Quinn MT. Microbes and the Fate of Neutrophils. *Immunol Rev*. 2023;314(1):210-228.

48. İmmatür Granülosit sayımı. Erişim tarihi: 30 Ekim 2024. https://www.sysmex.com.tr/akademi/bilgi-merkezi/sysmex-parametreleri/immatuer-granuelosit-sayimi/

49. Porizka M, Volny L, Kopecky P, Kunstyr J, Waldauf P, Balik M. Immature granulocytes as a sepsis predictor in patients undergoing cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;28(6):845-851.

50. Yune HY, Chung SP, Park YS, ve ark. Delta Neutrophil Index as a Promising Prognostic Marker in Out of Hospital Cardiac Arrest. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0120677.

51. Beyaz Kan Hücresi Sayımları - ClinicalKey. Erişim tarihi: 15 Ekim 2024. https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0272271214001036?scrollTo=%23hl0000485

52. Narcı H, Berkeşoğlu M, Üçbilek E, Ayrık C. The usefulness of the percentage of immature granulocytes in predicting in-hospital mortality in patients with upper gastrointestinal bleeding. *AJEM* 2021;46:646-650.

53. Maenhout TM, Marcelis L. Immature granulocyte count in peripheral blood by the Sysmex haematology XN series compared to microscopic differentiation. *J Clin Pathol*. 2014;67(7):648-650.

54. Senthilnayagam B, Kumar T, Sukumaran J, M. J, Rao K. R. Automated Measurement of Immature Granulocytes: Performance Characteristics and Utility in Routine Clinical Practice. *Patholog Res Int*. 2012;2012:483670.

55. Lakshmipriya V, Kavitha K, Yogalakshmi E, Sridevi M. The Clinical Utility of Automated Immature Granulocyte Measurement in the Early Diagnosis of Bacteremia. *Cureus*. 16(2):e53660.

56. van der Geest PJ, Mohseni M, Brouwer R, van der Hoven B, Steyerberg EW, Groeneveld ABJ. Immature granulocytes predict microbial infection and its adverse sequelae in the intensive care unit. *J Crit Care*. 2014;29(4):523-527.

57. Gupta S, Sharma N, Gupta E, Mehta S, Bhansaly P, Mehta S. Evaluation of Immature Granulocyte Count as the Earliest Biomarker for Sepsis. *Indian J. Crit. Care Med.* 2022;26(2):216-223.

58. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, ve ark. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*. 1992;101(6):1644-1655.

59. Mare TA, Treacher DF, Shankar-Hari M, ve ark. The diagnostic and prognostic significance of monitoring blood levels of immature neutrophils in patients with systemic inflammation. *Crit Care*. 2015;19(1):57.

60. Ahn C, Kim W, Lim TH, Cho Y, Choi KS, Jang BH. The delta neutrophil index (DNI) as a prognostic marker for mortality in adults with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2018;8:6621.

61. Birben B, Akkurt G, Akın T, Surel AA, Tez M. Predictive Efficacy of Delta Neutrophil Index in Diagnosis of Acute and Complicated Appendicitis. *Cureus*. 2021;13(4):e14748.

62. Ha SO, Park SH, Park SH, ve ark. Fraction of immature granulocytes reflects severity but not mortality in sepsis. *Scand J Clin Lab Inv*. 2015;75(1):36-43.

63. Guérin E, Orabona M, Raquil MA, ve ark. Circulating immature granulocytes with T-cell killing functions predict sepsis deterioration. *Crit Care Med*. 2014;42(9):2007-2018.

64. Seok Y, Choi JR, Kim J, ve ark. Delta Neutrophil Index: A Promising Diagnostic and Prognostic Marker for Sepsis. *Shock*. 2012;37(3):242.

65. Nierhaus A, Klatte S, Linssen J, ve ark. Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis - a prospective, observational study. *BMC Immunol*. 2013;14(1):8.

66. Tanı ve Tedavi Rehberleri | TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ. Erişim tarihi: 30 Ekim 2024. https://neonatology.org.tr/tani-tedavi-protokolleri

67. Yazla M, Kadıoğlu B, Demirdelen H, Aksoy FM, Özkan E, Katipoğlu B. Predictive efficacy of immature granulocytes in acute complicated appendicitis. *Rev Assoc Med Bras*. 70(12):e20241178.

68. Karakulak S, Narcı H, Ayrık C, Erdoğan S, Üçbilek E. The prognostic value of immature granulocyte in patients with acute pancreatitis. *AJEM*. 2021;44:203-207.

69. Lee SJ, Park EJ, Lee KJ, Cha YS. The delta neutrophil index is an early predictive marker of severe acute cholecystitis. *Dig Liver Dis*. 2019;51(11):1593-1598.

70. Bedel C, Korkut M, Selvi F. New markers in predicting the severity of acute pancreatitis in the emergency department: Immature granulocyte count and percentage. *J Postgrad Med*. 2021;67(1):7-11.

71. Su Q, Wang Q, Cao Y. The early biomarker of immature granulocyte count in predicting right-side colonic complicated acute diverticulitis: a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2024;24:351.

72. Doğan M, Gurleyen B. The role of immature granulocyte in the early prediction of acute perforated and nonperforated appendicitis in children. *TJTES.* 2022;28(3):375-381.

73. Aydin G, Akdogan RA, Rakici H, Akdogan E. Predictive value of immature granulocyte percentage and neutrophil lymphocyte ratio in terms of prognosis in the course of acute pancreatitis. *BLL*. 2024;125(08):477-483.

74. Yoo J, Ahn SS, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW. Delta Neutrophil Index Is Associated with Vasculitis Activity and Risk of Relapse in ANCA-Associated Vasculitis. *Yonsei Med J*. 2018;59(3):397-405.

75. Seringec Akkececi N, Ciftcioglu M, Okyar B, Yildirim Cetin G. Relationship of immature granulocytes with disease activity in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2024;27(6):e15216.

76. Okyar B, Yüce S, Bilen İH, Torun B, Öztürk İ, Çetin GY. Changes in immature granulocyte levels and their association with disease activation following biologic therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Reumatol Clin*. 2024;20(10):533-538.

77. Park HJ, Ha YJ, Pyo JY, Park YB, Lee SK, Lee SW. Delta Neutrophil Index as an Early Marker for Differential Diagnosis of Adult-Onset Still's Disease and Sepsis. *Yonsei Med J*. 2014;55(3):753-759.

78. Pyo J, Park J, Park YB, Lee SK, Ha YJ, Lee SW. Delta neutrophil index as a marker for differential diagnosis between flare and infection in febrile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2013;22(11):1102-1109.

79. Pyo JY, Ha YJ, Song JJ, Park YB, Lee SK, Lee SW. Delta neutrophil index contributes to the differential diagnosis between acute gout attack and cellulitis within 24 hours after hospitalization. *Rheumatology*. 2017;56(5):795-801.

80. Jeon K, Lee N, Jeong S, Park MJ, Song W. Immature granulocyte percentage for prediction of sepsis in severe burn patients: a machine leaning-based approach. *BMC Infect Dis*. 2021;21:1258.

81. Bang HJ, Kim K, Shim H, ve ark. Delta neutrophil index for predicting mortality in trauma patients who underwent emergent abdominal surgery: A case controlled study. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230149.

82. Kong T, Park YS, Lee HS, ve ark. The delta neutrophil index predicts development of multiple organ dysfunction syndrome and 30-day mortality in trauma patients admitted to an intensive care unit: a retrospective analysis. *Sci Rep*. 2018;8:17515.

83. Chung JS, Jang SW, Jung PY, ve ark. Indicative factors for surgical or angiographic intervention in hemodynamically stable patients with blunt abdominal trauma: A retrospective cohort study. *J Visc Surg*. 2023;160(1):12-18.

84. Bozan MB, Yazar FM, Kale İT, Yüzbaşıoğlu MF, Boran ÖF, Azak Bozan A. Delta Neutrophil Index and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in the Differentiation of Thyroid Malignancy and Nodular Goiter. *World J Surg*. 2021;45(2):1.

85. Bozan MB, Yazar FM, Kale IT, Topuz S, Bozan AA, Boran OF. Immature Granulocyte Count and Delta Neutrophil Index as New Predictive Factors for Axillary Metastasis of Breast Cancer. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2022;32(2):220-225.

86. Öter S, Özkömeç A, Bozan MB, ve ark. Preoperative Delta Neutrophil Index, Platelet Lymphocyte Ratio and Immature Granulocyte Count for Differentiating Metastatic Colon Cancer from Non-Metastatic Colon Cancer: A Retrospective Study. *Ann Ital Chir*. 2024;95(5):825-831.

87. Karahan F, Ünal S, Topçu DB, Öztaş Y, Bozlu G. The role of immature granulocyte percentage in predicting acute chest syndrome and the severity of the vaso-occlusive crisis in sickle cell disease. *Turk J Pediatr*. 2022;64(1):92-97.

88. Kong T, Kim TH, Park YS, ve ark. Usefulness of the delta neutrophil index to predict 30-day mortality in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Sci Rep*. 2017;7:15718.

89. Kong T, Park YS, Lee HS, ve ark. Value of the Delta Neutrophil Index for Predicting 28-Day Mortality in Patients With Acute Pulmonary Embolism in the Emergency Department. *Shock.* 2018;49(6):649-657 Erişim tarihi: 15, 2024.

90. Lee SH, Ko KO, Lim JW, ve ark. Delta-neutrophil index: a potential predictor of coronary artery involvement in Kawasaki disease by retrospective analysis. *Rheumatol Int*. 2019;39(11):1955-1960.

91. Karakurt G, Guven O, Aynaci E, Kerget B, Senkardesler G, Duger M. Evaluation of Hemogram Parameters in the Diagnosis of Pulmonary Embolism: Immature Granulocytes and Other New Tips. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2024;30:10760296241227212.

92. Korkut M, Selvi F, Bedel C. Echocardiographic epicardial fat thickness and immature granulocyte are novel inflammatory predictors of acute ischemic stroke: a prospective study. *Sao Paulo Med J*. 2022;140(3):384-389.

93. Park S, Lee SJ, Shin B, ve ark. The association of delta neutrophil index with the prognosis of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):47.

94. Bedel C, Korkut M, Avcı A, Uzun A. Immature Granulocyte Count and Percentage as New Predictors of Mortality in Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding. *Indian J Crit Care Med*. 2020;24(9):794-798.

95. Kim H, Kong T, Chung SP, ve ark. Usefulness of the Delta Neutrophil Index as a Promising Prognostic Marker of Acute Cholangitis in Emergency Departments. *Shock*. 2017;47(3):303.

96. Hu G, Zhou Y, Wu Y, Yu Y, Liang W, Ran P. The Pneumonia Severity Index as a Predictor of In-Hospital Mortality in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133160.

97. Steer J, Norman EM, Afolabi OA, Gibson GJ, Bourke SC. Dyspnoea severity and pneumonia as predictors of in-hospital mortality and early readmission in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2012;67(2):117-121.

98. Kim H, Kim Y, Kim KH, Yeo CD, Kim JW, Lee HK. Use of Delta Neutrophil Index for Differentiating Low-Grade Community-Acquired Pneumonia From Upper Respiratory Infection. *Ann Lab Med*. 2015;35(6):647-650.

99. Topuz E, Tüzün D, Şahin M. Immature granulocytes and neutrophil-to-lymphocyte ratio as markers of treatment response in subacute thyroiditis. *Arch Endocrinol Metab*. 2024;68:e23012.