



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS
HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ SAğLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**FARKLI GÖĞÜS HASTALIKLARINDA NÖTROFİL LENFOSİT
ORANI VE C-REAKTİF PROTEİN KORELASYONU ARAŞTIRMASI**

Dr. ASLI ÇALIŞKAN

Tez Danışmanı: PROF. DR. ZÜHAL KARAKURT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	8
BULGULAR.....	12
TARTIŞMA	33
SONUÇLAR	34
KAYNAKLAR	35
ÖZGEÇMİŞ	47
EKLER	48

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında verdiği emek, destek ve uzmanlık eğitimimde motivasyonumu arttırarak daha iyi bir hekim olmam için yoluma ışık tutan hastanemiz başhekimi değerli hocam Doç. Dr. Zuhâl KARAKURT'a

Göğüs Hastalıkları uzmanlık eğitimine başladığım tarihten itibaren birlikte çalıştığım saygıdeğer tüm klinik şefi hocalarıma, uzmanlarıma, özellikle kendileri ile çalışma fırsatı bulduğum için son derece şanslı hissettiğim başta Doç. Dr. Nalan ADIGÜZEL, Doç. Dr. Gökay GÜNGÖR ve Doç. Dr. Özlem MOÇİN olmak üzere disiplinli ve özverili yoğun bakım ekibine, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm hastane çalışanlarına

Tüm hayatım boyunca en büyük örneğim ve desteğim olan canım annem Hayriye ÇALIŞKAN başta olmak üzere tüm aileme teşekkür ederim.

KISALTMALAR



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların ek hastalıkları

Tablo 2. Çalışma hastalarının tanıları

Tablo 3. Çalışma hastalarının hastaneye başvuru anındaki hemogram değerleri

Tablo 4. Çalışma hastalarının hastaneye yatış anındaki biyokimya değerleri

Tablo 5. Çalışma hastalık gruplarında nötrofil lenfosit oranları

Tablo 6. Çalışma hastalık gruplarında C-reaktif protein

Tablo 7. Çalışma hastalık gruplarında Platelet / ortalama platelet hacmi

Tablo 8. Hastalık gruplarında nötrofil lenfosit oranının C reaktif protein ile korelasyonu

Tablo 9. Çalışma hastalık gruplarında ölen ve yaşayanlar

Tablo 10. Hastaların hepsi ve farklı hastalık gruplarında Mortalitede CRP ve NLO'nun Logistik Regresyon Analizi

Tablo 11. Yaşayan ve ölenlerde inflamatuvar biyobelirteçler

Tablo 12. Akciğer Kanseri hastalarının NLO ve CRP değerleri ROC Eğrisi Altta Kalan Alan Tablosu

Tablo 13. Astım Atağında NLO ve CRP değerleri ROC Eğrisi Altta Kalan Alan Tablosu

Tablo 14. Boronşektazi atağında olan hastalarda NLO ve CRP değerleri ROC Eğrisi Altta Kalan Alan Tablosu

Tablo 15. Hemoptizisi olan hastalarda NLO ve CRP değerleri ROC Eğrisi Altta Kalan Alan Tablosu

Tablo 16. İnterstisyel Akciğer Hastalığı olanlarda NLO ve CRP değerleri ROC Eğrisi Altta Kalan Alan Tablosu

Tablo 17. Kalp Yetmezliği Plörezi NLO ve CRP değerleri ROC Eğrisi Altta Kalan Alan Tablosu

Tablo 18. KOAH Alevlenmede NLO ve CRP değerleri ROC Eğrisi Altta Kalan Alan Tablosu

Tablo 19. Eozinofilik KOAH Alevlenmede NLO ve CRP değerleri ROC Eğrisi Altta Kalan Alan Tablosu

Tablo 20. Nötrofilik KOAH Alevlenmede NLO ve CRP değerleri ROC Eğrisi Altta Kalan Alan Tablosu

Tablo 21. Pnömoni Hastalarında NLO ve CRP değerleri ROC Eğrisi Altta Kalan Alan Tablosu

Tablo 22. Pulmoner Embolide NLO ve CRP değerleri ROC Eğrisi Altta Kalan Alan Tablosu

Tablo 23. Akciğer Tüberkülozu Hastalarında NLO ve CRP değerleri ROC Eğrisi Altta Kalan Alan Tablosu



ŞEKİL LİSTESİ

Şekli 1. Akış Şeması

Şekil 2. Hastalar

Şekil 3. Akciğer kanseri olan hastaların NLO ve CRP ROC Eğri grafiği

Şekil 4. Astım atağında NLO ve CRP değerleri için ROC Eğrisi

Şekil 5 Bronşektazi atağında NLO ve CRP değerleri için ROC Eğrisi

Şekil 6. Hemoptizi olan hastalarda NLO ve CRP değerleri için ROC Eğrisi

Şekil 7. Interstisyel akciğer hastalığı olanlarda NLO ve CRP değerleri için ROC Eğrisi

Şekil 8. Kalp yetmezliği ve plörezide NLO ve CRP değerleri için ROC Eğrisi

Şekil 9. KOAH hastalarında NLO ve CRP değerleri için ROC Eğrisi

Şekil 10. Eozinofilik KOAH alevlenmede NLO ve CRP değerleri için ROC Eğrisi

Şekil 11. Nötrofilik KOAH alevlenmede NLO ve CRP değerleri için ROC Eğrisi

Şekil 12. Pnömonide NLO ve CRP değerleri için ROC Eğrisi

Şekil 13. Pulmoner embolide NLO ve CRP değerleri için ROC Eğrisi

Şekil 14. Tüberkülozda NLO ve CRP değerleri için ROC Eğrisi

ÖZET

Giriş-amaç: Hastaneye yatan farklı göğüs hastalıklarından enfeksiyon ve inflamasyon varlığında C reaktif protein (CRP) farklı miktarlarda yükselir. Nötrofil lenfosit oranları (NLO) farklı göğüs hastalıklarında CRP ile karşılaştırıldığında hangi göğüs hastalıklarında benzer tavır sergilediği konusunda araştırmalar sınırlıdır. Çalışmamızda farklı göğüs hastalıklarında CRP ve NLO arasındaki ilişki araştırıldı.

Yöntem: Geriye dönük gözlemsel kesitsel çalışma, dal göğüs eğitim araştırma hastanesinde yapıldı. 2018 yılında hastane yatış günü hemogram değerleri olan hastalar çalışmaya alındı. Palyatif hastalar, immun supreseler, hematolojik maligniteler, allerjik astım hastaları, CRP bakılmamış hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastane bilgi yönetim sisteminden, hemogram değerleri, bakılmış biyokimya değerleri, demografik özellikleri, sistem kaydı olan ek hastalıkları, hastane mortaliteleri kayıt edildi. Hastalık grupları; kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), bronşektazi, bronşit, astım, kalp yetmezliği, pnömoni, pulmoner emboli, akciğer kanseri, hemoptizi, tüberküloz, diğer organ maligniteleri, plörezisi olan kalp yetmezliği, kronik solunum yetmezliği olarak belirlendi. Hemogram değerlerinde NLO ve Platelet/ortalama platelet hacmi hesapladı. CRP ve NLO değerleri hastalık gruplarında korelasyon analizi yapıldı. Mortalite gelişen hastalarda CRP, NLO ve PLT/MPV etkisi lojistik regresyon analizi ile bakıldı.

Bulgular: Çalışma dönemi, hasta kabul kriterlerini karşılayan 6493 hasta çalışmaya alındı. Hasta gruplarında; pnömoni %29.9, KOAH %25.8, akciğer kanseri %8.9 ile ilk üç sıradaki hastalıklar idi. Tüm hastaların CRP değeri ortanca (%25-%75) 17.2 (6.0-48.9)mg/dL, NLO 4.17 (2.59-7.78) idi. CRP ve NLO korelasyonunun KOAH eozinofilik alevlenmede $r=0.344$ ($p<0.001$) nötrofilik alevlenmede $r=0.096$ ($p=0.002$) idi. En yüksek r korelasyon değeri Akciğer dışı malignitelerde $r=0.426$ ($p<0.001$), Konjestif kalp yetmezliğinde $r=0.415$ ($p<0.001$), tüberküloz $r=0.400$ ($p<0.001$), akciğer kanseri $r=0.391$ ($p<0.001$).Tüm hastalarda 97

mortalite gözlemlendi. Mortalite risk prediktörü NLO ve CRP tüm hastalar için Odds 1.02 (CI%95 1.01-1.03, $p<0.001$) ve 1.01 (CI%95, 1.009-1.013, <0.001). Pnömonide 63 ölüm ile NLO ve CRP Odds (CI%95 alt-üst limit) 1.038 (1.022-1.054) ve 1.014 (1.011-1.017) her biri için $p<0.001$.

Sonuç: Göğüs hastalıklarında genel olarak NLO, CRP yerine kullanılabilir. NLO ve CRP korelasyonu malignite, kalp yetmezliği, tüberküloz, akciğer kanseri, eozinofilik KOAH alevlenmede klinik yüksek ilişkili olup klinik pratikte kullanılabilir. Pnömonide NLO, CRP benzer şekilde mortalite prediktörü olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler

Nötrofil lenfosit oranı; C-reaktif protein; pnömoni; kronik obstrüktif akciğer hastalığı; pulmoner emboli

ABSTRACT

Background: C reactive protein (CRP) rises in different amounts in the presence of infection and inflammation in hospitalized chest diseases. Studies are limited on neutrophil lymphocyte ratios (NLO) in which chest diseases have a similar attitude when compared to CRP in different chest diseases. In our study, the relationship between CRP and NLO in different chest diseases was investigated.

Methods: A retrospective observational cross-sectional study was performed in a chest training research hospital. Patients with hemogram values on hospitalization day in 2018 were included in the study. Palliative patients, patients with immune suppressive conditions, hematological malignancies, allergic asthma patients, patients without CRP were excluded from the study. Hemogram values, biochemistry values, demographic characteristics, comorbid diseases and hospital mortality were recorded from hospital electronic system. Disease groups were identified as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchiectasis, bronchitis, asthma, pneumonia, pulmonary embolism, heart failure, lung cancer, hemoptysis, tuberculosis, other organ malignancies, pleurisy heart failure, chronic respiratory failure. NLO and Platelet / mean platelet volume were calculated from hemogram values. Correlation analysis was performed in disease groups of CRP and NLO values. In patients who developed mortality, CRP, NLO and PLT / MPV effects were evaluated by logistic regression analysis.

Results: 6493 patients who met the study admission criteria for the study period were included in the study. In the patient groups, pneumonia was 29.9%, COPD 25.8%, lung cancer 8.9% were first three diseases. The median CRP value (25% -75%) was 17.2 (6.0-48.9) mg / dL, NLO was 4.17 (2.59-7.78). CRP and NLO correlation was $r = 0.344$ (<0.001) in COPD eosinophilic exacerbation and $r = 0.096$ ($p = 0.002$) in neutrophilic exacerbation. The

highest r correlation value is $r = 0.426$ ($p < 0.001$) for non-lung malignancies, and congestive heart failure $r = 0.415$ ($p < 0.001$), tuberculosis $r = 0.400$ ($p < 0.001$), lung cancer $r = 0.391$ ($p < 0.001$). The mortality was observed in 97 patients. Mortality risk predictors of pneumonia were NLO and CRP in all patients Odds 1.02 (CI 95% 1.01-1.03, $p < 0.001$) and 1.01 (CI 95%, 1.009-1.013, $p < 0.001$). NLO and CRP Odds (CI 95% lower-upper limit) were 1.038 (1.022-1.054) and 1.014 (1.011-1.017) each $p < 0.001$.

Conclusion: In chest diseases, NLO can generally be used instead of CRP. NLO and CRP correlation is clinically highly related in malignancy, heart failure, tuberculosis, lung cancer, eosinophilic COPD exacerbation and can be used in clinical practice. In pneumonia, NLO and CRP can be used similarly as predictors of mortality.

Key words

Neutrophil to lymphocyte ratio; C-reactive protein; pneumonia; chronic obstructive pulmonary diseases; pulmonary emboli

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya global sağında göğüs hastalıkları özellikle artan çevre ve hava kirliliği ile önemli bir yer tutmaktadır. Erişkinde ülkemizde yaklaşık her 5 kişiden 1 kişiyi etkileyen kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), mortalitede de dünyada 2020’de 3.ölüm nedenidir (1, 2). Göğüs hastalıklarında toplum sağlığını etkileyen enfeksiyon dışı hastalıklardan akciğer kanseri, pulmoner emboli, enfeksiyöz hastalıklar arasında pnömoni, enfekte bronşektazi sayılabilir. Hastalıkların akut süreçlerini anlamak erken tedavi yaklaşımları için önemlidir. Akut inflamatuvar biyobelirteçler arasında C-reaktif protein (CRP) en bilinen ve sık kullanılandır. Son yıllarda artan sıklıkta hemogram değerlerindeki nötrofil mutlak sayısının lenfosit mutlak sayısına oranı (NLO) kullanımının CRP kadar etkin olabileceği üzerine çalışmalar yapılmıştır. Akciğer kanseri (4), KOAH (5-8), sarkoidoz (9), pnömoni (10) pulmoner emboli (11) gibi hastalıklarda NLO çalışmış ve hastalığın akut dönemlerinde yükseldiği, tedavi yanıtının takibinde kullanılabileceği, hastane mortalitesi için risk faktörü olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Bu hastalıkların birlikte değerlendirildiği ve hangilerinde CRP yerine kullanılabilecek kadar etkin ve benzer olduğu konusunda veriler sınırlıdır. Göğüs Hastalıkları hekimlerinin poliklinik ve serviste yatan farklı göğüs hastalığı olan hastalarda CRP yerine NLO değerlerini de kullanılabileceği hastalıkların isimlerini belirleyerek klinik pratiğe katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmada enfeksiyöz ve enfeksiyöz dışı göğüs hastalıklarının (KOAH, pnömoni, interstisyel akciğer hastalıkları, akciğer kanseri, pulmoner emboli) hangilerinde NLO kullanımının CRP kadar etkin olup, CRP yerine kullanılabileceğini araştırmak hedeflendi. Çalışma hipotezi “enfeksiyöz göğüs hastalıklarında NLO, CRP kadar/daha fazla güvenilir ve etkin bir bio-belirteçtir”. Çalışmada elde edilecek sonuçlarla NLO kullanımının birinci-ikinci basamak hastanelerde tanımlanacak hastalıklarda CRP yerine veya birlikte kullanımı sonuçlara göre önerilecek.

2.GENEL BİLGİLER

Nötrofil sahip olduğu proteaz etkisi ile oksidant, inflamatuvar medyatör olarak vücut işleyişine katkı sağlar (12). CRP inflamasyona yanıt olarak salgılanır, bakteri enfeksiyonlarında, bakterinin makrofaj ve nötrofiller tarafından fagosit edilmesi için bakteri polisakkarit duvarına bağlanıp klasik komplemen sistemini aktive ederler (13-16). NLO ve CRP, bakteri kaynaklı enfeksiyonlarda yükseldiği, enfeksiyon ciddiyeti ile ilişkili olduğu, birlikte kullanıldığında hekimlere karar aşamasında faydalı olabileceği literatürlerde bildirilmiştir (17-19).

Göğüs hastalıklarında CRP ve NLO ile ilgili genel bilgilerin özetleri aşağıda anlatılacaktır.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KOAH'da kronik inflamasyonda nötrofil önemli bir görev alır. KOAH patogeneğinde akciğerlerdeki nötrofillerin çeşitli gaz, toz ve zararlı partiküller ile aktive olması kronik yangısal inflamasyonu tetikler (20,21). NLO yüksekliği KOAH alevlenme için erken bir bulgu olarak çalışılmıştır (21). Akciğerlerde nötrofil hakimiyeti prognoz belirlemede kötü olarak kabul edilir (22, 23). Sigara içenlerin akciğerinde nötrofillerin patojenleri fagosit edebilme kabiliyetleri azalır ve KOAH hastalarında enfeksiyon riski artar (24-26). NLO KOAH atağın şiddetini belirlemede ve YBU'de NLO 10 ve üzeri olması, antibiyotik kullanımı için NLO 3.54 ve üzeri ve KOAH endotiplerinde ataklarda nasıl değişim gösterdiği merkezimizde önceki çalışmalarda gösterilmiştir. KOAH atağın ciddiyetinde de benzer şekilde CRP de kullanılmaktadır, 100 üzeri CRP değerinde mortalite KOAH da artmaktadır (30 Özkan).

ASTIM

Astım, ekspiratuvar büyük hava yolunu tutan kronik inflamasyon ile seyreden heterojen yapıda bir solunum yolu hastalığıdır. Erişkinlerde sıklığı %5-%7 gibidir (31).

Prezentasyonuna göre farklı fenotipleri ve endotipleri bulunmakta, farklı patolojik özellikler göstermektedir. Geleneksel olarak 4 fenotip sırasıyla; eosinofilik, nötrofilik, mikst granulositik, pausiselüler astım hastaların balgam, kan ve bronş lavaj örnekleri ile tanımlanmıştır (32). Astımda nötrofil hakimiyeti %61 ve üzeri ise nötrofilik astım olarak tanımlanır (33) Bu durum diğer fenotiplere göre daha nadir olup, varlığında astım seyri ağır, prognozu kötü olur (34). Özellikle steroid dirençli astım olgularında nötrofil hakimiyeti ön plana çıkar (35). Astımda büyük havayolu tutulsa da küçük havayolları da nötrofilik kemotaktik aktiviteden etkilenir. Astım hastalarında havayolu, Moraxella catarrhalis veya Haemophilus, Streptococcus spp tarafından kolonize olabilir (36). Nötrofilik astımlı hastalar sigara içerlerse, hava yolu hasarı ve nötrofilik hasarda ciddi artış olur. Patojenlerin koloni kurması da astım fenotipi geliştirmesine ciddi katkı sağlar. Balgamda nötrofil hakimiyeti, akciğer fonksiyon testlerinde bozulmanın hızlı olacağını gösterir (37).

PNÖMONİ

Pnömoni akciğer hava yolları, alveollerin ve interstisyel alanın enfektif ajan nedeni ile oluşan inflamasyonu olarak tanımlanabilir. Pnömoni genel olarak toplumdan kaynaklanan (TKP) ve hastaneden kaynaklanan pnömoni (HKP) olarak gruplandırılabilir. Pnömoni etkeni olarak en sık bakteriyel, sonra viral, fungal etkenler ve parazitler sayılabilir. Nötrofiller pnömoni enfeksiyonunu kontrol etmek için diğer immun hücreler ile ortak hareket ederler (38). Organize ve tekrarlayan pnömonide nötrofil foksionlarının rolü önemlidir (39). TKP de nötrofilin, periferik kanda daha düşük olduğu bilinmektedir (40). TKP ve HKP ayırımında NLO kullanımının önemli olabileceğine yönelik çalışma bilinmektedir (41).

AKCİĞER KANSERİ

Akciğer kanseri, bilinen kanserler içerisinde en sık sigara içimi ile ilgili olan ve dünyada öldürücü sıklıkta kanserlerde ilk sıralarda yer alan kanserdir (42). Kanser patogenizde nötrofiller önemli bir yer almaktadır (43). Fare modeli çalışmada akciğerin squamoz hücreli

kanser tipi, adeno kanser tipinden daha fazla tümör hücresinde nötrofil ilişkili materyal barındırdığı gösterilmiştir (44). Kanser hücresinde mitogenetik aktiviteyi arttırmak için hücre içinde nötrofillerin ürettiği elastaz enzimine ihtiyaç duyulur (45). Kanser hastalarının bronş lavaj sıvılarında artmış nötrofil düzeyi ve düşük makrafaj oranı bildirilmiştir (46). Tümör patogenezinde rol alan hücrelerden IL 8, endotelin Growth faktör değerleri nötrofil ve lenfosit değerleri ile korele olarak artar. Tümör hücresinin büyümesinde önemli görevi olan Matriks metalloproteinaz -9, nötrofiller tarafından salınmaktadır (47). NLO post operatif adeno kanserli hastalarda host immunitesi ve tümör büyümesi, prognoz göstergesi olabileceğine yönelik çalışılmıştır (48). NLO akciğer kanserinde bağımsız olarak survide prognostic değere sahiptir (49). NLO ve diğer survival risk modelleri squamoz hücreli akciğer kanserinde de hekimlere önemli bilgi sağlamıştır (50). NLO ile birlikte yaş, cinsiyet, sigara öyküsü prognoz belirlemede daha iyi modelleme oluşturmuştur (51). NLO değerinin yüksek seyretmesi, kilo kaybı eşlik etmesi, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sürvi için olumsuz kriter olarak kabul görmüştür (52, 53).

İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI

Pulmoner fibrozis yaygın bir interstisyel akciğer hastalığıdır (54). Geleneksel olarak, pulmoner fibroz akciğerdeki bağışıklık sistemi ile sıkı bir şekilde ilişkilidir. Bronş lavaj sıvısında daha fazla nötrofil, pulmoner fibrozun erken mortalitesinde artış ile ilişkili bulunmuştur (55). Son dönem kistik fibroz (CF) de akciğer dokusunda, nötrofillerin arttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda, CF'de hava yolu çevresinde nötrofillerde orantısız bir artış olduğu bildirilmiştir (56). Akciğer fibrozisi murin modeli her zaman bleomisin enjeksiyonu ile yapılır. Nötrofiller, akut enflamatuvar süreçte yer alabilir. Akut inflamasyonun ortaya çıkışına paralel olarak kollajen üretimi eşlik eder (57). İlginç bir şekilde, bleomisin ile indüklenen akciğer fibrozu, nötrofil göçünü azaltabilen ve CXCL-8 / nötrofil aracılı inflamasyonu azaltabilen çözünür glikozaminoglikanın (GAG) azaltılmasıyla hafifletilebilir

(58). Karbonhidrat antijeni Sialil Lewis, apikal olarak bronş bezinden salgılanır. Obayashi ve arkadaşları bronş lavaj sıvısında karbonhidrat antijeni Sialil Lewis'in nötrofillerin işlevini değiştirerek akciğer fibrozunda, akciğer hasarı ve onarım sürecine katılabileceğini bildirmişlerdir (59).

BRONŞİT

Akut ve kronik bronşit ve bronşiolit yaygın solunum yolu hastalıkları arasındadır (60). Çoğu hastanın iyi bir prognozu olmasına rağmen, kalıcı bir şekilde hastalık devam edebilir. Immunité bu süreçte kritik fakat tanımlanmamış bir rol oynamaktadır. Hava yolu enflamatuar hastalıklarında, nötrofillerin ilgili enflamatuar mekanizması ve proteazların rolü gösterilmiştir (61). Son zamanlarda, nazofaringeal aspirat (NPA) örneklerinde nötrofilik infiltrasyonun, akut bronşiyolit ile yatırılan bebeklerde hava yolu doku hasarının derecesi ile pozitif korelasyonu olduğu gösterilmiştir (62). Güçlü bir nötrofilik kemokin olan artmış IL-8 seviyesi, genellikle hücresel infiltrasyondaki artışla güçlü bir şekilde ilişkilidir (62). Örneğin, Dixon ve arkadaşları emzirilen bebeklerin, şiddetli bronşiolit ile hastaneye yatırılan ve formülle beslenen kontrollere kıyasla burunlarında IL-8'in daha düşük olduğunu bildirmiştir (63). Bu arada, baskınlığı olgun, sekonder granüleden nötrofiller olan hücresel infiltrasyonda bir azalma gösterilmiştir (63). Kronik bronşit KOAH için bir risk faktörüdür. Kronik bronşit ve KOAH hastalarında azalmış bağışıklık sistemi ve akciğerde doğuştan gelen bağışıklık yanıtı artar (64). Sahlander ve arkadaşları organik maddeye maruz kalan çiftçilerde kan nötrofillerinde bir artış gözlemlediler (65). Bu çiftçiler sıklıkla kronik bronşitten muzdaripti (65). Ancak daha yakın tarihli bir deneyde, sadece CD62L ve CD162'nin kan nötrofillerinde ekspresyonunun ve CD14'ün balgam nötrofillerinde ekspresyonunun azaldığını bulmuşlardır. Bütün bunlar, organik materyalin kronik maruziyetinin, kronik bronşit gibi kronik hava yolu hastalıklarının patogeneze katılabileceğini göstermiştir. Bu, nötrofillerin katılımını

içerebileceğini, ayrıca, maruziyetin hava yollarında bakteri varlığını artırabileceğini de ifade eder (66).

Potansiyel olarak patojenik bakterilerin varlığı, bronşiolitin şiddeti ile pozitif korelasyon gösterir. Nötrofil yüzdesi, potansiyel olarak patojenik bakterileri olan hastalarda daha yüksektir (67). Uzun süreli bakteriyel bronşit ayrıca belirgin bir nötrofil infiltrasyonuna ve daha fazla solunum bakteriyel patojen yüküne, özellikle Haemophilus influenza'ya sahip olabileceği, bununla birlikte aktif doğal bağışıklık ile ilişkili olabileceği söylenebilir (68).

KALP YETMEZLİĞİ

Kalp yetmezliği hastalarında NLO'nun, daha yüksek NYHA sınıfı ve NT-proBNP seviyeleri ve daha düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ölçülen kardiyak durumun şiddeti ile korele olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (69-71). Kapak kalp hastalığı, iskemik koroner hastalık, atrial fibrilasyon, diyabet, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı dahil yüksek komorbidite yükü olan hastalarda NLO artmıştır (72, 73). Kalp yetmezliğinde genellikle yaşlılık, artmış kreatinin, BUN, ürik asit, bilirubin, karaciğer enzimleri ve azalmış hemoglobin, albümin ve sodyum seviyeleri gibi zayıf prognozla ilişkili faktörler daha yüksek NLO seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (74, 75). NLO değeri yüksek olan kalp yetmezliğinde, sol ventrikül sistolik ve / veya diyastolik disfonksiyonda azalma ve pulmoner arter sistolik basıncında artış görülmektedir (76). Birçok çalışmada, stabilden, son aşamaya kadar çeşitli kalp yetmezliği hastalarının alt kategorilerinde ve cihaz implantasyonu, kalp transplantasyonu endikasyonlarında NLO değerleri > 2.1 ila > 7.6 arasında idi (76,77). Bu nedenle, kalp yetmezliği hastalarında artmış NLO, kalp yetmezliğinin şiddetini belirlemede değerli bir yardımcı biyobelirteç ve en önemlisi kötü prognostik değeri olabilir (78).

PULMONER EMBOLİ

Pulmoner emboli yaygın görülen kardiyovasküler system hastalığı olup, komplikasyon ve moratlite ile sonuçlanabilen önlenabilir, tedavi edilebilir bir durumdur. Pulmoner emboli tanısında altın standart, pulmoner arter içindeki trombozun kontrantastlı bilgisayarlı tomografik anjiografi görüntülenmesidir. Periferik kanda NLO ve diğer hesaplanan parametreler emboli tanısından ziyade takipte ve prognostik değer olarak kullanılmasını öneren bir çok çalışma yapılmıştır (79-83). Pulmoner embolide mevcut inflamasyonun şiddetinin yüksek NLO değerleri ile korele olduğu, özellikle atrial trombüs olan atriyal fibrilasyon varlığında NLO değerinin daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (84).

C-REAKTİF PROTEİN

İnflamatuvar ve enfeksiyon durumlarda yükselen akut faz reaktanıdır. Üzerinde en çok çalışma yapmış olan CRP, hekimler tarafından günlük pratikte yoğun bir şekilde kullanılmaktadır (3). Kronik sistemik inflamasyon, vücut bağışıklık sistemi ve doğal bağışıklık sisteminin kronik aktivasyonu ile ilgili hücrelerden enflamatuvar sitokinlerin salınmasının bir sonucudur (12-16). KOAH'ta Pnömoni ve diğer inflamatuvar pulmoner hastalıklarda CRP değeri bilinmekte ve kullanılmaktadır (30).

Hava yolundaki mikrobiyotanın kolonizasyonu, nötrofilik inflamasyonun tetikleyicisi olarak işlev görür. Çevremizden farklı uyarımlar, nötrofiller için enflamatuvar bölgelere doğru kemotaktik aktivite üretebilir. Doğal ve adaptif bağışıklık bileşenleri, birçok farklı solunum yolu hastalığında nötrofillerin aktivasyonuna katılabilir. Nötrofiller genellikle sinerjik olarak lenfositlerle işbirliği yapar ve büyük bir bağışıklık düzenleyici ağ oluştururlar. Nötrofillerin immünolojik görevi tamamlandıktan sonra, nötrofillerin apoptozu, inflamasyonun veya doku hasarının geri çekilmesi için çok önemlidir. Ancak nötrofillerin artması genellikle hasarı ağırlaştırır. Nötrofillerin temel fonksiyonel bileşeni olarak proteazlar, solunum yolu hastalıklarının patogenezi üzerinde çift taraflı bir etki gösterebilir. Homeostazı korumak için

olumsuz faktörleri temizleyebilirler. Öte yandan, aşırı salgılanmaları da normal dokunun hasar almasına katkıda bulunur. Ek olarak, nötrofiller, çift uçlu kılıç rollerini oynarlar. Sadece patojenleri hapsetmekle kalmaz, aynı zamanda enflamatuvar kaskadı da güçlendirir. Bununla birlikte, nötrofillerin akciğer kanseri, pulmoner fibroz, kistik fibroz, bronşit ve bronşiolitte rolü hakkında hala birçok soru bulunmaktadır. Bu hastalıkların ayrıntılı patogeneezlerinde şimdilik eksik parçalar olmasına rağmen, giderek daha fazla bilimsel araştırmalar ile eksik parçaların tamamlanacağına inanılmaktadır. Nötrofiller üzerine etki etmek için farklı farmasötik müdahaleler araştırılmış ve bir dereceye kadar ümit verici bir etki göstermiştir. Nötrofiller, gelecekte beklendiği gibi yeni bir terapötik hedef olma potansiyeline sahiptir. Son olarak, nötrofillerin hastalık patojenik mekanizmalarını entegre etmek için diğer bağışıklık bileşenleriyle nasıl işbirliği yaptığını anlamak ve nötrofillerin dahil olduğu anahtar yola yönelik tanıma stratejileri için solunum yolu hastalıklarının bilinmesi daha iyi bilgi sağlayacaktır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

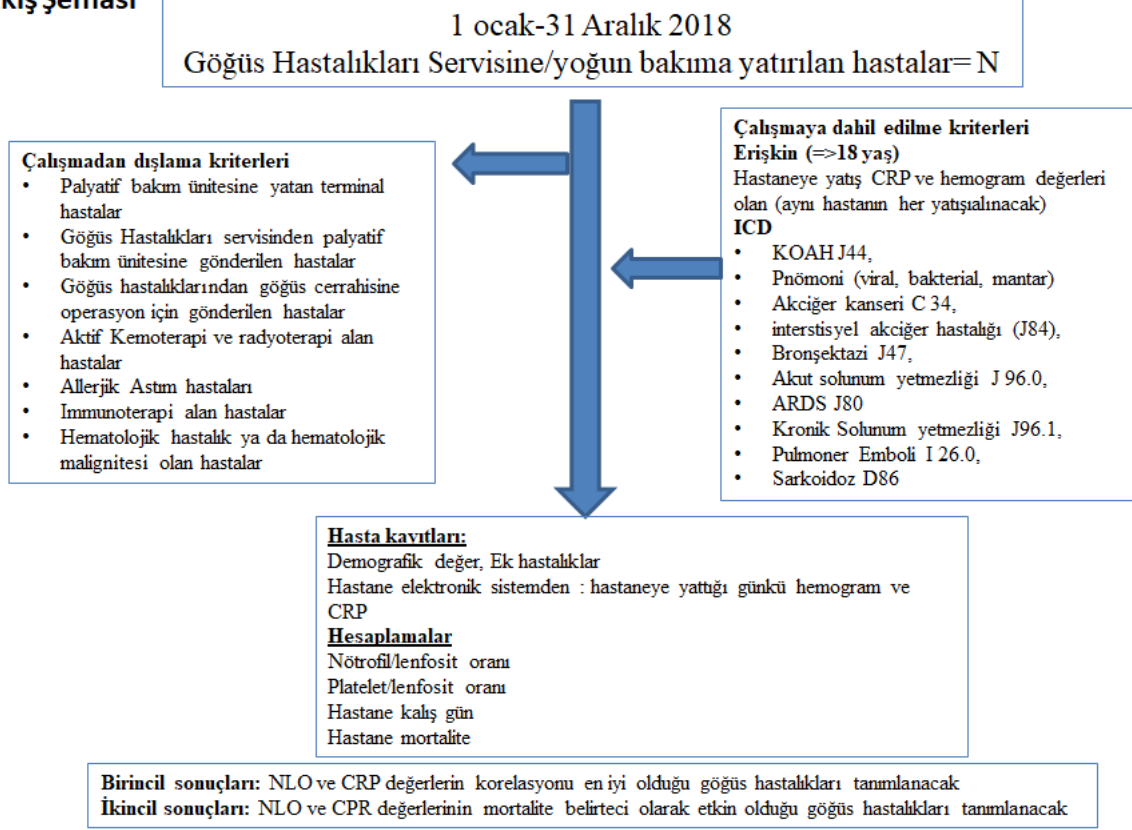
Araştırma TC SB SBÜ İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi SUAM Bilimsel Komite, Etik Kurul ve SBÜ Tez Konusu onamı aldıktan sonra “geriye dönük kesitsel tanımlayıcı çalışma” kurgusu ile başladı.

Araştırmaya katılan hastalar: 1 Ocak 2018-31 Aralık 2018 TC SB SBÜ İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi SUAM Göğüs hastalıkları servisi/solunumsal yoğun bakım ünitesi yatırılan hastalar çalışmaya alındı. Hastalar hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden Bilimsel Komite-Hastane yönetimi izni alınarak elde edildi.

Birincil sonuçları: NLO ve CRP değerlerin korelasyonu en iyi olduğu göğüs hastalıkları tanımlandı.

İkincil sonuçları: NLO ve CPR değerlerinin mortalite belirteci olarak etkin olduğu göğüs hastalıkları tanımlandı.

Akış Şeması



Şekil

Şekli 1. Akış Şeması

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Yatış CRP ve hemogram değerleri olan

ICD

- KOAH (J44)
- Pnömoni (Viral, Bakteriyel ve mantar)
- ARDS (J 80)
- Akciğer kanseri (C 34)

- İnterstisyel akciğer hastalığı (J84)
- Bronşektazi (J47)
- Akut solunum yetmezliği (J 96.0)
- Kronik Solunum yetmezliği (J96.1)
- Pulmoner Emboli (I 26.0)
- Sarkoidoz (D86)

tanılı hastalar çalışmaya alındı ve eksik verileri olanlar dışlandı

Çalışmadan dışlama kriterleri

- Palyatif bakım ünitesine yatan terminal hastalar
- Göğüs Hastalıkları servisinden palyatif bakım ünitesine gönderilen hastalar
- Göğüs hastalıklarından göğüs cerrahisine gönderilen hastalar
- Aktif Kemoterapi ve radyoterapi alan hastalar
- Allerjik Astım ve immunoterapi alan hastalar
- Hematolojik hastalık ya da hematolojik malignite olanlar

HBYS de hastaların yaş, cinsiyet, yatış gün, hastane **mortaliteleri** kayıt edildi.

Hastalık gruplarının HBYS de **CRP**, hemogram alt değerleri, var olan biyokimya değerleri yatış ve taburculukta belirlendi. Kayıt edilen hemogram değerlerinde nötrofil mutlak sayısı lenfosit mutlak sayısına bölünerek NLO değeri hesaplandı. CRP ve NLO değerleri hastalık gruplarında korelasyonu test edildi Mortalitede CRP ve NLO hastalık gruplarında ROC eğrisi ve AUC altta kalan alan hesabı yapılarak etkinliği araştırıldı. Çalışmalarda hastalık gruplarının 300 ve üzeri olmasının yeterli örneklem büyüklüğü ve istatistiksel güçte olduğu

bilinir. Çalışmada 2018 yılında yatan ve yattığı gün hemogram değeri olan temel göğüs hastalıkları sayısının 18 yaş ve üstü yaklaşık 10.000 hasta olduğu; KOAH, pnömoni, pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalıkları yeterli sayı olarak kabul edildi.

İSTATİSTİK

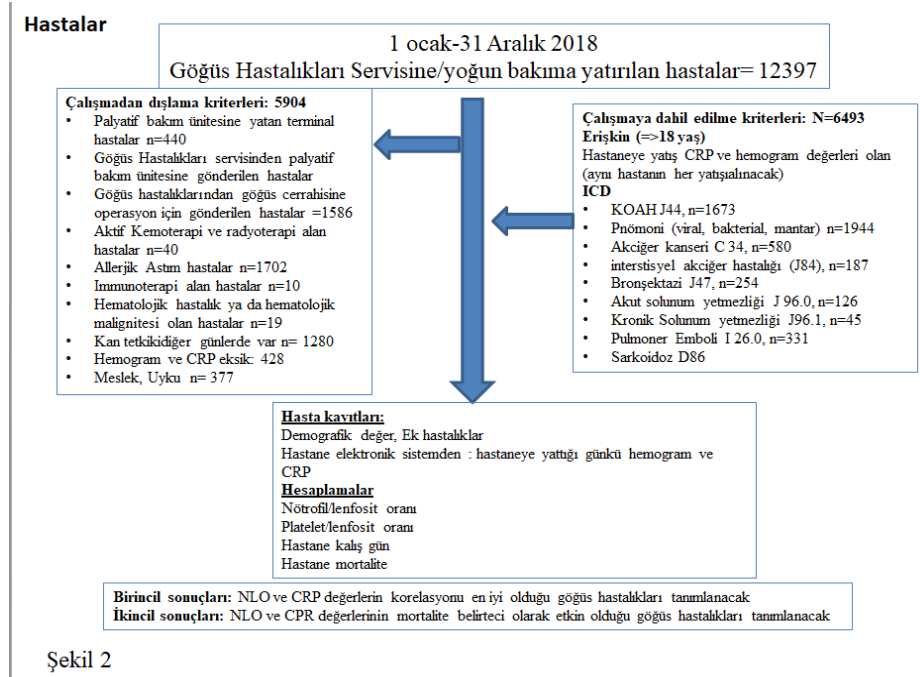
Hasta verileri tanıları ile gruplanarak demografik bilgileri, yatış hemogram ve biyokimya değerleri **tanımlayıcı analiz** ile belirtilecek. Yaş gibi sürekli sayısal değerler düzgün dağılıyorsa ortalama ve standart sapma (SD) ile belirtilecek. Düzgün dağılmıyorsa ortanca değer ve çeyrekler arası oran (ÇAO) %25-%75 olarak ifade edilecek. Cinsiyet gibi dikotom değerler sayı (n) ve % değerler ile belirtilecek. Aynı hastalıkların CRP ve NLO değerlerinin korelasyonu düzgün dağılıyorsa **Pearson Korelasyonu**, düzgün dağılmıyorsa **Spearman Rho** korelasyonu kullanılacak veriler r:0.00 olarak virgülden sonra iki basamaklı yazılacak, güven aralığı %95 (CI %95 alt limit-üst limit) belirtilecektir. Korelasyonda $r=0.50$ ve üstü değerlerinin klinik olarak etkin olduğu kabul edilecektir. Farklı hastalıkların NLO ve CRP değerleri ikili ve çoklu gruplarda karşılaştırılacak. İkili gruplarda düzgün dağılıyorsa **Student T** testi ve değerler ortanca (SD) olarak yazılacak, düzgün dağılmıyorsa **Mann-Whitney U** testi ile veriler ortanca (ÇAO) olarak belirtildi. Dikotom değerler ikili gruplarda **Ki Kare testi** ile karşılaştırıldı. Çoklu göğüs hastalıklarının NLO ve CRP değerlerinin karşılaştırması **ANOVA** ve alt analizleri ise **Tukey HSD** testi ile belirlendi. Mortalite olan ve olmayanlarda CRP ve NLO için farklı hastalık gruplarında **ROC analizi-AUC** ve eğri altında kalan hesabı yapılacak. P değeri <0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışma döneminde hastaneye yatan hasta sayısı 16662 idi ve yatış günü hemogram tetkiki 12397 hastaya yapılmış idi. Hemogram değeri olanlar arasında çalışma kabul kriterlerini karşılamayan 5904 hasta dışlandı.

- Kan Tetkiki yatışının diğer günleri olan: 1280
- Hemogramı hemoliz ve pıhtılı: 45
- Göğüs cerrahisi: 494
- Cerrahi YBU: 1086,
- Uyku (289),
- Meslek (88),
- KVC(2),
- FTR (22),
- Genel Cerrahi (4),
- immunoloji allerji: 1678
- Palyatif: 440
- Karaciğer kanseri 3,
- Astım allerjik: 24
- Kemoterapi alan kanser hastası: 40
- Lösemi 19,
- İmmune yetmezlikler 10
- CRP olmayan:383

Çalışmaya dahil kriterleri olan 6493 hasta (Kadın 2508, %38.6) çalışmaya alındı (Şekil 2).



Şekil 2. Hastalar

Tüm hastaların yaş ortalaması 65 (standart sapma 16). Hastaların yatış günü ortalama 6 gün (%25-%75) 6 (4-9) gün idi.

Tablo 1de hastalık gruplarının ek hastalıkları özetlendi, ilk üç sırada KOAH, hipertansiyon ve Konjestif kalp yetmezliği yer aldı.

Tablo 1. Hastaların ek hastalıkları	
Ek hastalık	N=6493 (%)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	3017 (46.5)
Diyabet	430 (6.6)
Hipertansiyon	605 (9.3)
Konjestif kalp yetmezliği	583 (9)
Kronik böbrek yetmezliği	101 (1.6)
Serebro vasküler olay Sekeli	49 (0.8)
Atrial fibrilasyon	130 (2)

Tablo 2 de çalışma hastalık tanılarının dağılımı gösterildi. Pnömoni, KOAH alevlenme, Akciğer kanseri ilk üç sırada yer aldı.

Tablo 2. Çalışma hastalarının tanıları	
TANI GRUPLARI	N
Pnömoni	1944 (29.9)
KOAH alevlenme	1673 (25.8)
Akciğer Kanser	580 (8.9)
Astım atağı	397 (6.1)
Tüberküloz	355 (5.5)
Akut Bronşit	354 (5.5)
Pulmoner Emboli	331 (5.1)
Bronşektazi	254 (3.9)
İnterstisyel Akciğer Hastalığı atak/enfeksiyon	187 (2.9)
Malignite	140 (2.2)
Hemoptizi	107 (1.6)
Kalp Yetmezliği Plörezi	94 (1.4)
Kronik solunum yetmezliği	45 (0.7)
Kalp Yetmezliği Akut Solunum Yetmezliği	32 (0.5)
TOPLAM	6493 (100)
KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı	

Tablo 3 de tüm hastaların kan hemogram değerleri ortanca (%25-%75) tanımlayıcı analiz ile gösterildi.

Tablo 3. Çalışma hastalarının hastaneye başvuru anındaki hemogram değerleri	
Hemogram Değerleri	Ortanca (%25-%75)
Lökosit. 10³ sayı	8.60(6.70-11.30)
Nötrofil	6.10(4.30-8.70)
Monosit	0.60 (0.40-0.80)
Lenfosit	1.40(0.90-2.00)
Nötrofil	6.10(4.30-8.70)
Monosit	0.60(0.60-0.80)
Lenfosit	1.40(0.90-2.00)
Nötrofil %	71.80(62.90-81.60)
Monosit %	7.10(5.10-9.10)
Lenfosit %	17.20(10.50-24.60)
Eozinofil %	1.40 (0.20-3.00)
Bazofil %	.40(0.20-0.60)
Eritrosit.10⁶ sayı	4.23(3.74-4.69)
Hemoglobin	11.9(10.4-13.3)
Hematokrit	36.3(32.0-40.3)
MCV	86.6(82.6-90.4)
Platelet.10³ sayı	271(209-348)
Ortalama platelet hacmi	8.4(7.70-9.20)
PDW	16.90(16.50-17.40)
RDW CV	15.40 (14.20-17.10)

Tablo 4 de hastaneye başvuru sırasında bakılan temel biyokimya değerleri ortanca (%25-%75) değerleri ile gösterildi.

Tablo 4. Çalışma hastalarının hastaneye yatış anındaki biyokimya değerleri	
Biyokimya verileri	Ortanca (%25-%75)
Glukoz	110 (90-146)
Üre	20 (13-34)
Kreatinin	0,78 (0.61-100)
Sodyum	139 (137-141)
Potasyum	4,3 (3.9-4.6)
Kalsiyum	8,9 (8.4-9.3)
Klor	101 (97-104)
SGOT	22 (16-32)
SGPT	20 (13-34)

Tablo 5 çalışma hastalık gruplarının NLO ortanca (%25-%75) değerleri tanımlayıcı analiz ile özetlendi. NLO tüm hastalık grupları içerisinde normal değerlerinin üzerinde idi. En düşük Hemoptizi ve Tüberküloz iken en yüksek akciğer kanseri ve plörezi eşlik eden kalp yetmezliği bulundu. Tüm hastaların NLO ortanca değeri 4.17 idi.

Tablo 5. Çalışma hastalık gruplarında nötrofil lenfosit oranları				
Çalışma Hastalıkları	N	Ortanca	25%	75%
Pnömoni	1944	4.08	2.53	7.31
KOAH alevlenme	1673	4.85	2.93	9.18
• Nötrofilik	1120	6,40	3,79	11,65
• Eozinofilik	553	3,23	2,40	4,47
Akciğer Kanseri	580	5.42	3.38	10.38
Astım atağı	397	3.89	2.33	7.55
Tüberküloz	355	2.80	1.93	4.75
Akut Bronşit	354	4.32	2.58	8.75
Pulmoner Emboli	331	3.08	2.06	5.00
Bronşektazi	254	3.49	1.93	6.14
İnterstisyel Akciğer Hastalığı atak/enfeksiyon	187	4.07	2.45	7.38
Malignite	140	3.85	2.57	7.83
Hemoptizi	107	2.57	1.85	4.14

Konjestif kalp yetmezliği plörezi	94	5.13	3.14	10.11
Kronik solunum yetmezliği	45	3.50	2.42	7.33
Kalp- solunum yetmezliği	32	4.70	3.10	8.08
Tüm Hastalar	6493	4.17	2.59	7.78

Tablo 6 da çalışma hastalık gruplarının CRP değerleri ortanca (%25-%75) olarak özetlendi.

En düşük astım atağında, hemoptizi tetkik hastasında iken akciğer kanseri en yüksek CRP değerine sahip idi.

Tablo 6. Çalışma hastalık gruplarında C-reaktif protein				
Çalışma Hastalıkları	N	Ortanca	25%	75%
Pnömoni	1944	20,3	7,9	56,1
KOAH alevlenme	1673	13,9	4,5	36,1
• Nötrofilik	1120	11,7	3,4	36,3
• Eozinofilik	553	17,5	7,7	35,9
Akciğer Kanser	580	49,2	17,0	106,5
Astım atağı	397	6,8	3,2	19,3
Tüberküloz	355	22,1	7,2	64,7
Akut Bronşit	354	13,9	5,8	41,8
Pulmoner Emboli	331	14,1	5,6	37,8
Bronşektazi	254	15,3	7,1	34,7
İnterstisyel Akciğer Hastalığı atak/enfeksiyon	187	12,8	4,3	40,5
Malignite	140	22,3	6,2	77,9
Hemoptizi	107	9,6	3,6	22,6
Konjestif kalp yetmezliği plörezi	94	20,1	6,1	45,3
Kronik solunum yetmezliği	45	27,2	12,8	69,3
Kalp- solunum yetmezliği	32	28,2	14,3	52,8
Tüm Hastalar	6493	17,2	6,0	48,9

Tablo 7. Çalışma hastalık gruplarında Platelet / ortalama platelet hacmi				
Çalışma Hastalıkları	N	Ortanca	25%	75%
Pnömoni	1944	33.86	24.19	47.17
KOAH alevlenme	1673	29.90	22.04	40.13
Akciğer Kanseri	580	36.39	25.29	50.77
Astım atağı	397	33.01	25.27	42.24
Tüberküloz	355	35.77	26.98	46.97
Akut Bronşit	354	29.89	22.33	40.38
Pulmoner Emboli	331	31.03	23.09	41.69
Bronşektazi	254	33.15	23.60	43.20
İnterstisyel Akciğer Hastalığı atak/enfeksiyon	187	31.86	23.24	41.67
Malignite	140	31.74	24.90	45.45
Hemoptizi	107	27.76	20.92	37.09
Konjestif kalp yetmezliği plörezi	94	28.83	20.48	39.51
Kronik solunum yetmezliği	45	26.10	17.16	33.55
Kalp- solunum yetmezliği	32	24.85	18.72	31.99
Tüm Hastalar	6493	32.09	23.41	44.02

Tablo 7 de çalışma hasta gruplarında platelet/ortalama platelet hacmi ortanca değerleri tanımlayıcıyı analiz ile özetlendi. En yüksek akciğer kanseri, akciğer tüberkülozu ve pnömonide iken kardiyak nedenli solunum yetmezliği, kronik solunum yetmezliği ve hemoptizide düşük değerlerde idi (Tablo 7)

Tablo 8 de CRP değeri ve NLO değerlerinin farklı göğüs hastalıkları gruplarında korelasyonu özetlendi. En yüksek CRP ve NLO korelasyonu plevra ve diğer organ kaynaklı maligniteler, konjestif kalp yetmezliğine bağlı gelişen solunum yetmezliği, akciğer tüberkülozu ve akciğer kanserinde gözlemlendi. Astım atağında ve nötrofilik KOAH alevlenmede CRP ve NLO düşük korelasyon olarak bulundu (Tablo 8).

Tablo 8. Hastalık gruplarında nötrofil lenfosit oranının C reaktif protein ile korelasyonu.		
Değişkenler	r	p
Tüm Hastalar	0.243	<0.001
Akciğer Kanseri	0.391	<0.001
Akut Bronşit	0.223	<0.001
Astım Atağı	0.019	<0.001
Konjestif kalp ve solunum yetmezliği	0.415	<0.001
Bronşektazi	0.265	<0.001
Hemoptizi	0.257	0.007
İAH ve Sarkoidoz	0.261	<0.001
Konjestif kalp yetmezliği plörezi	0.364	<0.001
KOAH Alevlenme	0.096	<0.001
• KOAH Nötrofilik Alevlenme	0.094	0.002
• KOAH Eozinofilik Alevlenme	0.344	<0.001
Kronik solunum yetmezliği hastaları	0.315	0.035
Malignite (plevra ve diğer org)	0.426	<0.001
Pnömoni	0.295	<0.001
Pulmoner Emboli	0.281	<0.001
Tüberküloz Hastaları	0.400	<0.001
Eozinofilik KOAH: Eozinofil %2 ve üzeri Nötrofilik KOAH: Eozinofil %2 den küçük ise		

Tablo 9 da çalışma gruplarında hastanede ölen 97 hastanın dağılımı tanımlayıcı analiz ile özetlendi. Ölümler en çok pnömoni, KOAH alevlenme ve akciğer kanseri grubunda görüldü.

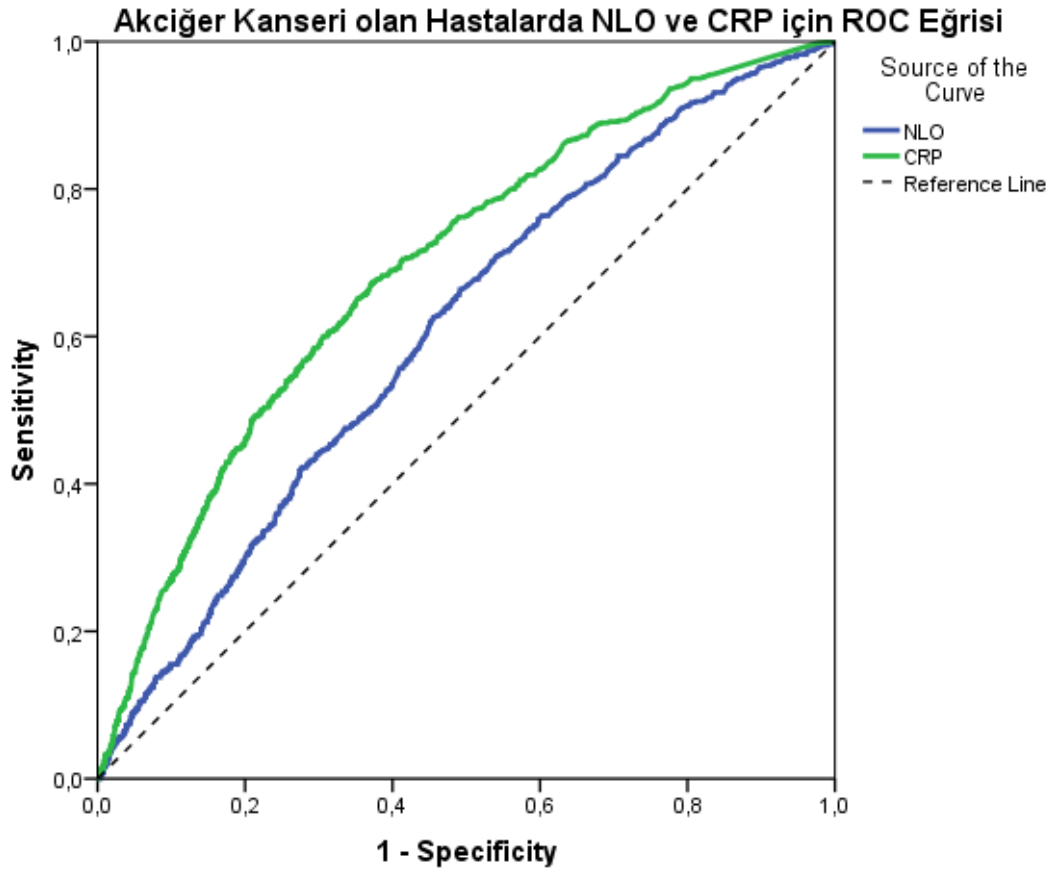
Tablo 9. Çalışma hastalık gruplarında ölen ve yaşayanlar.				
	Yaşayan		Ölen	
	N	Sütun %	N	Sütun %
Akciğer Kanseri	571	8,9%	9	9,3%
Akut Bronşit	352	5,5%	2	2,1%
Astım atağı	396	6,2%	1	1,0%
Konjestif kalp ve solunum yetmezliği	30	,5%	2	2,1%
Bronşektazi	254	4,0%	0	0,0%
Hemoptizi	107	1,7%	0	0,0%
İnterstisyel akciğer hastalığı atak/enfeksiyon	187	2,9%	0	0,0%
Konjestif kalp yetmezliği Plörezi	94	1,5%	0	0,0%
KOAH alevlenme	1658	25,9%	15	15,5%
Kronik solunum yetmezliği	44	,7%	1	1,0%
Malignite	140	2,2%	0	0,0%
Pnömoni	1881	29,4%	63	64,9%
Pulmoner Emboli	331	5,2%	0	0,0%
TB	351	5,5%	4	4,1%
TOPLAM	6396	100,0%	97	100,0%

Tablo 10 da ölüm görülen farklı hastalık gruplarında NLO ve CRP'nin mortalite risk faktörü olarak odds değeri univariate logistik regresyon testinde değerlendirildi. Genel olarak CRP ve NLO mortalite konusunda benzer prediktör değere sahip, her 1 değer yükselmesi mortaliteyi arttırmakta.

Tablo 10. Hastaların hepsi ve farklı hastalık gruplarında Mortalitede CRP ve NLO'nun Logistik Regresyon Analizi					
		P değeri	Odds	95% C.I.for EXP(B)	
				Alt	Üst
Tüm hastalarda	NLO	<0,001	1,020	1,012	1,029
	CRP	<0,001	1,011	1,009	1,013
Pnömoni	NLO	<0,001	1,038	1,022	1,054
	CRP	<0,001	1,014	1,011	1,017
KOAH	NLO	0,053	1,022	1,000	1,044
	CRP	0,018	1,007	1,001	1,013
Akciğer Kanseri	NLO	0,016	1,041	1,008	1,076
	CRP	0,060	1,006	1,000	1,012
Tüberküloz	NLO	0,644	0,933	0,693	1,254
	CRP	0,012	1,019	1,004	1,035

Tablo 11’de yaşayan ve ölenlerin NLO, CRP ve PLT/MPV değerlerinin ikili karşılaştırması özetlendi. Ölenlerden anlamlı olarak NLO ve CRP değerleri yüksek iken PLT/MPV değeri düşük idi.

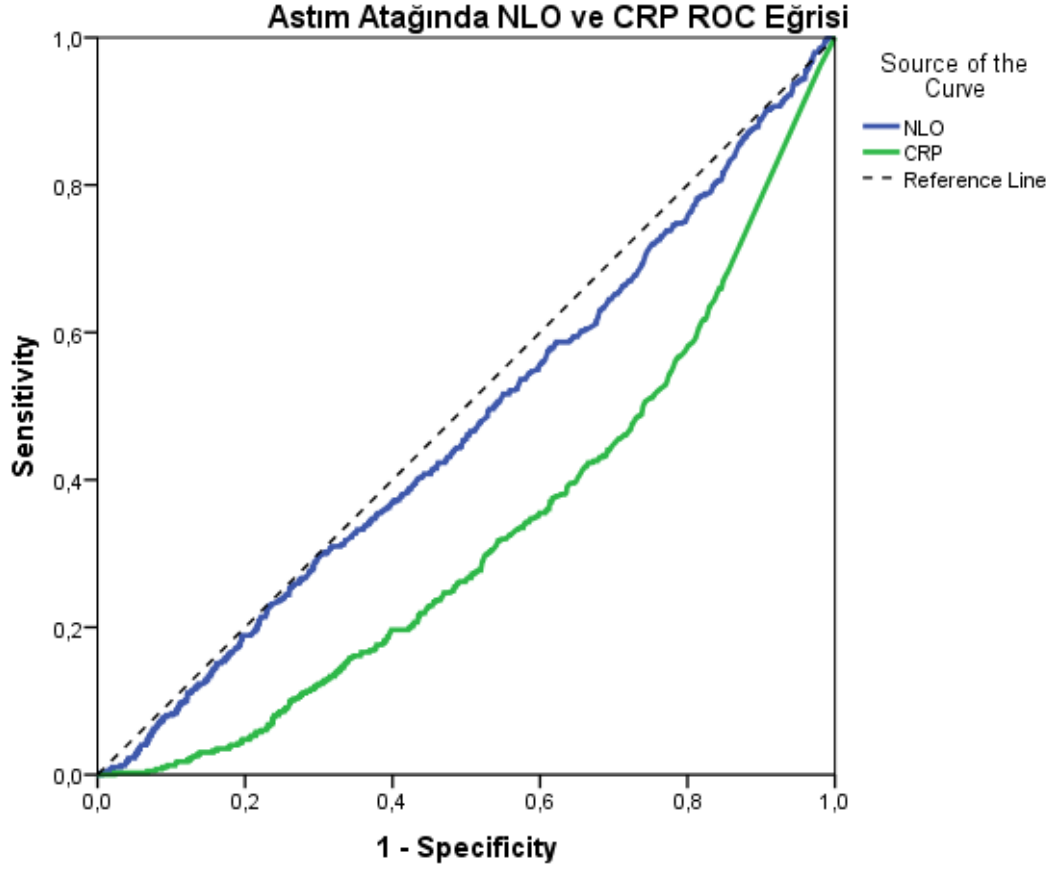
Tablo 11. Yaşan ve ölenlerde inflamatuvar biyobelirteçler									
	Yaşayan				Ölen				p
	N	Ortanca	25%	75%	N	Ortanca	25%	75%	
NLO	6396	4,11	2,57	7,60	97	17,91	9,65	28,60	<0.001
PLTMPV	6396	32,18	23,60	44,10	97	21,60	13,24	35,84	<0.001
CRP	6396	16,7	5,9	46,9	97	136,0	76,4	199,0	<0.001
Mann Whitney U testi, NLO: nötrofil lenfosit oranı, PLT/MPV:platelet/ortalama platelet									



Şekil 3. Akciğer kanseri olan hastaların NLO ve CRP ROC Eğri grafiği.

Tablo 12. Akciğer Kanseri hastaların NLO ve CRP değerleri ROC Eğrisi Altta Kalan Alan Tablosu				
	Area	P değeri	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
NLO	0,607	<0,001	0,584	0,630
CRP	0,694	<0,001	0,672	0,716
NLO: nötrofil lenfosit oranı; CRP: C reaktif protein				

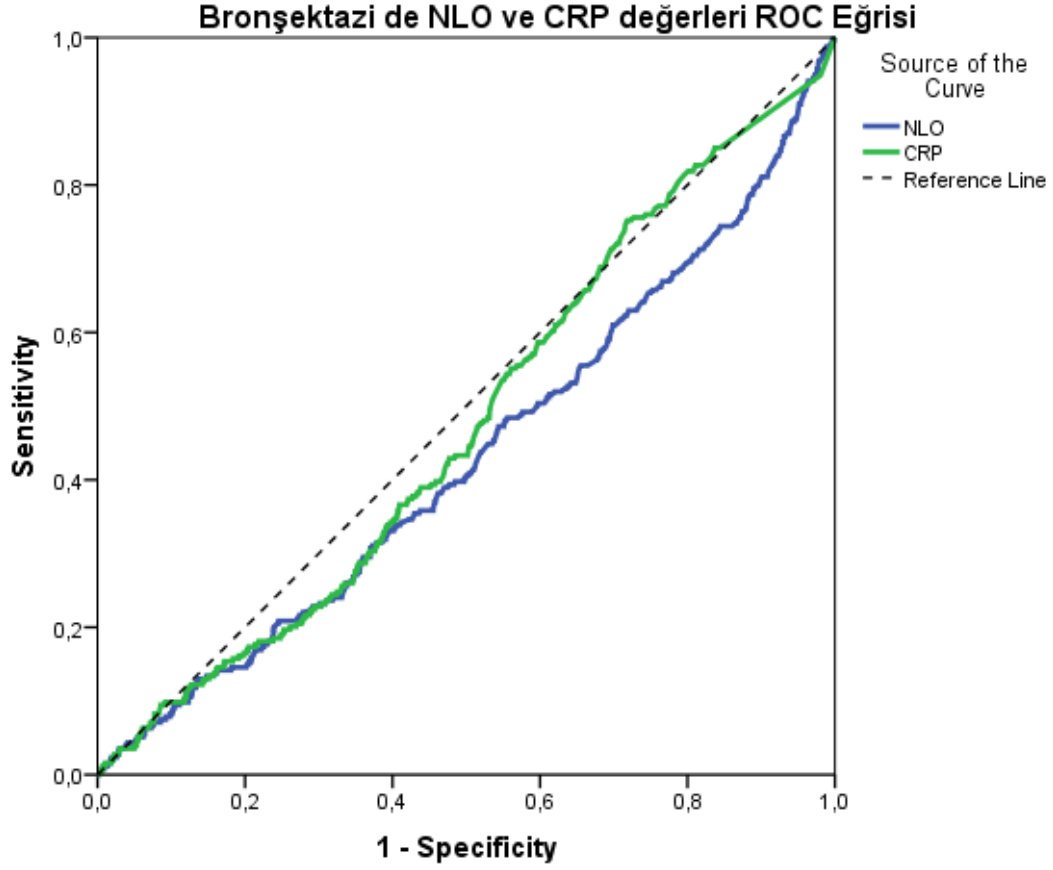
NLO eşik değeri 4.55 iken sensisitivite %60 Spesivite %56 AUC:0.60 idi. CRP eşik değeri 23.0 iken sensisitivite %69 Spesivite %60 AUC:0.69 idi. Şekil 3 ve Tablo 12 de akciğer kanseri hastalarında CRP ve NLO için ROC eğrisi ve altta kalan alanlar gösterildi. Kanser hastalarında NLO ve CRP değerleri beraber yükselmekte.



Şekil 4. Astım atağında NLO ve CRP değerleri için ROC Eğrisi

Tablo 13. Astım Atağında NLO ve CRP değerleri ROC Eğrisi Altta Kalan Alan Tablosu				
	Area	p	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
NLO	,473	0,070	,443	,502
CRP	,330	<0,001	,304	,356

Şekil 4 ve Tablo 13 de astım atağındaki hastaların NLO ve CRP değerlerinin çalışmadaki diğer hastalardan farklı olarak düşük değerlerde olduğu gösterildi.

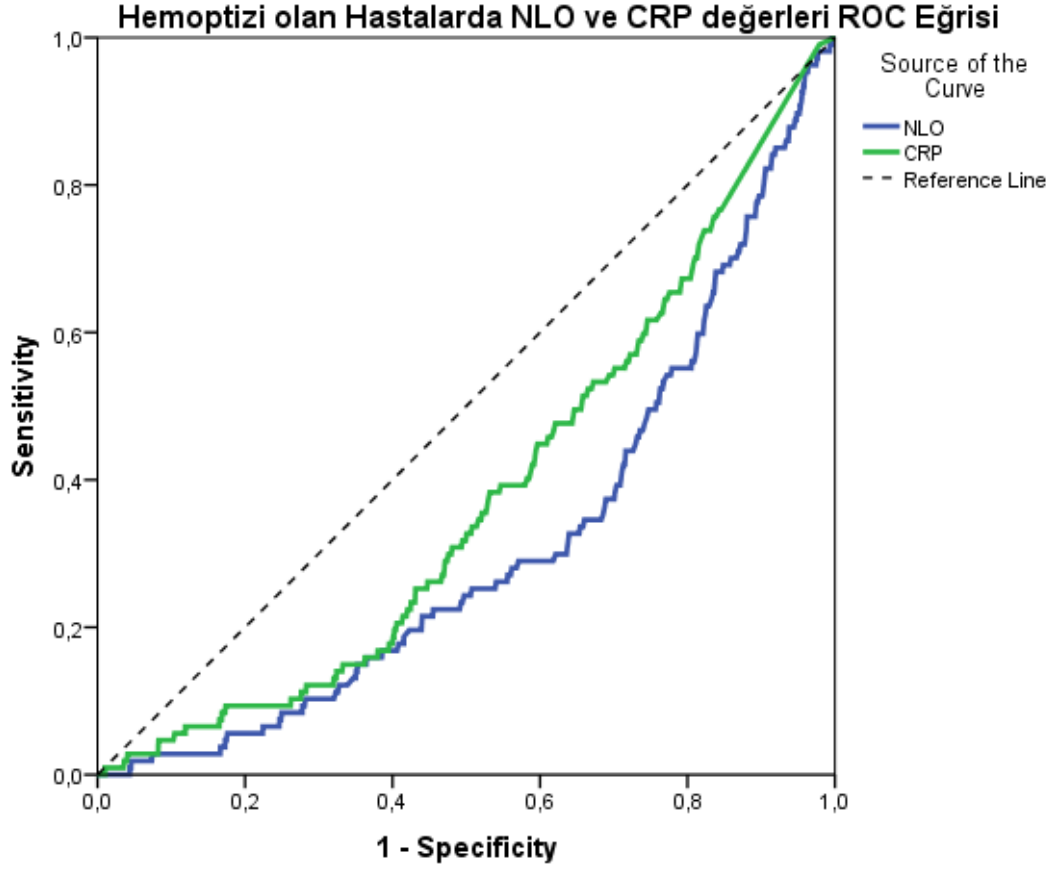


Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 5 Bronşektazi atağında atağında NLO ve CRP değerleri için ROC Eğrisi

Tablo 14. Bronşektazi atağında olan hastalarda NLO ve CRP değerleri ROC Eğrisi Altta Kalan Alan Tablosu				
	Area	p	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
NLO	0,432	<0,001	0,394	0,469
CRP	0,476	0,203	0,442	0,511

Şekil 5 ve Tablo 14 de bronşektazi atağında olan hastaların NLO değerleri diğer hastalardan anlamlı düşük iken CRP değeri benzer idi.

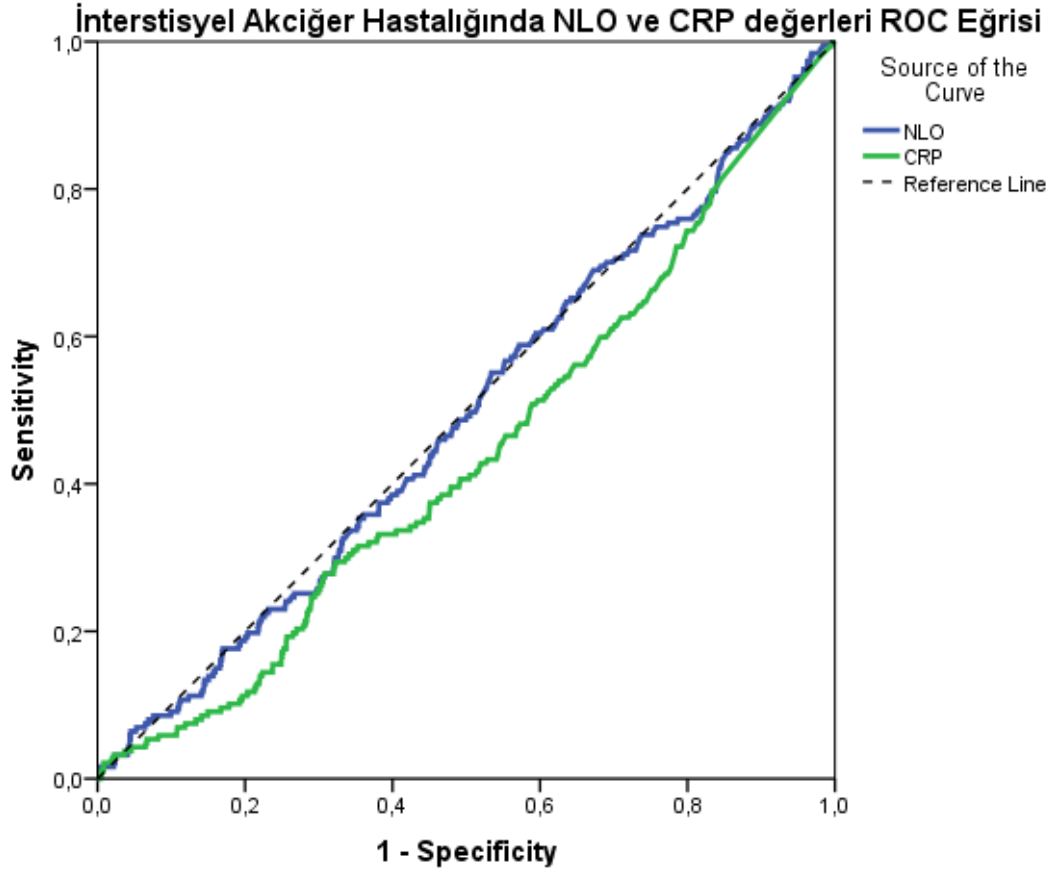


Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 6. Hemoptizi olan hastalarda NLO ve CRP değerleri için ROC Eğrisi

Tablo 15. Hemoptizi olan hastalarda NLO ve CRP değerleri ROC Eğrisi Altta Kalan Alan Tablosu				
	Area	p	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
NLO	0,314	<0,001	0,266	0,361
CRP	0,380	<0,001	0,331	0,429

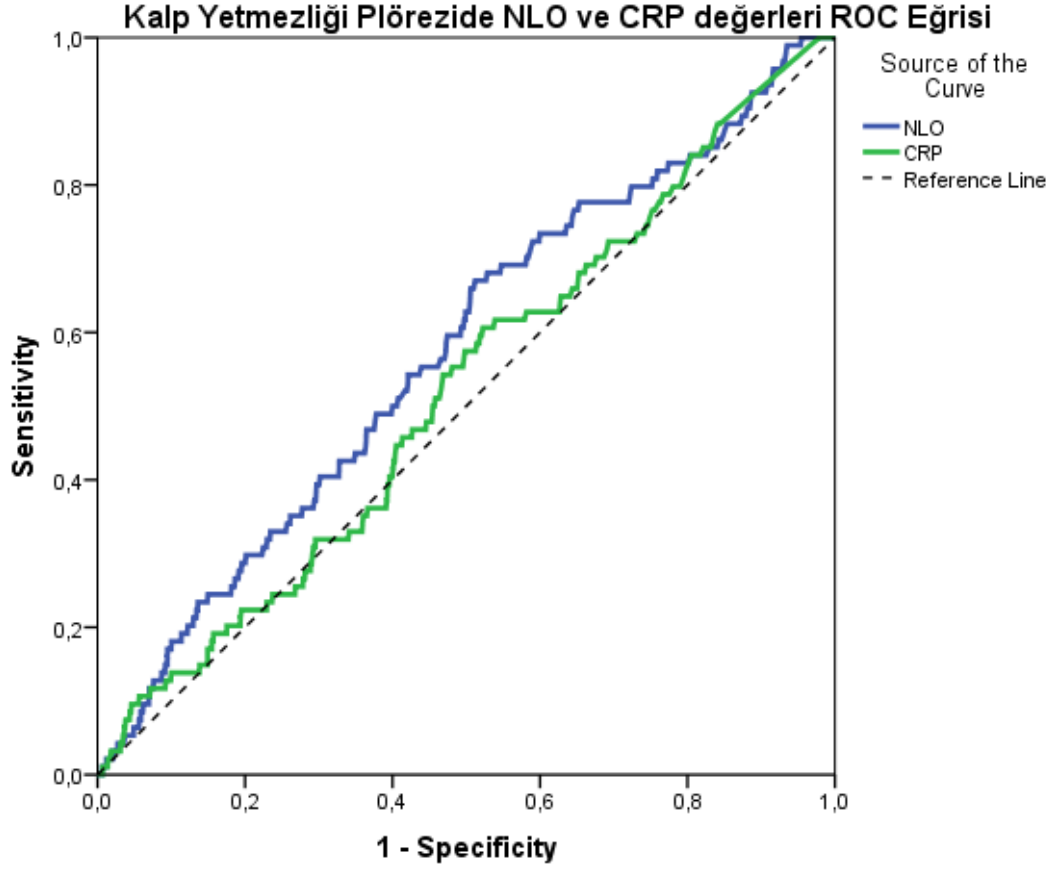
Şekil 6 ve Tablo 15 de hemoptizi olan hastaların NLO ve CRP değerleri çalışmadaki diğer hastaların değerlerinden farklı olarak düşük değerler idi.



Şekil 7. İnterstisyel akciğer hastalığı olanlarda NLO ve CRP değerleri için ROC Eğrisi

Tablo 16. İnterstisyel Akciğer Hastalığı olanlarda NLO ve CRP değerleri ROC Eğrisi Altta Kalan Alan Tablosu				
	Area	p	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
NLO	0,491	0,688	0,449	0,533
CRP	0,441	0,006	0,399	0,482

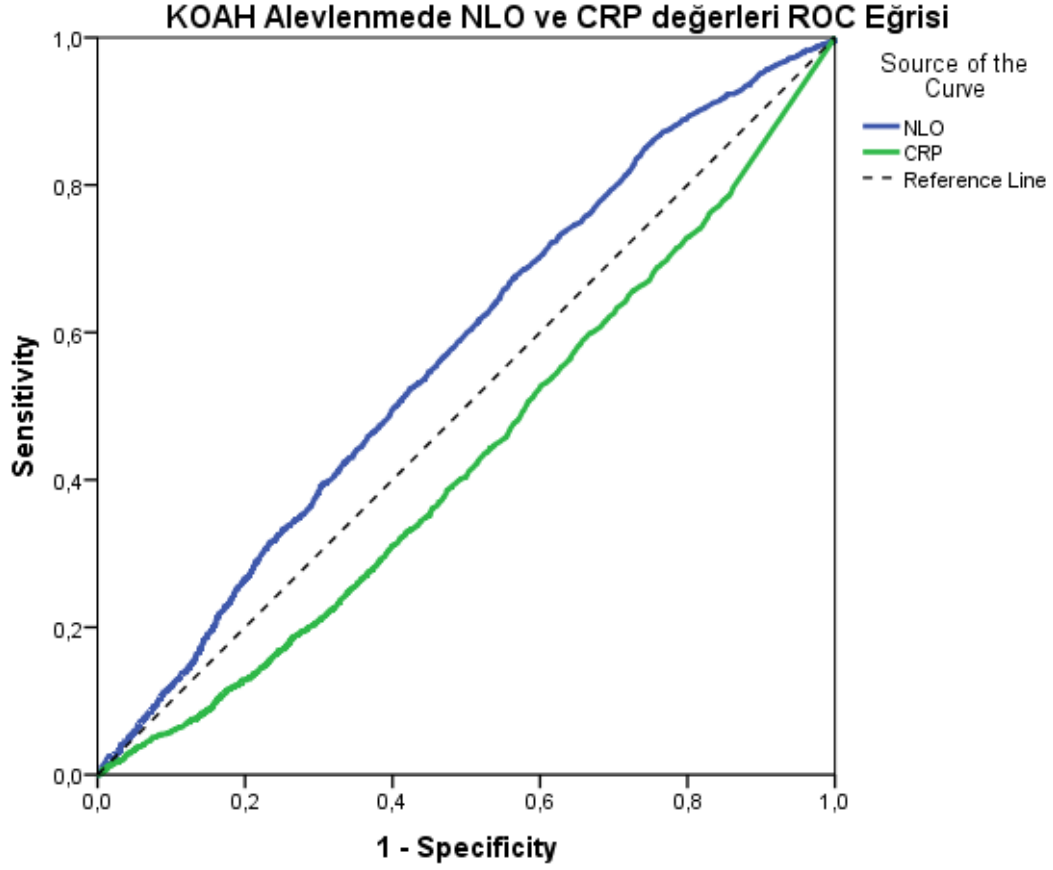
Şekil 7 ve Tablo 16 da interstisyel akciğer hastalığı atağında NLO değeri diğer hastalıklardan farklı değil iken CRP değerleri diğer hastalıklardan anlamlı düşük olduğu bulundu.



Şekil 8. Kalp yetmezliği ve plörezi NLO ve CRP değerleri için ROC Eğrisi

Şekil 8 ve Tablo 17 de Kalp yetmezliği ve plörezi gelişen hastalarda CRP değeri diğer hastalık gruplarından farklı değilken NLO anlamlı olarak yüksek idi.

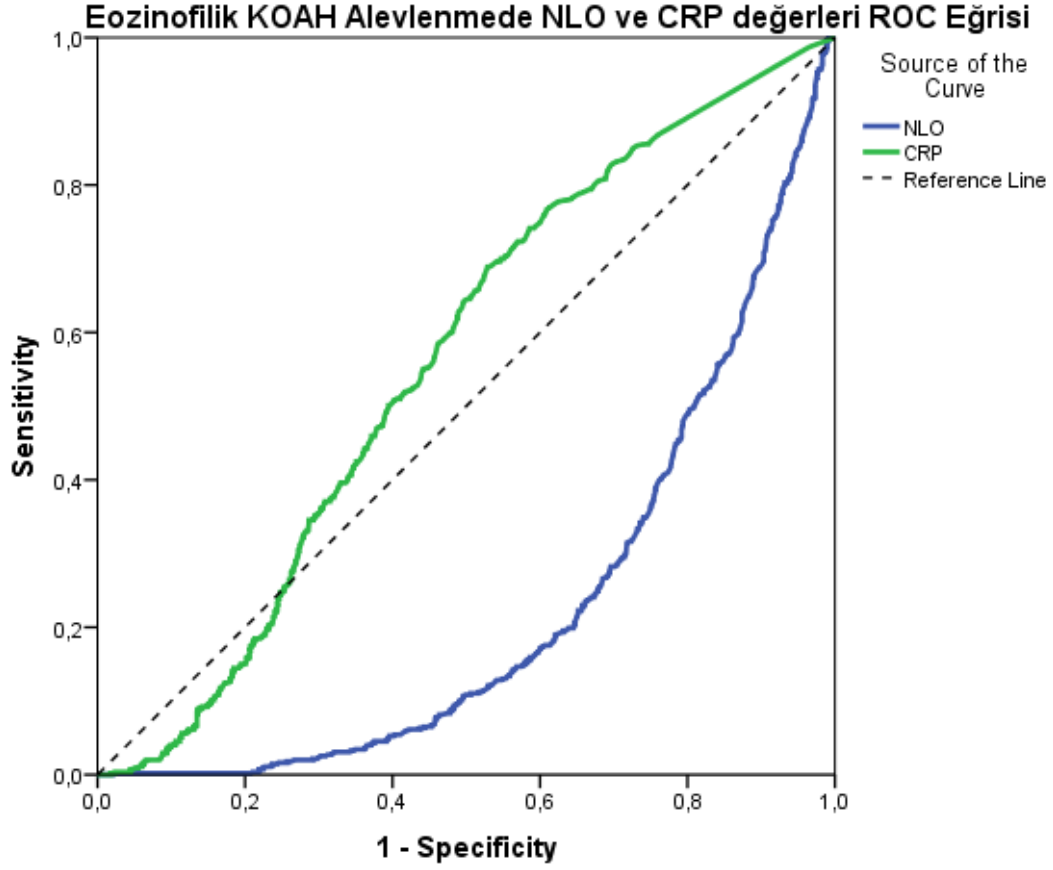
Tablo 17. Kalp Yetmezliği Plörezi NLO ve CRP değerleri ROC Eğrisi Alta Kalan Alan Tablosu				
	Area	p	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
NLO	0,574	0,014	0,515	0,632
CRP	0,522	0,454	0,465	0,580



Şekil 9. KOAH hastalarında NLO ve CRP değerleri için ROC Eğrisi

Tablo 18. KOAH Alevlenmede NLO ve CRP değerleri ROC Eğrisi Altta Kalan Alan Tablosu				
	Area	p	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
NLO	0,571	<0,001	0,555	0,586
CRP	0,433	<0,001	0,418	0,449

Şekil 9 ve Tablo 18 de KOAH hastalarında diğer hastalardan farklı olarak CRP değerleri düşük iken NLO değerleri yüksek bulundu.

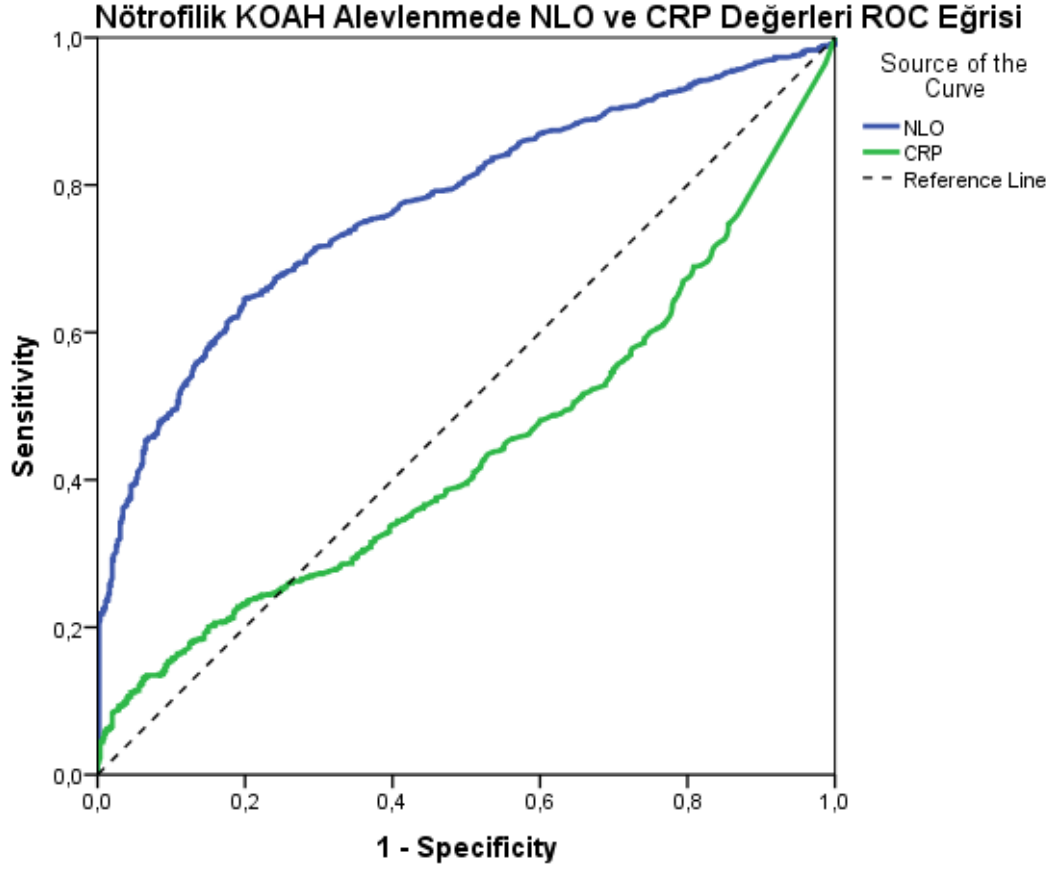


Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 10. Eozinofilik KOAH alevlenmede NLO ve CRP değerleri için ROC Eğrisi

Tablo 19. Eozinofilik KOAH Alevlenmede NLO ve CRP değerleri ROC Eğrisi Altta Kalan Alan Tablosu				
	Area	p	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
NLO	0,228	<0,001	0,206	0,250
CRP	0,559	<0,001	0,531	0,587

Şekil 10 ve Tablo 19 da eozinofilik KOAH alevlenmede NLO değeri diğer hastalık gruplarından farklı olarak düşük iken, CRP değeri yüksek idi.

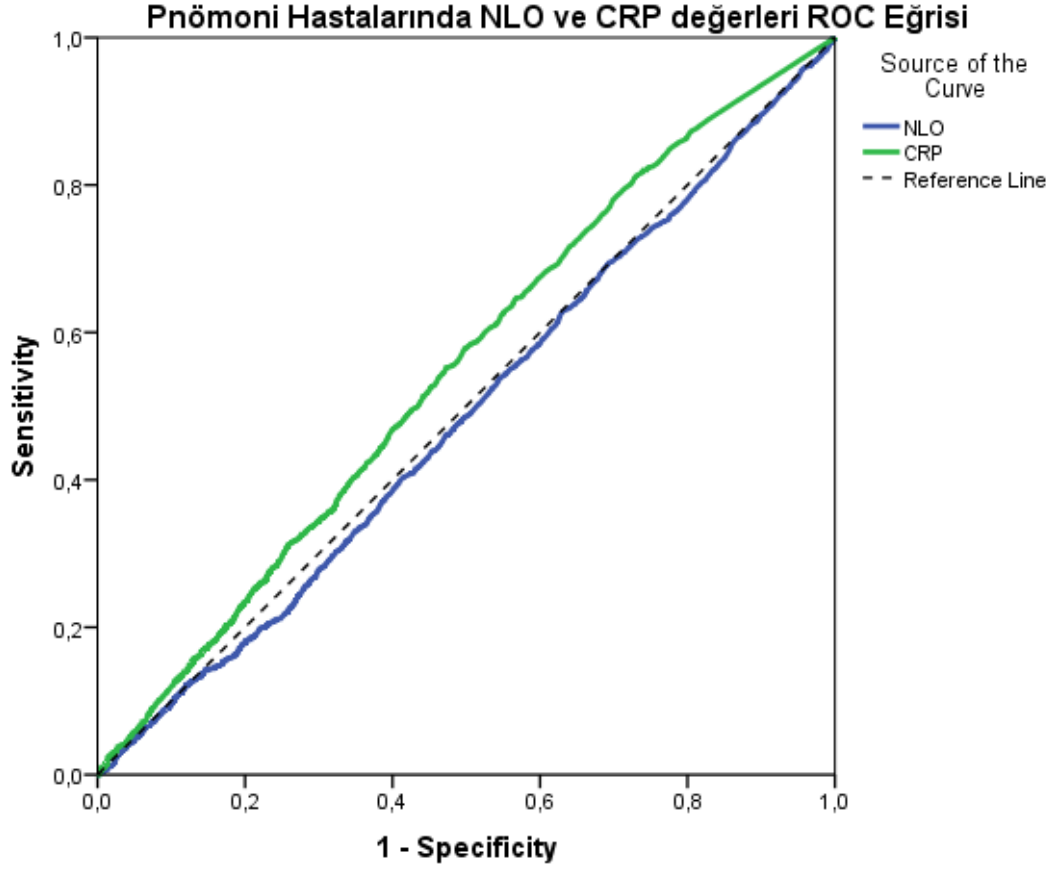


Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 11. Nötrofilik KOAH alevlenmede NLO ve CRP değerleri için ROC Eğrisi

Tablo 20. Nötrofilik KOAH Alevlenmede NLO ve CRP değerleri ROC Eğrisi Altta Kalan Alan Tablosu				
	Area	p	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
NLO	0,772	<0,001	0,750	0,794
CRP	0,441	<0,001	0,413	0,469

Tablo 20 ve Şekil 11 de NLO değeri diğer hastalık gruplarından anlamlı yüksek iken CRP değeri de düşük idi. Nötrofilik Alevlenmede eşik değeri NLO 3.60 iken sensivisite %77,spesifivisite %60, AUC: 0.77

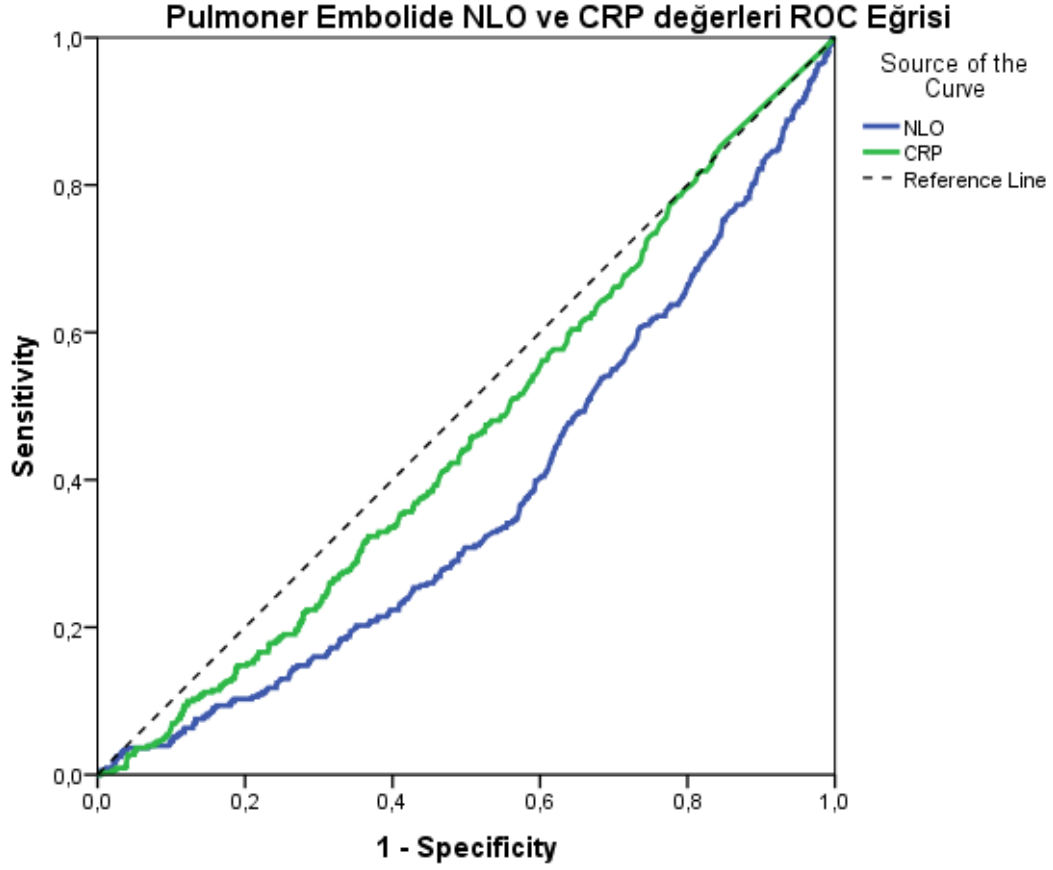


Şekil 12. Pnömonide NLO ve CRP değerleri için ROC Eğrisi

Tablo 21. Pnömoni Hastalarında NLO ve CRP değerleri ROC Eğrisi Altta Kalan Alan Tablosu				
	Area	p	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
NLO	0,488	0,115	,472	,503
CRP	0,550	<0,001	,535	,565

CRP eşik değeri 17.5 mg/dL iken sensitivite %55, spesivisite %53 AUC: 0.55

Şekil 12 ve Tablo 21 de Pnömonide NLO değeri diğer hastalıklardan farklı değil iken, CRP değerinin anlamlı olarak yüksek idi.

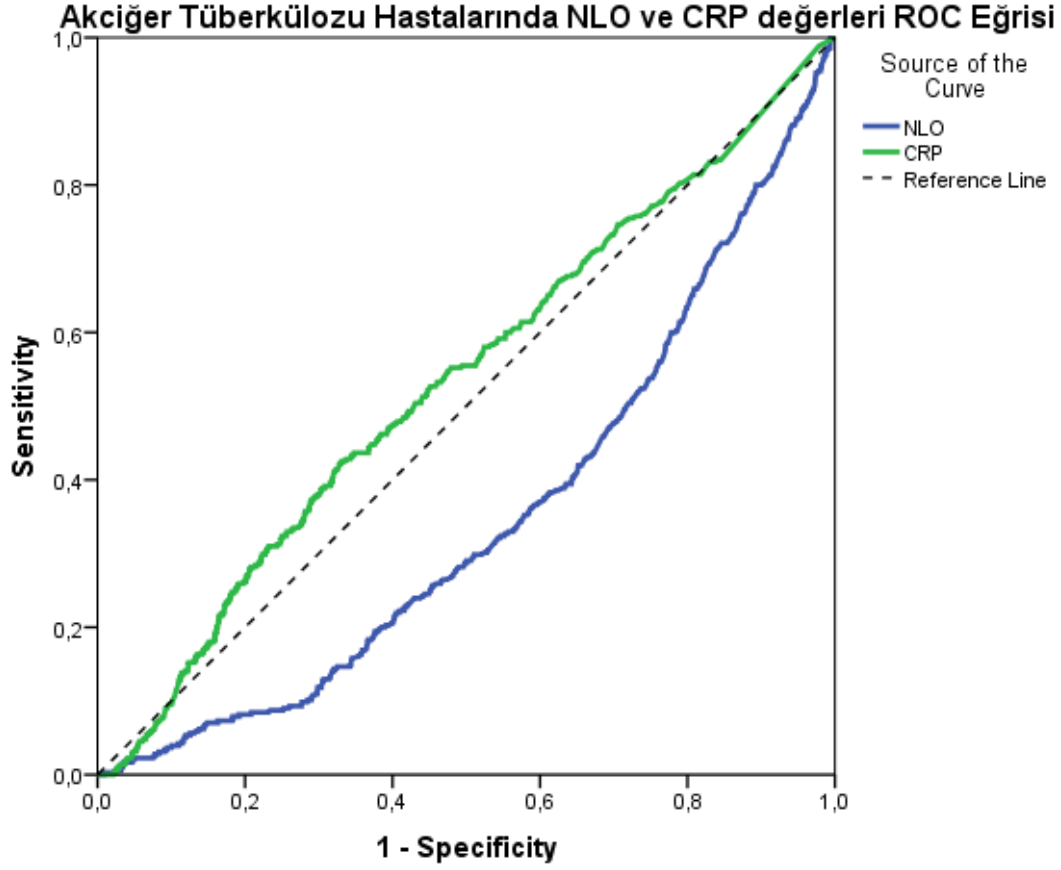


Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 13. Pulmoner emboli’de NLO ve CRP değerleri için ROC Eğrisi

Tablo 22. Pulmoner Embolide NLO ve CRP değerleri ROC Eğrisi Altta Kalan Alan Tablosu				
	Area	p	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
NLO	0,378	<0,001	0,348	0,408
CRP	0,463	0,025	0,433	0,494

Şekil 13 ve Tablo 22 de Pulmoner emboli hastaları diğer hastalık gruplarından farklı olarak daha düşük CRP ve NLO değerlerine sahip idi.



Şekil 14. Tüberküloz NLO ve CRP değerleri için ROC Eğrisi

Tablo 23. Akciğer Tüberkülozu Hastalarında NLO ve CRP değerleri ROC Eğrisi Altta Kalan Alan Tablosu				
	Area	p	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
NLO	0,349	<0,001	0,321	0,377
CRP	0,534	0,030	0,503	0,566

Şekil 14 ve Tablo 23 de akciğer Tüberkülozu olan hastalar diğer hastalık gruplarından farklı olarak anlamlı düşük NLO değerine sahip iken, CRP değeri yüksek idi.

5.TARTIŞMA

Astım ve KOAH atağında NLO ve CRP arasında bir korelasyon bulunmadı. KOAH fenotiplerine ayrıldığında eozinofilik KOAH alevlenmede NLO ve CRP korelasyonu mevcut iken nötrofilik KOAH alevlenmede NLO ve CRP korelasyon göstermiyor. Akciğer ve Akciğer dışı malignitelerde NLO ve CRP pozitif korelasyonu gösterildi. Parankimal interstisyel akciğer hastalığı, bronşektazi, pnömoni, pulmoner emboli, hemoptizi, akut bronşitte NLO ve CRP'nin zayıf pozitif korelasyon gösterdiği bulundu. Kalp yetmezliğinde CRP ve NLO için orta derecede korelasyon gösterildi. Tüberküloz pn monideki NLO ve CRP korelasyonunun diğer pnömoni hastalarından daha iyi pozitif korelasyon gösterdiği bulundu.

6.L M TASYONLAR

Çalışmamızda birkaç limitasyon bulunmaktadır. Birincisi geriye dönük tek merkez çalışmadır. Ancak veriler hastane elektronik sisteminden elde edildiğinden hatalı veri girilme olasılığı minimize edilmiştir. Kurumumuz göğüs hastalıkları dal eğitim hastanesi olması hasebiyle tek merkez olsa da, gerekli göğüs hastası sayısına ulaşmak için yeterli hastaya sahiptir. İkinci olarak hastaların NLO ve CRP değerleri hastaneye yatış sırasındaki değerleridir. Verilerimizde takip süreci NLO ve CRP değişimleri hakkında yorum yapılamaz. Hastalıkların terminal dönemleri dışlanmış, bu nedenle çalışma sonuçları ile, son dönem hastalar ile ilgili genelleme yapılamaz.

7.SONUÇLAR

Çalışmada bir göğüs hastalıkları dal hastanesine yatan geniş hasta serisinde CRP değerleri ve NLO değerleri karşılaştırılarak, hekimlere klinik pratikte NLO'nun CRP yerine veya destekleyici olarak kullanımı araştırıldı. NLO değerleri pnömoni hastalarında yüksek iken, Tüberküloz Pnömoni olgularında düşük bulundu. Hemoptizi varlığında da kaynağı enfeksiyon ya da maligniteden bağımsız NLO değerleri düşük bulundu. Hekimler sahada çalışırken akciğer infiltrasyonu olan pnömonide, tüberkülozu düşük NLO değerleri olanlarda akıllarında bulundurabilirler.

Çalışmada KOAH alevlenmede KOAH fenotiplerine göre NLO ve CRP değerlerinin korelasyonunda farklılık gösterdiği bulundu. Eozinofilik KOAH'da NLO ve CRP pozitif anlamlı korelasyon gösterirken, nötrofilik endotipteki alevlenmede NLO ve CRP ilişkili bulunmadı. Göğüs hastalıklarında KOAH alevlenmeye bağlı yatışlar tüm yatışların 1/3'ünü oluşturmaktadır. Alevlenme endotipini bilmek NLO veya CRP'yi enfeksiyon takibinde kullanmak açısından çalışma verilerimiz son derece faydalı olacaktır.

Akciğer ve plevral malignitelerinde, ileri kalp yetmezliğinde NLO değerlerinde yüksek veriler ve CRP ile klinik anlamlılıkta pozitif korelasyon sağlanması dikkate alındığında, nötrofillerin patogenezinde bilinen apoptoz süreci ve doku hasarı göstermesi bakımından CRP kadar kıymetli olduğu görülüyor.

Astım atağında NLO takibinin hekimlere CRP takibinde olduğu gibi destek olması beklenmiyor. Ancak astım ve KOAH birlikteliği olan vakalarda endotiplere göre NLO veya CRP takibi önerilir.

8.KAYNAKLAR

- 1) Türk Toraks Derneği KOAH Rehberi 2015
- 2) GOLD update 2020
- 3) Petel D, Winters N, Gore GC, *et al.* Use of C-reactive protein to tailor antibiotic use: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018;8:e022133. doi:10.1136/bmjopen-2018-022133
- 4) Tomita M. Shimizu T. Ayabe T. Yonei A. Onitsuka T. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2011 Sep;31(9):2995-8.
- 5) Aksoy E. Karakurt Z. Gungor S. Ocakli B. Ozmen İ. Yildirim E. Tuncay E. Agca MC. Ciftaslan Goksenoglu N. Adigüzel N. Neutrophil to lymphocyte ratio is a better indicator of COPD exacerbation severity in neutrophilic endotypes than eosinophilic endotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 Sep 4;13:2721-2730. doi: 10.2147/COPD.S170353. eCollection 2018. PubMed PMID: 30233162; PubMed Central PMCID: PMC6130304.
- 6) Acartürk Tunçay E. Karakurt Z. Aksoy E. Saltürk C. Gungor S. Ciftaslan N. Irmak İ. Yavuz D. Ocakli B. Adigüzel N. Eosinophilic and non-eosinophilic COPD patients with chronic respiratory failure: neutrophil-to-lymphocyte ratio as an exacerbation marker. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 Nov 23;12:3361-3370. doi: 10.2147/COPD.S147261. eCollection 2017. PubMed PMID: 29200843; PubMed Central PMCID: PMC5703161.
- 7) Saltürk C. Karakurt Z. Adiguzel N. Kargin F. Sari R. Celik ME. Takir HB. Tuncay E. Sogukpinar O. Ciftaslan N. Mocin O. Gungor G. Oztas S. Does eosinophilic COPD exacerbation have a better patient outcome than non-eosinophilic in the intensive care unit? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015 Sep 8;10:1837-46. doi:

- 10.2147/COPD.S88058. eCollection 2015. PubMed PMID: 26392758; PubMed Central PMCID: PMC4572725.
- 8) Duman D. Aksoy E. Agca MC. Kocak ND. Ozmen I. Akturk UA. Gungor S. Tepetam FM. Eroglu SA. Oztas S. Karakurt Z. The utility of inflammatory markers to predict readmissions and mortality in COPD cases with or without eosinophilia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Nov 11;10:2469-78. doi: 10.2147/COPD.S90330. eCollection 2015. Erratum in: *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:417. PubMed PMID: 26648709; PubMed Central PMCID: PMC4648601.
 - 9) Gungor S. Akturk UA. Yalcinsoy M. Kocak ND. Goksenoglu NC. Altunbey SA. Bekir SA. Guven AA. Sucu P. Kuver SU. Aksoy E. Duman D. Agca MC. Oztas S. Akkaya E. Karakurt Z. What is the neutrophil/lymphocyte ratio in sarcoidosis? *Bratisl Lek Listy*. 2016;117(3):152-5. PubMed PMID: 26925745.
 - 10) de Jager CP. Wever PC. Gemen EF. Kusters R. van Gageldonk-Lafeber AB. van der Poll T. Laheij RJ. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2012;7(10):e46561. doi:10.1371/journal.pone.0046561. Epub 2012 Oct 1. PubMed PMID: 23049706; PubMed Central PMCID: PMC3462173.
 - 11) Ma Y¹. Mao Y². He X¹. Sun Y¹. Huang S¹. Qiu J¹. The values of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in predicting 30 day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Jun 4;16:123. doi: 10.1186/s12872-016-0304-5.
 - 12) N. Noda, K. Matsumoto, S. Fukuyama et al., "Cigarette smoke impairs phagocytosis of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages via inhibition of the histone deacetylase/Rac/ CD9 pathways," *International Immunology*, vol. 25, no. 11, pp. 643–650, 2013.

- 13) Marnell LL, Mold C, Volzer MA, *et al.* C-reactive protein binds to Fc gamma RI in transfected COS cells. *J Immunol* 1995;155:2185–93.
- 14) Kilpatrick JM, Volanakis JE. Opsonic properties of C-reactive protein. Stimulation by phorbol myristate acetate enables human neutrophils to phagocytize C-reactive protein-coated cells. *J Immunol* 1985;134:3364–70.
- 15) Mortensen RF, Osmand AP, Lint TF, *et al.* Interaction of C-reactive protein with lymphocytes and monocytes: complement-dependent adherence and phagocytosis. *J Immunol* 1976;117:774–81.
- 16) Kaplan MH, Volanakis JE. Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system. *J Immunol* 1974;112:2135–47.
- 17) O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, *et al.* Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med.* 2008; 36(4):1330±49. Epub 2008/04/02. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318169eda9> PMID: 18379262.
- 18) Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske lekarske listy.* 2001; 102(1):5±14. Epub 2001/11/29. PMID: 11723675.
- 19) Ljungström L, Pernestig A-K, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D (2017) Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil- lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS ONE* 12(7): e0181704. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181704>
- 20) M. Meijer, G. T. Rijkers, and F. J. van Overveld, “Neutrophils and emerging targets for treatment in chronic obstructive pulmonary disease,” *Expert Review of Clinical Immunology*, vol. 9, no. 11, pp. 1055–1068, 2013.

- 21) R. Farah, R. Ibrahim, M. Nassar, D. Najib, Y. Zivony, and E. Eshel, "Neutrophil lymphocyte ratio better addition to CRP than CD64 index as marker for infection in COPD," *Panminerva Medica*, 2017, [Epub ahead of print].
- 22) A. Guillon, Y. Jouan, D. Brea et al., "Neutrophil proteases alter the interleukin-22-receptor-dependent lung antimicrobial defence," *The European Respiratory Journal*, vol. 46, no. 3, pp. 771–782, 2015.
- 23) D. L. Bratton and P. M. Henson, "Neutrophil clearance: when the party is over, clean-up begins," *Trends in Immunology*, vol. 32, no. 8, pp. 350–357, 2011.
- 24) K. Guzik, J. Skret, J. Smagur et al., "Cigarette smoke-exposed neutrophils die unconventionally but are rapidly phagocytosed by macrophages," *Cell Death & Disease*, vol. 2, article e131, 2011.
- 25) I. H. Heijink, S. D. Pouwels, C. Leijendekker et al., "Cigarette smoke-induced damage-associated molecular pattern release from necrotic neutrophils triggers proinflammatory mediator release," *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, vol. 52, no. 5, pp. 554–562, 2015.
- 26) S. D. Pouwels, W. H. van Geffen, M. R. Jonker, H. A. Kerstjens, M. C. Nawijn, and I. H. Heijink, "Increased neutrophil expression of pattern recognition receptors during COPD exacerbations," *Respirology*, vol. 22, no. 2, pp. 401–404, 2017.
- 27) Ocakli B, Acarturk E, Aksoy E, Gungor S, Ciyiltepe F, Oztas S, Ozmen I, Agca MC, Salturk C, Adiguzel N, Karakurt Z. The impact of exposure to biomass smoke versus cigarette smoke on inflammatory markers and pulmonary function parameters in patients with chronic respiratory failure. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Apr 18;13:1261-1267. doi: 10.2147/COPD.S162658. eCollection 2018. PubMed PMID: 29713159; PubMed Central PMCID: PMC5912365.

- 28) Çoban Ağca M, Aksoy E, Duman D, Özmen İ, Yıldırım E, Güngör S, Durmuş N, Aka Aktürk Ü, Saltürk C, Tepetam FM, Karakurt Z. Does eosinophilia and neutrophil to lymphocyte ratio affect hospital re-admission in cases of COPD exacerbation? *Tuberk Toraks*. 2017 Dec;65(4):282-290. doi: 10.5578/tt.57278. PubMed PMID: 29631526.
- 29) Aksoy E, Güngör S, Ağca MÇ, Özmen İ, Duman D, Koçak ND, Aktürk ÜA, Tunçay E, Saltürk C, Yalçınsoy M, Ocaklı B, Karakurt Z. A Revised Treatment Approach for Hospitalized Patients with Eosinophilic and Neutrophilic Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Turk Thorac J*. 2018 Sep 13. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2018.18004. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30322438; PubMed Central PMCID: PMC6196908.
- 30) Devran O, **Karakurt Z**, Ad Güzel N, Güngör G, Moçin OY, Balc MK, Celik E, Saltürk C, Tak R HB, Karg N F, Y Lmaz A. C-reactive protein as a predictor of mortality in patients affected with severe sepsis in intensive care unit. **Multidiscip Respir Med**. 2012 Nov 21;7(1):47. [Epub ahead of print] PubMed PMID:23171626.
- 31) Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA, Fontana, WI, USA, 2017, <http://ginasthma.org/download/317/>.
- 32) F. Wang, X. Y. He, K. J. Baines et al., “Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma,” *The European Respiratory Journal*, vol. 38, no. 3, pp. 567– 574, 2011.
- 33) J. L. Simpson, R. Scott, M. J. Boyle, and P. G. Gibson, “Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum,” *Respirology*, vol. 11, no. 1, pp. 54–61, 2006.
- 34) M. Kupczyk, B. Dahlen, P. J. Sterk et al., “Stability of phenotypes defined by physiological variables and biomarkers in adults with asthma,” *Allergy*, vol. 69, no. 9, pp. 1198–1204, 2014.

- 35) M. Wang, P. Gao, X. Wu et al., “Impaired anti-inflammatory action of glucocorticoid in neutrophil from patients with steroid-resistant asthma,” *Respiratory Research*, vol. 17, no. 1, p. 153, 2016.
- 36) B. J. Green, S. Wiriyachaiporn, C. Grainge et al., “Potentially pathogenic airway bacteria and neutrophilic inflammation in treatment resistant severe asthma,” *PloS One*, vol. 9, no. 6, article e100645, 2014.
- 37) M. Uddin, G. Nong, J. Ward et al., “Prosurvival activity for airway neutrophils in severe asthma,” *Thorax*, vol. 65, no. 8, pp. 684–689, 2010.
- 38) B. Park, G. Park, J. Kim, S. A. Lim, and K. M. Lee, “Innate immunity against *Legionella pneumophila* during pulmonary infections in mice,” *Archives of Pharmacal Research*, vol. 40, no. 2, pp. 131–145, 2017.
- 39) Y. Onishi, T. Kawamura, Y. Nakahara et al., “Factors associated with the relapse of cryptogenic and secondary organizing pneumonia,” *Respiratory Investigation*, vol. 55, no. 1, pp. 10–15, 2017.
- 40) S. Patamatamkul, V. Klungboonkrong, P. Praisarnti, and K. Jirakiat, “A case-control study of community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia and melioidosis pneumonia in northeast Thailand: an emerging fatal disease with unique clinical features,” *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, vol. 87, no. 1, pp. 79–86, 2017.
- 41) [126] R. Farah, J. Bleier, P. Gilbey, and R. Khamisy-Farah, “Common laboratory parameters for differentiating between community-acquired and healthcare-associated pneumonia,” *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, vol. 31, no. 1, 2017.
- 42) D. Cortinovis, V. Gregorc, M. R. Migliorino et al., “New perspectives in the second-line treatment of non squamous NSCLC patients: results from a large Italian lung

- cancer working group,” *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 109, pp. 35–41, 2017.
- 43) X. Zhang, W. Zhang, X. Yuan, M. Fu, H. Qian, and W. Xu, “[Corrigendum] Neutrophils in cancer development and progression: roles, mechanisms, and implications (review),” *International Journal of Oncology*, vol. 50, no. 2, p. 745, 2017.
 - 44) [164] C. Xu, C. M. Fillmore, S. Koyama et al., “Loss of Lkb1 and Pten leads to lung squamous cell carcinoma with elevated PD-L1 expression,” *Cancer Cell*, vol. 25, no. 5, pp. 590–604, 2014.
 - 45) U. Meyer-Hoffert and O. Wiedow, “Neutrophil serine proteases: mediators of innate immune responses,” *Current Opinion in Hematology*, vol. 18, no. 1, pp. 19–24, 2011.
 - 46) L. Chen, Q. Li, X. D. Zhou et al., “Increased proangiogenic factors, infiltrating neutrophils and CD163(+) macrophages in bronchoalveolar lavage fluid from lung cancer patients,” *International Immunopharmacology*, vol. 20, no. 1, pp. 74–80, 2014.
 - 47) T. Yamamoto, K. Kawada, Y. Itatani et al., “Loss of SMAD4 promotes lung metastasis of colorectal cancer by accumulation of CCR1+ tumor-associated neutrophils through CCL15-CCR1 axis,” *Clinical Cancer Research*, vol. 23, no. 3, pp. 833–844, 2017.
 - 48) Y. Takahashi, M. Kawamura, T. Hato, M. Harada, N. Matsutani, and H. Horio, “Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker for lung adenocarcinoma after complete resection,” *World Journal of Surgery*, vol. 40, no. 2, pp. 365–372, 2016.
 - 49) L. Kasmann, L. Bolm, S. E. Schild, S. Janssen, and D. Rades, “Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts outcome in limited disease small-cell lung cancer,” *Lung*, vol. 195, no. 2, pp. 217–224, 2017.

- 50) L. Jiang, Z. Zhao, S. Jiang et al., “Immunological markers predict the prognosis of patients with squamous non-small cell lung cancer,” *Immunologic Research*, vol. 62, no. 3, pp. 316–324, 2015.
- 51) S. Cao, S. Jin, J. Shen et al., “Selected patients can benefit more from the management of etoposide and platinum-based chemotherapy and thoracic irradiation-a retrospective analysis of 707 small cell lung cancer patients,” *Oncotarget*, vol. 8, no. 5, pp. 8657–8669, 2017.
- 52) E. Jeong, S. H. Hyun, S. H. Moon, Y. S. Cho, B. T. Kim, and K. H. Lee, “Relation between tumor FDG uptake and hematologic prognostic indicators in stage I lung cancer patients following curative resection,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 96, no. 5, article e5935, 2017.
- 53) B. A. Derman, J. N. Macklis, M. S. Azeem et al., “Relationships between longitudinal neutrophil to lymphocyte ratios, body weight changes, and overall survival in patients with non-small cell lung cancer,” *BMC Cancer*, vol. 17, no. 1, p. 141, 2017.
- 54) C. Carbonelli, G. Rossi, and A. Cavazza, “Cryobiopsy and multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis,” *Respirology*, vol. 20, no. 4, p. 685, 2015.
- 55) R. P. Baughman and G. Raghu, “Bronchoalveolar cellular analysis in scleroderma lung disease: does Sutton’s law hold?” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 177, no. 1, pp. 2–3, 2008.
- 56) E. J. Lammertyn, E. Vandermeulen, H. Bellon et al., “Endstage cystic fibrosis lung disease is characterised by a diverse inflammatory pattern: an immunohistochemical analysis,” *Respiratory Research*, vol. 18, no. 1, p. 10, 2017.
- 57) K. Rydell-Tormanen, K. Andreasson, R. Hesselstrand et al., “Extracellular matrix alterations and acute inflammation; developing in parallel during early induction of pulmonary fibrosis,” *Laboratory Investigation*, vol. 92, no. 6, pp. 917–925, 2012.

- 58) M. Gschwandtner, E. Strutzmann, M. M. Teixeira et al., “Glycosaminoglycans are important mediators of neutrophilic inflammation in vivo,” *Cytokine*, vol. 91, pp. 65–73, 2017.
- 59) Y. Obayashi, J. Fujita, T. Nishiyama et al., “Role of carbohydrate antigens sialyl Lewis (a) (CA19-9) in bronchoalveolar lavage in patients with pulmonary fibrosis,” *Respiration*, vol. 67, no. 2, pp. 146–152, 2000.
- 60) T. G. Boyce, “More on viral bronchiolitis in children,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 375, no. 12, pp. 1199–1200, 2016.
- 61) J. L. Simpson, S. Phipps, and P. G. Gibson, “Inflammatory mechanisms and treatment of obstructive airway diseases with neutrophilic bronchitis,” *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 124, no. 1, pp. 86–95, 2009.
- 62) E. C. Cavallaro, K. K. Liang, M. D. Lawrence, K. D. Forsyth, and D. L. Dixon, “Neutrophil infiltration and activation in bronchiolitic airways are independent of viral etiology,” *Pediatric Pulmonology*, vol. 52, no. 2, pp. 238–246, 2017.
- 63) D. L. Dixon, K. M. Griggs, K. D. Forsyth, and A. D. Bersten, “Lower interleukin-8 levels in airway aspirates from breastfed infants with acute bronchiolitis,” *Pediatric Allergy and Immunology*, vol. 21, no. 4 Pt 2, pp. e691–e696, 2010.
- 64) E. Pace, M. Ferraro, A. Giarratano, C. Cipollina, and M. Gjomarkaj, “TLR4 up-regulation and reduced Foxp3 expression in mechanically ventilated smokers with obstructive chronic bronchitis,” *Copd*, vol. 10, no. 2, pp. 147–155, 2013.
- 65) K. Sahlander, K. Larsson, and L. Palmberg, “Altered innate immune response in farmers and smokers,” *Innate Immunity*, vol. 16, no. 1, pp. 27–38, 2010.
- 66) K. Sahlander, K. Larsson, and L. Palmberg, “Daily exposure to dust alters innate immunity,” *PloS One*, vol. 7, no. 2, article e31646, 2012.

- 67) W. Jiang, T. Wang, L. Li, W. Ji, Y. Wang, and Y. Yan, "Impact of bacteria in nasal aspirates on disease severity of bronchiolitis," *Infectious Diseases*, vol. 48, no. 1, pp. 82–86, 2016.
- 68) A. B. Chang, J. W. Upham, I. B. Masters et al., "Protracted bacterial bronchitis: the last decade and the road ahead," *Pediatric Pulmonology*, vol. 51, no. 3, pp. 225–242, 2016.
- 69) Rudolph, V., Rudolph, T.K., Hennings, J.C., Blankenberg, S., Schnabel, R., Steven, D., et al. *Activation of polymorphonuclear neutrophils in patients with impaired left ventricular function*. *Free Radic. Biol. Med.* 2007; **43**(8):1189–1196.
- 70) Shah, A.D., Denaxas, S., Nicholas, O., Hingorani, A.D., Hemingway, H. *Neutrophil counts and initial presentation of 12 cardiovascular diseases*. *JACC* 2017; **69**(9):1160–9.
- 71) Yucel, H., Ege, M.R., Zorlu, A., Kaya, H., Beton, O., Gungor, H., et al. *Lymphocytopenia is associated with poor NYHA functional class in chronic heart failure patients with reduced ejection fraction*. *Turk Kardiyol. Dern. Arsivi-Archives Turkish Soc. Cardiol.* 2015; **43**(5):427–433.
- 72) Bhat, T., Teli, S., Rijal, J., Bhat, H., Raza, M., Khouery, G., et al. *Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review*. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2013; **11**(1):55–9.
- 73) Afari, M.E., Bhat, T. *Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update*. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2016; **14**(5):573–577.
- 74) Uthamalingam, S., Patvardhan, E. A, Subramanian, S., Ahmed, W., Martin, W., Daley, M., et al. *Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure*. *Am. J. Cardiol.* 2011; **107**(3):433–438.

- 75) Argan, O., Ural, D., Kozdag, G., Sahin, T., Bozyel, S., Aktas, M., et al. *Associations between neutrophil gelatinase associated lipocalin, neutrophil-to-lymphocyte ratio, atrial fibrillation and renal dysfunction in chronic heart failure* 2016;4765–4772.
- 76) Benites-Zapata, V. A., Hernandez, A. V., Nagarajan, V., Cauthen, C. A., Starling, R.C., Wilson Tang, W.H. *Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio in risk stratification of patients with advanced heart failure*. Am. J. Cardiol. 2015; **115**(1):57–61.
- 77) Sundararajan, S., Kiernan, M.S., Couper, G.S., Upshaw, J.N., Denofrio, D., Vest, A.R. *The neutrophil lymphocyte ratio and survival during left ventricular assist device support*. J. Card. Fail. 2019; **25**(3):188–194.
- 78) Delcea C, Buzea CA, Andrei Dan G. The neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure: a comprehensive review ROM. J. INTERN. MED., 2019, 57, 4, 296–314
10.2478/rjim-2019-0018
- 79) Karatas MB, Ipek G, Onuk T, Gungor B, Durmus G, Canga Y, et al. Assessment of Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio in Patients with Pulmonary Embolism. Acta Cardiol Sin 2016;32:313-20.
- 80) Soylu K, Gedikli O, Eksi A, Avcioglu Y, Soylu AI, Yuksel S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for the assessment of hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. Arch Med Sci 2016;12:95-100.
- 81) Kayrak M, Erdogan HI, Solak Y, Akilli H, Gul EE, Yildirim O, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute pulmonary embolism: a restrospective study. Heart Lung Circ 2014;23:56-62.
- 82) Çavus UY, Yildirim S, Sönmez E, Ertan Ç, Özeke Ö. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with pulmonary embolism. Turkish Journal of Medical Sciences 2014;44:50-55.

- 83) Ma Y, Mao Y, He X, Sun Y, Huang S, Qiu J. The values of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in predicting 30 day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:123.
- 84) Yalcin M, Aparci M, Uz O, Isilak Z, Balta S, Dogan M, *et al.* Neutrophil-lymphocyte ratio may predict left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015;21:166-71.



9.ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Aslı Çalışkan

Doğum yeri ve tarihi: Adıyaman, 16.12.1981

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi ve telefonu: Zümrütevler mahallesi Semazen sokak No: 11-19 Fullada sitesi A blok daire 42 Maltepe/İstanbul, 05059444804

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

- . Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi (2000-2006)
- . Adıyaman Özel Merkez Koleji(1999-2000)
- . Adıyaman Anadolu Öğretmen Lisesi(1996-1999)
- . Adıyaman Gazi orta okulu(1993-1996)
- . Adıyaman Fatih İlkokulu(1988-1993)

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

- . 2006-2016: Pratisyen hekim, Aile Hekimi
- . 2016-2020: Asistan Hekim

IV- Mesleki Deneyimi

- . Haraççı ve Bolluca Sağlık Ocakları Arnavutköy/İstanbul (2006-2010)
- . Sultançiftliği Aile Sağlığı Merkezi Çekmeköy/İstanbul (2010-2011)
- . Özel Adıyaman Park Hospital Adıyaman/Merkez (2011-2013)
- . Adıyaman 112 Komuta Kontrol Merkezi Adıyaman/Merkez (2013-2016)
- . SBÜ Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Maltepe/İstanbul (2016-2020)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

- . Türk Toraks Derneği
- . Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği
- . Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği

VI- Poster,sunum,yayın:

2017 Tsad kongre:

- . Sürekli Hıçkıran Plrezili Hasta Olgu Sunumu(sözlü sunum)

2019 UASK kongre:

- . Tedavisiz Düzelen Kriptojenik Organize Pnömoni Olgu sunumu(poster)

2019 UASK kongre:

- . KOAH'lı olguda Kombine Pulmoner Fibrozis Amfizem, Pulmoner Hipertansiyon ve Monge Sendromu birlikteliği olan olgu sunumu(poster)

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

KPR kursu (TTD)