

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI ATAK VE
STABİL DÖNEMDEKİ HASTALARDA MİKROPLASTİK
VARLIĞININ VE KLİNİK ÖNEMİNİN ARAŞTIRILMASI**

Arş. Gör. Dr. İsmail AYDIN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN:

Prof. Dr. Ayşe BAÇÇIOĞLU

KIRIKKALE

2024

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI ATAK VE
STABİL DÖNEMDEKİ HASTALARDA MİKROPLASTİK
VARLIĞININ VE KLİNİK ÖNEMİNİN ARAŞTIRILMASI**

Arş. Gör. Dr. İsmail AYDIN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN:

Prof. Dr. Ayşe BAÇÇIOĞLU

KIRIKKALE

2024

TEZ SAVUNMASI SONUCU

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık programı çerçevesinde araştırma görevlisi Dr. İsmail AYDIN'ın, "*kronik obstrüktif akciğer hastalığı atak ve stabil dönemdeki hastalarda mikroplastik varlığının ve klinik öneminin araştırılması*" isimli tez çalışması tamamlanmıştır. Araştırma görevlisi Dr. İsmail AYDIN 10/12/2024 tarihinde tez savunmasını gerçekleştirmiş, bu savunma sonunda uzmanlık eğitimi tezinde başarılı bulunmuştur.

Tez savunma tarihi 10/12/2024

Üye

Prof. Dr. Ayşe Füsün Kalpaklıoğlu

KUTF Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Aydanur Ekici

KUTF Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Ayşe Baççioğlu

KUTF Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

ETİK BEYANI

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarımı kabullendiğimi beyan ederim.

Dr. İsmail AYDIN

TEŞEKKÜR

Göğüs hastalıkları asistanlık eğitimimde ve uzmanlık tezi çalışmamda daima destek olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ayşe Baççioğlu'na, asistanlık sürecimde üzerimde büyük emeği olan değerli göğüs hastalıkları hocalarıma ve dostluklarıyla dört yılımı güzelleştiren sevgili asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen Dr. öğretim üyesi Ayşegül Tuna'ya

Her zaman en büyük destekçim sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim

Dr. İsmail AYDIN

Kırıkkale, 2024

ÖZET

Giriş: Mikroplastiklerin sindirim yoluyla alınarak proinflamatuvar sonuçlara yol açtığı biliniyor. Ancak inhalasyon yoluyla vücutta varlıkları ve etkileri bilinmemektedir. Bu çalışmada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) üzerine mikroplastiklerin rolünü incelemeyi amaçladık.

Metot: Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (KÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (11/03-03.03.2023) ve KÜ Bilimsel Araştırmalar Proje Desteği (2023/158-21.09.2023) destek alınmıştır. KÜTF Göğüs Hastalıklarına başvuran KOAH ve KOAH'sız kontrol grubunun demografik özellikleri geçmişte yapılmış son laboratuvar ve solunum fonksiyon testi değerleri kaydedildi. Çalışmaya katılan tüm olgulardan cam tüplere balgam örneği alındı. Alınan balgam numuneleri sindirim reaksiyonu tamamlandığında, numuneler filtre kağıdı üzerine distile su ile yıkandı ve süzüldü. Tanımlama işlemi Leica kamera bağlantılı Stereomikroskop altında sayım işlemiyle yapıldı. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 27.0 paket programı ile yapılmıştır.

Sonuçlar: Çalışmaya KOAHatak (n: 33), KOAHstabil (n:35) ve kontrol grubu (n: 32) alındı. Olguların yaş ortalamaları kontrol (63,53 yıl) <KOAHatak (67,94 yıl)< KOAHstabil (70,29 yıl) (p=0,011) idi. Olguların cinsiyet dağılımı KOAH gruplar için erkek cinsiyet lehineydi, kontrol grubunda kadınlar lehineydi (<0,001). KOAH süresi atak ve stabil gruplarında benzerdi (yaklaşık ortalama 15 yıl). Toplam sigara tüketimleri KOAHatak'lıların belirgin daha düşüktü (p<0.001). Aktif sigara içici oranı KOAHatak grubunda daha yüksek idi. Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) oranı ve yıllık atak sayıları KOAHatak ve stabil grupları arasında benzerdi.

Kan hemoglobin, hematokrit, trombosit, lenfosit ve serum d-dimer ve üre değerleri gruplar arasında benzerdi. İstatistiksel anlamlı olarak KOAHatak grubunda kan ortalama lökosit ve nötrofil değerleri daha yüksek iken (tüm p<0.001), kan eozinofil değer ortalamaları sırasıyla KOAHstabil > Kontrol > KOAHatak idi. Serum kreatinin ortalamaları KOAHstabil grubunda yüksek iken (p=0.043), serum c-reaktif protein (CRP) değerleri KOAHatak grubunda diğerlerinden daha yüksek idi (p<0.001). Oda havasında alınan arter kan gazı parametreleri gruplar arasında benzerdi.

FEV1 (lt ve %), FVC (lt), % FEV1/FVC KOAH tak ve stabil gruplarında benzer ve kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha düşük idi (tüm p<0.001). FEF25-75

(It) ise sırasıyla KOAHstabil < KOAHatak < Kontrol şeklinde idi ($p<0.001$). KOAHatak ve KOAHstabil grupları arasında ikili karşılaştırmada solunum testi parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tüm grup subanalizde cinsiyet, yerleşim, eğitim düzeyi ve sigara içmek balgamda mikroplastik düzeyini etkilemezken, USOT alanlarda ve biyoyakıt maruziyeti olanlarda daha yüksek bulundu ($p=0.006$ ve $p=0.021$). Balgamda mikroplastik düzeyi en yüksek KOAHatak ($1,53\pm0,63$ adet/ml) < KOAHstabil ($0,60\pm0,47$ adet/ml) < kontrol grubu ($0,36\pm0,24$ adet/ml) olarak saptandı ($p=<0,001$). KOAHatak hastalarında mikroplastik düzeyi KOAHstabil hastalarından ve kontrol grubundan daha yüksekti ($p=<0,001$). KOAHstabil hastalarında mikroplastik düzeyleri kontrol grubuna karşı daha yüksekti ($p=0,036$). KOAH alevlenme için risk faktörleri çoklu regresyon analizi ile incelendi. Yaş, cinsiyet, sigara tüketimi göz önüne alındığında KOAH alevlenme için risk faktörü olarak balgamda mikroplastik düzeyi, kan nötrofil /lenfosit oranı ve kan eozinofil yüksekliği anlamlı bulundu.

Tartışma: Bu çalışma KOAH hastaları ve sağlıklı kontrol grubu balgam örneklerinde mikroplastik varlığını göstermiştir. Çalışma kapsamında elde ettiğimiz en önemli bulgu, KOAHatak hastalarında mikroplastik düzeylerinin KOAHstabil ve kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksek olmasıdır. Mikroplastik maruziyeti KOAH hastalığı ve KOAH alevlenmesi için yeni bir risk faktörü olabilir. Riskin daha net anlaşılabilmesi için toplumsal ölçekte vaka-kontrol çalışmalarının yürütülmesi gereklidir. Tıbbi ekipmanlar, maskeler ve biyoyakıt dumanı; mikroplastik maruziyeti açısından yeni risk faktörleri olarak araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Alevlenme, KOAH, mikroplastik, risk faktörü

ABSTRACT

Introduction: It is known that microplastics can cause proinflammatory results when taken through the digestive tract. However, their presence and effects in the lung through inhalation are unknown. In this study, we aimed to examine the role of microplastics in chronic obstructive pulmonary diseases (COPD).

Method: The study was supported by Kırıkkale University Faculty of Medicine (KUTF) Clinical Research Ethics Committee (11/03 - 03.03.2023) and KU Scientific Research Project Support (2023/158 - 21.09.2023). Demographic characteristics of the COPD and non-COPD control groups applying to KUTF Chest Diseases, their last laboratory and respiratory function test values were recorded. Sputum samples were taken from all cases participating in the study in glass tubes. When the digestive reaction of the sputum samples was completed, the samples were washed with distilled water on filter paper and filtered. The identification process was carried out by counting under a Stereomicroscope connected to a Leica camera. Statistical analysis of the data was performed with the SPSS 27.0 package program.

Results: COPDattack (n: 33), COPDstable (n: 35) and control groups (n: 32) were included in the study. The mean ages of the cases were as control (63.53 years) < COPDattack (67.94 years) < COPDstable (70.29 years) (p=0.011). The gender distribution of the cases was in favor of males for COPD groups, while it was in favor of females in the control group (<0.001). COPD duration was similar in the attack and stable groups, (average of approximately 15 years). Total cigarette consumption was significantly lower in COPD attack patients (p<0.001). The rate of active smoking was higher in the COPD attack group. The long-term oxygen therapy (LTOT) rate and annual attack numbers were similar between the COPD attack and stable groups.

Blood hemoglobin, hematocrit, platelet, lymphocyte, serum d-dimer and urea values were similar between the groups. The mean blood leukocyte and neutrophil values were significantly higher in the COPDattack group (all p<0.001), while the mean blood eosinophil values were as COPDstable > Control > COPDattack, respectively. Serum creatinine was higher in the COPDstable group (p=0.043), while serum c-reactive protein (CRP) values were higher in the COPDattack group than in the others (p<0.001). Arterial blood gas parameters taken in room air were similar between the groups.

FEV1 (lt and %), FVC (lt), % FEV1/FVC were similar in the COPDattack and stable groups and statistically significantly lower than the control group (all $p < 0.001$). FEF25-75 (lt) was as $\text{COPDstable} < \text{COPDattack} < \text{Control}$, respectively ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference between the respiratory test parameters in the pairwise comparison between the COPDattack and COPDstable groups.

In subgroup analysis, gender, residence, education level and smoking did not affect the microplastic level in sputum, while it was found to be higher in those receiving LTOT and those exposed to biyoyakit ($p = 0.006$ and $p = 0.021$). The highest microplastic level in sputum was detected in COPDattack (1.53 ± 0.63 units/ml) $<$ COPDstable (0.60 ± 0.47 units/ml) $<$ control group (0.36 ± 0.24 units/ml) ($p < 0.001$). Microplastic level in COPD patients in the attack period was higher than COPDstable patients and the control group ($p < 0.001$). Microplastic levels were higher in COPDstable patients compared to the control group ($p = 0.036$). Risk factors for COPD exacerbation were examined by multiple regression analysis. Considering age, gender, and smoking, sputum microplastic level, blood neutrophil/lymphocyte ratio, and blood eosinophil elevation were found to be significant risk factors for COPD exacerbation.

Discussion: This study showed the presence of microplastics in sputum samples of COPD patients and healthy controls. The most important finding we obtained within the scope of the study was that microplastic levels were clearly higher in COPDattack patients than COPDstable and control group. Microplastic exposure may be a new risk factor for COPD disease and COPD exacerbations. In order to understand the risk further studies are needed.

Keywords: Exacerbation, COPD, microplastic, risk factor

İÇİNDEKİLER

TEZ SAVUNMASI SONUCU	3
ETİK BEYANI	4
TEŞEKKÜR	5
ÖZET	6
ABSTRACT	8
İÇİNDEKİLER	10
SİMGE VE KISALTMALAR	12
TABLO LİSTESİ	14
ŞEKİL LİSTESİ	15
1 GİRİŞ VE AMAÇ	16
2 GENEL BİLGİLER	17
2.1 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Tanımı	17
2.2 KOAH Epidemiyolojisi	18
2.3 KOAH İçin Risk Faktörleri	19
2.3.1 Genetik Faktörler	20
2.3.2 Tütün Ürünleri Maruziyeti	20
2.3.3 Yaş ve Cinsiyet	21
2.3.4 Hava Kirliliği, Biyoyakıt ve Mesleksi Maruziyet	21
2.3.5 Sosyoekonomik Durum	22
2.3.6 Solunum Sistemi Enfeksiyonları	22
2.3.7 Astım ve Bronş Aşırı Duyarlılığı	22
2.4 KOAH Patogenezi	23
2.5 KOAH Tanısı	24
2.6 Klinik Prezantasyon	25
2.7 Fizik Muayene	27
2.8 Fonksiyonel Tanı Yöntemleri	28
2.9 KOAH Hastasının Değerlendirilmesi	30
2.10 KOAH Ayırıcı Tanısı	32
2.10.1 Astım	32
2.10.2 Bronşiektazi	32
2.10.3 Tüberküloz	33
2.10.4 Kalp Yetmezliği	33
2.10.5 Bronşiolit	33

2.11	KOAH Tedavisi.....	33
2.11.1	KOAH'ta Genel Önlemler.....	33
2.11.2	KOAH Medikal Tedavisi.....	35
2.12	KOAH Alevlenmesi.....	40
2.12.1	KOAH Alevlenmesi Tanımı, Etiyolojisi ve Risk Belirlenmesi.....	40
2.12.2	KOAH Alevlenmesinde Tedavi Yönetimi.....	42
2.13	Mikroplastik.....	45
2.13.1	Plastik ve Tarihi Önemi.....	45
2.13.2	Plastikten Mikroplastiklere.....	45
2.13.3	Mikroplastikler ve Çevre.....	46
2.13.4	Mikroplastikler ve İnsan Sağlığı.....	47
3	GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
3.1	Çalışmanın Gerekçesi, Hipotezi ve Amacı.....	48
3.2	Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Zaman.....	48
3.3	Olgu Seçimi ve Kabul/Dışlama Kriterleri.....	49
3.4	Çalışma Yöntemi.....	50
3.5	İstatistiksel Analiz.....	52
3.6	Etik Kurul İzini ve BAP Desteği.....	53
4	BULGULAR.....	54
5	TARTIŞMA.....	70
6	SONUÇLAR.....	75
7	KAYNAKÇA.....	78

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AKG	: Arter kan gazı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BUN	: Kan üre azotu
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CAT	: KOAH Değerlendirme Anketi
CFTR	: Kistik fibrozis transmembran regülör
CRP	: C-reaktif protein
CYP1A1	: Sitokrom p4501A1
DLCO	: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EPHX	: Mikrozomal epoksid hidrolaz
FEV ₁	: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volümü
FVC	: Zorlu vital kapasite
GOLD	: <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
HFNO	: Yüksek akışlı nazal oksijen
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HMOX-1	: Hem oksijenaz-1
İKS	: İnhaler kortikosteroidler
IMV	: İnvaziv mekanik ventilasyon
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LABA	: Uzun etkili beta-2 agonist
LAMA	: Uzun etkili antimuskarinikler
M2	: Muskarinik reseptör - 2
M3	: Muskarinik reseptör - 3
MMP	: Matriks metalloproteinaz - 12
mMRC	: <i>Modified Medical Research Council</i>
NIMV	: Non-invaziv mekanik ventilasyon
NRF ₂	: Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2
NT pro-BNP	: N-terminal <i>pro-brain</i> natriuretik peptid
PCV15	: 15 valanlı konjuge pnömokok aşısı
PCV20	: 20 valanlı konjuge pnömokok aşısı
PDE-4	: Fosfodiesteraz-4
PPSV23	: 23 valanlı polisakkarit pnömokok aşısı
PRISm	: <i>Preserved ratio-impaired spirometry</i>
pro BNP	: <i>Pro-brain</i> natriuretik peptid
SABA	: Kısa etkili beta-2 agonist
SAMA	: Kısa etkili antimuskarinikler
TGF- β1	: <i>Transforming growth</i> faktör beta - 1

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa
USOT : Uzun süreli oksijen tedavisi
VKİ : Vücut kitle indeksi



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: KOAH risk faktörleri [19]	19
Tablo 2: KOAH'ta görülen histopatolojik değişiklikler [53].	23
Tablo 3: KOAH'ta yeni terimler [60-62]	25
Tablo 4: KOAH'ta dispne şiddetini değerlendiren mMRC skalası [60].	26
Tablo 5: Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) kılavuzuna göre hava yolu obstrüksiyonu şiddeti sınıflaması [60].	29
Tablo 6: KOAH değerlendirme anketi (CAT) [60].	30
Tablo 7: İKS tedavisine başlarken dikkat edilmesi gereken faktörler [60].	38
Tablo 8: KOAH'ta alevlenme sıklığı ile ilişkili risk faktörleri [131].	41
Tablo 9: KOAH alevlenmesi şiddetinde ROMA sınıflaması [60].	42
Tablo 10: KOAH alevlenmelerinde GOLD 2024 kılavuzuna göre yatış endikasyonları [60].	43
Tablo 11: Gruplar için temel tanımlayıcı veriler.	54
Tablo 12: Grupların başvuru anındaki laboratuvar parametreleri.	56
Tablo 13: Grupların vital bulguların incelenmesi	57
Tablo 14: Grupların solunum fonksiyon testi analizleri	58
Tablo 15: Grupların mikroplastik düzeylerinin incelenmesi	58
Tablo 16: Mikroplastik düzeylerinin gruplar arasındaki farklılığı (post-hoc analiz).....	59
Tablo 17: Tanımlanmış faktörlere göre mikroplastik düzeyleri.....	60
Tablo 18: Mikroplastik düzeylerinin predikte eden faktörler, lineer regresyon modeli.....	64
Tablo 19: Mikroplastik ve atak ilişkisi, regresyon modeli.	65
Tablo 20: Mikroplastik ve FEV1 (Lt) ilişkisi, lineer regresyon modeli.	65
Tablo 21: Mikroplastik ve FEV1(%) ilişkisi, lineer regresyon modeli.	66
Tablo 22: Mikroplastik ve FVC (Lt) ilişkisi, lineer regresyon modeli.....	66
Tablo 23: Mikroplastik ve hastaneye yatış sayısı, lineer regresyon modeli	67
Tablo 24: Mikroplastik ve acil servis başvuru sayısı, lineer regresyon modeli.	67
Tablo 25: Mikroplastik ve SII skoru, lineer regresyon modeli	67
Tablo 26: KOAH atak için risk faktörlerinin tanımlanması	68

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: KOAH'ta birleşik değerlendirme [60]	31
Şekil 2: Stabil KOAH'ta gruplara göre önerilen tedaviler [60].	39
Şekil 3: Mikroplastik düzeylerinin gruplar arasındaki farklılığı.	59
Şekil 4: Grupların cinsiyet ve mikroplastik düzeyine göre dağılımı.....	61
Şekil 5 Grupların eğitim düzeyi ve mikroplastik seviyesine göre dağılımı	61
Şekil 6: Grupların ikamet yeri ve mikroplastik düzeyine göre dağılımı.....	62
Şekil 7: Grupların sigara kullanımı ve mikroplastik düzeyine göre dağılımı.....	63
Şekil 8: Grupların uzun süreli oksijen tedavisi ihtiyacı ve mikroplastik düzeyine göre dağılımı.....	63
Şekil 9: Grupların biyoyakıt maruziyeti ve mikroplastik seviyesine göre dağılımı.	64



1 GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ); genellikle progresif seyreden, hava akımı obstrüksiyonuna yol açan, hava yollarındaki (bronşit, bronşiyolit) ve/veya alveollerdeki (amfizem) anormalliklere sekonder ortaya çıkan, kronik dispne, öksürük, balgam ile seyreden, persistan, heterojen bir hastalıktır.

KOAİ alevlenmelerle seyreden bir hastalıktır. Alevlenme; herhangi bir maruziyete bağlı olarak (enfeksiyon, hava kirliliği vb.) lokal ve/veya sistemik inflamasyon artışı ile takipne ve taşikardinin eşlik ettiği, KOAİ semptomlarında (öksürük, balgam ve nefes darlığı) son 2 hafta içerisinde belirgin artış olarak tanımlanmaktadır. KOAİ alevlenmesine klasik tanımlanmış sebeplerin dışında mikroplastik maruziyetinin de yol açabileceği bilinmemektedir. Çevre kirliliği ve bunun insan sağlığı üzerindeki etkisi uzun zamandır çalışılsa da mikroplastikler ve insan sağlığı üzerindeki etkileri oldukça yeni ve aydınlatılamamış bir konudur. Bu çalışma ile Ülkemizin en büyük petrokimya tesisi ve ağır sanayi kuruluşlarının bulunduğu Kırıkkale ilimizde KOAİ hastalarının balgamında mikroplastik mevcudiyeti ve hastaların hayatlarına etkisi ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Çalışmanın gerekçesi mikroplastik maruziyetinin arttığı günümüzde bunların akciğer sağlığına ve KOAİ hastalığıyla ilişkisi net olarak bilinmemektedir. Bu çalışmanın birincil amacı alevlenme dönemindeki KOAİ hastaları ile stabil dönemdeki KOAİ hastaları ve kontrol grubunu karşılaştırarak, mikroplastik varlığını ve düzeylerini balgam numunelerinde incelemeyi amaçladık. İkincil amacımız inhale edilen mikroplastiklerin KOAİ hastalarının atak nedeni olarak rolünün araştırılmasıydı.

Çalışmanın hipotezi solunum yoluyla alınan mikroplastiklerin KOAİ alevlenmesinde rolü vardır idi.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ) Tanımı

KOAİ; genellikle progresif seyreden, hava akımı obstrüksiyonuna yol açan, hava yollarındaki (bronşit, bronşiyolit) ve/veya alveollerdeki (amfizem) anormalliklere sekonder ortaya çıkan, kronik dispne, öksürük, balgam ile seyreden, persistan, heterojen bir akciğer hastalığıdır.[1]

KOAİ'ta en karakteristik durum kronik hava akımı kısıtlanmasıdır. Buna sebep olarak küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ve parankim hasarının (amfizem) ortak etkileri gösterilmektedir. KOAİ'ta bu patolojilerin her ikisi her zaman eşit ölçüde ortaya çıkmayıp değişik oranlarda görülebilmektedir.[2]

KOAİ'nin ortaya çıkışındaki geleneksel görüş tütün kullanımı ile ilişkili olduğudur. Ancak KOAİ, yaşam boyu karşılaşılan genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile meydana gelen yapısal ve fonksiyonel bozukluklar sonucunda gelişen kronik sistemik bir sendromdur.[3] Bu yapısal ve fonksiyonel değişiklikler nedeniyle akciğer parankiminde inflamasyon artışı ve doku yıkımı meydana gelmekte, solunum yollarının ekspiryumdaki açık kalma yeteneğini azaltarak hava hapsine neden olmaktadır. Akciğer parankiminde ve havayollarında gelişen inflamasyona verilen sistemik yanıt, KOAİ'nin izole bir akciğer hastalığı olmak yerine birçok organı etkileyen sistemik bir patoloji olduğunu ortaya koymaktadır.[4] Ortaya çıkan sistemik yanıt hastalarda ciddi oranda morbidite ve mortaliteye yol açmakta olup, sağlık harcamaları üzerinde ağır bir yük oluşturmaktadır.[5]

2.2 KOAH Epidemiyolojisi

KOAH prevalansı, morbidite ve mortalitesi tarama yöntemlerinin çeşitliliği ve tanısal yaklaşımlar nedeniyle bölgesel değişiklikler göstermektedir. Bununla beraber gelişmekte olan ülkelerde 40 yaş ve üzeri kişilerde KOAH prevalansı yaklaşık %10 olarak tespit edilmiştir.[6] Yapılan çalışmalarda KOAH'ın dünya çapında yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği tespit edilmiştir.[7]

KOAH sıklıkla doğrudan tütün kullanımı prevalansı ile ilişkilidir.[8] Yapılan çalışmalarda KOAH prevalansının sigara içenlerde, erkeklerde ve 40 yaş üzeri olanlarda anlamlı ölçüde yüksek olduğunu ortaya koymuştur.[9,10] KOAH oluşumunda sigara önde gelen sebep olarak düşünülse de KOAH tanısı almış hastaların %25 ile %45'inin daha önce hiç sigara içmediği tespit edilmiştir.[11] Öte yandan son yıllarda kadın cinsiyette de sigara alışkanlığının artması ile kadınlarda KOAH sıklığı artmaktadır. On iki ülkede gerçekleştirilen *The Burden Of Obstructive Lung Disease* (BOLD) çalışmasına göre evre 2 ve daha ileri KOAH saptanan hastaların %11,8'inin erkek, %8,5'inin kadın cinsiyette olduğu ortaya konmuştur. Her iki cinsiyette KOAH prevalansı ise %10,1 olarak belirlenmiştir.[12]

KOAH morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir. Klinik araştırmalar sonucunda KOAH'ta morbiditenin yaş ile birlikte arttığı tespit edilmiştir. Tütün kullanımı ve ileri yaş; kardiyovasküler hastalık, akciğer kanseri, pulmoner fibrozis, konjestif kalp yetmezliği ve serebrovasküler olay gibi pek çok komorbidite için ortak risk faktörü olarak gösterilmektedir.[13] Yapılan çalışmalar KOAH tanılı hastaların yaklaşık %94'ünde en az bir komorbid hastalık bulunduğunu belirtmiş, yaklaşık %46'sında ise üç veya daha fazla komorbid hastalık bulunduğu ortaya konmuştur.[14]

KOAH, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklardan sonra dünya genelinde ölümlerin üçüncü en sık nedeni olarak gösterilmektedir.[15] Yapılan çalışmalarda 2019 yılında KOAH nedeniyle dünya genelinde 3,28 milyon kişi hayatını kaybetmiştir. GOLD 2023 raporuna göre ise gelecek yıllarda hastalık prevalansının progresif olarak artacağı, 2060 yılında dünya genelinde KOAH sebepli ölümlerin 5,4 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir.[16]

Ülkemizde ise KOAH ölümlerin en sık 3. nedeni olarak gösterilmektedir.[17] Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre 2019 yılında KOAH ve bronşiektazi ilişkili olarak 23.457 kişini öldüğü, bu sayının tüm ölümlerin yaklaşık %5,4'ünü oluşturduğu tespit edilmiştir.[17]

2.3 KOAH İçin Risk Faktörleri

KOAH, multifaktöriyel bir süreç olup özellikle genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkileri ile ortaya çıkmaktadır.[18] Bunlara ek olarak hava kirliliği, mesleki maruziyet, fiziksel inaktivite, yetersiz beslenme, düşük sosyoekonomik düzey, yaş ve cinsiyet gibi faktörlerin de hastalığın ortaya çıkışı ve progresyonu ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.[19] KOAH risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: KOAH risk faktörleri [19]

-
- Genetik faktörler
 - Maruziyet (Tütün dumanı, mesleki toz ve kimyasallar)
 - Ev içi ve dış ortam hava kirliliği (Biyomass yakıt kullanımı)
 - Akciğerlerin büyüme ve gelişimindeki sorunlar
 - Yaş
 - Cinsiyet
 - Solunum yolu enfeksiyonları
 - Sosyoekonomik düzey
 - Kronik bronşit
 - Astım/bronşial hiperreaktivite
-

KOAH'ın ortaya çıkışı ile ilgili 2023 GOLD kılavuzunda GETomics terimi tanımlanmıştır. Buna göre KOAH, kişinin (omik) yaşamı boyunca (T: *Life time*) normal ya da yaşlanma sürecine girmiş veya hasar görmüş akciğeri ile gen (G: *Gene*) ve çevre (E: *Environment*) etkileşiminden kaynaklanmaktadır.

2.3.1 Genetik Faktörler

KOAH ilişkili olduğu tahmin edilen çokça genden bahsedilse de en iyi kanıtlanmış genetik risk faktörü alfa-1 antitripsin eksikliğidir. Alfa-1 antitripsin, başta karaciğer hepatositleri olmak üzere, bağırsak, pulmoner alveoler hücreler, nötrofiller, makrofajlar ve korneada üretilen bir glikoprotein olup eksikliğine Serpine-1 gen mutasyonu yol açmaktadır. Alfa-1 antitripsinin akciğer üzerindeki en önemli işlevi uyarılmış nötrofillerden eksprese edilen proteinaz 3, katepsin ve elastin gibi proteaz enzimlerin yıkıcı etkisine karşı akciğer dokusunu korumaktır.[20] Eksikliğinde nötrofil elastaz inhibisyonu yeterli oranda olmamakta ve uzun sürmektedir.

TGF- β 1, Serpine-2, CFTR gen polimorfizmlerinin, glutatyon-s-transferaz, glutamat sistein ligaz, TNF- α , süperoksit dismutaz, matris metalloproteinaz-12 (MMP-12) gibi antioksidan ilişkili enzim defektlerinin, Hem oksijenaz-1 (HMOX-1), mikrozomal epoksid hidrolaz (EPHX), sitokrom p4501A1 (CYP1A1) ve *Hedgehog interacting protein* geni gibi gen mutasyonlarının KOAH gelişiminde önemi olduğu düşünülmektedir.[21-23]

2.3.2 Tütün Ürünleri Maruziyeti

Tütün ürünleri kullanımı ve maruziyeti KOAH etiolojisinde en önemli risk faktörü olarak gösterilmektedir.[24] Sigaranın yol açtığı etkilerin sigara içim süresi ve içilen sigara miktarı ile doğru orantılı olduğu ortaya konmuştur.[25] Çalışmalar, aktif sigara içiminin yanı sıra pasif maruziyetin de KOAH açısından önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.[26] KOAH tanısı almış hastaların büyük çoğunluğunda sigara öyküsü bulunmakla beraber hiç sigara içmeyenlerde de KOAH gelişebileceği ortaya konmuştur. Bununla ilişkili olarak sigara içmeyip KOAH tanısı alan hastalarda sigara içen veya bırakmış kişilere göre hastalık şiddetinin daha hafif olduğu ve sistemik inflamasyonun daha düşük seviyede olduğu gösterilmiştir.[27] Gebelik döneminde maternal sigara içimi ve erken çocukluk döneminde sigara maruziyetinin de yıllar içerisinde KOAH gelişimi açısından risk yarattığı tespit edilmiştir.[28]

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre KOAH'ta mortalitenin yüksek gelirli ülkelerde %75'e varan oranda, düşük gelirli ülkelerde ise %40 oranında sigara ilişkili olduğu ortaya konmuştur.[29,30]

2.3.3 Yaş ve Cinsiyet

Yaşlanma ile birlikte akciğer fonksiyonlarında fizyolojik bir azalma olduğu ve buna diğer risk faktörlerinin de eklenmesi ile yaşlanmanın KOAH gelişimi yönünden risk artışına yol açtığı bilinmektedir. Ancak diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak sağlıklı yaşlanmanın tek başına KOAH ortaya çıkarmadaki rolü net değildir.[31] Bununla birlikte yaşlanma ile KOAH sonucu gelişen morbidite ve mortalitede artış izlenmektedir.[29]

Yakın zamana kadar KOAH prevalansının özellikle erkek cinsiyette belirgin düzeyde fazla olduğu bilinmekteydi. Son yıllarda yapılan klinik çalışmalar KOAH prevalansının kadın ve erkek cinsiyette neredeyse eşit olduğunu tespit etmiştir. Bu durumun sebebi olarak sigara içen kadın sayısında artış ve kadınların sigaranın toksik maddelerine erkeklerden daha duyarlı olması gösterilmektedir.[32] Bu konuda yapılan bir çalışmada benzer miktarda tütün maruziyeti olan KOAH tanılı erkek ve kadınlar karşılaştırılmış, kadınlarda küçük hava yollarında hastalık yükünün daha fazla olduğu ortaya konmuştur.[33,34]

2.3.4 Hava Kirliliği, Biyoyakıt ve Mesleksel Maruziyet

KOAH gelişiminde organik ve inorganik tozlar ve maruz kalınan kimyasallar özellikle gelişmekte olan ülkeler için önde gelen risk faktörlerindedir.[35,36] Tüm dünyada kömürün halen ana enerji kaynağı olarak ciddi oranda kullanılması nedeniyle yaklaşık 3 milyar kadar insanın risk altında olduğu düşünülmektedir.[37]

Hava kirliliğine genel olarak ozon, nitrojen, karbonmonoksit, ağır metaller, kükürt oksitler ve diğer sera gazları neden olmaktadır. Bu gazların solunum sisteminde oksidatif stresi ve inflamasyonu tetiklediği buna bağlı havayolu hasarına neden olduğu bilinmektedir. Hava kirliliği nedenli ortaya çıkan risk doz bağımlıdır. Bu nedenle maruziyetin süresi oldukça önemlidir. Kötü hava kalitesinin KOAH alevlenmelerini, hastaneye yatış riskini ve mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir.[38]

Mesleksel maruziyet de KOAH etiyojisinde önemli bir yer tutmaktadır. Mesleksel kimyasallara maruziyet hakkında yapılan bir çalışmada ressam heykeltraş gibi el

sanatçılarının, bahçıvanların, plastik malzeme işleyicilerinin, tarım ve balıkçılık gibi mesleklerin KOAH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[39] ABD’de yaklaşık 10.000 KOAH hastası ile yapılan bir klinik çalışmada ise sigara içmeyen hastaların %30’dan fazlasında işyeri maruziyetinin öncelikli neden olduğu düşünülmektedir.[40] Benzer bir çalışma Amerikan Toraks Derneği tarafından yapılmış, KOAH etiyolojisinin yaklaşık %15’inin iş yeri maruziyeti kaynaklı olduğu tespit edilmiştir.[41]

2.3.5 Sosyoekonomik Durum

Düşük sosyoekonomik duruma sahip popülasyonların birçok nedenle KOAH riski yüksek sosyoekonomik duruma sahip popülasyonlara göre yüksek bulunmuştur. Bu durumun sebebi olarak, kötü beslenme, yüksek sigara içme oranları, kalabalık yaşam, sağlık hizmetlerine erişim sorunları ve çocukluk çağı enfeksiyonlarının tam anlamıyla tedavi edilmemesi gibi nedenler gösterilmektedir.[30,42,43] Tüm bu nedenlere bağlı olarak düşük sosyoekonomik düzeye sahip popülasyonlarda solunum sistemi hastalıkları 14 kat fazla izlenmektedir.[44]

2.3.6 Solunum Sistemi Enfeksiyonları

Çocukluk yaşlarında geçirilmiş şiddetli akciğer enfeksiyonlarının, solunumsal fonksiyonlarda ve kapasitesinde azalmaya yol açtığı, kalıcı solunumsal semptomlar bırakabileceği gösterilmiş, KOAH riskinde iki kat artışa sebep olduğu tespit edilmiştir.[45] Özellikle geçirilmiş tüberküloz, *Pseudomonas aeruginosa* ve HIV enfeksiyonu olan kişilerde KOAH riskinin arttığı belirtilmiştir.[46-48] Bu durumun sebebi olarak tüberküloz geçirmiş bireylerin hava yollarında sağlıklı kişilere göre 6 kat fazla obstrüksiyon geliştiği çalışmalarla saptanmıştır.[49]

2.3.7 Astım ve Bronş Aşırı Duyarlılığı

Astım ve bronş aşırı duyarlılığı KOAH için risk faktörüdür. Bu durumun sebebi olarak astım tanılı hastaların yaklaşık %20’sinde geri dönüşümsüz hava akımı obstrüksiyonu geliştiği ve difüzyon kapasitesinde azalma olduğu gösterilmektedir.[50] Tüm bunlar nedeniyle astım tanılı hastalarda astım tanısı olmayanlara göre KOAH gelişme riskinin

12 kat fazla olduğu saptanmıştır.[51] Benzer şekilde bronş aşırı duyarlılığı ise vakaların yaklaşık %15'i ile ilişkili bulunmuştur.[51,52]

2.4 KOAH Patogenezi

KOAH hastalarında hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda patolojik değişimler gelişmektedir. Bu patolojik değişikliklerin gelişimi spesifik inflamatuvar hücreler ile ortaya çıkan kronik inflamasyona ve tekrarlayan hücre onarım mekanizmalarına bağlıdır. Hava yolu obstrüksiyonu şiddeti artışı ile bu patolojiler de artmaktadır. KOAH'ta görülen histopatolojik değişiklikler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: KOAH'ta görülen histopatolojik değişiklikler [53].

Akciğer Bölgesi	Histopatolojik Değişiklikler
Trakea, bronş ve proksimal hava yolları (Çapı > 2 mm olan hava yolları)	Goblet hücre hiperplazisi Mukus gland hiperplazisi Skvamöz metaplazi
Distal hava yolları (Çapı < 2 mm olan hava yolları)	Bronş duvarında kalınlaşma Lüminal eksüda Peribronşöler fibrozis
Vasküler yapı	İntimada kalınlaşma Endotel disfonksiyonu Düz kas hiperplazisi
Pulmoner parankim	Alveol duvar hasarı Alveol epitelinde apoptozis Amfizem

KOAH fizyopatolojisinde en önemli mekanizmalardan birisi oksidatif streştir.[54,55] Sigara dumanı ve solunan partiküller ile ekspiryum havasında hidrojen peroksit gibi oksidanların sentezi artmaktadır. Buna karşın antioksidan yolağın önemli bir düzenleyicisi olan nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (NRF₂), KOAH'ta azalmakta bu nedenle oksidan maddeler artmaktadır.[56,57]

KOAH'ta amfizem gelişimindeki önemli sebeplerden birisi pulmoner parankimde bağ doku olarak görev yapan elastinin proteaz aracılı yıkımıdır. Bu durumun sebebi KOAH'ta ortaya çıkan proteaz ve antiproteaz enzimler arasındaki dengesizliktir.[58]

KOAH'ta hava yollarında inflamatuvar hücreler artmaktadır. Periferik hava yollarında daha çok makrofaj miktarı artarken, akciğer parankiminde ise ön planda nötrofil artışı izlenmektedir. Buna ek olarak lenfosit ve eozinofillerde de artış görülmektedir. Bu inflamatuvar hücrelerin artışı ile ortama çok miktarda inflamatuvar mediyatör salınmakta bu durum ise inflamasyonun şiddetlenmesine yol açmaktadır.[54]

Kronik bronşit; büyük hava yolların önde gelen patolojilerinden birisidir. Kronik bronşitte bronşiyal mukus bezlerinin boyutu artar ve mukus hipersekresyonu gelişir. Bunun yanısıra hava yolu düz kas kitlesinde artış ve kıkırdaklarda atrofi meydana gelmektedir.

Sigara içenlerde küçük hava yollarının inflamasyonu ile hafif düzeyde kronik hava yolu obstrüksiyonu ortaya çıkmaktadır. Küçük hava yollarındaki inflamasyon goblet hücre hiperplazisi ile seyretmektedir.[58] KOAH'ta tüm bu patofizyolojik yolların bir sonucu olarak alveol duvar hasarı ve apoptoz meydana gelmektedir.

2.5 KOAH Tanısı

Kronik nefes darlığı, öksürük ve balgam semptomları olan, ve/veya risk faktörleri maruziyeti öyküsü olan hastalarda mutlaka KOAH akla gelmelidir. KOAH tanısı için spirometrik inceleme olması gerekmektedir. Solunum fonksiyon testinde FEV₁/FVC<%70 olması ve bronkodilatör ile artış olmaması kalıcı hava akım

kısıtlılığını teyit etmektedir. Buna ek olarak risk faktörlerine uygun öykü ve semptomları olan hastalar KOAH tanısı almaktadır.[59]

GOLD güncellemesi ile birlikte KOAH için yeni ifadeler belirtilmiştir. Bu terimlerin belirtilme amacı; KOAH'ın fetal dönemden beri süregelen kompleks mekanizmaların etkisini araştıran çalışmalara ışık tutmaktır. Yeni terimler erken KOAH, hafif KOAH, gençlerde KOAH, pre-KOAH ve PRISM (*Preserved Ratio-İmpaired Spirometry*)'dir.[60] Yeni terimler Tablo 3'te derlenmiştir.

Tablo 3: KOAH'ta yeni terimler [60-62]

Yeni Terim	Açıklaması
Erken KOAH	Yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan KOAH'ı biyolojik olarak tanımlamak için kullanılmaktadır.
Hafif KOAH	Hafif KOAH terimi spirometrik olarak ölçülen hava akım kısıtlılığının hafif olduğunu ifade etmek için kullanılmaktadır.
Genç KOAH	Hastanın kronolojik yaşını ifade eder. 20-50 yaş arası hastalarda Genç KOAH düşünülmelidir. Genç KOAH vakalarının büyük kısmında fetal dönem ve çocukluk çağında solunum yolu hastalıkları varlığından söz edilmektedir.
Pre-KOAH	Spirometri ile hava akım obstrüksiyonu olmayan ancak solunum semptomu veya yapısal ve fonksiyonel akciğer anormallikleri olan hastaları ifade eder. Bu hastalarda zaman içerisinde KOAH gelişebilmektedir.
PRISM	Bu ifade bronkodilatasyon sonrası ölçülen FEV1/FVC ≥ 0.7 olup oran korunmuş, ancak bronkodilatasyondan sonra ölçülen FEV1 $< 80\%$ olarak bozulmuş spirometreye sahip bireyleri tanımlar. Toplumda %7.1 ile %20.3 arasında prevalansı olduğu düşünülmektedir.

2.6 Klinik Prezantasyon

En sık görülen semptomlar öksürük, balgam, kronik ve progresif nefes darlığıdır. Daha az görülen semptomlar ise hırıltılı solunum, göğüste sıkışma hissi, yorgunluk, kilo kaybı, kas güçsüzlüğü, depresyon olarak sıralanabilir.[63]

Erken dönemde hava akım kısıtlılığı olmadan önce dahi semptomlar başlayabilir. Bu dönemde en sık görülen semptom efor dispnesidir. Dispne KOAH'ın en temel ve en karakteristik semptomudur. Dispne kronik, persistan ve sıklıkla ilerleyicidir. Hastalar dispneyi tariflerken hava açlığı çektiğinden, nefes alıp vermede zorluk olduğundan veya nefes nefese kalmaktan bahsedebilmektedirler.[59] KOAH'ta dispnenin derecesi

5 seviyeden oluşan mMRC (*modified Medical Research Council*) skalası ile değerlendirilmekte olup Tablo 4'te özetlenmiştir.[60]

Tablo 4: KOAH'ta dispne şiddetini değerlendiren mMRC skalası [60].

Derece	Tanım
Evre 0	Sadece ağır egzersiz esnasında nefes darlığı
Evre 1	Sadece düz yolda hızlı yüründüğünde veya hafif yokuş çıkarken nefes darlığı
Evre 2	Nefes darlığı nedeniyle düz yolda kendi yaşlarına göre daha yavaş yürümek veya ara ara durup dinlenmek zorunda kalmak
Evre 3	Düz yolda 100 metre veya birkaç dakika yürüdükten sonra nefes darlığı olması veya oturmak zorunda kalmak
Evre 4	Nefes darlığı yüzünden evden çıkamamak veya giyinip soyunurken nefes darlığı yaşamak

Kronik öksürük sekiz haftadan uzun süren öksürük şeklinde tanımlanmaktadır ve KOAH'ta sıklıkla ortaya çıkan bir semptomdur. Birçok hasta öksürüğün sigara kaynaklı veya çevresel maruziyetlerden ötürü olduğunu düşündüğü için patolojik bir durum olmadığını düşünmekte, buna bağlı tanıda gecikmeler yaşanmaktadır. KOAH hastalarında öksürük erken dönemde aralıklı olabilmekle beraber ilerleyen dönemlerde genellikle gün boyunca bulunmaktadır. Ayrıca KOAH'ta ortaya çıkan öksürük balgamlı (yaş) veya balgamsız (kuru) öksürük şeklinde ortaya çıkabilmektedir.[64] Yapılan bir klinik çalışmada kronik öksürüğün ön planda bulunduğu KOAH hastalarında daha fazla solunumsal semptom ortaya çıktığı, sağlık hizmetine daha çok ihtiyaç duyulduğu ve morbidite artışına yol açtığı gösterilmiştir.[65]

Balgam sigara kullanıcılarında sık görülen bir semptomdur. KOAH varlığında da öksürükle beraber az miktarda koyu kıvamlı balgam çıkarma görülmektedir. Balgamın şekli ve kıvamı hastanın durumu hakkında bilgi verebilir. İnflamatuvar sitokinlerin artışı ile balgam şekli değişebilmektedir. Özellikle purülan yapıdaki balgam KOAH alevlenmelerinde bakteriyel kaynaklı patolojileri işaret etmektedir.[66,67]

KOAH seyrinde çeşitli semptomlar görülebilmektedir. Hışıltı ve göğüste sıkışma hissi genellikle egzersiz sonrası olup sıklıkla yeri tam olarak lokalize edilemez. Bu bulgular KOAH'a spesifik değildir. İleri hastalık durumunda halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, anoreksiya gelişebilmekte olup prognoz üzerinde oldukça etkilidir.[68]

2.7 Fizik Muayene

Fizik muayene bulguları KOAH'ta sıklıkla tanı koydurucu düzeyde olmamaktadır. Çok ileri hastalık varlığı meydana gelmeden genellikle hava akımı obstrüksiyonunun belirtileri fizik muayene ile anlaşılammaktadır.[69] Buna rağmen KOAH lehine değerlendirilen pek çok fizik muayene bulgusu mevcuttur.

İnspeksiyon KOAH hastalarında fizik muayenenin başlangıç basamağını oluşturmaktadır. Hastanın hafif aktivitelerinde (muayene odasına girme, sandalyeye oturma vb.) bile solunum sıkıntısı meydana gelebilmekte, takipne gelişebilmektedir. Hastalar sıklıkla nefes darlığı sebebiyle kısa cümleler kurmayı tercih eder, uzun cümlelerden kaçınırlar. Ayrıca inspeksiyon ile santral siyanoz ve yardımcı solunum kasları kullanımına bağlı interkostal çekilmeler izlenebilmektedir.[70] İleri evre hastalarda daha rahat nefes alabilmek için öne doğru eğilip önündeki nesneye tutunmak tipik bir görünümdür. Bu sayede omuz bölgesindeki yardımcı solunum kaslarının solunum işlevine katkısı artmaktadır.[71] İleri dönemdeki bir başka bulgu ise Hoover belirtisidir. Hoover belirtisi; alt lateral göğüs duvarının inspeksiyon ile birlikte içeri çekilmesine verilen isimdir. Bunlara ek olarak hastalarda göğüs ön-arka çapında artış (fıçı göğüs), pulsus paradoksus ve trakeanın inspirasyon ile birlikte aşağı doğru hareketi (trakeal tug) görülebilmektedir. Hiperkapnik hastalarda flapping tremor izlenebilmektedir. Kor pulmonale gelişmiş hastalarda periferik ödem ve juguler venöz dolgunluk ortaya çıkabilmektedir.[70]

KOAH'ta palpasyon bulgularını değerlendirmek çoğu zaman güçtür. İspirasyon ile göğüs kafesi ekspansiyonunda kısıtlanma tespit edilebilmektedir. KOAH hastalarında hiperinflasyon gelişimine bağlı olarak karaciğer kot altında palpe edilebilir, kalp tepe atımı tespitinde zorluk ortaya çıkabilmektedir.[70]

Hiperinflasyon perküsyon ile de bulgu vermektedir. Muayenede sonorite derecesinde artma saptanabilmektedir. Ayrıca KOAH'ta diyafragma hareketinde kısıtlanma

meydana gelmektedir. Normalde 4-6 cm hareket etmesi beklenen diyafragma, KOAH hastalarında 1-2 cm kadar hareket etmektedir.

Oskültasyon KOAH hastalarında fizik muayenede önemli bir yer tutmaktadır. Hiperinflasyon şiddetine göre hastaların solunum seslerinde azalma ve ekspiryumda uzama meydana gelebilmektedir. Hava yolu obstrüksiyonu şiddetini belirleyen zorlu ekspirasyon zamanı, yatak başı olarak değerlendirilebilmektedir. Bu yöntemde hastaya zorlu ekspirasyon yaptırılırken trakea üzerinde hava akımı dinlenir ve süresi kaydedilir. Bu sürenin 6 saniye ve üzerinde olması ciddi ölçüde hava yolu obstrüksiyonu olduğunu işaret etmektedir. Oskültasyonda bir başka bulgu ise küçük hava yollarının erken açılmasına ve hava yollarındaki sekresyona bağlı ortaya çıkan rallerdir. KOAH alevlenme dönemlerinde raller inspiryum erken döneminde duyulabilmektedir.[70,71] Tüm bunlara rağmen tanının kesinleştirilmesi için spirometrik inceleme gerekmektedir.

2.8 Fonksiyonel Tanı Yöntemleri

Uzun süredir var olan nefes darlığı, kronik öksürük ve balgam çıkarma şikayeti olan ve risk faktörleri bulunan hastalara mutlaka spirometri yapılarak KOAH yönünden değerlendirilmelidir. Spirometri invaziv olmayan, ucuz, kolay ulaşılabilir, tekrarlanabilir, objektif ve güvenli bir testtir. Spirometrik ölçümler yorumlanırken hastanın yaş, boy, cinsiyet ve ırk gibi özelliklerine göre referans değerler ile karşılaştırma yapılmalıdır.[72] Zirve akım hızı (PEF) ölçümü duyarlılığı oldukça yüksek ancak özgüllüğünün düşük olması spirometriyi tek başına tanı koydurucu bir test olmaktan uzaklaştırmaktadır.[73,74] Spirometri uygulanan hastalarda mutlaka birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV₁), zorlu inspirasyonu takiben ekspiryum ile verilebilen maksimum hacim (FVC) ve FEV₁/FVC oranı ölçülmelidir. Hastalara bronkodilatör olarak 400 mcg kısa etkili beta2-agonist veya 160 mcg antikolinerjik veya her ikisinin kombinasyonu uygulanmaktadır. Beta2-agonist uygulamasından 10-15 dakika, antikolinerjikten ise 30-45 dakika sonra spirometrik değerlendirme yapılmaktadır. Bronkodilatasyon sonrası FEV₁/FVC<%70 olarak saptanması durumunda kalıcı hava yolu obstrüksiyonu varlığı tespit edilmiş demektir. Spirometri sadece tanısal bir araç değil, hava yolu obstrüksiyonunun ciddiyetinin

belirlenmesi ve tedavi takibinde de önemli bir role sahiptir. GOLD kılavuzu KOAH hastalarında hava yolu obstrüksiyonunu şiddetine göre sınıflandırmıştır. Bu sınıflama Tablo 5’te derlenmiştir. [60]

Tablo 5: *Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD)* kılavuzuna göre hava yolu obstrüksiyonu şiddeti sınıflaması [60].

Derece	Tanım
KOAH hastalarında ($FEV_1/FVC < \%70$ iken)	
GOLD Evre 1 (Hafif)	$FEV_1 \geq \%80$
GOLD Evre 2 (Orta)	$\%80 > FEV_1 \geq \%50$
GOLD Evre 3 (İleri)	$\%50 > FEV_1 \geq \%30$
GOLD Evre 4 (Çok ileri)	$\%30 > FEV_1$

Spirometri dışında KOAH tanısında destekleyici tetkikler mevcuttur. Akciğer grafisinde diyafragma düzleşmesi ve basamak belirtisi gibi hiperinflasyon bulguları izlenebilmektedir. Ayrıca amfizem derecesine göre saydamlık artışı ve vasküler yapılarda silikleşme görülebilmektedir. Pulmoner hipertansiyon gelişirse pulmoner konus belirginleşmesi ortaya çıkabilmektedir. Bunların dışında ayırıcı tanıların ekartasyonu açısından da akciğer grafisi önemli bir role sahiptir.[75]

Akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT) rutin yaklaşımda öncelikli olarak önerilmemektedir. Ancak amfizemin varlığı ve alt tipi hakkında (sentrilobüler, panlobüler, paraseptal) önemli bulgular verebilmektedir. Ayrıca bül varlığı ve konumu, hava hapsi, bronş duvarı dilatasyonu gibi patolojilerin varlığı konusunda da bilgi verebilmektedir.[76]

Bu tetkikler haricinde hastalardan gereklilik halinde karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ölçümü, egzersiz testleri, arter kan gazı (AKG),

elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO) ve balgam incelemesi planlanabilmektedir.

2.9 KOAH Hastasının Değerlendirilmesi

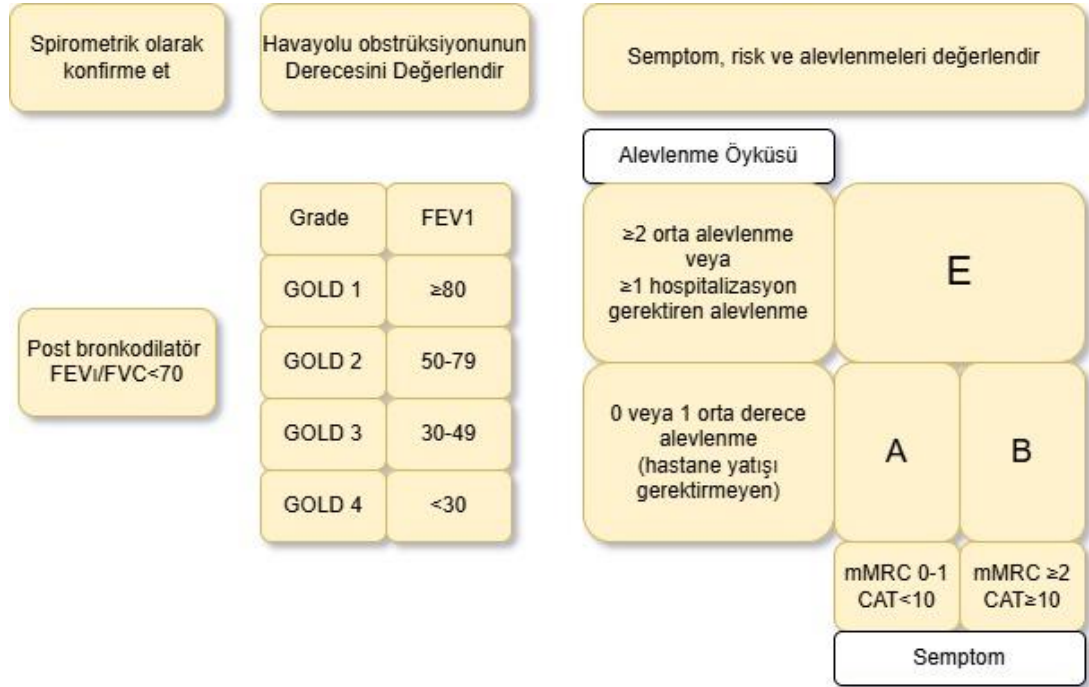
KOAH'ta hastaların değerlendirilmesinde fizik muayene ve spirometrinin ardından semptomları skorlayan anketler gelmektedir. Semptom skorlamaları ihtiyacı ortaya çıkmasının sebebi KOAH'ın hastaların yaşam kalitesini ciddi düzeyde etkilemesidir.[77] Bu konuda kullanılan en sık iki ölçüm; mMRC dispne skorlaması ve KOAH Değerlendirme Anketi (CAT) ölçütüdür (Tablo 4 ve 6). CAT skorlama ölçütü hastaların semptomlarını değerlendirmek üzerine tasarlanmıştır. CAT ölçütü 8 maddeden oluşmaktadır ve her bir soru için hastanın semptomlarını 0 ile 5 puan arasında derecelendirilmesi istenmektedir. 0 puan en iyi semptom skorunu gösterirken 40 puan ise en kötü semptom skoru anlamına gelmektedir. CAT skorlamasında eşik değer 10 puan olarak kabul edilmektedir.[60]

Tablo 6: KOAH değerlendirme anketi (CAT) [60].

Değerlendirilen Parametreler	Derecelendirme	Değerlendirilen Parametreler
Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum
Akciğerlerimde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu
Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma hissi var
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor

Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum
Akciğerlerimin durumuna rağmen evden çıkmaya hiç çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumuna rağmen evden çıkmaya çekiniyorum
Rahat uyuyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum
Kendimi çok enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç enerjik hissetmiyorum
Toplam Skor		

GOLD sistemi hastaları alevlenme sayısı ve şiddetine göre, hastaneye yatış riskleri ve semptomatik olma durumuna göre 3 kategoride sınıflandırmakta olup Şekil 1’de özetlenmiştir. Bu sınıflandırmaya kombine değerlendirme adı verilmiştir. KOAH’ta tedavi yaklaşımı bu sınıflamaya göre şekillenmektedir.[60]



Şekil 1: KOAH’ta birleşik değerlendirme [60]

2.10 KOAH Ayırıcı Tanısı

KOAH'ın klinik semptomları olan; dispne, öksürük ve balgam ile başvuran hastalarda çeşitli patolojiler akla gelmeli, ayırıcı tanı yapılmalıdır. Bu semptomlarla başvuran hastalarda KOAH ile ayırıcı tanıda ilk akla gelmesi gereken hastalık astımdır. Bunun yanında bronşiektazi, interstisyel akciğer hastalığı, kronik bronşit, kalp yetmezliği tromboembolik hastalık ve tüberküloz ayırıcı tanı yönünden değerlendirilmelidir.

2.10.1 Astım

Astım KOAH ile klinik anlamda çokça karışabilmekte, özellikle kronik astımlı vakalarda KOAH'tan kesin ayrımı her zaman mümkün olmamaktadır. Bazı hastalarda astım ve KOAH birlikte bile görülebilmekte ve buna Astım-KOAH birlikteliği sendromu (AKO) ismi verilmektedir.[78]

Astım KOAH'a göre sıklıkla daha erken yaşlarda görülmekte ve hava yolu obstrüksiyonu geri dönüşümlüdür. KOAH'taki progresif semptomların aksine astımda semptomlar günden güne değişebilmektedir. Sıklıkla eşlik eden aile öyküsü, alerjik rinit veya egzama tarzı bulgular bulunmaktadır. Astım semptomları tipik olarak gece veya sabah erken saatlerde tetiklenmektedir.[79]

2.10.2 Bronşiektazi

Bronşiektazi tipik özellikleri ile KOAH'tan ayrılmaktadır. Özellikle bol pürülan balgam spesifik olup oskültasyonda kaba ral ve parmaklarda çomaklaşma eşlik etmektedir. Görüntüleme tetkikleri ile bronşiyal genişleme ve bronşiyal duvar kalınlaşması gösterilmektedir.[80]

2.10.3 Tüberküloz

Tüberküloz sıklıkla prevalansının yüksek olduğu bölgelerde görülmektedir. Başlangıç KOAH'tan farklı olarak her yaşta olabilmekte, mikrobiyolojik doğrulama ile KOAH'tan net olarak ayrılmaktadır. Görüntülemelerde sıklıkla üst zonlarda kalsifiye granülomlar izlenmektedir.[81]

2.10.4 Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği her ne kadar ayırıcı tanıda akla gelmesi gerekse de basit bir fizik muayene ile kolaylıkla tespit edilmektedir. Oskültasyonda ince raller, görüntüleme ile kalpte genişleme görülmektedir. Solunum fonksiyon testlerinde hava akımı kısıtlanması eşlik etmez.[82]

2.10.5 Bronşiolit

Bronşiolit sıklıkla genç yaşta başlayıp sigara öyküsü olmaması ile KOAH'tan ayrılabilir. Hastalığa romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar eşlik edebilmektedir. Özellikle ekspirasyonda yapılan görüntülemelerde hipodens alanlar tespit edilebilmektedir.[83]

2.11 KOAH Tedavisi

2.11.1 KOAH'ta Genel Önlemler

KOAH tanısı almış tüm hastalarda tedavi yaklaşımı hastaya özgü olmalıdır. Bunun yanı sıra tüm hastalarda uygulanması gereken genel önlemler de bulunmaktadır. Bunlar; hasta ve yakınlarının eğitimi, sigaranın bırakılması, partikül maruziyetinden

kaçınma, solunum yolu enfeksiyonlarına yönelik aşılama, medikal tedavinin doğru kullanımının sağlanması olarak sıralanabilir.

Hasta eğitimi KOAH tanılı hastalarda her basamakta önem teşkil etmektedir. Eğitim hastanın ihtiyacına göre kişiselleştirilmelidir. Sadece hasta değil hasta yakınlarına da eğitim verilmelidir. Hasta eğitiminde üzerinde durulması gereken konular; risk faktörlerinin azaltılması, ilaçların uygun ve doğru kullanımı, alevlenmelerin tanınması ve tedavi edilmesi, evde kullanılacak uzun süreli oksijen cihazının kullanımının anlatılması olarak sıralanabilir. Hasta ve hasta yakınlarının yeterli eğitimi sonucunda tedaviye uyumun arttığı, hastaneye yatış ve acil servis başvuru sayısının azaldığı gösterilmiştir.[84-86]

KOAH tanısı konulduktan sonra progresyonun önlenmesi ve risk faktörlerinin ortadan kaldırılması en önemli adımlar olarak nitelendirilmektedir. KOAH hastalarında sigaranın bırakılması en öncelikli hedef olmalıdır. Sigaranın bırakılması hem KOAH'ın progresyonunu yavaşlatmakta hem de mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Sigaranın olabildiğince erken dönemde bırakılması en iyi yaklaşım olarak gösterilse de, erken dönemde bırakamayan ancak ileri evrede bırakan vakalarda bile FEV₁'in düşüş hızında azalma olduğu gösterilmiştir.[87]

Günümüzde 30'un üzerinde farklı inhaler tedavi seçeneği ve 20'nin üzerinde farklı inhaler cihaz kullanımdadır. Uygulama aşamasında birçok cihazın birbirinden farklı basamakları mevcuttur ve uygulanması gereken basamak sayısı artışı ile inhalerlerin doğru kullanımı azalmaktadır. Hastanın kullanmakta olduğu inhaler cihaz tipi sayısı ne kadar artarsa tedavi uyumu o kadar azalmaktadır. Bu nedenle eğer hasta bir inhaler cihaz ile uyum yakalamış ise başka bir medikal tedavi eklenirken aynı tip inhaler cihaz olmasına özen gösterilmelidir. İnhaler ilaçların yanlış kullanımı ile tedavi başarısını olumsuz etkileyen sebepler; inspirasyon süresi yetersizliği, nefes tutma sorunları ve koordinasyon sorunları olarak sıralanabilir. Hasta mutlaka cihazı hekimin yanında kullanmalı, doğru teknik ile kullanıldığına emin olunmalıdır. KOAH hastalarında inhalerlerin uygun kullanımı tedavi başarısını belirgin oranda artırmaktadır.[88]

KOAH hastalarında alevlenme sıklığını artıran en sık neden enfeksiyonlardır. Mevsimsel influenza enfeksiyonlarının genel popülasyona göre KOAH'lı hastalarda mortaliteyi 10 kat artırdığı gösterilmiştir. Yıllık uygulanan influenza aşısı ile alevlenme sayısı ve hastaneye yatışı anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir.[89,90]

KOAH hastaları toplum kaynaklı pnömoniler açısından da riskli konumdadır. Bu nedenle tüm KOAH tanılı hastalara uygun pnömokok aşısı önerilmektedir. KOAH hastalarına önerilen dozlama tek doz 20 valanlı konjuge pnömokok aşısı (PCV20) veya bir doz 15 valanlı konjuge pnömokok aşısını (PCV15) takiben 23 valanlı polisakkarit pnömokok aşısı (PPSV23) şeklindedir.[91] KOAH hastalarında pnömokok aşısının alevlenme sayısını azalttığı, hastane yatışı gerektiren alt solunum yolu enfeksiyonu sıklığını ve mortaliteyi önemli oranda düşürdüğü ortaya konmuştur.[92,93]

KOAH'lı hastalar Sars-CoV-2 pnömonisi açısından da risk altındadır. Yapılan araştırmalar sonucunda KOAH tanılı tüm hastalara uygun rapeller ile Sars-CoV-2 aşılması önerilmektedir. Sars-CoV-2'ye karşı aşılama ile hastaneye yatış ve ciddi enfeksiyon riskinin azaldığı gösterilmiştir.[94]

KOAH'ta beslenme bozukluğu hastalığın seyri yönünden önem arz etmektedir. Aşırı kilolu hastalarda dispne daha kötü seyrederken, kaşektik hastalarda solunum kaslarındaki kayba bağlı olarak solunum problemleri görülebilmektedir. Bu hastalarda beslenme desteği ve kilo alımının kasları güçlendirdiği ve yaşam kalitesinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir.[95]

KOAH hastalarında hipoksemi ve hiperkapninin engellenmesi adına uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ve non-invaziv mekanik ventilasyon (NİMV) kullanılabilir. Her iki yöntemin de hastaların semptomlarını ve sağlık durumunu iyileştirdiği, mortalitede azalma ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.[96]

2.11.2 KOAH Medikal Tedavisi

KOAH'ın stabil dönemdeki tedavisinde ilaç tedavileri ön plandadır. Tedavi amacı semptomların hafifletilmesi, alevlenmelerin sıklığının ve özellikle şiddetinin azaltılması, hastanın genel durumunda iyileşme sağlamaktır. KOAH stabil hastada sık tercih edilen ajanlar genellikle 3 gruba ayrılmaktadır. Bunlar; Beta 2 (β 2) agonistler, antikolinerjikler ve metilksantinlerin içinde olduğu bronkodilatörler, kortikosteroidler, fosfodiesteraz (PDE4) inhibitörü ve makrolidlerin yer aldığı anti-inflamatuvar ilaçlar olarak sıralanabilmektedir.

Bronkodilatörler hem istirahatte hem de egzersiz durumunda dinamik hiperinflasyonu azaltma eğilimindedirler. Bu nedenle egzersiz performansında anlamlı artışa yol açmaktadırlar.[97,98] Bronkodilatörler grubunda temel ilaç $\beta 2$ agonistlerdir. $\beta 2$ agonistler, hava yollarındaki düz kas hücrelerinin membranında yerleşik halde bulunan $\beta 2$ reseptörlerini uyararak hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) seviyesini artırır. Bu etki sonucu hücre içi kalsiyum (Ca^{++}) seviyesi azalır ve düz kaslarda relaksasyon gelişir.[99]

Kısa etkili $\beta 2$ agonistler (SABA); etkisi 5 dakika içerisinde başlamakta ve etki süresi 4-6 saat kadar olup hasta özelinde düzenli veya gerektiğinde kullanılmak üzere reçete edilmektedirler.[100] SABA'lar sıklıkla kurtarıcı ilaç konumundadırlar. Uzun etkili $\beta 2$ agonistler (LABA) ise 12 saat ve üzerinde etkilidirler.[101] LABA grubu ilaçlar hastalığı kontrol edici olarak tanımlanmaktadır. FEV₁'de anlamlı iyileşmenin yanı sıra, akciğer volümlerinde, dispne derecesinde, alevlenme sayısı ve hastaneye yatışta önemli oranda iyileşme sağlamaktadırlar.[102] $\beta 2$ agonistlerin sık görülen yan etkileri çarpıntı, tremor, baş ağrısı, hiperglisemi, hipokalemi, hiperkolesterolemi, bronkospazm, ürtiker, aritmiler olup bu yan etkilerin gelişebileceği hasta gruplarında dikkatli kullanılmalıdır.[99]

Antimuskarinikler, düz kas üzerindeki M₃ muskarinik reseptörler üzerinden etki göstermektedir. Bu reseptörleri bloke ederek ve bronkokonstriksiyonu inhibe etmektedirler.[103] Uzun etkili antimuskarinikler (LAMA) tiotropium, aklidinyum, glikopronyum ve umeklidinyum olarak sıralanabilmektedir. LAMA ilaçlarının uzun etkisinin sebebi M₃ muskarinik reseptörlere uzun süre bağlı kalabilmesidir.[103] Tiotropium ve umeklidinyum günde 1 kez uygulanmakta iken, aklidinyum günde 2 kez uygulanmaktadır.[104] LAMA tedavisinin semptomlarda anlamlı iyileşme sağladığı, alevlenme ve hastaneye yatışları önemli oranda azalttığı tespit edilmiştir.[105,106] Yapılan klinik çalışmalarda LAMA tedavisinin, alevlenme sıklığı üzerine LABA tedavisine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir.[107] Yan etkileri nadir görülse de ön planda ağız kuruluğu ve ağızda metalik tat görülmekte, ayrıca hafif öksürük, kabızlık, idrar retansiyonu ortaya çıkabilmektedir.[108]

Metilksantinler KOAH tedavisinde kullanımı giderek azalan bir gruptur. Halen en yaygın kullanılan teofilindir. Kullanımda azalmanın temel sebebi bronkodilatör etkisinin az olması ve yan etkilerinin sık olmasından kaynaklanmaktadır. Metilksantinler, fosfodiesteraz enzimini nonselektif olarak inhibe etmekte, hücre içerisindeki siklik adenozin monofosfat (cAMP) seviyesini artırarak düz kaslarda

geveşemeye sebep olmaktadır.[109,110] Teofilin sitokrom P450 enzimi ile metabolize olmaktadır. Bu nedenle ilacın klirensi yaş ile birlikte azalmaktadır. Yan etkileri; reflü, ishal gibi gastrointestinal sistem semptomları, tremor, baş ağrısı, huzursuzluk, aritmi olarak sıralanabilmektedir.[111]

Bronkodilatörler günümüzde sıklıkla kombine şekilde kullanılmaktadır. Klinik çalışmalarda bronkodilatörlerin kombine kullanımı, tek bir bronkodilatörün yüksek doz kullanımı ile karşılaştırılmış, kombine kullanımın daha az yan etki ve daha anlamlı bronkodilatasyona sebep olduğu gösterilmiştir.[112,113] Benzer şekilde SABA ve SAMA kombinasyonunun ayrı ayrı kullanıma göre FEV₁'de ve semptomlarda anlamlı iyileşmeye yol açtığı tespit edilmiştir.[114] Alevlenme öyküsü olan hastalarda da durum benzerdir. Uzun etkili bronkodilatör kombinasyonunun alevlenmeleri önlemede monoterapiye üstün olduğu görülmüştür.[115] Alevlenme öyküsü olan hastalarda yapılan bir başka çalışmada ise LABA+LAMA kombinasyon tedavisinin, LABA+inhaler kortikosteroid (İKS) tedavisine göre alevlenmeleri daha fazla azalttığı ortaya konmuştur.[116]

KOAH'ın inflamatuvar bir süreç olması nedeniyle anti-inflamatuvarlar tedavide kullanılmaktadır. Anti-inflamatuvar tedavi seçenekleri; İKS, oral glukokortikoidler, fosfodiesteraz 4 inhibitörleri, mukolitik ajanlar, antibiyotikler, antioksidan ajanlar ve bazı diğer anti-inflamatuvar etkili ilaçlar (simvastatin, lökotrien antagonistleri) olarak sıralanabilmektedir.

İKS tedavisi, KOAH'ta sıklıkla bronkodilatörler ile kombine şekilde kullanılmaktadır. Özellikle sık alevlenme geçiren hastalarda İKS+LABA kombinasyonunun alevlenme sıklığını önemli oranda azalttığı gösterilmiştir.[117,118] Ayrıca İKS tedavisinin sigarayı bırakmış KOAH'lı hastalarda, halen sigara kullanan KOAH'lı hastalara göre daha etkili olduğu saptanmıştır. Bu durumun sebebi olarak sigaraya bağlı İKS direnci gösterilmektedir.[119] İKS'lerin yan etkileri arasında kandidiyazis, osteopeni, katarakt, glokom, pnömoni yer almaktadır.[120] İKS tedavisi öncesi dikkatli olunması gereken faktörler Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: İKS tedavisine başlarken dikkat edilmesi gereken faktörler [60].

Kullanılması Güçlü Önerilen	Kullanılması Düşünülebilir	Kullanılması Önerilmeyen
<ul style="list-style-type: none"> Alevlenme sebebiyle hastaneye yatış öyküsü Yılda ≥ 2 orta derecede KOAH alevlenmeleri Kan eozinofil $> 300/\mu\text{L}$ Eşlik eden astım tablosu veya astım öyküsü oluşu 	<ul style="list-style-type: none"> Yılda 1 kez orta derecede KOAH alevlenmesi Kan eozinofil $100 - 300/\mu\text{L}$ 	<ul style="list-style-type: none"> Tekrarlayan pnömoni vakaları Kan eozinofil $< 100/\mu\text{L}$ Mikobakteri enfeksiyonu

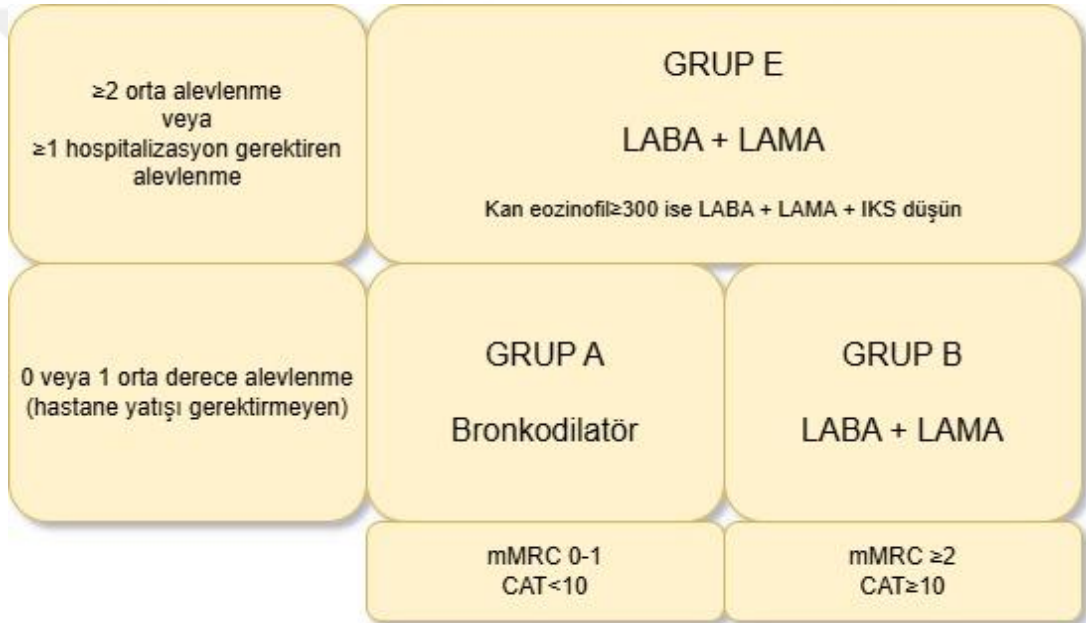
Roflumilast; selektif fosfodiesteraz 4 inhibitörüdür ve etkisini cAMP seviyesini artırarak göstermektedir. Günde tek doz şeklinde kullanılmaktadır. Spirometri sonucuna göre ağır ve çok ağır hasta gruplarında ve tedaviye rağmen alevlenmeleri devam eden hastalarda endikedir. Bu hastalarda alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir.[103,121] Roflumilast kullanımı ile gastrointestinal yan etkiler (ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı), kilo kaybı ve baş ağrısı ortaya çıkabilmektedir.[122]

Makrolidler KOAH hastalarında tercih edilen ajanlardır. Bu durumun sebebi makrolidlerin antiinflamatuvar, immünmodülatör ve mukolitik etkilerinin bulunmasıdır. Makrolidler alveolar makrofajların fagositoz yeteneklerini de artırmaktadır.[123] Alevlenmeye eğilimli hastalarda kullanımı ile alevlenme riski anlamlı ölçüde azalmaktadır. Azitromisin (250 mg/gün veya haftada üç gün 500 mg) ve eritromisin (günde iki kez 500 mg) bir yıl boyunca kullanılması önerilmektedir.[124-126] Azitromisin kullanımı sonucu işitme azlığı görülmekte, azitromisin ve klaritromisin kullanımı ile QTc aralığında uzama meydana gelebilmektedir.[123,127]

Mukolitiklerden özellikle erdostinin, KOAH semptomlarında ve alevlenme ile hastaneye yatışta anlamlı ölçüde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.[128] Ayrıca D vitamini seviyesi düşük olan hastalarda D vitamini replasmanı yapılmasının alevlenme sıklığını azalttığı ortaya konmuştur.[129,130]

Stabil KOAH hastalarına tedavi yaklaşımı öncesi GOLD evrelemesi (Şekil 1) yapılmalıdır. Evreleme sonrasında Grup A olan hastalara, kısa veya uzun etkili bir

bronkodilatör önerilmeli. Fayda görmesi halinde devam etmelidir. Grup B hastalarda ise başlangıç tedavisi uzun etkili beta2-agonist (LABA) + uzun etkili anti-muskarinik (LAMA) olmalıdır. Yapılan klinik çalışmalarda Grup B hastalarda LABA+LAMA tedavisinin, tek başına LAMA tedavisine üstün olduğu gösterilmiştir. Grup E hastalarda ise tercih edilen başlangıç tedavisi LABA+LAMA kombinasyonudur. Klinik çalışmalarda LABA+LAMA kombinasyonunun alevlenmeleri azaltmada uzun etkili bronkodilatörlere göre daha etkili olduğu ortaya konmuştur. Bu hastalarda inhaler kortikosteroid gereksinimi olması halinde LABA+LAMA+ inhaler kortikosteroid (İKS) kombinasyonun LABA+İKS'ye üstün olduğu gösterilmiştir. GOLD 2024 kılavuzunda gruplara göre önerilen tedaviler Şekil 2'de derlenmiştir.[60]



Şekil 2: Stabil KOAH'ta gruplara göre önerilen tedaviler [60].

Tedavi takibinde üzerinde durulması gereken iki önemli durum vardır. Bunlar nefes darlığı ve alevlenmelerdir. Tedavi yolağı bu iki duruma göre kararlaştırılır. Takip tedavisinde karar verilen aşamada hastanın hangi GOLD evresinde olduğu tedavi yaklaşımını etkilememektedir.

Dispne durumunda; tek başına LABA veya LAMA alan hastalarda LABA+LAMA tedavisine geçilebilir. Tedavi değişimi öncesinde inhaler teknik kontrol edilmeli ve nefes darlığı yapabilecek diğer olası nedenler araştırılıp tedavi edilmelidir. Tedavi

değişimi sonrası semptomlar düzelmez ise inhaler cihazı veya molekülleri değiştirmek düşünülebilir.[60]

Alevlenme olması halinde tek başına LABA veya LAMA alan hastalarda LABA+LAMA tedavisine geçilebilir. Tek başına LABA veya LAMA kullanan bir hastada alevlenme gelişmesi halinde ve buna eşlik eden periferik kan eozinofil düzeyi $\geq 300/\text{mm}^3$ ise LABA+LAMA+İKS tedavisine geçilebilir. LABA+LAMA kullanan hastada alevlenme olması durumunda tedavi seçimini hastanın periferik kan eozinofil düzeyi belirlemektedir. Periferik kan eozinofil düzeyi $> 100/\text{mm}^3$ ise LABA+LAMA+İKS'ye geçilebilirken periferik kan eozinofil düzeyi $< 100/\text{mm}^3$ olan hastalarda İKS'nin etkili olması beklenmemekte bu nedenle tedaviye PDE-4 inhibitörü olan roflumilast veya makrolid eklenebilmektedir. Roflumilast, FEV1 <50 olan, kronik bronşit fenotipi olan ve son bir yıl içerisinde en az bir kez hastane yatışı gerektiren alevlenme öyküsü olan hastalarda önerilmektedir. Makrolid tedavileri içinde azitromisin en çok tercih edilen ajandır. Azitromisin sigarayı bırakmış hasta grubunda daha etkilidir. Azitromisin haftada üç gün 500 mg/gün bir yıl süreyle önerilir. Azitromisin kullanımına bağlı olarak, direnç gelişimi, uzamış QTc süresi ve işitme kaybı gelişebilmektedir.[60]

2.12 KOAH Alevlenmesi

2.12.1 KOAH Alevlenmesi Tanımı, Etiyolojisi ve Risk Belirlenmesi

KOAH alevlenmesi; herhangi bir maruziyete bağlı olarak (enfeksiyon, hava kirliliği vb.) lokal ve/veya sistemik inflamasyon artışı ile takipne ve taşikardinin eşlik ettiği, KOAH semptomlarında (öksürük, balgam ve nefes darlığı) son 2 hafta içerisinde belirgin artış olarak tanımlanmaktadır.

KOAH alevlenmesine yüksek oranda solunum yolu enfeksiyonları neden olmaktadır. Enfektif nedenler haricinde hava kirliliği, tedaviye uyumsuzluk, sigara kullanımı ve komorbiditeler etiyojide yer almaktadır. Tüm bunlara rağmen alevlenmelerin yaklaşık %30'unun sebebi bilinmemektedir.[131] Zararlı partiküllere maruz kalınması alevlenmeye bağlı hastane başvurularında ve mortalitede artışa neden olmaktadır.[132]

KOAH hastalarının bir kısmında alevlenme sıklığı diğerlerine göre daha yüksektir. Sık alevlenme yılda 2 kez ve üzerinde alevlenme olarak tanımlanmakta olup morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır.[133] Sık alevlenme için tanımlanmış risk faktörleri olup Tablo 8’de özetlenmiştir.[131]

Tablo 8: KOAH’ta alevlenme sıklığı ile ilişkili risk faktörleri [131].

Klinik Bulgular	Toraks Bilgisayarlı Tomografi Bulguları	Eşlik Eden Hastalıklar
<ul style="list-style-type: none"> • Önceki alevlenme öyküsü • İleri yaş • Sigara kullanımı • VKİ < 20 kg/m² • Şiddetli KOAH • Eozinofilik hava yolu inflamasyonu • Periferik kanda yüksek eozinofili sayısı • Stabil durumda yüksek bakteri miktarı • Kronik bronşiyal aşırı sekresyon olması 	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmoner arter çapı / Aort çapı oranı > 1 • Amfizem oranı ≥ %35 • Bronş duvar kalınlığı ≥ 1.75 mm 	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiyovasküler hastalıklar • Anksiyete / Depresyon • Gastroözefageal reflü • Bronşiektazi

KOAH alevlenmesinin tipik semptomları balgam pürülansında artış, balgam miktarında artış, öksürük artışı, hırıltılı solunum olarak sıralanabilmektedir.[134] Alevlenmede ayırıcı tanı büyük önem taşımaktadır. Bu durumun sebebi bazı patolojilerin alevlenme kliniğini taklit etmesidir. Pnömoni, pulmoner emboli, dekompanse kalp yetmezliği, anemi gibi nedenler alevlenme semptomlarını taklit edebilmekte ayrıca ağır alevlenmelere de sebep olabilmektedir. Bu nedenle bu ayırıcı tanıya yönelik tetkik ve görüntülemeler çalışılmalıdır.

Alevlenmenin şiddetinin belirlenmesi tedavi yaklaşımı açısından çok önemlidir. Alevlenme şiddeti için öncelikle hastanın vital bulguları görülmeli, arter kan gazı (AKG) ve c-reaktif protein (CRP) ile hastalar değerlendirilmelidir. KOAH alevlenmesi hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 sınıfta incelenmektedir.

Hafif şiddette alevlenme; kliniğin hafif seyrettiği, çoğu kez hastane yatış gereksinimi duyulmayan alevlenmelerdir. Sıklıkla sadece kısa etkili bronkodilatörler yeterli olmaktadır. Orta şiddette alevlenme; klinik nispeten daha ağır seyrettiği gruptur. Kısa

etkili bronkodilatörlerin yanına sistemik steroid ve/veya antibiyoterapi eklenmesi ile kontrol altına alınabilmektedir. Ağır şiddette alevlenme; solunum yetmezliği bulunan ve/veya hastaneye yatış gereksinimi duyulan alevlenmelerdir.

GOLD 2024 kılavuzunda alevlenme sınıflamasını; ROMA kriterleri ve Lancet komisyon tavsiyelerini barındıracak biçimde semptom, bulgu ve laboratuvar değerlerini ön planda kullanarak yapmıştır (Tablo 9).[135] GOLD kılavuzlarına göre hastaneye başvuran KOAH alevlenmeleri bu sınıflamaya göre değerlendirilmeli, tedavi seçimi buna göre düzenlenmelidir.

Tablo 9: KOAH alevlenmesi şiddetinde ROMA sınıflaması [60].

Hastalık şiddeti	Şiddet değerlendirmesi için parametreler
Hafif	<ul style="list-style-type: none">• Dispne• Solunum sayısı < 24/dk• Kalp hızı < 95/dk• İstirahat SpO₂ ≥ 92 (ya da %3'lük değişim)• CRP < 10 mg/L
Orta (5 kriterin en az 3'ü olmalı)	<ul style="list-style-type: none">• Dispne VAS ≥ 5• Solunum sayısı ≥ 24/dk• Kalp hızı ≥ 95/dk• İstirahat SpO₂ < 92 (ve/veya >%3'lük değişim)• CRP ≥ 10 mg/L• Arter kan gazında hipoksemi (pO₂ ≤ 60 mmHg) ve/veya hiperkapni (pCO₂ > 45 mmHg) olması ancak asidoz olmaması (pH > 7.35)
Ciddi	<ul style="list-style-type: none">• Arter kan gazında hiperkapni (pCO₂ > 45 mmHg) ve asidoz olması (pH < 7.35)

2.12.2 KOAH Alevlenmesinde Tedavi Yönetimi

KOAH'ta alevlenme yönetiminde temel hedef alevlenmenin olumsuz sonuçlarını en düşük seviyeye getirmek ve sonraki gelişebilecek alevlenmelerin önüne geçmektir.[136] KOAH alevlenmesi tespit edilen hastada öncelikli verilmesi gereken karar hastanın yatış gereksinimi olup olmadığıdır. Alevlenmelerin %80'den fazlası bronkodilatör, antibiyotik ve kortikosteroid tedavileri ile ayaktan takip edilmektedir.[137-139]

GOLD 2024 kılavuzunda da KOAH alevlenmesinde yatış endikasyonları belirlenmiştir. Bunlar Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10: KOAH alevlenmelerinde GOLD 2024 kılavuzuna göre yatış endikasyonları [60].

- İstirahat halinde nefes darlığında ani kötüleşme, solunum sayısında artış, oksijen saturasyonunda düşme, konfüzyon, uyku hali
- Akut solunum yetmezliği
- Yeni belirti ve bulguların başlaması (periferik ödem, siyanoz)
- Alevlenmenin ilk tıbbi tedaviye yanıt vermemesi
- Ciddi komorbiditelerin varlığı (kalp yetmezliği, yeni ortaya çıkan aritmiler, vb.)
- Evde bakımın yetersiz olması

KOAH alevlenmesinde önde gelen farmakolojik tedaviler bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotiklerdir. Akut tedavide öncelikle kısa etkili beta2 agonistler tercih edilirken kısa etkili antikolinerjikler ile kombine kullanımı da önerilmektedir.[140,141] Ayrıca alevlenme ile yatışı yapılan hastada mutlaka taburculuk öncesi uzun etkili beta2-agonistlerin başlanması önerilmektedir.[142,143]

Alevlenmelerde kortikosteroidler sık tercih edilmektedir. Önerilen doz 40 mg/gün prednizona eşdeğer dozda 5 günlük oral veya intravenöz kullanımdır.[144] Sistemik steroidlerin oksijenizasyonda iyileşme, hastanede kalış süresinde azalma, erken nüks riskinde azalma ve FEV1'de düzelme sağladığı gösterilmiştir.[145,146] Yapılan klinik çalışmalarda sistemik steroidlerin oral veya intravenöz kullanımı arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.[147]

KOAH alevlenmesinde bakteriyel enfeksiyon düşündürülen belirti ve bulguların olması halinde tedaviye antibiyoterapi eklenmelidir.[148,149] Bakteriyel enfeksiyon bulgusu olarak ön planda balgam pürülansında artışa dikkat edilmelidir. Alevlenme hastalarında yapılan klinik çalışmalarda antibiyoterapi başlanan grupta balgam pürülansını %40'ın üzerinde, erken ölüm riskini ise %80'e varan oranda azalttığı tespit edilmiştir.[150] Antibiyotiklerin kullanım süresi ile ilgili yapılan çalışmalarda ise 5 gün ve daha az kullanım ile 6 gün ve daha uzun kullanım karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yan etkiler de göz önüne alındığında günümüzde kabul görmüş yaklaşım 5 gün ve daha kısa süre antibiyoterapi kullanımıdır.[151]

Bronkodilatör, antibiyoterapi ve kortikosteroidler dışında alevlenme ile yatırılan hastalarda mutlaka uygun sıvı tedavisi ve beslenme desteği uygulanmalıdır. Komorbiditelerin kontrolü ve tedavisi sağlanmalı alevlenmeyi kötüleştirilmesi önlenmelidir. Alevlenme hastalarında hedeflenen oksijen saturasyonu %88-92 aralığında olmalıdır. Hipoksemisi olan hastalara oksijen desteği verilmelidir.[152] Oksijen saturasyonu parmak ucu oksimetre ile takip edilebilir ancak arter kan gazı kadar detaylı bilgi alınmamaktadır. Oksijen desteği verilen hastalarda karbondioksit retansiyonu ve asidoz yönünden dikkatli olunmalıdır.[153]

Standart oksijen desteğinin yetersiz olduğu durumlarda yüksek akışlı nazal oksijen (HFNO) kullanılabilir. HFNO ile 60 L/dk'ya kadar akış hızında, ısıtılmış ve nemlendirilmiş hava-oksijen karışımı verilmektedir.[154] HFNO kullanımı ile solunum hızında ve işinde azalma, akciğer hacminde iyileşme olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca alevlenme ile başvuran hiperkapnik hastalarda da oksijenizasyonu iyileştirdiği ve hiperkarbiyi azalttığı tespit edilmiştir.[155,156]

KOAH alevlenmelerinde akut solunum yetmezliklerinde ventilasyon desteği verilebilmektedir. Ventilasyon desteği noninvaziv (NIMV) ve invaziv (IMV) olarak verilebilmektedir. Bu hastalarda akut solunum yetmezliği geliştiğinde öncelikle NIMV tercih edilmelidir. NIMV hastaların akut solunumsal asidozlarının düzeltilmesinde ve oksijenizasyonun normalize edilmesinde etkilidir. NIMV kullanımı ile nefes darlığı şiddetinin azaldığı, hastanede kalış süresinin azaldığı, ventilatör ilişkili pnömoni gelişiminin azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca etkin NIMV kullanımı ile entübasyon oranlarının ve mortalitenin azaldığı da ortaya konmuştur.[157-159] Alevlenmelerde NIMV yetersiz kaldığı veya kullanımının kısıtlandığı durumlarda IMV tercih edilmelidir. Yapılan çalışmalarda IMV kullanımının hastanede kalış süresinde, morbidite ve mortalitede artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[160]

Alevlenme ile yatışı yapılan KOAH hastalarında VKİ düşük olması, ileri yaş, komorbiditelerin varlığı ve taburculukta uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ihtiyacı olması mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur.[161,162] Öte yandan alevlenmeler sebebiyle tekrarlayan yatış ile ilişkili faktörler ise sigara ve alkol kullanımı, komorbiditelerin varlığı, yatışın uzun süreli olması, düşük VKİ, düşük sosyoekonomik düzey olarak belirlenmiştir.[163] KOAH hastalarında alevlenmelere doğru ve etkin müdahale oldukça önemlidir. Hastalara alevlenmelerin önüne geçilmesi yönünde

önerilerde bulunulmalıdır. Bunlar; sigaranın bırakılması, hasta eğitimi, aşıların yapılması, pulmoner rehabilitasyon ve uygun farmakolojik tedaviler olarak sıralanabilmektedir.[163-165]

2.13 Mikroplastik

2.13.1 Plastik ve Tarihi Önemi

İnsanlığın plastik polimerlerinden haberdar olması ve kullanması aslında yüzyıllar önceye dayanmaktadır. Amerika yerlileri *Hevea brasiliensis* ağacının özünden kauçuk elde etmeyi muhtemelen binlerce yıldır bilmekteydi.[166] Amerika kıtasının keşfinden sonra, diğer pek çok bitki ile beraber, kauçuk batı dünyası tarafından fark edilse de öneminin kavranması sanayi devrimi sonrasında olmuştur. 1839 yılında Goodyear doğal kauçuk üzerinde vulkanizasyon ismini verdiği bir teknik ile dayanıklı plastik polimerlerini üretmeyi başardı.[167] Bu buluşun ardından petrokimya alanında bugün dahi adını hemen herkesin bildiği kimyasal kompozisyonlar ardı ardına duyuruldu: Polivinil klorür (PVC), Polietilen Tereftalat (PET)...

Petrokimya alanındaki yaşanan bu gelişmeler ile 20. yüzyılda toplum ve toplumun tüketim alışkanlıkları daha öncesinde hiç olmadığı kadar değişmiştir. Görece zahmetsiz ve maliyet etkin bir üretim metodu vadeden plastikler, kısa sürede akla gelebilecek hemen her alanda hakimiyet elde etmişlerdir.

Yapılan analizlere göre 2019 yılında Dünya çapında 460 milyon ton plastik üretildiği tahmin edilmektedir.[168] Bu rakam daha 3 yıl öncesinde, 2016 yılında, 322 milyon ton olarak tahmin edilmekteydi. Muhtemelen tarihte hiçbir materyal böylesine ne üretilmiş ne de talep olunmuştur. Bu yüksek üretim, plastik materyallerin dayanıklılığı ve geri dönüşüm süreçlerindeki aksamalar ile korkunç bir çevre felaketine sebep olmaktadır. Bu çevre kirliliğinin gözle görünenin ötesinde mikroskopik düzeyde de var olduğunun tespiti ise yeni ve sarsıcı bir bulgudur.

2.13.2 Plastikten Mikroplastiklere

Temel bir tanım olarak mikroplastik plastik orijinli inorganik partikül ya da fiberlerdir.[169] Literatürde net bir uzlaşma olmasa da genel olarak boyutu 5,000 µm'den

küçük plastik parçacıklar mikroplastik olarak tanımlanabilir.[170] Ek olarak 1,000 µm ve altı mikroplastikler için nanoplastik tanımı da literatürde yer bulmaktadır.[171]

Mikroplastik partiküllerin oluşumu için işaret edilen mekanizma plastik ürünlerin üretim, kullanım/tüketim ve atık/berteraf etme sürecinde uğradığı tahribattır.[172] Bu tahribat fotolitik, kimyasal, mekanik yada biyolojik etmenlerle oluşan bir süreçtir.[166,167,172] Fotolitik süreçte güneş ışığının oksitleyici etkisi ile polimer yapısında bozulma; mekanik bozulmada rüzgar ve suyun ısrarlı mekanik tahribatı; biyolojik bozulmada ise tanımlanmış bazı mikroorganizma ve mantarların enzimatik/toksik etkileri söz konusudur.[173] Bu oluşum plastik ürünlerin üretimi ya da tüketiminde olduğu gibi, plastik olsun olmasın herhangi materyalin ya da insanın yer değiştirmesinden dahi kaynaklanabilir. Yapılan bazı araştırmalar motorlu taşıtların seyri sırasında tekerleklerindeki aşınma ile ciddi düzeyde mikroplastik kirliliğine sebep olduğunu göstermektedir.[174]

Bunun dışında üretim ya da temizlik süreçlerinde küçük plastik partiküller deniz taşıtlarının ve endüstriyel makinelerin bakımı sırasında aşındırıcı/temizleyici amaçlarla kullanılabilir ve bu plastik partiküller de mikroplastik olarak tanımlanabilir.[167,174]

2.13.3 Mikroplastikler ve Çevre

Mikroplastik partiküllerin doğadaki varlığı oldukça yakın zamanda idrak edilmiş bir problemdir. Açıkçası mikroplastikler için doğada var olduğunu söylemektense doğanın tamamen mikroplastikler tarafından işgal altında olduğunu söylemek daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

Plastik ve çevre kirliliği açısından su kaynakları her zaman tehdit altında olmuştur. Denizler, nehirler, tatlı su kaynakları ve lağımlarda mikroplastik varlığı ile geçtiğimiz yıllarda çok sayıda çalışma yapılmıştır.[175] Aynı şekilde insan eli değmemiş (en azından öyle varsaydığımız) ıssız dağ buzullarında ve açık okyanusta dahi mikroplastik varlığı tespit edilmiştir.[176]

Su kaynakları ve buzullardaki bu yaygın mikroplastik mevcudiyeti için hava bir kaynak olarak araştırılmış ve havada da mikroplastik tespit edilmiştir.[177] Eldeki

bulgular yağın yağmur ve havadaki tozun mikroplastik için bir vektör olduğunu göstermektedir.[174]

Gerçek şu ki; mikroplastikler etrafımızdaki denizlerde, içtiğimiz sularda, soluduğumuz havada ve nihai olarak evimizin içerisinde.[178]

2.13.4 Mikroplastikler ve İnsan Sağlığı

Mikroplastiklerin doğadaki mevcudiyeti çevresel bir problem olduğu gibi sağlık açısından da bir problemdir.

İspanya’da yürütülen bir çalışmada sofranın tuzunda mikroplastik dokümanite edilmiştir.[179] Bunun dışında şeker, bal ve birada da mikroplastik varlığını bildiren çalışmalar mevcuttur, görünen o ki insanlar rutin olarak mikroplastikle beslenmektedir.[169] Gastrointestinal sistemde mikroplastik partiküllerin epitel tarafından tutulabildiği ve absorpsiyona uğrayabileceği düşünülmektedir.[180] Bunu takiben dolaşım ile mikroplastiklerin vücutta serbestçe dolaşabileceği ve dokularda birikebileceği iddia edilebilir. Nitekim Ragusa ve ark. insan plasentasında mikroplastik varlığını ilk kez 2021 yılında dokümanite etmiş ve mikroplastığın plasentadaki varlığı için bu emilim/dolaşım mekanizması işaret edilmiştir.[181]

Havada bulunduğunu bildiğimiz mikroplastikler için de benzer bir süreç akciğerlerde yaşanıyor olabilir. 2021 yılında yapılan bir otopsi serisinde incelenen 20 olgunun 13’ünde akciğer dokusunda mikroplastik ve plastik fiberleri saptanmıştır.[182] Bu sebeplerle artık akciğerdeki mikroplastik mevcudiyetinin klinik değerinin araştırılması gerekmektedir.

Mevcut yeni bulgular mikroplastiklerin doku düzeyinde tahribata sebep olabileceğini düşündürmektedir. Polistiren yapısındaki mikroplastik parçacıklar görünüşe göre bronş epitelinde otofajiyi tetikleyebilir.[183] Naylon (polihekzametien adipamid) kökenli mikroplastik parçacıkların kümülatif birikimi kronik akciğer hastalıkları açısından anlamlı olabilir.[184]

Doku düzeyindeki patolojik sonuçların klinik yansıması olup olmadığının geniş kapsamlı çalışmalar ile araştırılması gerekmektedir.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın Gerekçesi, Hipotezi ve Amacı

Çevre kirliliği ve çevre kirliliğinin insan sağlığı üzerindeki etkisi uzun zamandır çalışılsa da mikroplastikler ve insan sağlığı üzerindeki etkileri oldukça yeni ve akciğere etkileri aydınlatılamamış bir konudur. Bu çalışma ile Ülkemizin en büyük petrokimya tesisi ve ağır sanayi kuruluşlarının bulunduğu Kırıkkale ilimizde KOAH hastalarının balgamında mikroplastik mevcudiyeti ve hastaların hayatlarına etkisi ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Çalışmanın gerekçesi mikroplastik maruziyetinin arttığı günümüzde bunların akciğer sağlığına ve KOAH hastalığıyla ilişkisi net olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmanın **birincil amacı** alevlenme dönemindeki KOAH hastaları ile stabil dönemdeki KOAH hastaları ve kontrol grubunu karşılaştırarak, mikroplastik varlığını ve düzeylerini balgam numunelerinde incelemeyi amaçladık. **İkincil amacı** inhale edilen mikroplastiklerin KOAH hastalarının atak nedeni olarak rolünün araştırılmasıydı.

Çalışmanın hipotezi solunum yoluyla alınan mikroplastiklerin KOAH alevlenmesinde rolü vardır idi.

3.2 Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında, 3/2024 ile 12/2024 tarihlerini kapsayan aralıkta yapılmıştır.

3.3 Olgu Seçimi ve Kabul/Dışlama Kriterleri

Hasta grubu için;

a. Çalışmaya **dahil edilme** kriterleri;

1. Çalışma kapsamında belirtilen tarih aralığında, 45 yaş ve üzerinde olan, erkek veya kadın cinsiyette,
2. GOLD 2024 kriterlerine KOAH tanısı olan ya da KOAH olduğu tespit edilen,
3. KOAH açısından atak döneminde kabul edilen (öksürük, balgam veya dispne şikayetlerinden en az birisinde artış olması) veya KOAH stabil olarak değerlendirilen (hastaların solunum semptomlarında ek tedavi gereksinimi oluşturan düzeylerde akut kötüleşmenin olmaması)
4. Çalışmaya katılımı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.[60]

b. Çalışmadan **dışlanma / alınmama** kriterleri;

1. 45 yaştan küçük olmak,
2. KOAH dışı akciğer hastalığı tanısı almış olmak,
3. Hiç sigara içmemiş veya <10p/y içmiş olmak
4. Çalışmaya katılmayı kabul etmemek olarak belirlendi.

Kontrol grubu için;

a. Çalışmaya **dahil edilme** kriterleri;

1. 45 yaş ve üzerinde olan,
2. Erkek veya kadın cinsiyette olan,
3. KOAH tanısı olmayan,
4. Balgam şikayeti olan,
5. Akciğer kanseri, bronşektazi ve pnömonisi olmayan (kronik dispne yapacak bilinen yaygın akciğer hastalığı olanlar) ve çalışmaya katılmayı kabul edenler olarak belirlendi.

b. Çalışmadan **dışlama/alınmama** kriterleri;

1. 45 yaştan küçük olmak,
2. KOAH tanısı olmak,

3. KOAH dışında kronik akciğer hastalığı olanlar (Akciğer kanseri, bronşektazi, astım ve pnömonisi olanlar ve kronik dispne yapacak bilinen yaygın akciğer hastalığı olanlar),
4. Sigara kullanım öyküsü olanlar (≥ 10 p/y),
5. Çalışmaya katılmayı kabul etmemek olarak belirlendi.

Çalışmaya katılan tüm gönüllü katılımcılardan çalışmaya başlanmadan önce aydınlatılmış bilgilendirme yapılarak “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” imzası alındı.

3.4 Çalışma Yöntemi

Araştırma yöntemi:

Bu çalışma prospektif, vaka kontrollü ve gözlemsel bir çalışmadır. Hastalara müdahale edilmemiştir, mevcut tedavileri dışında ilaç verilmemiştir. Çalışmaya yerel etik kurul izni ve BAP desteği alındıktan sonra başlanmıştır.

Vaka alımı:

Çalışma kapsamında belirtilen tarihlerde KÜTF Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran KOAH hastaları ve KOAH olmayan kontrol grubu adayları incelemeye tabi tutulmuştur.

KOAH tanısı:

Eskiden KOAH tanısı almış olan veya yeni tespit edilen, fizik muayene ile değerlendirilmiş ve solunum fonksiyon testi bulunan hastalar incelenmiştir. GOLD 2024 kriterlerine KOAH tanısı olan ya da KOAH olduğu tespit edilen hastalar dahil edilmiştir. Bu kılavuz doğrultusunda tanı kriterleri uyumlu klinik ve öyküye eşlik eden, solunum fonksiyon testinde $FEV_1/FVC < \%70$ olması ve bronkodilatör ile artış olmaması olarak kabul edildi.

KOAH atak/alevlenme ve stabil dönem tanımı: KOAH tanısı olup öksürük, balgam veya dispne şikayetlerinden en az birisinde artış tarifleyen hastalar atak döneminde kabul edildi.

Solunum semptomlarında ek tedavi gereksinimi oluşturan düzeylerde akut kötüleşme bulunmayan hastalar *stabil* olarak değerlendirilmiştir.

Olgu rapor formu:

Dahil edilen kişilerin demografik verileri alınarak olgu rapor formlarına kaydedildi. Ayrıca çalışmaya dahil edilen bireylerden (hasta ve kontrol grubunun) önceki en yakın poliklinik başvurusunda istenen hemoglobin, trombosit, lökosit ve nötrofil sayıları, c-reaktif protein (CRP), kan üre azotu (BUN), kreatinin, d-dimer ve arter kan gazı tetkikleri incelenerek olgu rapor formlarına kaydedildi. Buna ek olarak hastaların oksijen saturasyon değerleri parmak ucu oksimetre ile ölçüldü ve kaydedildi.

Çalışma kapsamında hastaların yaşı (yıl), boyu (cm), ağırlığı (kilogram) ölçüldü. Bu veriler ışığında vücut kitle indeksi (VKİ) katılımcıların kilogram cinsinden olan ağırlıklarının metre cinsinden olan boylarının karesine bölünerek hesaplandı (kg/m^2). Veriler hasta formlarına kaydedildi.

Mikroplastik Ölçümü:

Çalışmaya katılan tüm olgulardan aç karnına cam 5 ml'lik tüplere balgam örneği alındı. Alınan balgam numuneleri 45°C sıcaklığa sahip düz zemin üzerinde organik sindirim reaksiyonunun gerçekleşmesi için Fenton reaktifi (%30 H₂O₂ ve 0,05 M FeSO₄.7H₂O karışımı) ile manyetik balık yardımıyla kimyasal işlem uygulandı. Sindirim işlem tamamlanma süresi boyunca numuneler beklendi. Sindirim işlemin tamamlandığı numuneler paslanmaz çelik vakum filtre altında 0,7 µm gözenek çapına sahip filtre kağıdı (Labsolute microfiber filter) üzerine distile su ile en az 3 kez yıkandı ve süzüldü. Süzülme işlemi sonrası küflenmeyi engellemek için temiz cam petrilere yerleştirilen filtre kağıtları 45 °C'de 24 saat süre ile inkübatörde tutuldu. Tanımlama işlemi Leica Flexacam C1 kamera bağlantılı M80 Stereomikroskop altında yapıldı. Tanımlanan mikroplastikler hot needle yöntemi ile doğrulandı. Nile red ile boyalı

mikroplastiklerin mavi ışık altında görüntüleri alınarak teyit edildi. Tanımlama yapılan mikroplastiklere ve sayım işlemi yapıldı.

Çalışmada kullanılan tüm distile su dışarıdan mikroplastik kontaminasyonunu engellemek için paslanmaz çelik vakum filtreden geçirildi. Çalışma sırasında numune ile teması olan tüm cam ve metal materyaller çalışma öncesi filtrelenmiş distile su ile yıkandı. Olası mikroplastik varlığının tespiti amacıyla kullanılan filtre kağıtlarının tamamı mikroskop altında incelendi ve üzerinde mikroplastik varlığı tespit edilen filtre kağıtlarının verileri kaydedildi. Süzülme işlemi sonrası mikroplastik sayısı verileri kaydedildi. Süzülme işlemi öncesi mikroplastik sayıları, işlem sonrası mikroplastik sayısından çıkarılarak sadece örneğe ait mikroplastik sayıları elde edildi. Laboratuvar çalışmaları sırasında ortamdaki mikroplastik kontaminasyonunu engellemek için pamuklu önlükler giyildi ve işlemlerin tamamı biyogüvenlik kabini içinde gerçekleştirildi. Kullanılan tüm çelik ve cam materyaller havadan bulaşı önlemek için alüminyum folyo ile kaplanarak tutuldu. Hazırlanan H₂O₂ ve 0,05 M FeSO₄.7H₂O karışımı kimyasallar ile kontaminasyonu engellemek için filtreden süzülme, filtrelenmiş distile su ile yıkanan 100cc hacme sahip cam beherlerde tutuldu ve alüminyum folyo ile kapatıldı. Çalışma tezgahına çalışma süresi boyunca filtre edilmiş distile sudan hazırlanan kör numune yerleştirildi, çalışma sonucu kör numune de mikroplastik açısından kontrol edildi.

3.5 İstatistiksel Analiz

Çalışma kapsamında toplanan tüm veriler, SPSS 27.0 programı ile analiz edilmiştir. Sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma hesaplanmıştır. Uygulanacak istatistiksel metodun seçimi için normallik analizi uygulandı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Karşılaştırma yapılacak ikili grubun normallik varsayımını sağladığı hallerde bağımsız örneklem student's t testi kullanıldı. Her iki grubun normallik varsayımını sağlamadığı hallerde Mann-Whitney U uygulandı. Üçlü grup karşılaştırmalarında, normallik varsayımını sağladığı hallerde ANOVA testi, sağlanmadığı hallerde kruskal Wallis testi kullanıldı. Ayrıca korelasyon analizlerinde Pearson korelasyon testi ve Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Yapılan analizlerde p değerinin <0,05 olması durumunda sonucun istatistiksel olarak anlamlı, p>0,05 olduğunda ise anlamlı olmadığı kabul edilmiştir.

3.6 Etik Kurul İzini ve BAP Desteği

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar **Etik Kurulu'ndan** 11/03 karar numarası ile 03.03.2023 tarihinde izin alınmıştır.

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje **(BAP) Desteği** 2023/158 karar numarası ile 21.09.2023 tarihinde destek alınmıştır.



4 BULGULAR

Çalışma kapsamında klinik olarak 33'ü atak döneminde ve 35'i stabil olmak üzere toplam 68 KOAH olgusuna karşın 32 sağlıklı olgu incelendi. Olguların yaş ortalaması KOAH/Atak grubu için 67,94 yıl; KOAH/Stabil grubu için 70,29 yıl ve kontrol grubu için 63,53 yıldır ($p=0,011$). Olguların cinsiyet dağılımı KOAH/Atak (%81,8) ve KOAH/Stabil gruplar (%91,4) için erkek cinsiyet lehineyken, kontrol grubunda (%59,4) kadınlar lehineydi ($<0,001$). Hem hasta hem kontrol grubunun çoğunluğu kentte yaşıyordu. KOAH'luların çoğu eski tanıydı. KOAH süresi atak ve stabil grubunda benzer olup yaklaşık ortalama 15 yıl idi. Toplam sigara tüketimleri KOAH/Atak'luların belirgin daha düşüktü ($p<0,001$). Aktif sigara içici oranı KOAH atak grubunda daha yüksek idi. Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) oranı ve yıllık atak sayıları KOAH atak ve stabil grupları arasında benzerdi. Gruplar için temel tanımlayıcı veriler Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11: Gruplar için temel tanımlayıcı veriler.

Parametre	Grup	Ortalama \pm Standart sapma/ n (%) *		p
Yaş (yıl)	KOAH/Atak	67,94 \pm 9,39		0,011
	KOAH/Stabil	70,29 \pm 8,34		
	Kontrol	63,53 \pm 9,49		
Cinsiyet (Kadın/Erkek)*	KOAH/Atak	6 (18,2)	27 (81,8)	<0,001
	KOAH/Stabil	3 (8,6)	32 (91,4)	
	Kontrol	19 (59,4)	13 (40,6)	
İkamet (Kent/Kırsal)*	KOAH/Atak	30 (90,9)	3 (9,1)	0,538
	KOAH/Stabil	30 (85,7)	5 (14,3)	
	Kontrol	30 (93,8)	2 (6,2)	
Yeni tanı KOAH (Hayır/Evet)*	KOAH/Atak	30 (90,9)	3 (9,1)	0,114
	KOAH/Stabil	35 (100)	0 (0)	
KOAH Süresi (yıl)	KOAH/Atak	15,79 \pm 7,31		0,213
	KOAH/Stabil	14,03 \pm 4,82		
Sigara tüketimi (paket/yıl)	KOAH/Atak	43,62 \pm 13,23		<0,001
	KOAH/Stabil	48,65 \pm 22,56		
	KOAH/Atak	18 (54,5)	15 (45,5)	0,147

Aktif içici (Hayır/Evet)*	KOAH/Stabil	26 (74,3)	9 (25,7)	
VKİ (kg/m ²)	KOAH/Atak	25,31±3,64		0,051
	KOAH/Stabil	24,05±2,02		
	Kontrol	25,64±2,45		
Uzun süreli oksijen tedavisi (Yok/Var)*	KOAH/Atak	19 (55,9)	15 (44,1)	0,637
	KOAH/Stabil	17 (50)	17 (50)	
Yıllık atak sayısı (/yıl)	KOAH/Atak	1,82±1,48		0,169
	KOAH/Stabil	1,29±0,76		
* Nitel veriler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. VKİ; Vücut kitle indeksi				

Olguların en son laboratuvar parametreleri gruplar arasında incelendi (Tablo 12). Tam kan parametrelerinden hemoglobin, hematokrit, trombosit, lenfosit değerleri gruplar arasında benzerdi. İstatiksel anlamlı olarak KOAH atak grubunda kan ortalama lökosit ve nötrofil değerleri daha yüksek iken, kan eozinofil değer ortalamaları sırasıyla KOAHstabil > Kontrol > KOAHatak şeklinde sıralandığı saptandı.

Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) kontrol<KOAHstabil<KOAHatak şeklindeydi (P<0,001). NLO düzeyleri kontrol ile KOAHatak grupları arasında anlamlı ayrışmaktaydı (p<0.001). Kontrol ve KOAHstabil grupları arasında ise NLO düzeyleri anlamlı ayrışmamaktaydı (p=0,520). KOAHatak ve KOAHstabil gruplarındaki NLO düzeyleri anlamlı olarak farklıydı (p=0.012).

Sistemik inflamatuvar indeks(Sİİ) değerleri KOAH atak > KOAH stabil > Kontrol şeklindeydi. Sİİ düzeyleri kontrol ve KOAHatak grupları arasında anlamlı olarak farklıydı (p<0.001). Kontrol ve KOAHstabil arasında ise Sİİ düzeyleri anlamlı ayrışmamaktaydı (p=0,470). KOAHatak ve KOAHstabil arasındaki farklılık ise istatistiki açıdan anlamlıydı (p=0,006).

Serum d-dimer ve üre değerleri gruplar arasında benzerdi. Serum kreatinin ortalamaları KOAH stabil grubunda diğerlerinden daha yüksek iken (p=0.043), serum c-reaktif protein (CRP) değerleri KOAH atak grubunda diğerlerinden daha yüksek idi (p<0.001). Oda havasında alınan arter kan gazı parametreleri gruplar arasında benzerdi.

Tablo 12: Grupların başvuru anındaki laboratuvar parametreleri.

Parametre	Grup	Ortalama \pm Standart sapma	p
Tam kan			
Hemoglobin (g/dL)	KOAH/Atak	13,15 \pm 2,20	0,506
	KOAH/Stabil	13,77 \pm 2,73	
	Kontrol	13,58 \pm 1,55	
Hematokrit (%)	KOAH/Atak	40,78 \pm 6,28	0,228
	KOAH/Stabil	42,35 \pm 7,18	
	Kontrol	40,59 \pm 4,12	
Trombosit (10^3 uL)	KOAH/Atak	308,33 \pm 121,235	0,454
	KOAH/Stabil	267,97 \pm 68,90	
	Kontrol	279,76 \pm 82,81	
Lökosit (10^6 uL)	KOAH/Atak	11,67 \pm 4,52	<0,001
	KOAH/Stabil	8,85 \pm 2,65	
	Kontrol	8,39 \pm 2,78	
Lenfosit (10^3 uL)	KOAH/Atak	1670,91 \pm 631,61	0,148
	KOAH/Stabil	1928,53 \pm 932,82	
	Kontrol	2065,38 \pm 873,45	
Eozinofil (10^3 uL)	KOAH/Atak	122,42 \pm 11236	0,002
	KOAH/Stabil	276,18 \pm 221,647	
	Kontrol	228,79 \pm 323,21	
Nötrofil (10^3 uL)	KOAH/Atak	11268,79 \pm 14733,36	<0,001
	KOAH/Stabil	5923,53 \pm 1971,71	
	Kontrol	4940,94 \pm 2282,37	
Nötrofil /Lenfosit Oranı	KOAH/Atak	7,22 \pm 1,32	<0,001
	KOAH/Stabil	3,82 \pm 0,45	
	Kontrol	2,53 \pm 0,36	
Sistemik inflamatuvar indeks *	KOAH/Atak	2236,83 \pm 2328,97	<0,001
	KOAH/Stabil	1101,08 \pm 1070,21	
	Kontrol	657,30 \pm 422,96	
Serum			
D-dimer (ug/L)	KOAH/Atak	691,53 \pm 393,45	0,608
	KOAH/Stabil	650,47 \pm 427,49	
Üre (mg/dL)	KOAH/Atak	37,06 \pm 11,68	0,179
	KOAH/Stabil	37,68 \pm 12,70	
	Kontrol	32,74 \pm 10,65	
Kreatinin (mg/dL)	KOAH/Atak	0,88 \pm 0,24	0,043
	KOAH/Stabil	0,93 \pm 0,22	
	Kontrol	0,80 \pm 0,17	
C-reaktif protein (mg/L)	KOAH/Atak	77,38 \pm 100,06	<0,001
	KOAH/Stabil	15,85 \pm 38,39	
	Kontrol	7,59 \pm 13,97	
Arter kan gazı			
%O ₂ saturasyonu	KOAH/Atak	86,87 \pm 10,58	0,518
	KOAH/Stabil	89,12 \pm 8,32	
PCO ₂ (mmHg)	KOAH/Atak	44,40 \pm 9,04	0,088

	KOAH/Stabil	41,10±6,39	
PO ₂ (mmHg)	KOAH/Atak	62,80±19,67	0,625
	KOAH/Stabil	62,56±13,89	
HCO ₃ (mmol/L)	KOAH/Atak	25,93±3,20	0,670
	KOAH/Stabil	26,17±2,24	
*(nötrofil x trombosit / lenfosit)			
HCO ₃ ; Bikarbonat, PCO ₂ ; Parsiyel karbondioksit basıncı, PO ₂ ; Parsiyel oksijen basıncı			

Vital bulgular her üç grup arasında incelendi (Tablo 13). Nabız sayısı KOAH grupları arasında benzer ve kontrol grubundan anlamlı derece daha yüksek idi. Solunum sayısı sırasıyla KOAHatak > KOAHstabil > kontrol şeklindeydi (p<0.001). O₂ saturasyonu ise sırasıyla KOAHatak > KOAH stabil > Kontrol şeklindeydi (p<0.001). Sistolik kan basıncı ortalaması KOAH atak grubunda diğer gruplardan istatistiksel anlamlı olarak daha düşük iken (p=0.002), diastolik kan basıncı ortalamaları 3 grup arasında benzer idi.

Tablo 13: Grupların vital bulguların incelenmesi

Parametre	Grup	Ortalama ± Standart sapma	P
Nabız (/dk)	KOAH/Atak	97,73±20,60	0,019
	KOAH/Stabil	99,32±18,98	
	Kontrol	87,09±16,77	
Solunum sayısı (/dk)	KOAH/Atak	22,64±3,95	<0,001
	KOAH/Stabil	20,32±3,05	
	Kontrol	18,45±1,67	
% O ₂ saturasyonu	KOAH/Atak	88,61±7,12	<0,001
	KOAH/Stabil	90,79±5,47	
	Kontrol	97,06±1,39	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	KOAH/Atak	112,15±21,95	0,002
	KOAH/Stabil	124,26±8,76	
	Kontrol	122,64±8,38	
Diastolik kan basıncı (mmHg)	KOAH/Atak	75,52±9,47	0,114
	KOAH/Stabil	75,15±8,36	
	Kontrol	77,18±7,73	

Solunum fonksiyon testi ile elde edilen zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde çıkarılan hava hacmi (FEV₁, lt ve %), zorlu vital kapasite (FVC, lt), % FEV₁/FVC KOAH atak ve stabil gruplarında benzer ve kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha düşük idi (tüm p<0.001, Tablo 14). Vital kapasitenin %25-%75 arasındaki zorlu ekspiratuar

akım (FEF25-75, lt) ise sırasıyla KOAHstabil < KOAHatak < Kontrol şeklinde idi (p<0.001). Her bir parametre için gruplar arasında anlamlı ayrışma mevcuttu. KOAH/Atak ve KOAH/Stabil grupları arasında yapılan ve tabloda yer almayan subanalizde %FEV1 (p=0,099), FEV1-lt (p=0,181), FVC-lt (p=0,153), %FEV1/FVC (p=0,590) ve FEF25-75-lt (p=0,347) arasında anlamlı farklılık yoktu.

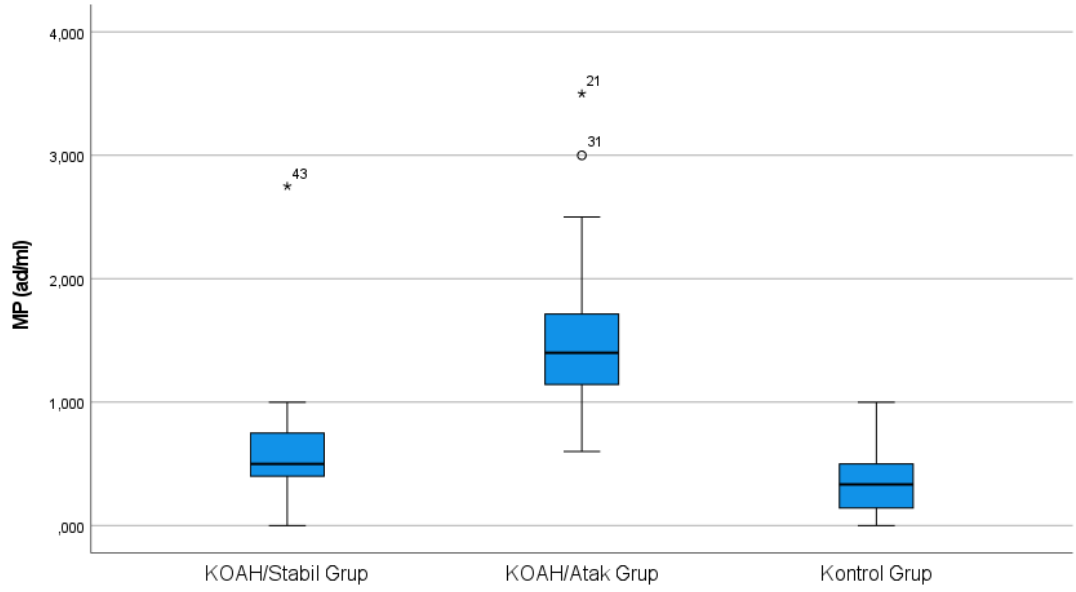
Tablo 14: Grupların solunum fonksiyon testi analizleri

Parametre	Grup	Ortalama ± Standart Sapma	p
FEV1 (lt)	KOAH/Atak	1,02±0,54	<0,001
	KOAH/Stabil	1,11±0,37	
	Kontrol	2,28±0,73	
FEV1 (%)	KOAH/Atak	42,06±17,78	<0,001
	KOAH/Stabil	47,85±17,35	
	Kontrol	97,06±23,27	
FVC (lt)	KOAH/Atak	1,72±0,76	<0,001
	KOAH/Stabil	1,88±0,59	
	Kontrol	2,77±0,94	
% FEV1 / FVC	KOAH/Atak	58,15±8,59	<0,001
	KOAH/Stabil	59,24±8,22	
	Kontrol	83,53±7,60	
FEF25-75 (lt)	KOAH/Atak	1,53±5,12	<0,001
	KOAH/Stabil	0,65±0,26	
	Kontrol	2,42±0,92	
FEF25-75; Vital kapasitenin %25-%75 arasındaki zorlu ekspiratuar akım, FEV1; zorlu ekspiryumun 1. saniyesinde çıkarılan hava hacmi, FVC; zorlu vital kapasite.			

Mikroplastik ölçümleri en yüksek KOAH/Atak olgularında ortalama 1,53±0,63 adet/ml; KOAH/Stabil 0,60±0,47 adet/ml ve en düşük kontrol grubunda 0,36±0,24 adet/ml olarak saptandı. Gruplar arasında mikroplastik düzeyleri anlamlı olarak farklılık göstermekteydi (p=<0,001; Tablo 15, Şekil 3).

Tablo 15: Grupların mikroplastik düzeylerinin incelenmesi

Grup	Ortalama ± Standart sapma	Minimum-maksimum	p
KOAH/Atak (Adet /ml)	1,53±0,63	0,60-3,50	<0,001
KOAH/Stabil (Adet /ml)	0,60±0,47	0-2,75	
Kontrol (Adet /ml)	0,36±0,24	0-1,00	



Şekil 3: Mikroplastik düzeylerinin gruplar arasındaki farklılığı.

Tablo 16’da gruplar arasındaki farklılığın post-hoc analizi (Tukey) gerçekleştirildi. Her grup diğer iki gruptan anlamlı düzeyde ayrılmaktaydı ($p < 0,05$).

Tablo 16: Mikroplastik düzeylerinin gruplar arasındaki farklılığı (post-hoc analiz).

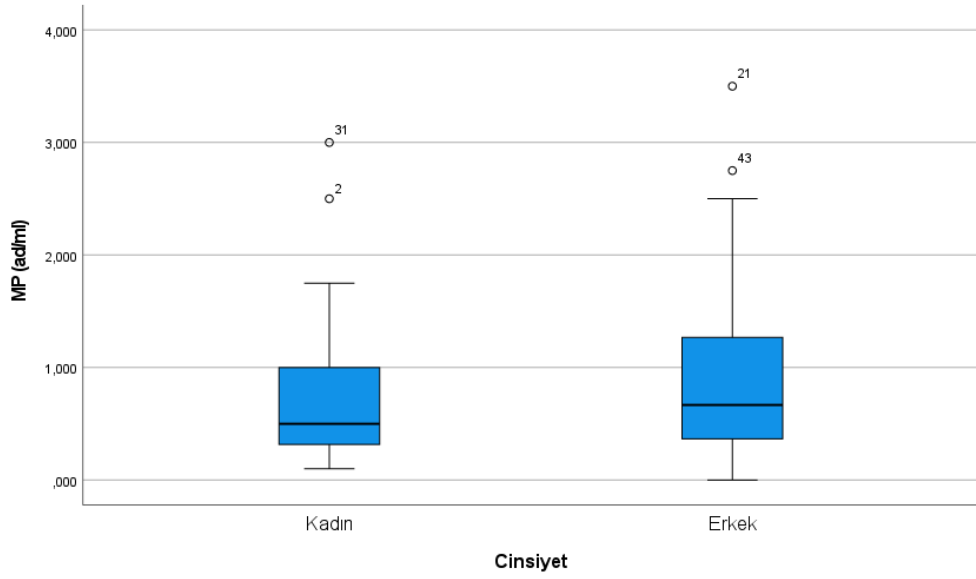
Eşleşme	Test istatistiği	Standart hata	p
Kontrol Grup-KOAH/Stabil Grup	14,804	7,062	0,036
Kontrol Grup-KOAH/Atak Grup	53,939	7,115	<0,001
KOAH/Stabil Grup-KOAH/Atak Grup	-39,135	7,062	<0,001

Olguların tümü tanımlanmış faktörlere göre tekrar kategorize edilerek mikroplastik düzeyleri incelendi (Tablo 17). Cinsiyet, yerleşim, eğitim düzeyi, kanda eozinofil yüksekliği ve sigara içmek balgamda mikroplastik düzeyini etkilemezken, uzun süreli oksijen tedavisi alanlarda ve biyoyakıt maruziyeti olanlarda daha yüksek bulundu ($p=0.006$ ve $p=0.021$).

Tablo 17: Tanımlanmış faktörlere göre mikroplastik düzeyleri

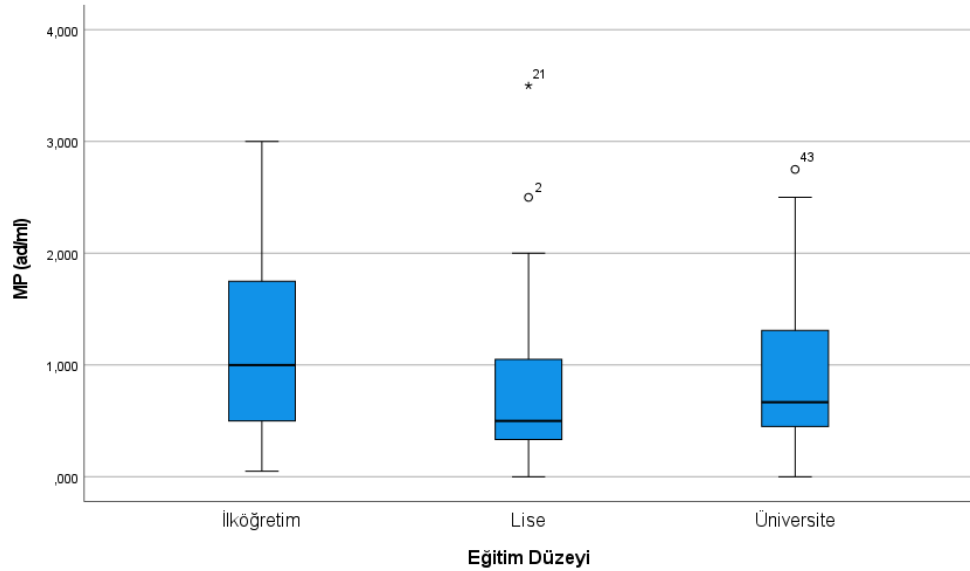
Faktör (n)	Ortalama ± Standart sapma	p
Cinsiyet		
Erkek (n: 72)	0,87±0,69	0,189
Kadın (n:28)	0,72±0,69	
Yerleşim		
Kent (n:90)	0,82±0,70	0,390
Kırsal (n:10)	0,90±0,52	
Eğitim		
İlköğretim (n:9)	1,25±0,93	0,221
Lise (n:68)	0,75±0,63	
Üniversite (n:23)	0,89±0,72	
Aktif sigara içimi		
Hayır (n:73)	0,77±0,66	0,155
Evet (n:27)	0,98±0,74	
Uzun süreli oksijen tedavisi		
Yok (n:68)	0,73±0,66	0,006
Var (n:32)	1,05±0,71	
Biyoyakıt maruziyeti		
Yok (n:82)	0,77±0,68	0,021
Var (n:18)	1,10±065	
Eozinofil >100 olanlar		
Evet (n:64)	0,74±0,65	0,08
Hayır (n:36)	0,99±0,72	

Çalışmaya katılan tüm olgular cinsiyete göre kategorize edildiğinde mikroplastik düzeyleri; erkeklerde 0,87±0,69ml, kadınlarda 0,72±0,69 düzeylerindedi ve bu farklılık anlamlı değildi (p=0,189; Tablo 17, Şekil 4).



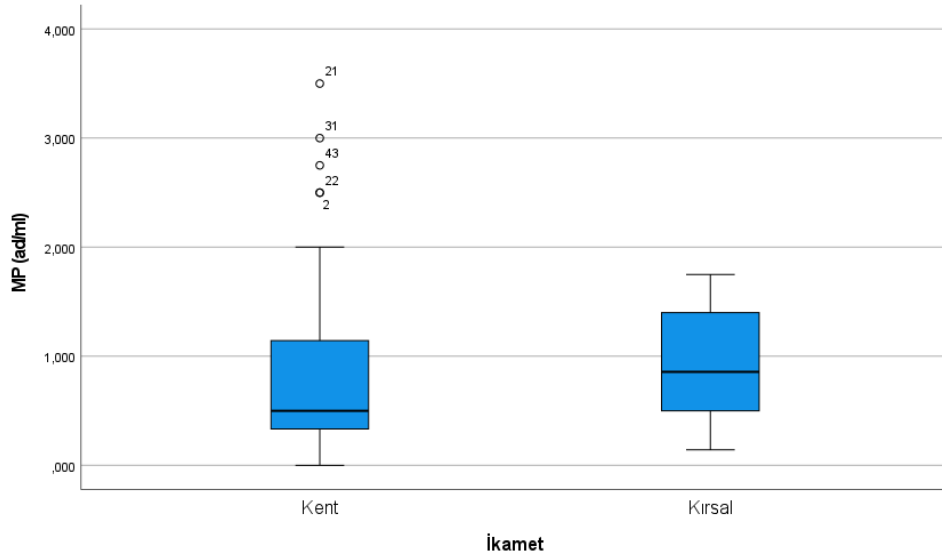
Şekil 4: Grupların cinsiyet ve mikroplastik düzeyine göre dağılımı

Çalışmaya katılan tüm olgular eğitim düzeyine göre kategorize edildiğinde mikroplastik düzeyleri ilköğretim düzeyinde $1,25 \pm 0,93$; ortaöğretim düzeyinde $0,75 \pm 0,63$; üniversite düzeyinde $0,89 \pm 0,72$ olarak tespit edildi. Bu gruplar arasında herhangi anlamlı ilişki yoktu ($p=0,221$; Tablo 17, Şekil 5).



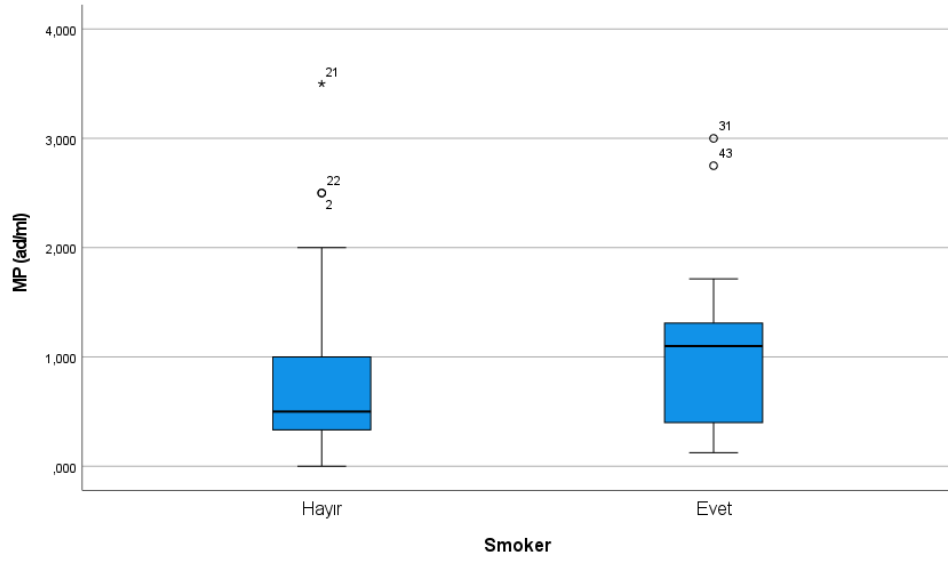
Şekil 5 Grupların eğitim düzeyi ve mikroplastik seviyesine göre dağılımı

Çalışmaya katılan tüm olgular yerleşim yerine göre kategorize edildiğinde mikroplastik düzeyleri kent yerleşimlilerde $0,82\pm 0,70$; kırsal yerleşimlilerde $0,90\pm 0,52$ olarak tespit edildi. Bu gruplar arasında herhangi anlamlı ilişki yoktu ($p=0,390$; Tablo 17, Şekil 6).



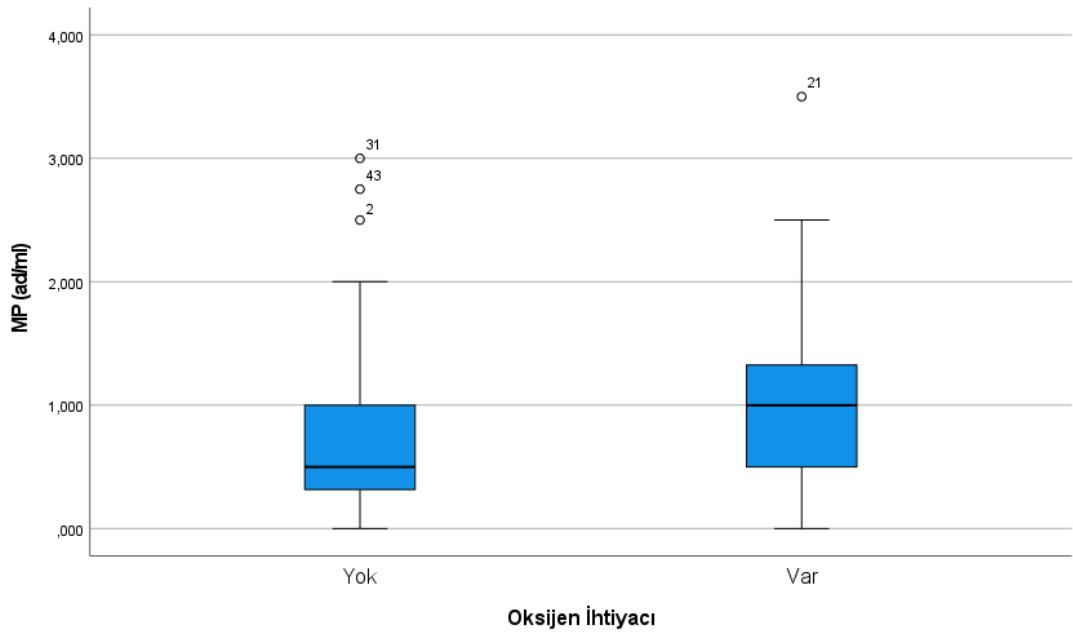
Şekil 6: Grupların ikamet yeri ve mikroplastik düzeyine göre dağılımı

Çalışmaya katılan tüm olgular aktif sigara içimi olma statüsüne göre kategorize edildiğinde mikroplastik düzeyleri aktif sigara içenlerde $0,98\pm 0,74$; içmeyenlerde $0,77\pm 0,66$ olarak tespit edildi. Bu gruplar arasında herhangi anlamlı ilişki yoktu ($p=0,155$; Tablo 17, Şekil 7).



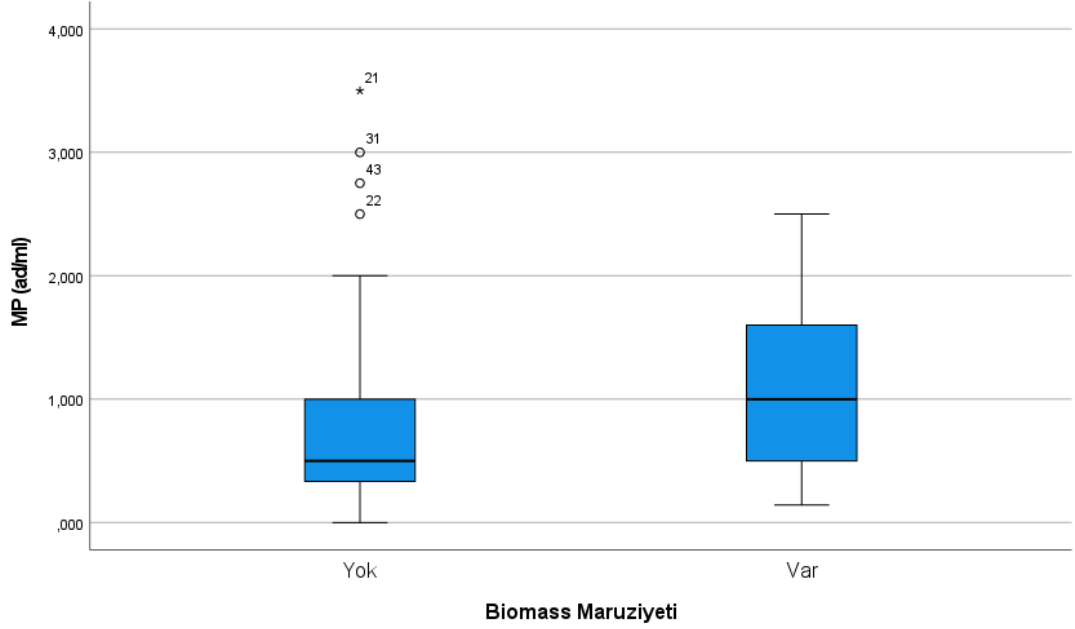
Şekil 7: Grupların sigara kullanımı ve mikroplastik düzeyine göre dağılımı

Çalışmaya katılan tüm olgular uzun süreli oksijen tedavisi ihtiyacı statüsüne göre kategorize edildiğinde mikroplastik düzeyleri ihtiyaç duyanlarda $1,05 \pm 0,71$; duymayanlarda $0,73 \pm 0,66$ olarak tespit edildi. Oksijen ihtiyacı olanlarda mikroplastik düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,006$; Tablo 17, Şekil 8).



Şekil 8: Grupların uzun süreli oksijen tedavisi ihtiyacı ve mikroplastik düzeyine göre dağılımı.

Çalışmaya katılan tüm olgular biyoyakıt maruziyetine göre kategorize edildiğinde mikroplastik düzeyleri maruz kalanlarda $1,10 \pm 0,65$; kalmayanlarda $0,77 \pm 0,68$ olarak tespit edildi. Biyoyakıt dumanına maruz kalanlarda mikroplastik düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,021$; Tablo 17, Şekil 9).



Şekil 9: Grupların biyoyakıt maruziyeti ve mikroplastik seviyesine göre dağılımı.

Mikroplastik düzeylerini predikte edebilecek parametrelerin tanımlanabilmesi için lineer regresyon modeli tasarlandı. Tüm olguların dahil edildiği bu modelde bağımlı değişken mikroplastik düzeyleri ve bağımsız değişkenler yaş ve sigara (paket/yıl) olarak kabul edildi. Yüz olgunun dahil edildiği bu model anlamlı sonuçlandı ($F=4,295$; düzeltilmiş $R^2=0,063$; $p=0,016$). Bu modele göre yaş ve sigara beraber olarak mikroplastik düzeylerini pozitif predikte etmektedir (Tablo 18).

Tablo 18: Mikroplastik düzeylerinin predikte eden faktörler, lineer regresyon modeli

Model		Standardize edilmemiş		Standardize	t	p
		B	S.E.	Beta		
1	(Sabit)	-,272	,488		-,556	,579
	Yaş	,014	,007	,192	1,931	,056
	Sigara (paket/yıl)	,005	,003	,179	1,799	,075

Yalnızca KOAH hastaları dahil edilerek binary regresyon modeli kuruldu. Bu modelde hastaların mikroplastik düzeyleri bağımsız değişken ve hastaların KOAH alevlenmesi geçiriyor olması bağımlı değişken olarak tanımlandı ve referans kategori hastaların stabil olması olarak kabul edildi. Toplam 68 olgu ile yürütülen bu model anlamlı sonuçlandı ($\chi^2=42,806$; Nagelkerke $R^2=0,623$; $p<0,001$). Bu modele göre mikroplastik düzeylerindeki artış KOAH atak riskini arttırmaktadır (OR=66,09; %95 C.I: 9,411-464,119; Tablo 19).

Tablo 19: Mikroplastik ve atak ilişkisi, regresyon modeli.

	B	S.E.	p	Exp(B)	95% C.I. EXP(B)	
					Lower	Upper
MP (ad/ml)	4,191	,994	<0,001	66,090	9,411	464,119
Sabit	-4,093	,984	<0,001	,017		

Mikroplastik düzeylerinin muhtemel diğer sonuçlarının tanımlanabilmesi için lineer regresyon modeli tasarlandı. Yalnızca KOAH olgularının dahil edildiği bu modelde bağımsız değişken mikroplastik düzeyleri ve bağımlı değişken FEV1 (Lt) olarak kabul edildi. Toplam 68 olgunun dahil edildiği bu model anlamlı sonuçlandı ($F=4,942$; $R^2=0,070$; $p=0,030$). Bu modele göre mikroplastik düzeyleri FEV1 (Lt) değerini negatif predikte etmektedir (Tablo 20).

Tablo 20: Mikroplastik ve FEV1 (Lt) ilişkisi, lineer regresyon modeli.

Model	Standardize edilmemiş		Standardize	t	p
	B	S.E	Beta		
1 (Sabit)	1,258	,098		12,857	<0,001
MP (ad/ml)	-,171	,077	-,264	-2,223	0,030

Mikroplastik düzeylerinin muhtemel diğer sonuçlarının tanımlanabilmesi için lineer regresyon modeli tasarlandı. Yalnızca KOAH olgularının dahil edildiği bu modelde bağımsız değişken mikroplastik düzeyleri ve bağımlı değişken FEV1 (%) olarak kabul

edildi. 68 olgunun dahil edildiği bu model anlamlı sonuçlandı ($F=3,972$; $R^2=0,042$; $p=0,050$). Bu modele göre mikroplastik düzeyleri FEV1 (%) değerini negatif predikte etmektedir (Tablo 21).

Tablo 21: Mikroplastik ve FEV1(%) ilişkisi, lineer regresyon modeli.

Model	Standardize edilmemiş		Standardize	t	p	
	B	S.E	Beta			
1	(Sabit)	51,588	3,750		13,755	<0,001
	MP (ad/ml)	-5,866	2,943	-,238	-1,993	0,050

Mikroplastik düzeylerinin muhtemel diğer sonuçlarının tanımlanabilmesi için lineer regresyon modeli tasarlandı. Yalnızca KOAH olgularının dahil edildiği bu modelde bağımsız değişken mikroplastik düzeyleri ve bağımlı değişken FVC (Lt) olarak kabul edildi. 68 olgunun dahil edildiği bu model anlamlı sonuçlandı ($F=5,543$; $R^2=0,064$; $p=0,022$). Bu modele göre mikroplastik düzeyleri FVC (Lt) değerini negatif predikte etmektedir (Tablo 22).

Tablo 22: Mikroplastik ve FVC (Lt) ilişkisi, lineer regresyon modeli.

Model	Standardize edilmemiş		Standardize	t	p	
	B	S.E	Beta			
1	(Sabit)	2,084	,141		14,787	<0,001
	MP (ad/ml)	-,260	,111	-,278	-2,354	0,022

FEV1/FVC ve FEF 25-75 (Lt) için aynı şekilde kurulan modeller anlamlı sonuç üretmedi ($p>0,05$).

Mikroplastik düzeylerinin muhtemel diğer sonuçlarının tanımlanabilmesi için lineer regresyon modeli tasarlandı. Yalnızca KOAH olgularının dahil edildiği bu modelde bağımsız değişken mikroplastik düzeyleri ve bağımlı değişken Hastane yatış sayısı olarak kabul edildi. 68 olgunun dahil edildiği bu model anlamlı sonuçlandı ($F=5,728$; $R^2=0,080$; $p=0,020$). Bu modele göre mikroplastik düzeyleri hastaneye yatış sayısını pozitif predikte etmektedir (Tablo 23).

Tablo 23: Mikroplastik ve hastaneye yatış sayısı, lineer regresyon modeli

	Model	Standardize edilmemiş		Standardize	t	p
		B	S.E	Beta		
1	(Sabit)	,611	,182		3,352	0,001
	MP (ad/ml)	,342	,143	,283	2,393	0,020

Mikroplastik düzeylerinin muhtemel diğer sonuçlarının tanımlanabilmesi için lineer regresyon modeli tasarlandı. Yalnızca KOAH olgularının dahil edildiği bu modelde bağımsız değişken mikroplastik düzeyleri ve bağımlı değişken Acil servise başvuru sayısı olarak kabul edildi. 68 olgunun dahil edildiği bu model anlamlı sonuçlandı ($F=5,600$; $R^2=0,078$; $p=0,021$). Bu modele göre mikroplastik düzeyleri acil servise başvuru sayısını pozitif predikte etmektedir (Tablo 24).

Tablo 24: Mikroplastik ve acil servis başvuru sayısı, lineer regresyon modeli.

	Model	Standardize edilmemiş		Standardize	t	p
		B	S.E	Beta		
1	(Sabit)	1,336	,408		3,275	0,002
	MP (ad/ml)	,758	,320	,280	2,366	0,021

Mikroplastik düzeylerinin inflamasyon üzerindeki etkisinin tanımlanabilmesi için lineer regresyon modeli tasarlandı. Tüm olgularının dahil edildiği bu modelde bağımsız değişken mikroplastik düzeyleri ve bağımlı değişken SII skoru olarak kabul edildi. 100 olgunun dahil edildiği bu model anlamlı sonuçlandı ($F=4,737$; $R^2=0,046$; $p=0,032$). Bu modele göre mikroplastik düzeyleri SII skorunu pozitif predikte etmektedir (Tablo 25).

Tablo 25: Mikroplastik ve SII skoru, lineer regresyon modeli

	Model	Standartize edilmemiş		Standartize	t	p
		B	S.E	Beta		
1	(Sabit)	908,962	250,443		3,629	<0,001
	MP (ad/ml)	504,415	231,760	,215	2,176	0,032

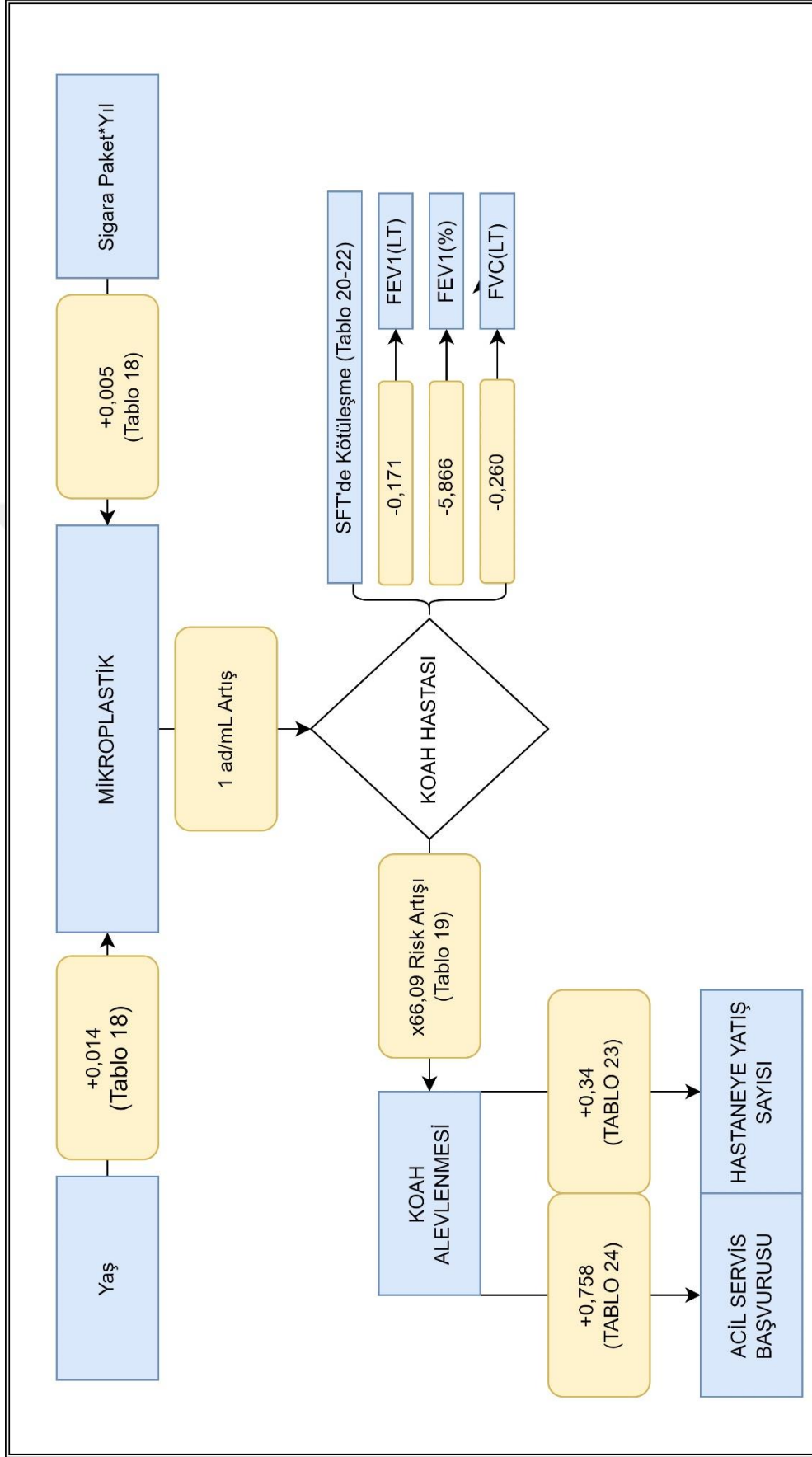
KOAH alevlenme için risk faktörleri çoklu regresyon analizi ile incelendi. Yaş, cinsiyet, sigara tüketimi göz önüne alındığında KOAH alevlenme için risk faktörü olarak balgamda mikroplastik düzeyi, kan nötrofil /lenfosit oranı ve kan eozinofil yüksekliği anlamlı bulundu (Tablo 26).

Tablo 26: KOAH atak için risk faktörlerinin tanımlanması

Risk Faktörleri	Odds ratio	P	CI (%95)
Yaş	0,013	0,015	0,003-0,023
Cinsiyet	-0,020	0,894	0,325-0,284
MP (ad/ml)	-0,431	<0,001	0,559-0,303
Sigara paket/yıl	0,002	0,453	0,003-0,006
NLO	-0,016	0,044	0,032-0,000
SII	-0,185	0,250	0,9-1
Kan eozinofil (>100/ml)	0,141	0,0161	0,058-0,340

CI: Güvenlik aralığı, MP: Balgamda mikroplastik (adet/ml), NLO: Nötrofil/lenfosit oranı, SII: Sistemik inflamatuvar indeks

Şekil 10'da regresyon modeline genel bakış özetlenmiştir.



Şekil 10: Regresyon modellerine genel bakış.

5 TARTIŞMA

Çalışma kapsamında elde ettiğimiz iki önemli sonuç mevcuttur. Atak ya da stabil dönem KOAH hastalarında mikroplastik düzeyleri kontrol grubuna karşın aşikâr olarak daha yüksektir. İkinci olarak olarak KOAH hastalarında balgamdaki mikroplastik düzeylerinin artışının solunum fonksiyonlarında kötüleşmeye, KOAH alevlenmesine ve hastane başvurularında artışa sebep olmaktadır.

İnsan akciğerinde mikroplastik varlığı ilk kez 1998 yılında Pauly ve ark. tarafından tespit edilmiştir.[185] O günden günümüze kadar gerek in-vitro gerek in-vivo tasarımlar ile bu mikroplastik maruziyetinin tıbbi önemi araştırılmaktadır. Doku düzeyinde elde edilen ilk bulgular endişe vericiydi ve büyük bir tehlikeye işaret ediyordu.

Polistiren partikülleri bronş epitel hücrelerinde pro-inflamatuvar bir etkiye sahipti ve apoptoza sebep olmaktaydı, akciğer alveollerinde ise profilerasyon kaybı ve metabolik aktivitede değişimlere sebep olmaktaydı. [183,186] Dong ve ark. yürüttükleri in-vitro çalışmada insan akciğer epitel hücreleri mikroplastik partiküllere maruz bırakarak mikroplastiklerin respiratuvar sistemdeki potansiyel hasarını araştırmışlardır. [187] Çalışma sonucunda mikroplastik partiküllerine maruz kalan akciğer epitel hücrelerinde oksidatif strese artış, inflamatuvar yanıt ve sitotoksik hasar olduğu tespit edilmiş.

Yang ve ark. tarafından yürütülen bir hayvan modelinde polistiren'e maruz bırakılan farelerde "KOAH-benzeri" patolojik bulguların geliştiği bildirilmiştir. [188] Patolojik incelemede ise akciğer dokusunda hiperplazi, hiperemi, hava yolu duvarlarında inflamatuvar hücre infiltrasyonu saptanmış. Bu tanımlanan patolojiler maruziyet düzeyi ile korele seyretmiş. Bunun dışında EF50(orta akım ekspiryum hızı) değerleri akut grupta değişmese de kronik maruziyet grubunda EF50 değerlerinde azalma

saptanmış. Bu deney mikroplastiklerin KOAH açısından riskini ortaya koyan ilk önemli çalışmalardan biridir.

Mikroplastiklerin KOAH açısından risk oluşturduğunu iddia etmek için mevcut bulgular yeterli olsa da bilginiz dahilinde doğrudan mikroplastik partiküller ile KOAH arasında doğrudan ilişki kuran herhangi araştırma mevcut değildir. Çalışmamız kapsamında elde ettiğimiz bulguları, KOAH ve KOAH alevlenmesi etiyojisinde yeni bir faktör olarak sunmaktayız.

Respiratuvar sistemin yabancı partiküllere karşı öksürük ve mukosilyer aktivite gibi güçlü savunma mekanizmaları mevcuttur.[189] KOAH ve kronik pek çok akciğer hastalığında bronş epitel silya harektinde yetersizlik olduğu ise iyi bilinmektedir.[190] Farklı bir görüş üretmek gerekirse, KOAH hastalarında izlenen bu defekt sonucunda olgular respiratuvar sistemi diğer kirletici partiküllerle beraber solunan mikroplastiklerden temizlemekte yetersiz kalıyor olabilir. Bu fizyolojik yetersizliği biz KOAH hastalarının balgamında artmış mikroplastik yoğunluğu olarak izliyor olabiliriz. Yine de bulgularımızın uzun dönemli vaka-kontrol çalışmaları olarak geniş ölçekli olarak tekrarlanması gerektiği ortadadır.

KOAH için en önemli risk faktörünün sigara olduğu iyi bilinmektedir. Görünüşe göre sigara zaten bilinen sayısız zararlı kimyasalın yanı sıra, ayrıca bir mikroplastik vektörü olarak da davranmaktadır. Lu ve ark. 17 sigara içen olguya karşın 15 kontrol olguyu incelemiş ve sigara içenlerin bronkoalveoler lavaj örneklerinde anlamlı şekilde mikroplastik düzeylerinin yüksek olduğunu saptamıştır.[191] Çalışmamızdaki iki KOAH grubunda da mikroplastik düzeylerinin kontrol grubuna karşın yüksekliğinin temel sebebi bu olabilir.

Çalışma tasarımıımız KOAH hastalarını atak ve stabil olarak iki kategoride incelemekteydi. Atak dönemindeki hastalarda mikroplastik düzeyleri stabil KOAH hastalarına göre anlamlı daha yüksekti. KOAH alevlenmesi için tanımlanmış önemli faktörler içerisinde hava kirliliği yer almaktadır. [192] SO₂, NO₂ gibi gazlar ve havadaki kirletici partiküllerin KOAH alevlenmesi üzerindeki etkileri iyi bilinmektedir. [193] Ne yazık ki literatürde mikroplastiklerin KOAH alevlenmesi ile ilişkisi hakkında herhangi toplumsal düzeyde çalışmaya rastlayamadık. Yine de

mikroplastik maruziyetinin KOAH alevlenmesine sebep olabileceği savını patofizyolojik olarak temellendirmek mümkündür. KOAH alevlenmesi sırasında interlökin-6, TNF- α , α 1-antitripsin gibi pek çok inflamatuvar parametrede anormallikler bilinmektedir ve bu anormalliklerin klinik tabloyla ilişkisi kısmen de olsa anlaşılmıştır. [194] Daha öncesinde anmış bulunduğumuz Yang ve ark. tarafından yürütülmüş hayvan modelinde, mikroplastik maruziyetinin deneklerde radikal oksijen ürünleri IL-6 ve TNF- α düzeylerinde yüksekliğe sebep olduğu saptanmıştır. [188] Mikroplastik tarafından indüklenen inflamasyon kronik hastalık tablosuna katkıda bulunduğu gibi akut alevlenmenin de bir parçası olarak öne sürülebilir. Çalışmamız ile havada bulunan kirletici partiküllerin bir kısmının “mikroplastik” başlığı altında KOAH’ta yeni bir tetikleyici faktör olarak tanımlanmasını mümkün görüyoruz.

KOAH olgularının dışında kontrol grubu olgularının çoğunda mikroplastik varlığının ortaya konulması çalışmamızdaki önemli bir başka bulgudur. Açıkçası bu bulguyu şaşırtıcı bulmadık. Çünkü çalışmayı yürüttüğümüz şehrimiz ülkemizin en büyük petrokimya kuruluşlarına sahiptir ve aynı zamanda ülkemizin karayolu ulaşımında önemli bir kavşak noktasındadır.

2023 yılında Çin’den bildirilen bir çalışmada daha önce hiç sigara içmemiş çoğu akciğer kanseri olan 18 olgu ve kontrol grubuna ait bronkoalveolar lavaj numuneleri incelenmiştir.[195] Hasta ya da kontrol fark etmeksizin tüm numunelerde farklı kompozisyonlarda mikroplastik varlığını dokümanete etmişlerdir. Araştırmanın yapılmış bulunduğu Çin dünyanın en büyük ağır sanayi yatırımlarına sahip olup, bu açıdan bakıldığında şehrimiz ile benzerlik kurulabilir.

2016 yılında İsveç’te yayınlanan bir makale mikroplastikler için ilginç bir kaynak önermiştir: yollar ve araç tekerleri.[174] Araştırmacılar asfaltın yapısındaki bitümin kararlılığını arttırmak için içerisine petrokimyasal katkıların eklendiğini, asfalt yolların zaman içerisinde aşınması ile bu plastik partiküllerin doğayı kirlettiğini belirtmişlerdir. Ayrıca bu yolları kullanan tüm araçların tekerlek lastiklerin zaman içerisinde aşınmaya ya da abrazyonlara maruz kalarak sürekli ve büyük ölçekli bir mikroplastik kirliliğine sebep olduğunu hipotez olarak öne sürmüşlerdir. Çalışmamızı yürüttüğümüz Kırıkkale ili ülkemizin doğusu ve batısı arasındaki en önemli bağlantı

yollarına sahiptir, hasta olsun olmasın tüm olgularımızda mikroplastik saptanmasında bu durum ek bir faktör olarak iddia olunabilir.

Dikkatimizi çeken bir başka bulgu ise tüm katılımcılar içerisinde biyoyakıt maruziyeti olan kimselerde mikroplastik düzeyinin anlamlı şekilde daha yüksek olmasıdır. Literatürde bildiğimiz kadarıyla bu konuda herhangi bilgi yoktur. Yine de biyoyakıtların mikroplastik içerdiğini iddia etmek aşırılık olmazdı. Liu ve ark. Tibet bozkırında yaptıkları araştırmada Tibet atlarının dışkısında ve bu atların yaşamakta olduğu platonum toprağında 29 farklı mikroplastik partikülü saptamıştır. [196] Beriot ve ark. ise İspanya’da yürüttükleri çalışma ile koyun dışkısında mikroplastik varlığını bildirmiştir. [197] Not etmek gerekir ki insan da bir istisna değildir. Schwabl ve ark. 8 insan ile yürüttükleri çalışmada 8 insan dışkısında da farklı kompozisyonlarda mikroplastik varlığını doğrulamıştır. [198] Doğrudan bu konuda bir çalışma olmasa da biyoyakıtlarda mikroplastik varlığı ve biyoyakıtların yanması sonucu dumanında da mikroplastik varlığı bir hipotez olarak kabul edilebilir.

Biyoyakıt ve mikroplastik hakkında literatürü incelerken dikkatimize çarpan bir konu ise biyoyakıt maruziyeti ve KOAH açısından oldukça farklı atfedilmiş risk katsayıları oldu. 2005 yılında yine şehrimizde yürütülmüş bir çalışmada Ekici ve ark. hiç sigara içmemiş kadınlarda biyoyakıt maruziyeti ile KOAH riskinde 2.5 kat artış saptamışlardır.[199] 2010 yılında yayınlanmış bir meta-analiz biyoyakıt dumanına maruz kalmanın kadınlarda KOAH riskini 2.7 kat ve erkeklerde 4.3 kat arttırdığını bildirmiştir.[200] Çin’den bildirilen bir başka geniş çaplı araştırma ise tam tersine bir tablo sunmaktadır; biyoyakıt maruziyeti kadınlarda 2,88 ve erkeklerde 1,71 kat KOAH açısından risk artışı anlamına gelmektedir.[201]

Görünen o ki, biyoyakıt maruziyeti ve KOAH açısından farklı coğrafyalarda farklı risk katsayıları ve farklı riskli gruplar mevcuttur. Bu farklılaşmanın altında biyoyakıt maruziyet şekli ve süresi kadar, biyoyakıtın kompozisyonundaki farklılık da suçlanabilir. Bu noktada biyoyakıtların patojeniteleri arasındaki farklılık, içerdikleri mikroplastiklerin yapısı ve/veya yoğunluğundaki değişikliklerden kaynaklanıyor olabilir.

Verilerimiz arasında gözümüze çarpan bir başka anomali de oksijen ihtiyacı olan hastalarda mikroplastik düzeylerinin daha yüksek olmasıydı. Oksijen ihtiyacı olan hastaların sağlık hizmetlerine başvuru sayısının ve kullanmak zorunda kaldığı tıbbi ekipman miktarının daha fazla olacağı kabul edilirse; bu durum oksijen ihtiyacı olan hastalarda izlenen daha yüksek maruziyeti açıklayabilir ve daha ötesinde hastaneleri hem hastalar hem de sağlık çalışanları için riskli bir alan haline getirir. Literatürde görebildiğimiz kadarıyla oksijen maskeleri ile mikroplastik arasında ilişkiyi bildiren herhangi yayın yoktur. Öte yandan cerrahi maskeler ile ilgili yayınlar mevcut.

Özellikle riskli gördüğümüz hastalara, hastane şartlarında maske kullanmasını önermekteyiz ve biz de kendimiz için aynısını yapmaktayız. Yakın zamanda geçirdiğimiz pandeminin ardından bazı araştırmacılar maskeleri mikroplastik açısından incelemişler ve karamsar bulgulara ulaşmışlardır. Görünüşe göre özellikle cerrahi tip maskeler fiber başta olmak üzere çeşitli mikroplastik partiküllere sahip ve bu mikroplastik partikülleri inhale etmekteyiz. [202] Öte yandan N95 maskeler daha az maruziyete sebep olabilir. [203] Medikal maskelerin mikroplastik açısından riskinin netleştirilmesi; şayet risk var ise maskelerin üretim standartlarının gözden geçirilmesi ve sürekli maske kullanması gereken hasta ve profesyonel çalışanlara özel politikaların geliştirilmesi gerekmektedir.

Bizce çalışmamızın en güçlü yanı, mikroplastiklerin KOAH ve KOAH alevlenmesi üzerindeki rolü hakkında toplumsal ölçekte yapılmış olan ilk çalışmalardan biri olmasıdır. Ek olarak çalışma tasarımıımızın aktif ve stabil KOAH hastaları olarak ayrılmış olmasını da güçlü bir yön olarak görüyoruz. Bu çalışmanın ülkemizin en büyük ağır sanayi ve petrokimya tesislerinin bulunduğu şehrimizde gerçekleştirilmiş olmasını da önemli görüyor ve not ediyoruz.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı olarak ise kesitsel tasarımını görmekteyiz. Elde ettiğimiz bulguların vaka-kontrol olarak tekrar tasarlanarak uzun süreli izlem ile tekrar yürütülmesi halinde daha kuvvetli bulgulara ulaşabileceğine inanıyoruz. Bunun dışında teknik yetersizlikler sebebiyle elde etmiş bulunduğumuz mikroplastik partiküllerin yapısını tespit edememiş olmayı da bir kısıtlılık olarak kabul ediyoruz.

6 SONUÇLAR

Genel özellikler:

- Toplam 33'ü atak döneminde ve 35'i stabil olmak üzere toplam 68 KOAH olgusuna karşın 32 sağlıklı olgu incelendi. Olguların yaş ortalaması kontrol (63,53) < KOAH/Atak (67,94 yıl) < KOAH/Stabil (70,29 yıl) idi ($p=0,011$). Olguların cinsiyet dağılımı KOAH/Atak ve KOAH/Stabil gruplar için erkek cinsiyet lehineydi, kontrol grubunda kadınlar lehineydi ($<0,001$). Hem hasta hem kontrol grubunun çoğunluğu kentte yaşıyordu. KOAH'luların çoğu eski tanıydı. KOAH süresi atak ve stabil grubunda benzer olup yaklaşık ortalama 15 yıl idi. Toplam sigara tüketimleri KOAH/Atak'lıların belirgin daha düşüktü ($p<0.001$). Aktif sigara içici oranı KOAH atak grubunda daha yüksek idi. VKİ, Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) oranı ve yıllık atak sayıları KOAH atak ve stabil grupları arasında benzerdi.

Laboratuvar:

- Kan hemoglobin, hematokrit, trombosit, lenfosit ve serum d-dimer ve üre değerleri gruplar arasında benzerdi. İstatiksel anlamlı olarak KOAH atak grubunda kan ortalama lökosit ve nötrofil değerleri daha yüksek iken (tüm $p<0.001$), kan eozinofil değer ortalamaları sırasıyla KOAH/stabil > Kontrol > KOAH/atak idi. Serum kreatinin ortalamaları KOAH stabil grubunda yüksek iken ($p=0.043$), serum c-reaktif protein (CRP) değerleri KOAH atak grubunda diğerlerinden daha yüksek idi ($p<0.001$). Oda havasında alınan arter kan gazı parametreleri gruplar arasında benzerdi.

Vital bulgular:

- Nabız sayısı KOAH grupları arasında benzer ve kontrol grubundan anlamlı derece daha yüksek idi. Solunum sayısı sırasıyla KOAH/atak > KOAH/stabil > kontrol şeklindeydi ($p<0.001$). O_2 saturasyonu ise sırasıyla KOAH/atak > KOAH stabil > Kontrol şeklindeydi ($p<0.001$). Sistolik kan basıncı ortalaması

KOAH atak grubunda diğer gruplardan istatistiksel anlamlı olarak daha düşük iken ($p=0.002$), diastolik kan basıncı ortalamaları 3 grup arasında benzer idi.

Solunum fonksiyon testi:

- FEV1 (lt ve %), FVC (lt), % FEV1/FVC KOAH atak ve stabil gruplarında benzer ve kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha düşük idi (tüm $p<0.001$). FEF25-75 (lt) ise sırasıyla KOAHstabil < KOAHatak < Kontrol şeklinde idi ($p<0.001$). KOAH/Atak ve KOAH/Stabil grupları arasında ikili karşılatırmada solunum testi parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Mikroplastik ölçümleri:

- Tüm grup içi analizde cinsiyet, yerleşim, eğitim düzeyi ve sigara içmek balgamda mikroplastik düzeyini etkilemezken, uzun süreli oksijen tedavisi alanlarda ve biyoyakıt maruziyeti olanlarda daha yüksek bulundu ($p=0.006$ ve $p=0.021$).
- Balgamda mikroplastik düzeyi en yüksek KOAH/Atak ($1,53\pm 0,63$ adet/ml) < KOAH/Stabil ($0,60\pm 0,47$ adet/ml) < kontrol grubu ($0,36\pm 0,24$ adet/ml) olarak saptandı ($p<0,001$). Her grup diğer iki gruptan anlamlı düzeyde ayrılmaktaydı ($p<0,05$).
- Atak dönemindeki KOAH hastalarında mikroplastik düzeyi stabil KOAH hastalarından ve kontrol grubundan daha yüksekti ($p<0,001$). Stabil dönem KOAH hastalarında mikroplastik düzeyleri kontrol grubuna karşı daha yüksekti ($p=0,036$).
- Oksijen ihtiyacı olan hastalarda mikroplastik düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,006$).
- Biyoyakıt maruziyeti olan olgularda mikroplastik düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,021$).
- Tüm olguların dahil edildiği bu modelde bağımlı değişken mikroplastik düzeyleri ve bağımsız değişkenler yaş ve sigara paket/yıl olarak kabul edildi. 100 olgunun dahil edildiği bu model anlamlı sonuçlandı ($F=4,295$; düzeltilmiş $R^2=0,063$; $p=0,016$).
- Yaş ve sigara beraber olarak mikroplastik düzeylerini pozitif predikte etmektedir ($F=4,295$; düzeltilmiş $R^2=0,063$; $p=0,016$)(Yaş için $B=-0,272$; $p=0,056$)(Sigara Paket*Yıl için $B=-0,005$; $p=0,075$).

- Mikroplastik düzeylerindeki artış KOAH atak riskini arttırmaktadır (OR=66,09; %95 C.I: 9,411-464,119).
- Mikroplastik düzeyleri FEV1(LT) değerini negatif predikte etmektedir (F=4,942; R2=0,070; B=-0,171; p=0,030). Mikroplastik düzeyleri FEV1(%) değerini negatif predikte etmektedir (F=3,972; R2=0,042; B=-5,866; p=0,050). Mikroplastik düzeyleri FVC(LT) değerini negatif predikte etmektedir (F=5,543; R2=0,064; B=-0,260; p=0,022)
- Mikroplastik düzeyleri hastaneye yatış sayısını pozitif predikte etmektedir (F=5,728; R2=0,080; B=0,342 p=0,020).
- Mikroplastik düzeyleri acil servise başvuru sayısını pozitif predikte etmektedir (F=5,600; R2=0,078; B=0,758; p=0,021).
- Bu modele göre mikroplastik düzeyleri SII skorunu pozitif predikte etmektedir (F=4,737; R2=0,046; p=0,032).
-
- **Sonuç:**
- Mikroplastik maruziyeti KOAH hastalığı ve KOAH alevlenmesi için yeni bir risk faktörü olabilir. Riskin daha net anlaşılabilmesi için toplumsal ölçekte vaka-kontrol çalışmalarının yürütülmesi gereklidir. Tıbbi ekipmanlar, maskeler ve biyoyakıt dumanı; mikroplastik maruziyeti açısından yeni risk faktörleri olarak araştırılmalıdır.

7 KAYNAKÇA

1. Parums, D V. (2023). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023 Guidelines for COPD, Including COVID-19, Climate Change, and Air Pollution. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 29, e942672-942671.
2. Criner, G J, et al. (2019). Current controversies in chronic obstructive pulmonary disease. A report from the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Scientific Committee. *Annals of the American Thoracic Society*, 16(1), 29-39.
3. Agustí, A, Melén, E, DeMeo, D L, Breyer-Kohansal, R, & Faner, R. (2022). Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene–environment interactions across the lifespan. *The Lancet Respiratory Medicine*, 10(5), 512-524.
4. Agustí, A, et al. (2023). Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 207(7), 819-837.
5. LIANG, Z, WANG, F, CHEN, Z, & CHEN, R. (2023). Updated key points interpretation of global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 Report). *Chinese General Practice*, 26(11), 1287.
6. Chapman, K, et al. (2006). Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*, 27(1), 188-207.
7. Ruvuna, L, & Sood, A. (2020). Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics in Chest Medicine*, 41(3), 315-327.
8. Mathers, C D, & Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS medicine*, 3(11), e442.
9. Ntritsos, G, et al. (2018). Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 1507-1514.
10. Varmaghani, M, Dehghani, M, Heidari, E, Sharifi, F, Moghaddam, S S, & Farzadfar, F. (2019). Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J*, 25(1), 47-57.
11. Salvi, S S, & Barnes, P J. (2009). Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *The lancet*, 374(9691), 733-743.
12. Buist, A S, et al. (2007). International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *The lancet*, 370(9589), 741-750.
13. Cavallès, A, et al. (2013). Comorbidities of COPD. *European Respiratory Review*, 22(130), 454-475.
14. Hillas, G, Perlikos, F, Tsiligianni, I, & Tzanakis, N. (2015). Managing comorbidities in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 95-109.

15. Vos, T, et al. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The lancet*, 396(10258), 1204-1222.
16. Agustí, A, & Han, M K. (2023). Updated Definition of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Executive Report: Expert Perspectives. *touchREVIEWS in Respiratory & Pulmonary Diseases*, 8(1).
17. Bozkurt, C, & Yıldırım, Y. Kırılğanlık Sendromu ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ile İlişkisi. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 8(2), 567-574.
18. Blanco, I, Diego, I, Bueno, P, Pérez-Holanda, S, Casas-Maldonado, F, & Miravittles, M. (2020). Prevalence of α 1-antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review. *European Respiratory Review*, 29(157).
19. Hooper, R, et al. (2012). Risk factors for COPD spirometrically defined from the lower limit of normal in the BOLD project. *European Respiratory Journal*, 39(6), 1343-1353.
20. Massi, G, & Chiarelli, C a. (1994). Alpha1-antitrypsin: molecular structure and the Pi system. *Acta Pædiatrica*, 83, 1-4.
21. Ding, Z, Wang, K, Li, J, Tan, Q, Tan, W, & Guo, G. (2019). Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: a meta-analysis. *Clinical genetics*, 95(1), 53-62.
22. Hunninghake, G M, et al. (2009). MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *New England Journal of Medicine*, 361(27), 2599-2608.
23. Erkoç, M A, Bereketoğlu, C, & Alptekin, D. (2010). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında (KOA) Genetik Risk Faktörleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 19(3), 168-179.
24. Kuempel, E D, Wheeler, M W, Smith, R J, Vallyathan, V, & Green, F H. (2009). Contributions of dust exposure and cigarette smoking to emphysema severity in coal miners in the United States. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 180(3), 257-264.
25. Bartal, M. (2005). COPD and tobacco smoke. *Monaldi archives for chest disease*, 63(4).
26. Kalandidi, A, Trichopoulos, D, Hatzakis, A, Tzannes, S, & Saracci, R. (1987). Passive smoking and chronic obstructive lung disease. *The lancet*, 330(8571), 1325-1326.
27. Thomsen, M, Nordestgaard, B G, Vestbo, J, & Lange, P. (2013). Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 1(7), 543-550.
28. Christenson, S A, Smith, B M, Bafadhel, M, & Putcha, N. (2022). Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 399(10342), 2227-2242. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00470-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00470-6)
29. Mannino, D M, & Buist, A S. (2007). Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *The lancet*, 370(9589), 765-773.
30. Anto, J, Vermeire, P, Vestbo, J, & Sunyer, J. (2001). Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*, 17(5), 982-994.
31. Mercado, N, Ito, K, & Barnes, P J. (2015). Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax*, 70(5), 482-489.
32. Amaral, A F, Strachan, D P, Burney, P G, & Jarvis, D L. (2017). Female smokers are at greater risk of airflow obstruction than male smokers. *UK Biobank. American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(9), 1226-1235.

33. Lu, M, et al. (2010). Chronic obstructive pulmonary disease in the absence of chronic bronchitis in China. *Respirology*, 15(7), 1072-1078.
34. Segal, L N, & Martinez, F J. (2018). Chronic obstructive pulmonary disease subpopulations and phenotyping. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(6), 1961-1971.
35. Pauwels, R A, Buist, A S, Calverley, P M, Jenkins, C R, & Hurd, S S. (2001). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 163(5), 1256-1276.
36. Paulin, L M, et al. (2015). Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 191(5), 557-565. <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1407OC>
37. Assad, N A, Balmes, J, Mehta, S, Cheema, U, & Sood, A. (2015). Chronic obstructive pulmonary disease secondary to household air pollution. *Seminars in respiratory and critical care medicine*,
38. Li, J, et al. (2016). Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 3079-3091.
39. De Matteis, S, et al. (2019). The occupations at increased risk of COPD: analysis of lifetime job-histories in the population-based UK Biobank Cohort. *European Respiratory Journal*, 54(1).
40. Hnizdo, E, Sullivan, P A, Bang, K M, & Wagner, G. (2002). Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of epidemiology*, 156(8), 738-746.
41. Eisner, M D, et al. (2010). An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 182(5), 693-718.
42. Shohaimi, S, et al. (2004). Area deprivation predicts lung function independently of education and social class. *European Respiratory Journal*, 24(1), 157-161.
43. Lawlor, D, Ebrahim, S, & Smith, G D. (2004). Association between self-reported childhood socioeconomic position and adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Thorax*, 59(3), 199-203.
44. Assad, N A, Kapoor, V, & Sood, A. (2016). Biomass smoke exposure and chronic lung disease. *Current opinion in pulmonary medicine*, 22(2), 150-157.
45. De Marco, R, et al. (2011). Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 183(7), 891-897.
46. Martínez-García, M Á, et al. (2022). Chronic bronchial infection is associated with more rapid lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 19(11), 1842-1847.
47. Bigna, J J, Kenne, A M, Asangbeh, S L, & Sibetcheu, A T. (2018). Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, 6(2), e193-e202.
48. Fan, H, et al. (2021). Pulmonary tuberculosis as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Translational Medicine*, 9(5).
49. Brashier, B B, & Kodgule, R. (2012). Risk factors and pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Assoc Physicians India*, 60(Suppl), 17-21.

50. Vonk, J, Jongepier, H, Panhuysen, C, Schouten, J, Bleecker, E, & Postma, D. (2003). Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax*, 58(4), 322-327.
51. Silva, G E, Sherrill, D L, Guerra, S, & Barbee, R A. (2004). Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*, 126(1), 59-65.
52. Lange, P, Parner, J, Vestbo, J, Schnohr, P, & Jensen, G. (1998). A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *New England Journal of Medicine*, 339(17), 1194-1200.
53. Molfino, N A, & Jeffery, P K. (2007). Chronic obstructive pulmonary disease: histopathology, inflammation and potential therapies. *Pulm Pharmacol Ther*, 20(5), 462-472. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2006.04.003>
54. Barnes, P J. (2016). Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*, 138(1), 16-27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>
55. Domej, W, Oetl, K, & Renner, W. (2014). Oxidative stress and free radicals in COPD--implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 9, 1207-1224. <https://doi.org/10.2147/copd.S51226>
56. Menezes, A M, et al. (2007). Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*, 30(6), 1180-1185. <https://doi.org/10.1183/09031936.00083507>
57. Malhotra, D, et al. (2009). Heightened endoplasmic reticulum stress in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of Nrf2-regulated proteasomal activity. *Am J Respir Crit Care Med*, 180(12), 1196-1207. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0324OC>
58. Stockley, R A. (1999). Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med*, 160(5 Pt 2), S49-52. https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.supplement_1.13
59. Miravittles, M, et al. (2014). Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res*, 15(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s12931-014-0122-1>
60. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, I. (2024). Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2024 Report.
61. Martinez, F J, et al. (2018). At the Root: Defining and Halting Progression of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 197(12), 1540-1551. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2028PP>
62. Wan, E S. (2022). The Clinical Spectrum of PRISm. *Am J Respir Crit Care Med*, 206(5), 524-525. <https://doi.org/10.1164/rccm.202205-0965ED>
63. Goërtz, Y M J, et al. (2018). Fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease: protocol of the Dutch multicentre, longitudinal, observational FAntasTIGUE study. *BMJ Open*, 8(4), e021745. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021745>
64. Cho, S-H, et al. (2016). Respiratory disease in the Asia-Pacific region: Cough as a key symptom. *Allergy & Asthma Proceedings*,
65. Landt, E, Çolak, Y, Lange, P, Laursen, L C, Nordestgaard, B G, & Dahl, M. (2020). Chronic cough in individuals with COPD: a population-based cohort study. *Chest*, 157(6), 1446-1454.
66. Soler, N, Esperatti, M, Ewig, S, Huerta, A, Agustí, C, & Torres, A. (2012). Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *European Respiratory Journal*, 40(6), 1344-1353.

67. Brusse-Keizer, M, et al. (2009). Relation of sputum colour to bacterial load in acute exacerbations of COPD. *Respiratory medicine*, 103(4), 601-606.
68. Goërtz, Y M, et al. (2018). Fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease: protocol of the Dutch multicentre, longitudinal, observational FANTASTIGUE study. *BMJ Open*, 8(4), e021745.
69. Holleman, D R, & Simel, D L. (1995). Does the clinical examination predict airflow limitation? *Jama*, 273(4), 313-319.
70. BAŞYİĞİT, İ. KOAH TANIMI VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ.
71. Viegi, G, Pistelli, F, Sherrill, D, Maio, S, Baldacci, S, & Carrozzi, L. (2007). Definition, epidemiology and natural history of COPD. *European Respiratory Journal*, 30(5), 993-1013.
72. Pellegrino, R, et al. (2005). Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*, 26(5), 948-968.
73. Çolak, Y, Nordestgaard, B G, Vestbo, J, Lange, P, & Afzal, S. (2019). Prognostic significance of chronic respiratory symptoms in individuals with normal spirometry. *European Respiratory Journal*, 54(3).
74. Jackson, H, & Hubbard, R. (2003). Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *Bmj*, 327(7416), 653-654.
75. Sheikh, K, Coxson, H O, & Parraga, G. (2016). This is what COPD looks like. *Respirology*, 21(2), 224-236. <https://doi.org/10.1111/resp.12611>
76. Benlala, I, Laurent, F, & Dournes, G. (2021). Structural and functional changes in COPD: What we have learned from imaging. *Respirology*, 26(8), 731-741.
77. Jones, P W. (2001). Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 56(11), 880-887.
78. Miravittles, M, et al. (2015). What pulmonologists think about the asthma-COPD overlap syndrome. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 1321-1330.
79. Patadia, M O, Murrill, L L, & Corey, J. (2014). Asthma: symptoms and presentation. *Otolaryngol Clin North Am*, 47(1), 23-32.
80. Chalmers, J D, Chang, A B, Chotirmall, S H, Dhar, R, & McShane, P J. (2018). Bronchiectasis. *Nature reviews Disease primers*, 4(1), 45.
81. Luies, L, & Du Preez, I. (2020). The echo of pulmonary tuberculosis: mechanisms of clinical symptoms and other disease-induced systemic complications. *Clinical microbiology reviews*, 33(4), 10.1128/cmr.00036-00020.
82. Ekman, I, Cleland, J G, Andersson, B, & Swedberg, K. (2005). Exploring symptoms in chronic heart failure. In (Vol. 7, pp. 699-703): Wiley Online Library.
83. Dalziel, S R, et al. (2022). Bronchiolitis. *The lancet*, 400(10349), 392-406.
84. Bourbeau, J, & Bartlett, S. (2008). Patient adherence in COPD. *Thorax*, 63(9), 831-838.
85. Bourbeau, J, et al. (2003). Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self-management intervention. *Archives of internal medicine*, 163(5), 585-591.
86. Make, B. (1994). Collaborative self-management strategies for patients with respiratory disease. *Respiratory care*, 39(5), 566-579; discussion 579.
87. Tønnesen, P. (2013). Smoking cessation and COPD. *European Respiratory Review*, 22(127), 37-43.
88. Başlılar, Ş, Şaylan, B, Oludağ, G, & Sarıman, N. (2018). Göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran hastaların inhaler kullanım becerilerinin araştırılması. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 22(2), 66-77.

89. Poole, P, Chacko, E, Wood-Baker, R, & Cates, C. (2000). Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. The cochrane database of systematic reviews(4), CD002733-CD002733.
90. Kopsaftis, Z, Wood-Baker, R, & Poole, P. (2018). Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Database of Systematic Reviews(6).
91. Kobayashi, M, et al. (2022). Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 71(4), 109-117. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7104a1>
92. Froes, F, Roche, N, & Blasi, F. (2017). Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 3457-3468.
93. Hikmet, M, & AKINCI, B. (2020). Erişkin kronik akciğer hastalıklarında pnömokok enfeksiyonu ve aşı ile korunma. *Tuberk Toraks*, 68(3), 305-320.
94. Halpin, D, et al. (2020). Global initiative for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. In: *The*.
95. Gouzi, F, et al. (2019). Additional effects of nutritional antioxidant supplementation on peripheral muscle during pulmonary rehabilitation in COPD patients: a randomized controlled trial. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019(1), 5496346.
96. Kotanen, P, Brander, P, & Kreivi, H-R. (2022). The prevalence of non-invasive ventilation and long-term oxygen treatment in Helsinki University Hospital area, Finland. *BMC Pulmonary Medicine*, 22(1), 248.
97. O'donnell, D, et al. (2004). Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *European Respiratory Journal*, 23(6), 832-840.
98. O'Donnell, D E, et al. (2006). Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest*, 130(3), 647-656.
99. Marques, L, & Vale, N. (2022). Salbutamol in the management of asthma: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), 14207.
100. Fernandes, L, Henry, P, & Goldie, R. (2004). β -adrenoceptor agonists. *Pharmacology and Therapeutics of Asthma and COPD*, 3-35.
101. Cazzola, M, et al. (2013). Chronic treatment with indacaterol and airway response to salbutamol in stable COPD. *Respiratory medicine*, 107(6), 848-853.
102. Farne, H A, & Cates, C J. (2015). Long-acting beta 2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta 2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(10).
103. Ora, J, Coppola, A, Cazzola, M, Calzetta, L, & Rogliani, P. (2020). Long-acting muscarinic antagonists under investigational to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Experimental Pharmacology*, 559-574.
104. Melani, A S. (2015). Long-acting muscarinic antagonists. *Expert review of clinical pharmacology*, 8(4), 479-501.
105. Kesten, S, Casaburi, R, Kukafka, D, & Cooper, C B. (2008). Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 3(1), 127-136.
106. Casaburi, R, Kukafka, D, Cooper, C B, Witek Jr, T J, & Kesten, S. (2005). Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest*, 127(3), 809-817.

107. Vogelmeier, C, et al. (2011). Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine*, 364(12), 1093-1103.
108. Halpin, D M, Dahl, R, Hallmann, C, Mueller, A, & Tashkin, D. (2015). Tiotropium HandiHaler® and Respimat® in COPD: a pooled safety analysis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 239-259.
109. McKay, S, Howie, C, Thomson, A, Whiting, B, & Addis, G. (1993). Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax*, 48(3), 227-232.
110. Moxham, J. (1988). Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. *Clinics in Chest Medicine*, 9(2), 325-336.
111. Kocabaş, A, et al. (2014). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) koruma, tani ve tedavi raporu 2014. *Official journal of the Turkish Thoracic Society*, 15(2), 1-72.
112. Cazzola, M, & Molimard, M. (2010). The scientific rationale for combining long-acting β_2 -agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 23(4), 257-267.
113. Ray, R, Tombs, L, Naya, I, Compton, C, Lipson, D A, & Boucot, I. (2019). Efficacy and safety of the dual bronchodilator combination umeclidinium/vilanterol in COPD by age and airflow limitation severity: a pooled post hoc analysis of seven clinical trials. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 57, 101802.
114. Gross, N, et al. (1998). Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 65(5), 354-362.
115. Wedzicha, J A, et al. (2013). Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 1(3), 199-209.
116. Lipson, D A, et al. (2018). Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *New England Journal of Medicine*, 378(18), 1671-1680.
117. Nannini, L J, Lasserson, T J, & Poole, P. (2012). Combined corticosteroid and long-acting beta 2-agonist in one inhaler versus long-acting beta 2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(9).
118. Nannini, L J, Poole, P, Milan, S J, & Kesterton, A. (2013). Combined corticosteroid and long-acting beta 2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(8).
119. Sonnex, K, Alleemudder, H, & Knaggs, R. (2020). Impact of smoking status on the efficacy of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *BMJ Open*, 10(4), e037509.
120. Fernandes, F L A, et al. (2017). Recommendations for the pharmacological treatment of COPD: questions and answers. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 43, 290-301.
121. Wedzicha, J A, Calverley, P M, & Rabe, K F. (2016). Roflumilast: a review of its use in the treatment of COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 81-90.
122. Chong, J, Leung, B, & Poole, P. (2017). Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(9).
123. Ni, W, et al. (2015). Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PloS one*, 10(3), e0121257.

124. Albert, R K, et al. (2011). Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine*, 365(8), 689-698.
125. Han, M K, et al. (2014). Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 189(12), 1503-1508.
126. Donath, E, Chaudhry, A, Hernandez-Aya, L F, & Lit, L. (2013). A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory medicine*, 107(9), 1385-1392.
127. Ray, W A, Murray, K T, Hall, K, Arbogast, P G, & Stein, C M. (2012). Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *New England Journal of Medicine*, 366(20), 1881-1890.
128. Rogliani, P, Matera, M G, Page, C, Puxeddu, E, Cazzola, M, & Calzetta, L. (2019). Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respiratory Research*, 20, 1-11.
129. Ingebrigtsen, T S, Marott, J L, Nordestgaard, B G, Lange, P, Hallas, J, & Vestbo, J. (2015). Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 70(1), 33-40.
130. Zhu, M, Wang, T, Wang, C, & Ji, Y. (2016). The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2597-2607.
131. TANI, D V T Ö. KOAH ALEVLENMELERİ.
132. Li, N, Ma, J, Ji, K, & Wang, L. (2022). Association of PM2.5 and PM10 with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease at lag0 to lag7: a systematic review and meta-analysis. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 19(1), 243-254.
133. Seemungal, T A, Donaldson, G C, Paul, E A, Bestall, J C, Jeffries, D J, & Wedzicha, J A. (1998). Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 157(5), 1418-1422.
134. Anthonisen, N, Manfreda, J, Warren, C, Hershfield, E, Harding, G, & Nelson, N. (1987). Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of internal medicine*, 106(2), 196-204.
135. Celli, B R, et al. (2021). An updated definition and severity classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: the Rome proposal. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 204(11), 1251-1258.
136. Martinez, F J, K Han, M, Flaherty, K, & Curtis, J. (2006). Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert review of anti-infective therapy*, 4(1), 101-124.
137. Celli, B R, et al. (2008). Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 178(4), 332-338.
138. Antoniu, S A. (2009). UPLIFT Study: the effects of long-term therapy with inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease: Evaluation of: Tashkin DP, Celli B, Senn S et al.: A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* (2008) 359 (15): 1543-1554. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 10(4), 719-722.
139. Hurst Jr, V J, & Anzueto, A. (2010). [www. currentmedicalliterature. com](http://www.currentmedicalliterature.com). *N Engl J Med*, 363, 1128-1138.

140. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. (2019). In Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2018.
141. Br, C. (2004). Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*, 23, 932-946.
142. Barr, R G, Rowe, B H, & Camargo, C A. (2003). Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *Bmj*, 327(7416), 643.
143. Duffy, N, Walker, P, Diamantea, F, Calverley, P, & Davies, L. (2005). Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax*, 60(9), 713-717.
144. Leuppi, J D, et al. (2013). Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *Jama*, 309(21), 2223-2231.
145. Davies, L, Angus, R, & Calverley, P. (1999). Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *The lancet*, 354(9177), 456-460.
146. Thompson, W H, Nielson, C P, Carvalho, P, Charan, N B, & Crowley, J J. (1996). Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 154(2), 407-412.
147. de Jong, Y P, Uil, S M, Grotjohan, H P, Postma, D S, Kerstjens, H A, & van den Berg, J W. (2007). Oral or IV Prednisolone in the Treatment of COPD Exacerbations. *Chest*, 132(6), 1741-1747.
148. Miravittles, M, Kruesmann, F, Haverstock, D, Perroncel, R, Choudhri, S H, & Arvis, P. (2012). Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *European Respiratory Journal*, 39(6), 1354-1360.
149. Stockley, R A, O'Brien, C, Pye, A, & Hill, S L. (2000). Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest*, 117(6), 1638-1645.
150. Vollenweider, D J, Frei, A, Steurer-Stey, C A, Garcia-Aymerich, J, & Puhan, M A. (2018). Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(10).
151. Llor, C, Moragas, A, Miravittles, M, Mesquita, P, & Cordoba, G. (2022). Are short courses of antibiotic therapy as effective as standard courses for COPD exacerbations? A systematic review and meta-analysis. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 72, 102111.
152. Austin, M A, Wills, K E, Blizzard, L, Walters, E H, & Wood-Baker, R. (2010). Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *Bmj*, 341.
153. Lacasse, Y, et al. (2021). Oximetry neither to prescribe long-term oxygen therapy nor to screen for severe hypoxaemia. *ERJ Open Research*, 7(4).
154. Roca, O, et al. (2016). Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. *Critical care*, 20, 1-13.
155. Nagata, K, et al. (2018). Domiciliary high-flow nasal cannula oxygen therapy for patients with stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease. A multicenter randomized crossover trial. *Annals of the American Thoracic Society*, 15(4), 432-439.

156. Nagata, K, et al. (2022). Home high-flow nasal cannula oxygen therapy for stable hypercapnic COPD: a randomized clinical trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 206(11), 1326-1335.
157. Brochard, L, et al. (1995). Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*, 333(13), 817-822.
158. Kramer, N, Meyer, T J, Meharg, J, Cece, R D, & Hill, N S. (1995). Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 151(6), 1799-1806.
159. Murphy, P B, et al. (2017). Effect of home noninvasive ventilation with oxygen therapy vs oxygen therapy alone on hospital readmission or death after an acute COPD exacerbation: a randomized clinical trial. *Jama*, 317(21), 2177-2186.
160. Chandra, D, et al. (2012). Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998–2008. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 185(2), 152-159.
161. Piquet, J, Chavaillon, J-M, David, P, Martin, F, Blanchon, F, & Roche, N. (2013). High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *European Respiratory Journal*, 42(4), 946-955.
162. Singanayagam, A, Schembri, S, & Chalmers, J D. (2013). Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. *Annals of the American Thoracic Society*, 10(2), 81-89.
163. Alqahtani, J S, et al. (2020). Risk factors for all-cause hospital readmission following exacerbation of COPD: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Review*, 29(156).
164. Effing, T, et al. (2007). Self-management education for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(4).
165. Ko, F W, et al. (2011). Effect of early pulmonary rehabilitation on health care utilization and health status in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD. *Respirology*, 16(4), 617-624.
166. Sethuraj, M R, & Mathew, N T. (2012). *Natural rubber: biology, cultivation and technology*. Elsevier.
167. Andrady, A L, & Neal, M A. (2009). Applications and societal benefits of plastics. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1526), 1977-1984.
168. Richie, H, & Roser, M. (2018). Plastic pollution-our world in data. In.
169. Karbalaei, S, Hanachi, P, Walker, T R, & Cole, M. (2018). Occurrence, sources, human health impacts and mitigation of microplastic pollution. *Environmental science and pollution research*, 25, 36046-36063.
170. Hale, R C, Seeley, M E, La Guardia, M J, Mai, L, & Zeng, E Y. (2020). A global perspective on microplastics. *Journal of Geophysical Research: Oceans*, 125(1), e2018JC014719.
171. Gigault, J, et al. (2018). Current opinion: what is a nanoplastic? *Environmental pollution*, 235, 1030-1034.
172. Wright, S L, Guin, T, Koelmans, A A, & Scheuermann, L. (2021). Development of screening criteria for microplastic particles in air and atmospheric deposition: critical review and applicability towards assessing human exposure. *Microplastics and Nanoplastics*, 1(1), 6.

173. Browne, M A, Galloway, T, & Thompson, R. (2007). Microplastic--an emerging contaminant of potential concern? *Integrated Environmental Assessment & Management*, 3(4).
174. Magnusson, K, et al. (2016). Swedish sources and pathways for microplastics to the marine environment. In: IVL Svenska Miljöinstitutet.
175. Choi, H, et al. (2022). Comparison of microplastic characteristics in the indoor and outdoor air of urban areas of South Korea. *Water, Air, & Soil Pollution*, 233(5), 169.
176. Ambrosini, R, Azzoni, R S, Pittino, F, Diolaiuti, G, Franzetti, A, & Parolini, M. (2019). First evidence of microplastic contamination in the supraglacial debris of an alpine glacier. *Environmental pollution*, 253, 297-301.
177. Syaifei, A D, Nurashrin, N R, Assomadi, A F, & Boedisantoso, R. (2019). Microplastic pollution in the ambient air of Surabaya, Indonesia. *Current World Environment*, 14(2), 290-298.
178. Zhang, J, Wang, L, & Kannan, K. (2020). Microplastics in house dust from 12 countries and associated human exposure. *Environment International*, 134, 105314.
179. Iñiguez, M E, Conesa, J A, & Fullana, A. (2017). Microplastics in Spanish table salt. *Scientific reports*, 7(1), 8620.
180. Jani, P, Halbert, G W, Langridge, J, & Florence, A T. (1990). Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa: quantitation and particle size dependency. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 42(12), 821-826.
181. Ragusa, A, et al. (2021). Plasticenta: First evidence of microplastics in human placenta. *Environment International*, 146, 106274.
182. Amato-Lourenço, L F, Carvalho-Oliveira, R, Júnior, G R, dos Santos Galvão, L, Ando, R A, & Mauad, T. (2021). Presence of airborne microplastics in human lung tissue. *Journal of hazardous materials*, 416, 126124.
183. Jeon, M S, et al. (2023). Polystyrene microplastic particles induce autophagic cell death in BEAS-2B human bronchial epithelial cells. *Environmental Toxicology*, 38(2), 359-367.
184. Eschenbacher, W L, Kreiss, K, Lougheed, M D, PRANSKY, G S, Day, B, & Castellan, R M. (1999). Nylon flock--associated interstitial lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 159(6), 2003-2008.
185. Pauly, J L, et al. (1998). Inhaled cellulosic and plastic fibers found in human lung tissue. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 7(5), 419-428.
186. Goodman, K E, Hare, J T, Khamis, Z I, Hua, T, & Sang, Q-X A. (2021). Exposure of human lung cells to polystyrene microplastics significantly retards cell proliferation and triggers morphological changes. *Chemical research in toxicology*, 34(4), 1069-1081.
187. Dong, C-D, Chen, C-W, Chen, Y-C, Chen, H-H, Lee, J-S, & Lin, C-H. (2020). Polystyrene microplastic particles: In vitro pulmonary toxicity assessment. *Journal of Hazardous Materials*, 385, 121575.
188. Yang, S, Zhang, T, Ge, Y, Yin, L, Pu, Y, & Liang, G. (2024). Inhalation exposure to polystyrene nanoplastics induces chronic obstructive pulmonary disease-like lung injury in mice through multi-dimensional assessment. *Environmental Pollution*, 347, 123633.
189. Bustamante-Marin, X M, & Ostrowski, L E. (2017). Cilia and mucociliary clearance. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 9(4), a028241.

190. Thomas, B, et al. (2021). Dysfunctional bronchial cilia are a feature of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 18(6), 657-663.
191. Lu, W, et al. (2023). New evidence of microplastics in the lower respiratory tract: inhalation through smoking. *Environmental Science & Technology*, 57(23), 8496-8505.
192. Wedzicha, J A, & Seemungal, T A. (2007). COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *The lancet*, 370(9589), 786-796.
193. Ko, F W, et al. (2016). Acute exacerbation of COPD. *Respirology*, 21(7), 1152-1165.
194. Barbu, C, Iordache, M, & Man, M. (2011). Inflammation in COPD: pathogenesis, local and systemic effects. *Rom J Morphol Embryol*, 52(1), 21-27.
195. Qiu, L, et al. (2023). Evidence of microplastics in bronchoalveolar lavage fluid among never-smokers: a prospective case series. *Environmental Science & Technology*, 57(6), 2435-2444.
196. Liu, X, et al. (2023). Microplastic Characteristics in Equus kiang (Tibetan Wild Ass) Feces and Soil on the Southern Tibetan Plateau, China. *Environmental Science & Technology*, 57(26), 9732-9743.
197. Beriot, N, Peek, J, Zornoza, R, Geissen, V, & Lwanga, E H. (2021). Low density-microplastics detected in sheep faeces and soil: A case study from the intensive vegetable farming in Southeast Spain. *Science of the Total Environment*, 755, 142653.
198. Schwabl, P, et al. (2019). Detection of various microplastics in human stool: a prospective case series. *Annals of internal medicine*, 171(7), 453-457.
199. Ekici, A, et al. (2005). Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environmental Research*, 99(1), 93-98.
200. Hu, G, et al. (2010). Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a metaanalysis. *Chest*, 138(1), 20-31.
201. Zhang, X, et al. (2023). Association of exposure to biomass fuels with occurrence of chronic obstructive pulmonary disease in rural Western China: a Real-World Nested Case-Control Study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2207-2224.
202. Zhang, M, et al. (2024). Assessment of microplastic exposure in nasal lavage fluid and the influence of face masks. *Journal of Hazardous Materials*, 480, 136069.
203. Li, L, Zhao, X, Li, Z, & Song, K. (2021). COVID-19: Performance study of microplastic inhalation risk posed by wearing masks. *Journal of Hazardous Materials*, 411, 124955.