



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE
GÖĞÜS CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
4. GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI
ATAĞINDA SERUM SURFAKTAN PROTEİN D
DÜZEYİNİN ATAĞI AĞIRLIĞI VE MORTALİTE İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Fatma Esra GÜNAYDIN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMANLAR

Uz. Dr. Nurdan KALKAN

İSTANBUL- 2018



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE
GÖĞÜS CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
4. GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI ATAĞINDA SERUM SURFAKTAN PROTEİN D DÜZEYİNİN ATAĞI AĞIRLIĞI VE MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ

Dr. Fatma Esra GÜNAYDIN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMANLAR

Uz. Dr. Nurdan KALKAN

Prof. Dr. Sedat ALTIN

İSTANBUL- 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, desteğini hiç esirgemeyen ve tezimin her aşamasında bana yol gösteren değerli tez danışmanım, klinik şefim Prof. Dr. Sedat Altın'a;

Her zaman bilgilerini bizlerle paylaşan, tezimin hazırlanmasında emeği geçen, tecrübe ve samimiyetlerini paylaşmaktan çekinmeyen öncelikle ablam sonra şefim olarak gördüğüm Doç.Dr. Gülşah Günlüoğlu' na,

Tecrübe ve samimiyetlerini paylaşmaktan çekinmeyen, tezimin hazırlanmasında emeği geçen, yanımda olduğunu her zaman hissettiğim ablam Uz. Dr. Nurdan Kalkan'a,

Eğitimimin ilk üç yılında birlikte çalışmaktan dolayı gurur duyduğum, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yetişmemde ve asistanlığa devam etmemde önemli rolü olan klinik şefim Doç.Dr. Veysel Yılmaz'a, kıymetli bilgilerini bizlerden esirgemeyen ve akademik ilerlerlememiz için her zaman motivasyonumuzu sağlayan klinik şefim Doç. Dr. Mehmet Akif Özgül' e, bilgilerini en güncel haliyle bizimle paylaşan ve vizyonumuzu genişleten klinik şefim Doç.Dr. Esra Yazar'a, asistanlığımın ilk 3 yılında eğitim sorumluluğumuz olarak desteklerini esirgemeyen ve bizlerin her zaman yanında olan Doç.Dr. Ayşe Filiz Arpaçağ Koşar'a, asistanların yanında ve güler yüzünü eksik etmeyen serotoninin eksik olmadığı 8. servisimizin şefi Doç.Dr. Esin Tuncay'a, Uz. Dr. Firdevs Atabey'e ve ekibine, acil servis ve 11. klinik rotasyonlarımızda bilgilerini bizimle paylaşan, azmiyle bize örnek olan Doç.Dr. Sibel Yurt'a,

Güncel bilgileriyle bizleri aydınlatmaktan vazgeçmeyen, akademik yolda ilerlemem için motivasyonumu eksik etmeyen hocam Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya'ya

Asistanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, klinik tecrübelerini paylaşan tüm göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi şeflerine,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım genel dahiliye şefi Doç.Dr. Esmâ Güldal Altunoğlu'na, kardiyoloji rotasyonumda akademik ve sosyal desteklerini esirgemeyen Uz. Dr. Gündüz Durmuş ve Doç.Dr. Erdal Belen' e,

Birlikte çalışmaktan gurur duyduğum yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, birlikte güzel çalışmalar yapabildiğim ablalarım Uzm. Dr. Demet Turan' a, Uzm. Dr. Binnaz Zeynep Yıldırım'a ve tüm göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi uzmanlarıma,

Asistanlığımın ilk gününden beri her soruma yanıt verebilen ve sabırla sıkıntılarımı dinleyebilen, yol göstermekten ve vizyon katmaktan vazgeçmeyen, bilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli abim Uz. Dr. Özkan Devran' a

Birlikte çalıştığım, asistanlığa başladığım ilk gününden itibaren elimi tutan ve hiç bırakmayan ilk kıdemlim, kıymetli dostum Uz. Dr. Nihal Yıldırım'a, eş kıdem ve kardeşim olarak gördüğüm her zaman ve her konuda bana destek olan, zorlukları birlikte aştığımız eş kıdemim Dr.Thierry Sibomana ' ya,

Asistanlık serüvenine benden 1 hafta önce başlayan, yediğimiz içtiğimiz ayrı gitmeyen 4 yıla birlikte göğüs gerdiğim kardeşim Dr. Işıl Gökdemir' e, ilk günümünden itibaren yanımda olduğunu bildiğim kıymetli arkadaşlarım Uz. Dr. Serpil Şahin'e, Dr. Gülten Emel Taş' a, tezimin tamamlanması sürecinde desteğini eksik etmeyen Dr. Barış Demirkol'a, Dr. Esmâ Nur Aktepe'ye ve tüm Yedikule emektarı tüm asistan arkadaşlarıma,

Üç yıl boyunca servisimizde keyifle çalıştığım, tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen sorumlu hemşiremiz Songül Gürsoy'a, başarılı ve ödüllü sekreterimiz Sevdâ Savaş'a, kan alma ünitesinin emektarı Adalet Teneci' ye, tüm hastane hemşirelerine ve sağlık çalışanlarına,

Her zaman yanımda olan, bana her zaman desteklerini hissettiren, iyi bir hekim olabilmem için fedakarlıklarını asla esirgemeyen kıymetli aileme sevgi ve teşekkürlerimle...

Fatma Esra Günaydın

Ocak 2018, İstanbul

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KOAH	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Risk Faktörleri	6
2.1.4. KOAH Patolojisi, Patogenezi ve Patofizyolojisi	10
2.1.4.1. Patoloji.....	10
2.1.4.2. Patogenez.....	13
2.1.4.2.1. Patogenezde rol alan inflamatuvar hücreler.....	14
2.1.4.2.2. Patogenezde rol alan inflamatuvar mediatörler:	15
2.1.4.2.3. Oksidatif stres	16
2.1.4.2.4. Protez- antiproteaz dengesizliği	17
2.1.4.2.5. Peribonşiyal ve interstisyel fibrozis	18
2.1.4.2.6. Sistemik inflamasyon.....	18
2.1.4.3. Patofizyolojisi.....	21
2.1.5. KOAH'lı olgunun tanısı ve değerlendirilmesi	23

2.1.5.1. Semptomlar.....	23
2.1.5.2. Spirometri.....	23
2.1.5.3. Fizik muayene	24
2.1.5.4. KOAH birleşik değerlendirme	25
2.1.6.KOAH ayırıcı tanı.....	29
2.1.7.KOAH’ ta koruma ve tedavi yaklaşımları	30
2.1.7.1. Tütün kullanımının bırakılması	31
2.1.7.2. İç ve dış ortam hava kirliliği.....	32
2.1.7.3. Mesleki maruziyet	32
2.1.7.4. Aşılamalar (İnfluenza ve pnömokok aşılıarı)	32
2.1.7.5. Semptomatik Yaklaşımlar (Farmakolojik Tedavi).....	32
2.1.7.6. Diğer Tedavi Yaklaşımları	34
2.1.8.Stabil KOAH’ ta farmakolojik tedavi.....	36
2.1.9.KOAH alevlenmeleri	38
2.1.9.1. Tanım ve sınıflama	38
2.1.9.2. Tanıda biyokimyasal belirteçler	41
2.1.9.3. Tedavi.....	42
2.1.9.4. Atak önlenmesi.....	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
3.1. Çalışmanın Dizaynı.....	46
3.2. Hasta Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	46
3.3. Takip ve Değerlendirmeler	46
3.4. İstatistiksel Analiz.....	47
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇ.....	73
7. KAYNAKLAR	74

KISALTMALAR DİZİNİ

ATS	: American Thoracic Society
ATT	: Alfa-1 antitripsin
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BOLD	: Burden of obstructive lung disease
CAT	: COPD assessment test
CRP	: C-reaktif protein
DALY	: Disability adjusted life years
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FEV1	: 1. saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü
FVC	: Zorlu vital kapasite
GBD	: Global Burden of Disease
GM-CSF	: Granülosit makrofaj-koloni stimüle edici faktör
GOLD	: Global Initiative for chronic obstructive pulmonary disease
GST	: Glutathione S-Transferase
HDAC	: Histondeasetilaz
IL	: İnterlökin
IKS	: Inhaler kortikosteroid
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LABA	: Long acting beta-2 agonist
LAMA	: Long acting anticholinergic
LT	: Lökotrien
MMPs	: Matriks metalloproteinler
MMRC	: Modified Medical Research Council

NIMV	: Noninvaziv mekanik ventilasyon
NIPPV	: Non- invasive positive pressure ventilation
SLPI	: Sekretuar lökoproteaz inhibitörleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
SP-D	: Sürfaktan protein D
SRAGE	: Soluble receptor for advanced glycation end products
TGF-β1	: Transforming growth faktör-beta1
TLC	: Total akciğer kapasitesi
TNF- α	: Tümör nekroz faktör-alfa
USOT	: Uzun süreli oksijen tedavisi
VKI	: Vücut kitle indeksi
WBC	: White blood cells
YLD	: Year of healthy life lost due to disability
YLL	: Year of life lost

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	SP-D'nin moleküler yapısı (a) SP-D'nin trimeric ve dodecamer yapısının Çematik yapısı (b) SP-D dodecamer, multimer yapısı ve gp-340 SP-D bağlayıcı protein	20
Şekil 2.2.	KOAH'ta hava akımı kısıtlanması	22
Şekil 4.1.	Hastaların başvuru şikayetlerinin başlıcaları ve sıklıkları	50
Şekil 4.2.	KOAH' ta Birleşik Değerlendirme.....	50
Şekil 4.3.	KOAH atak ve stabil dönemde kangazı değerleri	51
Şekil 4.4.	Evde USOT ve NIMV kullanım yüzdesi.....	52
Şekil 4.5.	Taburculuk sonrası 3 aylık dönemde acil başvuru, yatış ve ölüm durumu	53
Şekil 4.6.	KOAH atak ve sağlıklı olgularda medyan serum SP-D seviyeleri.....	53
Şekil 4.7.	KOAH atak ve stabil dönemde ortalama serum SP-D düzeyi (ng/ml).....	55
Şekil 4.8.	Atak SP-D düzeyi ile mMRC skoru arasındaki korelasyon grafiği.....	56
Şekil 4.9.	Atak SP-D düzeyi ile CAT skoru arasındaki korelasyon grafiği	56
Şekil 4.10.	Taburculuk sonrası 1. ayda başvuru durumuna göre medyan SP-D değerleri.....	57
Şekil 4.11.	Taburculuk sonrası 1. ay yatış durumuna göre medyan SP-D değerleri ...	59
Şekil 4.12.	Taburculuk sonrası 2. ayda başvuru durumuna göre medyan SP-D değerleri.....	60
Şekil 4.13.	Taburculuk sonrası 3. ayda başvuru durumuna göre ortalama SP-D değerleri.....	61
Şekil 4.14.	Taburculuk sonrası 3. ay sonu toplam acil başvuru sayısına göre medyan SP-D değerleri	62
Şekil 4.15.	Taburculuk sonrası 3. ay sonu toplam yatış sayısına göre ortalama SP-D değerleri.....	63
Şekil 4.16.	Taburculuk sonrası 3 aylık dönemde acil başvurusu, yatış ve eks olma durumuna göre SP-D düzeyleri	63

Şekil 4.17. Yaşam durumuna göre KOAH atak ortalama SP-D düzeyi ng/ml..... 64

Şekil 4.18. Yaşam durumuna göre KOAH stabil dönem ortalama SP-D düzeyi 67



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	AAT eksikliğinin incelenmesinin gerektiği durumlar	7
Tablo 2.2.	KOAH'daki hücresele ve yapısal değişiklikler.....	11
Tablo 2.3.	Hava akım kısıtlamasına göre KOAH şiddet sınıflaması.....	25
Tablo 2.4.	mMRC skorlaması.....	26
Tablo 2.5.	KOAH 'ta Birleşik Değerlendirme.....	28
Tablo 2.6.	KOAH ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar.....	29
Tablo 2.7.	KOAH 'ta korunma ve semptomların tedavisi	30
Tablo 2.8.	GOLD 2017 raporu ABCD evrelemesine göre tedavi önerileri.....	37
Tablo 2.9.	Hastaneye yatış için olası endikasyonlar	40
Tablo 2.10.	Hayatı tehdit edici olmayan akut solunum yetmezliği olan hastalarda yaklaşım.....	43
Tablo 2.11.	Taburcu edilme kriterleri ve izlem için öneriler.....	44
Tablo 2.12.	KOAH alevlenmelerini azaltan girişimler	45
Tablo 4.1.	Grupların demografik özellikleri	48
Tablo 4.2.	KOAH lı olguların solunum fonksiyon testi parametreleri	49
Tablo 4.3.	KOAH Atakta Komorbid Hastalıklar	49
Tablo 4.4.	KOAH' ta Birleşik Değerlendirme (Evre).....	50
Tablo 4.5.	KOAH atak ve stabil dönemde kan gazı değerleri, yatış süreleri, NIMV kullanma süreleri	51
Tablo 4.6.	NIMV, USOT kullanma durumları, acil başvurusu, hastane yatış mortalite durumu.....	52
Tablo 4.7.	KOAH atak ve sağlıklı olgularda serum SP-D seviyeleri	53
Tablo 4.8.	KOAH atak ve stabil dönemde parametreler bakımından farklılığının incelenmesi	54
Tablo 4.9.	Atak SP-D değerleri ile parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	55

Tablo 4.10.	1.ay başvuru durumuna göre parametreler bakımından farklılığının incelenmesi	57
Tablo 4.11.	1.ay yatış durumuna göre parametreler bakımından farklılığının incelenmesi	58
Tablo 4.12.	2.ay başvuru durumuna göre parametreler bakımından farklılığının incelenmesi	59
Tablo 4.13.	3.Ay başvuru durumuna göre parametreler bakımından farklılığının incelenmesi	60
Tablo 4.14.	3 ay toplam başvuru sayısına göre parametreler bakımından farklılığının incelenmesi	61
Tablo 4.15.	3 ay sonu toplam yatış sayısına göre parametreler bakımından farklılığının incelenmesi	62
Tablo 4.16.	Yaşam durumuna göre KOAH atak dönem parametreleri bakımından farklılığının incelenmesi	64
Tablo 4.17.	Yaşam durumuna göre stabil dönem parametreler bakımından farklılığının incelenmesi	65
Tablo 4.18.	Parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi	66

ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), tüm dünya ülkelerinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. KOAH hastalarında, özellikle hastalık şiddetli olduğunda ve alevlenmeler sırasında, dolaşımda sistemik inflamasyonu gösteren sitokin, kemokin ve akut faz proteinleri gibi çeşitli inflamasyon belirteçlerinde artış saptanmaktadır. Sürfaktan protein D (SP-D) son yıllarda sık çalışılan inflamasyon belirteçlerindendir. Akciğer patolojilerinde sistemik inflamasyona sekonder olarak serum SP-D düzeylerinde artış olmaktadır. SP-D' nin hastalığın takibinde, atak sıklığının belirlenmesinde, tedavi şemasının düzenlenmesinde akciğere spesifik bir biyobelirteç olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda, KOAH atak hastalarında, akciğere spesifik bir inflamasyon markeri olarak serum SP-D düzeyinin atak ağırlık derecesi, klinik seyir ve taburculuk sonrası erken dönem hastalık mortalitesi ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Çalışma grubunu KOAH atak nedeniyle hastane yatışı yapılan 50 hasta oluşturdu. Çalışmamıza KOAH tanısı almamış 40 yaş üstü en az 10 paket-yıl sigara öyküsü olan 40 sağlıklı gönüllü, KOAH tanısı almamış 40 yaş üstü sigara öyküsü olmayan 42 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Tüm hastalardan tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP) ve kan SP-D düzeyi ölçümü için venöz kan örneği alındı. KOAH' lı hastalar 3 ay süre ile atak sıklığı, hastane yatışı, mortalite açısından takip edildi.

Hastaların atak sonrası stabil dönemdeki serum SP-D düzeyleri atak dönemine göre daha düşüktü ($p<0,001$). Atak serum SP-D düzeyi ile stabil dönem mMRC ve CAT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,05$). Çalışmamızda kan SP-D düzeyleri ile FEV1 (L, %) değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken ($p=0,69$); kan SP-D düzeylerindeki artışla taburculuk sonrası ilk 1 ayda acil başvuru sayısı ve 1. ayda hastane yatışı arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$). Serum SP-D ile 3 aylık acil başvurusu ve hastane yatışı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p= 0,18$). Serum SP-D ile 3 aylık mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$)

Çalışmamız sonucunda, serum SP-D düzeyinin KOAH ataklarında stabil döneme göre yükseldiği, atak sonrası 3 aylık dönemde acil başvurusu, hastane yatışı, mortalite ile korelasyon göstermediği, ancak taburculuk sonrası 1 aylık dönemde acil başvurusu ve hastane yatışını öngörmede yararlı bir biyobelirteç olduğu saptandı. Akciğerlere özgü bir biyobelirteç olarak SP-D düzeyi, KOAH'ı ve progresyonunu izlemek için kullanılabileceği görülmektedir.

ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a major cause of morbidity and mortality in all countries of the world. In COPD patients, various inflammatory markers such as cytokines, chemokines, and acute phase proteins, which show systemic inflammation in the circulation increase during exacerbations. Surfactant protein D (SP-D) is a common marker of inflammation in recent years. Serum SP-D levels increase as secondary to systemic inflammation in lung pathologies. Following SP-D is thought to be a pulmonary-specific biomarker in the regulation of the treatment schedule, in determining the frequency of exacerbations. In our study, we aimed to determine the relationship between serum SP-D levels and exacerbation severity, clinical course of disease, early mortality after discharge.

In our study, control group consisting of nonsmoker healthy 40 subjects older than 40 year and 42 subjects than 40 year having at least 10 pack-year smoking history, patient group consisting of 50 subjects that hospitalized with COPD exacerbation. Venous blood samples were taken from all patients for complete blood count, C-reactive protein (CRP) and blood SP-D levels. Patients with COPD were followed up for exacerbation frequency, hospital admission and mortality for 3 months.

When the three groups of subjects compared serum SP-D levels were significantly higher in the control group of healthy smokers and there were no significant difference between healthy individuals and COPD exacerbations serum SP-D levels ($p > 0.05$). Serum SP-D levels in the stable period of the patients were lower than exacerbation ($p < 0.001$). There was a statistically significant correlation between the serum levels of SP-D and mMRC and CAT ($p < 0.05$). In our study, there was no significant relationship between blood SP-D levels and FEV1 (L,%) values ($p = 0.69$); There was a significant correlation between the increase in blood SP-D levels in the first month after discharge and the hospital admission in the first month ($p < 0.05$). There was no statistically significant relationship between serum SP-D and 3-month emergency admission and hospitalization ($p = 0.18$). There was no statistically significant correlation between serum SP-D and 3-month mortality ($p > 0.05$)

Our study showed that serum SP-D level was higher than that of stable phase in COPD exacerbations, but did not correlate with emergency admission, hospital admission and mortality in the 3 months post-exacerbation period but it was found to be a useful biomarker in predicting emergency admission and hospitalization at 1 month post-discharge. SP-D as a lung biomarker can be used to monitor COPD and progression.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), dünyada ölüm nedeni olarak dördüncü sırada yer alan ve yüksek morbidite ve mortaliteye sahip, öncelikli bir sağlık sorunudur. KOAH, genellikle zararlı partikül ve gazlara maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveolar anormalliklere bağlı, kalıcı hava akımı kısıtlaması ve solunum semptomlarıyla karakterize, yaygın, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1).

KOAH alevlenmesi solunum semptomlarının ek tedavi gerektirecek akut kötüleşmesi olarak tanımlanır. Alevlenmeler, sağlık durumu, hastaneye yatış ve ayrıca hastalığın seyrini olumsuz etkilemektedir (1). Akut alevlenmeler hastane yatışlarının sık sebebi olup KOAH' a bağlı yüksek mortalite ile ilişkilidir (4).

KOAH, yakın zamana kadar, ilerleyici, hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir akciğer hastalığı olarak tanımlanırken, son zamanlarda hava akımı kısıtlanmasının anormal inflamatuvar yanıt ile ilişkili olduğu, hatta akciğerlere sınırlı olmayıp sistemik etkilerinin de var olduğu gösterilmiştir. KOAH hastalarında hastalığın şiddetiyle korele olarak ve özellikle atak döneminde kanda sistemik inflamasyonu gösteren sitokin, kemokin ve akut faz proteinleri gibi çeşitli inflamasyon belirteçleri artış göstermektedir. KOAH hastalarında gelişen komorbiditelerden bu inflamatuvar markerlar sorumlu tutulmaktadır. Sürfaktan, alveol tip2 hücrelerden sentezlenip salınan alveolar membranın önemli bir bileşenidir. Sürfaktan protein D (SP-D), son zamanlarda bildirilen ve Tip2 hücrelerde kollojenöz glikoproteinden sentezlenen bir proteindir. Alveol lokal savunmasında rol oynar. Ayrıca akciğere spesifik bir marker olarak serumda tespit edilebilmesi en önemli avantajıdır (2).

KOAH'ın atak döneminde sistemik inflamasyon belirteçlerinde oluşan değişiklikler bir çok çalışmada ele alınmış ve stabil dönemle karşılaştırılmıştır. Patofizyolojisi henüz tam olarak netleştirilemeyen bu sistemik inflamasyon sürecinde TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinler sistemik dolaşımda artarak C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A ve sürfaktan protein D gibi pozitif akut faz belirteçlerinin artmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte SP-D akciğere spesifik bir proteindir, Ju ve arkadaşları çalışmalarında KOAH alevlenmenin SP-D nin yüksek ekspresyonları ile ilişkili olduğunu belirtmiş, serum SP-D seviyelerinin alevlenme

başlangıcından 30 gün sonra belirgin olarak düştüğünü saptamışlar. Bu sonuçlarla KOAH lı hastalarda SP-D nin hava yolu inflamasyonu ile ilişkili spesifik bir marker olduğunu belirtmişler(3,4).

Şimdiye kadar yapılmış çalışmalarda atakta serum sitokin çalışılmakla beraber mortalite ile ilişkisini irdeleyen çalışmaya rastalanmamıştır. Biz çalışmamızda KOAH atak hastalarında, akciğere spesifik bir inflamasyon markerı olarak serum SP-D düzeyinin atak ağırlık derecesi, klinik seyir ve taburculuk sonrası erken dönem hastalık mortalitesi ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH

2.1.1. Tanım

KOAH, genellikle zararlı partikül ve gazlara maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveolar anormalliklere bağlı, kalıcı hava akımı kısıtlaması ve solunum semptomlarıyla karakterize, yaygın, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH'ın önemli bir özelliği olan kronik hava akımı kısıtlanması, kişiden kişiye değişen şekilde ve küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ile parenkim harabiyetinin (amfizem) ortak etkileri sonucunda gelişmesidir. Kronik inflamasyon küçük hava yollarında yapısal değişikliklere ve daralmaya neden olur. Akciğerlerde yine inflamatuvar süreçlere bağlı olarak gelişen parenkim harabiyeti de alveollerin küçük hava yollarına tutunma noktalarında kayıplara ve akciğerin elastik geri çekilme özelliğinin azalmasına yol açar. Bu değişiklikler de ekspiryum sırasında hava yollarının açık kalabilmesini engelleyerek kollapsa ve erken kapanmaya neden olur. Bazı hastalarda küçük havayollarında gelişen respiratuar bronşiyolit, bazı hastalarda ise parenkim harabiyeti yani amfizem ön plandadır. Bu aşamada genetik faktörler de öne çıkmaktadır (1).

2.1.2. Epidemiyoloji

KOAH' ın Yüğü

KOAH, tüm dünyada önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Bu durum önemli boyutlarda ve giderek artan ekonomik ve sosyal yüke neden olmaktadır. KOAH prevalansı, morbidite ve mortalitesi ülkeler arasında ve aynı ülke içerisindeki değişik kesimler arasında farklılıklar göstermektedir. KOAH, zararlı gazlara ve partiküllere uzun süreli toplam maruziyeti ile, genetik, hava yolu aşırı cevaplılığı ve çocuklukta yetersiz akciğer gelişimi gibi birçok konakçı faktörün karmaşık etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır.(1) KOAH prevalansı genellikle doğrudan tütün kullanım prevalansı ile ilişkilidir. Fakat, birçok ülkede temel risk faktörleri mesleki maruziyet, dış ortam ve iç ortam hava kirliliğidir. KOAH risk faktörleri ile maruziyetin devam etmesi ve dünya nüfusunun yaşlanmasına bağlı olarak önümüzdeki on yıllarda KOAH prevalansı ve yükünün artacağı öngörülmektedir (5).

Prevalans

Mevcut KOAH verileri, yapılan çalışmalarda kullanılan araştırma yönteminde, tanısal ölçütte ve analitik yaklaşımdaki farklılıklardan dolayı büyük çeşitlilik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, hastalığın sigara içenlerde ve ileri yaşlarda arttığı, gelişmekte olan ekelerde erkeklerde, gelişmiş ekelerde ise her iki cinsiyette eşit veya kadınlarda arttığını göstermektedir. 29 ekede tamamlanan ve 8 ekede devam eden Burden of Lung Disease (BOLD) alışmasında, GOLD Evre II+ KOAH prevalansı toplam %10,1 (standart hata (SH) 4,8) (erkeklerde %11,8, kadınlarda %8,5) bulunmuştur (1).

OECD tarafından yayınlanan “Chronic Respiratory Diseases” raporuna göre her yaş grubundan milyonlarca kişi kronik hava yolları hastalıklarına yakalanmaktadır. Bu hastaların büyük çoğunluğu düşük veya orta gelir grubu ekelerde yaşamaktadır.

Her yıl 3 milyon kişi Kronik Solunum Hastalıkları sebebiyle hayatını kaybetmektedir.

Kronik Dolaşım Hastalıkları, Kanseri gibi birden çok kronik hastalık aynı kişilerde görülebilir. 2030 yılında en çok ölüme sebebiyet veren 7. Hastalık olması beklenmektedir (103).

Ülkemizde de, son yıllarda giderek artan ve SGK ve Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2 milyon civarında KOAH’lı hastanın olduğu ve yılda 800.000 KOAH’lı hasta yatışı gerçekleştiği bilinmektedir.

2014 yılında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) tanısı (ICD-10 kod: J41-J44.9) ile Sağlık Bakanlığı hastanelerinde yatarak tedavi olan toplam 805.418 kişinin %71’inin erkek, %29’unun kadın olduğu bildirilmiştir.(105) Hastalığın en sık görüldüğü yaş grubunun ise 70-79 yaş grubu olduğu görülmektedir. İlerleyen yaşlarda hastalığın şiddetinin artmasından dolayı 60 ve üzeri yaş grubu yatan hastaların oranı % 84 düzeyinde yüksek seyretmektedir. Teşhis İlişkili Gruplar verileri çerçevesinde ana tanısı KOAH olan bireylere, % 21,9 oranında dolaşım sistemleri Hastalıkları, %15,8 oranında diğer solunum sistemleri hastalıkları eşlik ettiği bildirilmiştir.

Morbidite

KOAH veri setlerinde morbidite ile ilgili parametreleri bulmak her zaman kolay değildir ve mortalite verilerine göre daha az güvenilirlerdir. Mevcut veriler,

morbiditenin yaşla arttığını göstermektedir. KOAH morbiditesi sigara içimi, yaşlanma ve KOAH ile ilişkili diğer ek kronik durumlardan (kardiyovasküler hastalıklar, kas-iskelet bozulmaları, diyabet gibi) etkilenebilir ve bu kronik durumlar hastanın sağlık durumunu anlamlı boyutta bozabilirler. Son yıllarda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hastalık yükünü değerlendirmede “Years of healthy life lost due to disability” “(YLD)” ve “Disability Adjusted Life Years” “(DALY)” ölçütleri kullanılmaktadır. Gerek sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar olarak tanımlanan YLD, gerekse erken ölümler ve sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı olarak tanımlanan DALY açısından KOAH önemli bir morbidite nedenidir ve önümüzdeki yıllarda hastalığın yaygınlaşmasına paralel olarak KOAH’a ikincil YLD ve DALY’nin artması beklenmektedir. Küresel Hastalık Yüğü çalışmasına göre 2010 yılında küresel hastalık yüküne (DALY ve YLL) en çok katkıda bulunan hastalıklar sıralamasında KOAH, 9. sırada yer alırken 2013 yılında 5. DALY nedeni haline gelmiştir. (1)

Mortalite

KOAH’ın yeterince bilinmemesi ve teşhis edilmemesi, mortalite verilerinin güvenilirliğini azaltmaktadır. Buna ek olarak, kayıt sistemlerinin doğruluğu, ölümün primer nedeni olmasına karşın ölüm sertifikalarında genellikle katkıda bulunan neden olarak kaydedilmesi veya hiç kaydedilmemesi sonuçları etkilemektedir. Günümüzde KOAH mortalitesinde gözlenen artış esas olarak sigara içme salgınının artması, diğer yaygın ölüm nedenlerinin iskemik kalp hastalıkları özellikle gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusun artması ve hastalığın doğal seyrini etkileyen tedavilerin çok az oluşundan kaynaklanmaktadır (1).

2016 Sağlık İstatistikleri Yıllığına göre Türkiye’de ölüm nedenlerine bakıldığında, ölümlerin %39,8’inin dolaşım sistemi hastalıkları, %19,7’sinin neoplazmalar ve %11,9’unun solunum sistemi hastalıkları sebebiyle gerçekleştiği görülmektedir. En çok ölüme sebebiyet veren 3. hastalık türü olan solunum sistemi hastalıklarının büyük bir kısmını KOAH oluşturmaktadır (104).

Ekonomik yük

KOAH önemli boyutta ekonomik yüke neden olur. Toplam KOAH yükünün en büyük kısmından KOAH alevlenmeleri sorumludur. Hastalık şiddeti arttıkça, sağlık hizmeti maliyetleri de artmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde KOAH’ın işyeri ve ev üretkenliği üzerine etkileri doğrudan maliyetten daha önemlidir. Çünkü, sağlık

sektörünün ağır düzeyde yeti yitimine sahip bireylere uzun süreli destek hizmeti sağlamada yetersiz kalması, bu ülkelerde en az iki kişinin (hastaya ek olarak bir aile bireyinin) işyerini terk etmesine neden olmaktadır (1).

Sosyal yük

Küresel Hastalık Yüğü (GBD) çalışmasında her bir sağlık probleminin neden olduğu yükü değerlendirebilmek amacıyla, birleşik bir ölçüt geliştirilmiştir. Yeti kaybına (sakatlığa)-Uyarlanmış Yaşam Yılları (DALY) olarak adlandırılan bu ölçüm, yeti kaybının şiddetine göre uyarlanmış, her bir özgül sağlık problemi için erken ölümler nedeniyle kaybedilen yıllar (YLL) ve yeti kaybı ile yaşanan yılların (YLD) toplamını göstermektedir. KOAH, 2005 yılında 8. en önemli DALY nedeni iken 2013 yılında 5. DALY nedeni haline gelmiştir (1).

2.1.3. Risk Faktörleri

KOAH çevresel faktörlerle, bu faktörlere farklı ölçülerde duyarlılığa neden olan genetik özelliklerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Sigara ile KOAH gelişimi arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmekle birlikte, benzer sigara kullanımı öyküsü olan iki kişiden sadece birinde KOAH gelişmesi hastaların genetik özellikleri ve yaşam sürelerine bağlıdır. KOAH gelişiminde alfa 1 antitripsin (AAT) eksikliği dışında, kesin olarak belirlenmemiş birçok genetik faktörün rol oynadığı düşünülmekte ve bu konuda araştırmalar devam etmektedir. KOAH'ta risk faktörlerinin belirlenmesi, hastalık prevalansının azaltılmasında, hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasında önemlidir (7).

Genetik faktörler

KOAH çevresel faktörler ve bu faktörlere farklı ölçülerde duyarlılığa neden olan genetik özelliklerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Aynı çevresel faktörlere maruziyeti olan ya da sigara kullanımı olan kişilerin yaklaşık %20'sinde KOAH gelişmesi ve KOAH'ın bazı ailelerde sık görülmesi, genetik faktörlerin bu hastalığın gelişiminde rol oynadığı fikrini desteklemektedir (11).

En iyi bilinen genetik risk faktörü şiddetli kalıtsal alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. (1).Genetik yatkınlık ve çevresel maruziyetler arasında etkileşme sonucunda ortaya çıkan, proteolitik enzimlerin major inhibitörü olan ATT, karaciğer tarafından yapılan bir serum proteindir. Normal akciğerlerde bulunur ve başlıca etkisini nötrofil elastazın akciğer dokusu üzerine yıkıcı etkisini engelleyerek gösterir. Eksikliği

durumunda alveol duvarında harabiyet ve alt loblardan başlayarak ilerleyen panlobüler tipte amfizem gelişir. Normal ATT düzeyi 150–350 mg/dl ve normal alleli toplumun % 90–95’inde bulunan homozigot Pi MM allelidir. Ciddi AAT eksikliğinin %95’inde homozigot PiZZ aleli mevcuttur ve amfizem gelişiminde halen bilinen tek genetik risk faktörüdür. Ara grupları oluşturan PiSZ heterozigotlarda ise orta derecede risk söz konusudur. Sigara içimine maruz kalan AAT eksikliği olan insanlarda, KOAH erken gelişir ve eksikliği olmayanlara göre şiddetli seyreder (12).

ATT eksikliği tanısı ATT düzeyinin ölçülmesi ile konulur ve fenotiplendirme ile doğrulanır. Bu testlerin yapılmasını gerektiren durumlar Tablo 2.1’ de gösterilmiştir (13).

Tablo 2.1. AAT eksikliğinin incelenmesinin gerektiği durumlar(13)

Sigara içmeyen bir kişide KOAH varlığı
Risk faktörü olmaksızın bronşektazi varlığı
KOAH'ın 50 yaşından önce gelişmiş olması
Akciğer tabanlarında belirgin amfizem varlığı
Özellikle 50 yaş altında tedaviye yanıt vermeyen astım
Ailede AAT eksikliği ya da 50 yaşından önce gelişmiş KOAH varlığı
Risk faktörü bulunmaksızın siroz varlığı

Alfa-1 antitripsin dışında; matriks metalloproteinler (MMPs), tümör nekroz faktör-alfa, anti-oksidan enzimler (GST, SOD, HEMOX, mHPEX) üzerinde etkili genler, transforming growth faktör-beta1 (TGF-β1) ve interlökin salınımını düzenleyici genler ile histondeasetilaz (HDAC) aktivitesini baskılayan gen bozuklukları ve özellikle 2, 12 ve 22 numaralı kromozomal anomalilerinin de KOAH gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir (14).

Yaş ve cinsiyet

Yaş, KOAH gelişimi için bir risk faktörü sayılmaktadır. Ancak, sağlıklı bir yaşlanmanın KOAH'a yol açıp açmayacağı, veya yaşın sadece yaşam boyu maruziyetlerin toplamını mı yansıttığı henüz iyi bilinmemektedir. Geçmişte yapılan çalışmalarda KOAH'ın prevalansı ve mortalitesinin erkeklerde daha yüksek olduğu

bildirilmişken, günümüzde özellikle gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda muhtemelen tütün kullanma kalıplarındaki değişime bağlı olarak her iki cinsiyette eşit hale geldiği bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda kadınların tütün dumanına daha duyarlı olduğu ve eşit miktarda sigara ielerine karşın erkeklere göre kadınlarda daha şiddetli hastalık geliştiği bildirilmiştir (1).

Akciğer büyüme ve gelişmesi

Akciğerlerin gelişimi, gebelik ve doğum sırasındaki süreçlerle, genetik faktörlerle ve çocukluk çağında maruz kalınan çevresel faktörlerle ilişkilidir. Gebelikte annenin sigara içmesi, pasif sigara maruziyeti; bebeğin düşük doğum ağırlığı, hava yolu aşırı duyarlılığının olması, geçirdiği solunumsal infeksiyonlar akciğer gelişimini olumsuz yönde etkilemektedir. (8). Ulaşılan maksimum akciğer fonksiyon düzeyinin (spirometri ile ölçülen) düşük bulunması, KOAH gelişimi açısından artmış riske sahip bireyleri belirlemede yardımcı olabilir. Gebelikte ve çocuklukta akciğer büyümesini etkileyen herhangi bir faktör KOAH gelişimi açısından bireysel riski arttırma potansiyeline sahiptir. Nitekim, doğum ağırlığı ve erken çocukluk dönemi solunumsal enfeksiyonlar ile yetişkinlikteki 1. saniyedeki zorlu ekspiryum volümü (FEV1) arasında pozitif bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir. Çocukluk dezavantaj faktörleri olarak adlandırılan yaşamın erken dönemindeki faktörler yetişkinlik dönemindeki akciğer fonksiyonunu öngörmede ağır sigara içimi kadar önemli görünmektedir. Üç farklı uzunlamasına kohortu değerlendiren yeni bir çalışmada, hastaların %50'sinde KOAH'ın FEV1'in zaman içinde hızlı azalmasına bağlı olarak geliştiği, ama diğer %50'sinde anormal akciğer büyüme ve gelişmesine bağlı olarak geliştiği bulunmuştur (1).

Partiküllere maruziyet

Tüm dünyada sigara içimi en sık karşılaşılan risk faktörüdür. KOAH tanısı konulan hastaların yaklaşık %80'inden sigara sorumludur (9). Pasif sigara içimi de akciğerin toplam inhale partikül ve gaz yükünü arttırarak solunumsal semptomlara ve KOAH gelişimine katkıda bulunur. Gebelik döneminde annenin sigara içimi intrauterin akciğer büyüme ve gelişmesini etkileyerek ve olasılıkla immün sistemi etkileyerek fetüs için riske neden olabilir (1).

Organik ve inorganik tozlar, kimyasal ajanlar ve buharları içeren mesleki maruziyetler, KOAH için önemi yeterince kavranmamış risk faktörleridir. ATS, mesleki maruziyetlerin KOAH ile ilişkili solunumsal semptomlar veya fonksiyonel bozulmadan

%10-20 oranında sorumlu olduğunu bildirmiştir (1). Açık ateşte veya iyi çalışmayan sobalarda yakılan odun, tezek, bitki kökleri ve kömür yüksek düzeyde iç ortam hava kirliliğine yol açabilir. Giderek artan kanıtlar iyi havalanmayan evlerde ısınma veya yemek pişirme amacıyla kullanılan biyomas yakıtların yol açtığı iç ortam hava kirliliğinin KOAH gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Tüm dünyada yaklaşık 3 milyar insan evlerinde ısınma ve yemek pişirme amacıyla biyomas yakıt ve kömür kullanmakta ve bu durum risk altında popülasyonun ne kadar büyük olduğunu göstermektedir (1).

Yüksek düzeydeki dış ortam hava kirliliği kalp ve akciğer hastalığı bulunan kişilerde zararlıdır. Dış ortam hava kirliliğinin KOAH gelişiminde bir risk faktörü olarak rolü çok açık değildir, fakat risk faktörü olarak rolü sigara dumanı ile karşılaştırıldığında göreceli olarak daha küçüktür. Ancak, mevcut kanıtlar hava kirliliğinin akciğer büyüme ve gelişmesinde önemli etkisi olduğunu göstermektedir (1).

Sosyoekonomik durum

Düşük sosyoekonomik durum KOAH gelişiminde risk artışı ile ilişkilidir. Ancak, bu durumun yoksulluğun hangi bölümü ile ilişkili olduğu henüz çok iyi bilinmemektedir. Mevcut güçlü kanıtlar, KOAH gelişimi ile ters bir ilişkisi bulunduğunu göstermektedir. Ancak bu durumun iç ve dış ortam hava kirliliği, kalabalık yaşam, yetersiz beslenme, enfeksiyonlar veya düşük sosyoekonomik durumla ilişkili diğer faktörlerle ilişkisi olup olmadığı bilinmemektedir (1). Tüm bu faktörlerin, çalışmalarda ortadan kaldırılması çok güçtür, diğer risk faktörleri düzeltildikten sonra değerlendirildiğinde düşük sosyoekonomik durum KOAH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (10).

Astım ve hava yolu hiperreaktivitesi

Yapılan uzunlamasına çalışmalarda, yetişkin astımlılarda zaman içinde KOAH gelişme riskinin, astımı bulunmayanlara göre 12 kat fazla olduğu, astımlı hastalarda %20 oranında geri dönüşsüz hava akımı obstrüksiyonu geliştiği ve genel popülasyonda kişinin beyanına dayalı astımın aşırı FEV1 kaybı ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Astımlı çocuklarda akciğer büyümesindeki azalma kalıbını inceleyen bir çalışmada bu çocukların erken yetişkinlik döneminde %11 oranında KOAH ile uyumlu akciğer fonksiyon bozulması geliştiği bildirilmiştir (1). Hava yolu aşırı duyarlılığı sigaradan

sonra KOAH risk faktörleri arasında ikinci sırada yer alır. Genel nüfusta sigara için atfedilen risk %39 iken hava yolu aşırı duyarlılığını için %15 olarak bildirilmiştir (15).

Kronik bronşit

Yapılan çalışmalar mukus hipersekresyonu ve artmış FEV1 azalması arasında ilişki bulunduğunu, sigara içen genç yetişkinlerde kronik bronşit varlığının KOAH gelişme riskini arttırdığını bildirmişlerdir (1).

Enfeksiyonlar

Şiddetli çocukluk solunumsal enfeksiyon öyküsü, yetişkin dönemde azalmış akciğer fonksiyonu ve artmış solunumsal semptomla ilişkilidir. HIV enfeksiyonu ve tüberkülozun da KOAH gelişimi açısından risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (1). Özellikle viral enfeksiyonlar (respiratuar sinsityal virus) inflamasyona zemin oluşturarak yaşamın sonraki dönemlerinde solunum semptomlarında artış ve akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olabilmektedir. Adenovirüs gibi latent viral enfeksiyonların da KOAH'a predispozisyon oluşturabileceğine dair bazı bulgular vardır. KOAH'lı hastalarda, normal bireylere göre viral DNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. İleri yaşlarda ataklara neden olan solunum enfeksiyonları da fonksiyonel bozulmayı hızlandırabilir. Bakteriyel etkenlerle oluşan solunum yolu enfeksiyonları nötrofillerin birikimine, dolayısı ile proteaz ve oksidan etkinin artmasına yol açabilmektedir. Sigara içen kişilerde bu etkilenmeler daha belirgin olmaktadır (16).

2.1.4. KOAH Patolojisi, Patogenezi ve Patofizyolojisi

KOAH; sigara dumanı, toksik gaz ve partiküllere maruziyet sonucu akciğerde inflamasyon, doku hasarı, tamir ve savunma mekanizmalarında hasarlanma ile oluşan, hava yolları ve akciğer parankiminin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Parankim doku hasarı ve normal tamir ve savunma mekanizmalarında hasar olması hava hapsi ve ilerleyici havaakımı kısıtlılığına yol açar (1).

2.1.4.1. Patoloji

KOAH olgularında patolojik değişiklikler lokalizasyona göre büyük (santral) hava yolları, küçük (periferik) hava yolları akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda gözlenir (Tablo2.2). İlerlemiş KOAH olgularında hava yolları ve akciğer parankimi

harabiyetine ikincil olarak pulmoner vasküler sistemde, sağ kalp ve solunum kaslarında da patolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır (17).

Tablo 2.2. KOAH'daki hücresel ve yapısal değişiklikler (18)

KOAH'daki hücresel ve yapısal değişiklikler	Hücresel infiltrasyon	Yapısal değişiklikler
Büyük hava yolları (Trakea ve çapı > 2 mm olan bronşlar)	Makrofaj CD8+ T lenfosit Nötrofil (ağır olgularda) Eozinofil (bazı hastalarda ve alevlenmelerde)	Goblet hücre hiperplazisi Submukozal bezlerde hipertrofi Epitelde skuamöz metaplazi
Küçük hava yolları (Çapı < 2 mm olan bronşiyoller)	Makrofaj CD8+T lenfosit (hava akımı obstrüksiyon düzeyi ile ilişkili) B lenfosit (lenfoid folliküller) Fibroblast Nötrofil (az miktarda/ağır olgularda) Eozinofil (az miktarda/hafif alevlenmelerde)	Hava yolu duvarında kalınlaşma Peribronşiyal fibrozis Hava yolu lümeninde daralma Alveoler uçlarda kayıp
Akciğer parankimi (solunumsal bronşiyoller ve alveol)	Makrofaj CD8+ T lenfosit	Alveol duvar harabiyeti Epitel apoptozisi Sentirasiner amfizem Panasiner amfizem
Pulmoner damarlar	Makrofaj CD8+ T lenfosit	Endotelial disfonksiyon İntimal kalınlaşma Medyal hipertrofi (daha az sıklıkla) Adventisyal inflamasyon

Büyük Hava Yolları

KOAH vakalarının büyük hava yollarında; submukozal müköz bezlerde genişleme (hipertrofi), düz kas hiperplazisi, duvarda kalınlaşma, kartilaj atrofisi, inflamasyon ve epitel tabakasına ait değişiklikler meydana gelir (17). Sigara içenlerde yapılan bronş biyopsi çalışmalarında mononükleer hücre infiltrasyonu predominanttır

ve az sayıda nötrofil birikimi vardır. Fakat bu hastaların lavaj örneklerinde nötrofil sayısı belirgin olarak yüksektir. Aynı şekilde KOAH olgularının balgamlarında nötrofil sayısı önemli oranda artmaktadır. Bu farklılığın nedeni kesin olarak ortaya çıkarılamamıştır. Biyopsi örneklerinde, nötrofillerin daha çok bronş epitel tabakası ve submukozal mukus bezleri olmak üzere özgül bölgelerde yoğunlaştığı gözlenir (19).

Küçük Hava Yolları

Küçük hava yolları çapı 2 mm ve daha küçük olan membranöz bronşları ve bronşiyollerini kapsar. KOAH'ta hava yolu direnci artışının en önemli nedeni, bu hava yollarında oluşan yapısal değişikliklerdir (20). Bu değişiklikler tanımlamak için “küçük (periferik) hava yolu hastalığı” veya “kronik obstruktif bronşiolit” terimleri kullanılır.

KOAH olgularında periferik hava yollarında histopatolojik olarak tespit edilen başlıca bulgular; mukus plaklarıyla lümenin tıkanması, goblet hücre metaplazisi, hava yolu duvarı inflamasyonu, fibrozis, düz kas hipertrofisi, bronşiyol-alveol tutamalarının kaybı, bronşiyollerde daralma ve bükülmedir (21). Küçük hava yollarında inflamasyona bağlı ortaya çıkan yapısal değişiklikler hava yolları duvarının kalınlaşmasına neden olur (22).

Küçük hava yollarında oluşan peribronşiyal inflamasyon bronşiyol - alveol bağlantılarını hasarlandırır. Bunun sonucunda membranöz hava yollarını açık tutmaya yarayan destek dokusunun kaybı ile erken ekspiratuar kollaps gelişir. Bu patolojik bulgu aynı zamanda amfizemin şiddetinin göstergesidir (23).

Akciğer parankiması

KOAH'ta inflamatuvar olayların akciğer parankimasında neden olduğu patolojik değişiklikler alveol duvar destrüksiyonu ve amfizemdir.

Amfizemin üç morfolojik tipi vardır;

Bunlar; sentrasiner (proksimal, sentrilobuler ya da merkezi lobul amfizemi), panasiner (panlobuler ya da tüm lobul amfizemi), paraseptal (distal amfizem)'dir.

Sentrasiner amfizem; asinusun merkezi bölgesi ve respiratuar bronşiyollerde sınırlı fokal bir destrüksiyon alanıdır. Özellikle uzun süreli sigara içicilerde ve pnömokonyozda izlenen amfizem tipidir, üst loblarda ve alt lobun üst bölgelerinde gelişir.

Panasiner amfizemde asinusteki tüm alveollerde harabiyet vardır ve daha çok akciğerlerin alt loblarını tutar. Bu amfizem formu erken yaşta sigaraya bağlı amfizem gelişen hastalarda ve AAT eksikliğinde görülür.

Distal asiner amfizem; terminal respiratuar ünitenin proksimal kısımları sağlam kalırken periferik bölgelerde alveollerin duvarlarının hasarlanması sonucu plevra altlarında görülür ve pnömotoraksa neden olabilir

Akciğerde 10 mm'yi aşan boyutlarda boşluklardan oluşan amfizem varsa bülloz amfizem adı verilir. Büllöz amfizem tipik olarak üst loblarda görülür, bazen hemitoraksın 1/3'ünü geçer ve büllektomi gerekir. Genellikle subplevral yerleşimlidir (23,24).

Akciğer damarları

Akciğer damarlarındaki değişiklikler hastalığın erken döneminde başlar. Başlangıçta bu değişiklikler damar duvarında kalınlaşma ve endotel disfonksiyonu ile karakterize iken, daha sonra bunları damar düz kas kitlesinde artma ve damar duvarının makrofaj ve CD8+ T hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu izler. Hastalık ilerledikçe kollagen birikimi ve kapiller yatağın harabiyeti gelişir. Sonuçta bu yapısal değişiklikler, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp fonksiyon bozukluğuna (kor pulmonale) neden olur (25).

2.1.4.2. Patogenez

KOAH'ın akciğer ve akciğer dışı etkilerinde sistemik inflamasyon yükünün önemli rol oynadığı bilinmektedir. Sigara KOAH gelişiminde bilinen en önemli risk faktörüdür, sigara kullanmayı bırakan KOAH hastalarında sistemik inflamasyonun devam etmesi, inflamasyonda otoantijenler ve mikroorganizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir (26).

İnflamatuvar yanıtta makrofajlar, nötrofiller, eozinofiller, CD8 T lenfositler, epitel hücreleri, eozinofiller, epitelyal hücreler inflamatuvar mediyatörler rol oynamaktadır.(11)Oksidatif stres, proteaz-antiproteaz dengesizliği, peribronşiyal ve interstisyel fibrozis patogenezde rol almaktadır(1).

2.1.4.2.1. Patogenezde rol alan inflamatuvar hücreler

Makrofajlar:

Makrofaj sayısı; KOAH'ta bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında ve balgamda, hava yollarında ve akciğer parankiminde normale göre 5-10 kat artmaktadır. Salgıladıkları Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin 8 (IL-8) ve lökotrien B4 (LTB4) gibi kemoatraktan mediyatörler ile nötrofilik inflamasyonu artırmaktadır. KOAH'lı hastaların hava yollarında submukoza tabakasında CD68 makrofajların arttığı ve hastalığın şiddeti ile bu artışın doğru orantılı olduğu saptanmıştır (7, 17, 24).

Nötrofiller:

KOAH' ta nötrofil sayısı hava yolu lümeninde ve balgamda artmıştır (7). Balgam ya da BAL örneğinde (hem stabil hem atak sırasında) saptanan aktif nötrofil (balgam çalışmalarında nötrofil aktivasyonunu işaret eden miyeloperoksidaz ve human nötrofil lipokalin düzeyinde de artış gösterilmiştir) sayısı arasında bir korelasyon bulunmaktadır (29). Nötrofiller de KOAH patogenezinde rol alan oksijen radikalleri, proteazlar vesitokinlerin salınımında rol alırlar, aynı zamanda goblet hücreleri, submukozal bezler ve akciğer parankimindeki inflamatuvar etkiden sorumludurlar. Nötrofillerden serin proteazlar olan nötrofil elastaz, katepsin-G ve proteinaz-3 ile matriks metalloproteinazları (MMP-8, MMP-9) salınır. Bu proteazlar ve oksijen radikalleri akciğer parankiminde hasara neden olurlar. Serin proteazlar; güçlü biçimde mukus stimülasyonu yaparlar (24, 27).

T Lenfositler:

KOAH'ta akciğer parankimi, santral ve periferik hava yollarında ve hava yolu düz kasında T hücrelerinde de artış vardır. T lenfositlerin çoğunluğu CD8 sitotoksik T lenfositlerdir. CD4/CD8 oranı tersine dönmüştür. T lenfositler; perforin, granzim B ve TNF- α salgılayarak sitoliz ve alveoler epitelyal hücrelerin apoptozisine neden olur (24). T hücre sayısı ile alveoler hasar ve hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (24,29).

Eozinofiller:

Eozinofiller bazı hastaların balgamında ve hava yolu duvarında artar. Stabil KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde eozinofil sayısında artış görülmezken

eozinofilik katyonik protein ve eozinofilik peroksidaz düzeylerinde artış saptanmıştır. Özellikle ataklar sırasında eozinofil artışı belirgindir (7, 24).

Epitelyal hücreler:

Hava yolu ve alveol epitelyum hücreleri de önemli bir inflamatuvar mediatör ve proteaz kaynağıdır. Epitelyum hücreleri sigara dumanı ile aktive olarak TNF- α , interlökin 1 β , granülosit makrofaj koloni stimule edici faktör (GM-CSF) ve IL-8 gibi mediatörlerin salınımına neden olur. Bu mediatörler inflamatuvar hücre farklılaşmasında, kemotaksisinde ve aktivasyonunda görev almaktadır. Periferik hava yollarındaki epitelyum hücreleri transforme edici büyüme faktör beta (TGF- β) aracılığıyla lokalize fibrozise yol açarlar. Hava yolu epitelyum hücreleri hava yolları savunmasında da önemli role sahiptir. Goblet hücrelerinden salınan mukus bakterileri ve partikülleri tutar. Epitelden salınan defensinler ve diğer katyonik peptidler antimikrobial etkilere sahiptir, aynı zamanda doku tamir sürecinde de rol alırlar. KOAH'ta epitel özellikleri değişikliğe uğramıştır. Normal yalancı çok katlı solunum epitelinin yerinde, goblet hücre metaplazisi görülür ve silyalar dökülür. Daha ciddi olgularda ise bazal hücre hiperplazisi, yalancı çok katlı epitel görünümünün kaybı ile yassı hücre metaplazisi ortaya çıkmaktadır (24,27).

Dendritik hücreler:

Sigara içmeyen sağlıklı bireylerde gözlenmeyen bir bulgu olan ileri KOAH'lı olgularda B hücreleri ve bronşlarla ilişkili olarak lenfoid doku varlığı kronik enfeksiyona adaptif bir immünolojik cevabı düşündürmektedir (4). Amfizemli hastaların parankim dokusunda ve bronş duvarlarında T lenfositlere komşu olarak B hücreleri ve dendritik hücrelere rastlanmıştır (24,30). Dendritik hücrelerin sigara dumanı ve tütün glikoproteini ile aktive olarak nötrofil, makrofaj, natural killer hücreleri, CD4 ve CD8 T lenfositler ve B lenfositlerin inflamasyon alanına göçüne neden olduğu düşünülmektedir (24,27).

2.1.4.2.2. Patogeneizde rol alan inflamatuvar mediatörler:

KOAH'ta aktive olmuş farklı inflamatuvar hücrelerden proteinazlar, oksidanlar ve toksik peptidler gibi çeşitli mediatorler sekrete olmaktadır. Bu mediatörler arasında LTB₄, IL-8 ve TNF- α özellikle önemlidir. Balgamda nötrofil sayısı ve IL-8 ile dolaşımdaki TNF- α ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri hastalık şiddetiyle kuvvetli

korelasyon göstermektedir. IL-6, IL-8, TNF- α ve CRP'nin kanda artmış olması akciğerlerdeki inflamasyonun yanı sıra sistemik inflamasyonun varlığının da göstergesidir (24).

a) Lökotrien B₄: Nötrofillerin akciğere toplanmasından sorumlu temel kemoatraktandır. Hastaların BAL ve balgam örneklerinde LTB₄ düzeyinde artış vardır ve büyük oranda alveolar makrofaj kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Ortama çağrılan nötrofillerden salınan nötrofil elastaz, AAT eksikliğinde yetersiz bir şekilde inhibe olmaktadır. Elastaz, makrofajları daha fazla LTB₄ sekrete etmesi için uyarmakta ve sonuçta akciğerlere daha fazla nötrofil göçü meydana gelmektedir ve nötrofil aracılı hasarlanma artmaktadır (13).

b) İnterlökin 8: Selektif bir nötrofil kemoatraktan sitokindir. Aynı zamanda nötrofillerin aktivasyonunda da görev almaktadır. Makrofajlardan, nötrofillerden ve hava yolu epitelinde sekrete edilmektedir. Sigara içenlerde ve KOAH'lı hastaların balgam ve BAL örneklerinde IL-8 seviyesi yükselmiş ve akciğerlerde nötrofil sayısı artmıştır. IL-8, aynı zamanda nötrofil ve eozinofil aktivasyonunda temel rolü almakta ve hava yolundaki inflamasyonun ciddiyetinin belirlenmesinde kullanılabilir. Özellikle ataklar sırasında balgamda IL-8 düzeylerindeki artışın (atakta nötrofil göçünün temel kaynağının IL-8 olduğunu desteklemektedir) belirgin olduğu gösterilmiştir (13).

c) Tümör nekroz faktör- α : TNF- α , transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B'yi aktive ederek, epitelyal hücrelerde ve makrofajlarda IL-8 genini aktive etmektedir. KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde TNF- α yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Özellikle kilo kaybı olan KOAH'lı hastalarda hem serum hem periferik monositlerde üretiminin arttığı gösterilmiştir. Ciddi KOAH'ta gelişen kaşekside TNF- α önemli bir mediatördür (13,27).

2.1.4.2.3. Oksidatif stres

KOAH' da oksidan- antioksidan dengesi oksidanlar lehine bozulmuştur. Bu durum hem oksidan yükteki artış, hem de antioksidanlardaki azalmadan kaynaklanabilir (31).

Oksidan maddeler; protein, lipid ve nükleik asit gibi çeşitli biyolojik moleküller ile reaksiyona girerek, ekstrasellüler matriks hasarı, hücre disfonksiyonu ve ölümüne

yol açarlar. Aynı zamanda AAT, SLPI gibi antiproteinazları da inaktive ederler. Hidrojen peroksit (H₂O₂) ve nitrik oksit, sigara dumanı ve inflamatuvar hücrelerden serbestleşen başlıca oksidanlar olup bunların dışında superoksit anyonu (O₂⁻), hidroksil radikali (-OH), nitrojen dioksit (NO₂) gibi oksidanlar da vardır (24,27). Oksidan ürünlere karşı akciğerleri koruyan antioksidan sistemde; başlıca süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon reduktaz gibi enzimlerle, A, C, E vitaminleri ve sistein gibi kofaktörler vardır. Oksidatif stresin biyomarkerlerinin (örneğin, hidrojen peroksit, 8-izoprostan) balgamda, sistemik dolaşımda yüksek olduğu gösterilmiştir. Oksidanlar sigara dumanı ve diğer inhaler partiküllerin etkisiyle makrofaj ve nötrofillerden salınırlar (1).

Sonuç olarak; oksidanlar, proteinazlar, inflamatuvar hücre ve mediatörlerle, tetikleyici risk faktörlerinin etkileşimi ve bu etkilere karşı koruyucu tamir mekanizmalarının, antiproteinaz ve antioksidan sistemlerin yine pek çok risk faktörü nedeni ile yeterli olamaması KOAH gelişimine yol açar (13,24).

2.1.4.2.4. Protez- antiproteaz dengesizliği

KOAH patogeneğinde proteazlarla antiproteinazlar arasında dengesizlik söz konusudur. Sigaranın yapısındaki gaz ve partikül fazına ait çok sayıda irritan maddenin inhalasyonu ile epitel ve endotel hücreleri uyarılmaktadır. Bronş, bronşiyol ve alveolde biriken bu hücrelerden çeşitli mediatör ve proteinazlar serbestleşmektedir. Proteinazların etkileri antiproteinazlarla nötralize edilmektedir. KOAH gelişen sigara içicilerinde antiproteaz üretimi proteazların etkisini nötralize etmekte yetersiz kalmaktadır. Bunun nedeni olarak, proteinlerin fonksiyonunu ve üretimini bozan genetik polimorfizmler gösterilmektedir (32).

Proteinazlar elastik dokuları yıkar, salgı hücrelerini ve bezlerini uyararak, mukoid tipte salgı oluşmasına yol açar. İmmunglobulin (Ig) A ve IgG'yi yıkarak solunum yollarının hümmoral korunmasını bozar. Subepitelyal tabakadaki elastik ve kollajen liflerin hasarlanmasına yol açar. Epitel yüzeyin tekrar sağlıklı hale gelmesini sağlayan fibronektinin yıkılmasına neden olur ve C3 yıkımına neden olarak opsonizasyonu güçleştirir. Başlıca proteinazlar nötrofillerden salgılanan elastaz (NE), katepsin-G, nötrofil proteinaz-3, makrofajlardan salgılanan katepsin-B, katepsin-L, katepsin-S dir. Her iki hücreden de açığa çıkan MMP'lar elastin ve kollajen başta olmak üzere alveol duvarının bütün ana komponentlerini yıkabilme özelliklerine

sahiptir. α -1 antitripsin, α -2 makroglobülin, SLPI, MMP'nın doku inhibitörleri (TIMP) gibi endojen antiproteinazlar ise artmış proteinaz aktivitesini inhibe ederler (33).

KOAH'da doku hasarına yol açan pek çok proteaz birbirleri ile etkileşim halindedir. Herhangi bir proteaz, proteaz inhibitörünü etkileyerek proteaz/antiproteaz dengesini değiştirebilmektedir. Katepsin ve MMP'lar serin proteaz inhibitörlerinin aktivasyonunu bozarak NE etkinliğini dolaylı yoldan arttırabilmektedir. Benzer şekilde, serin proteazlar da MMP inhibitörlerinin etkinliğini azaltabilir. MMP'lar genellikle aktive olmamış öncüller şeklinde salınmaktadır.

Serin proteazlar tarafından MMP'ların proteolitik aktivasyonu gerçekleşir ve doku hasarı meydana gelebilir. Serin proteazların majör inhibitörü, akciğer parankiminde α 1- AT ve hava yollarında sekretuar lökoproteinaz inhibitörüdür. MMP'ların etkilerini ise MMP doku inhibitörleri nötralize eder.

Proteazlar doku hasarının yanında farklı mekanizmalarla da KOAH patogenezinde katkıda bulunurlar. MMP'lar kemotaktik peptidler oluşturarak makrofajların hava yolu ve parankimde birikmesine yol açarlar, sitokin aktivasyonu ile inflamatuvar yanıtta rol alırlar, TNF- α 'yı aktive ederek fibrozis oluşumuna katkıda bulunabilirler. NE doğrudan fibroblast kontraksiyonunu uyarak, EGF reseptörünü aktive eder ve goblet hücre metaplazisine yol açar (34).

2.1.4.2.5. Peribronşiyal ve interstisyel fibrozis

Peribronşiyal fibrozis ve interstisyel opasiteler KOAH lı hastalarda ve asemptomatik sigara içenlerde bildirilmiştir(35). Artmış büyüme faktörü üretimi Sigara içenlerde ve sigara içimine bağlı havayolu inflamasyonu gelişen KOAH lılarda olabilir . İnflamasyon fibrozis gelişimine neden olabilir veya tekrarlayan havayolu duvarının hasarının kendisi fazla kas ve fibröz doku üretimine neden olabilir(36).

2.1.4.2.6. Sistemik inflamasyon

KOAH çeşitli inflamasyon hücrelerinin, inflamasyon araçlarının rol oynadığı kompleks kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hem lokal hem de sistemik inflamasyon gelişmektedir. KOAH hastalarında, özellikle ileri evrelerde ve alevlenmeler sırasında, dolaşımda sitokin, kemokin ve akut faz proteinlerinde artış olması veya dolaşımdaki hücre anormallikleri sistemik inflamasyonun göstergesidir. Patofizyolojisi henüz tam

olarak netleştirilemeyen bu sistemik inflamasyon sürecinde TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinler sistemik dolaşımda artarak C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A ve sürfaktan protein D gibi pozitif akut faz belirteçlerinin artmasına neden olmaktadır(3,4) . Ataklar sırasında bu artış daha da belirginleşir. Sistemik inflamasyon iskelet kas atrofisi ve kaşeksiye neden olmaktadır. Kardiovasküler hastalıklar, metabolik sendrom (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi), osteoporoz gibi durumlarda da KOAH'da olduğu gibi TNF- α , IL-6, fibrinojen ve CRP artışının saptanması, bütün bu hastalıkların benzer bir sistemik inflamasyonun sonucu olduğunu düşündürmektedir(37).

Sürfaktan protein D

Sürfaktan, hava yolu epitelinde bulunan, tip II pnömositlerde sentezlenen, alveollerde yüzey gerilimini azaltarak ekspiryum sonunda hava keseciklerinin kollapsını önleyen, alveollerin stabilitesini sağlayan bir proteindir (38).Yapısı % 90 oranında lipidlerden 10% proteinlerden oluşur. Temel olarak dört ana sürfaktan vardır; Sürfaktan protein (SP) A, SP-B, SP-C ve SP-D olarak adlandırılır(39).

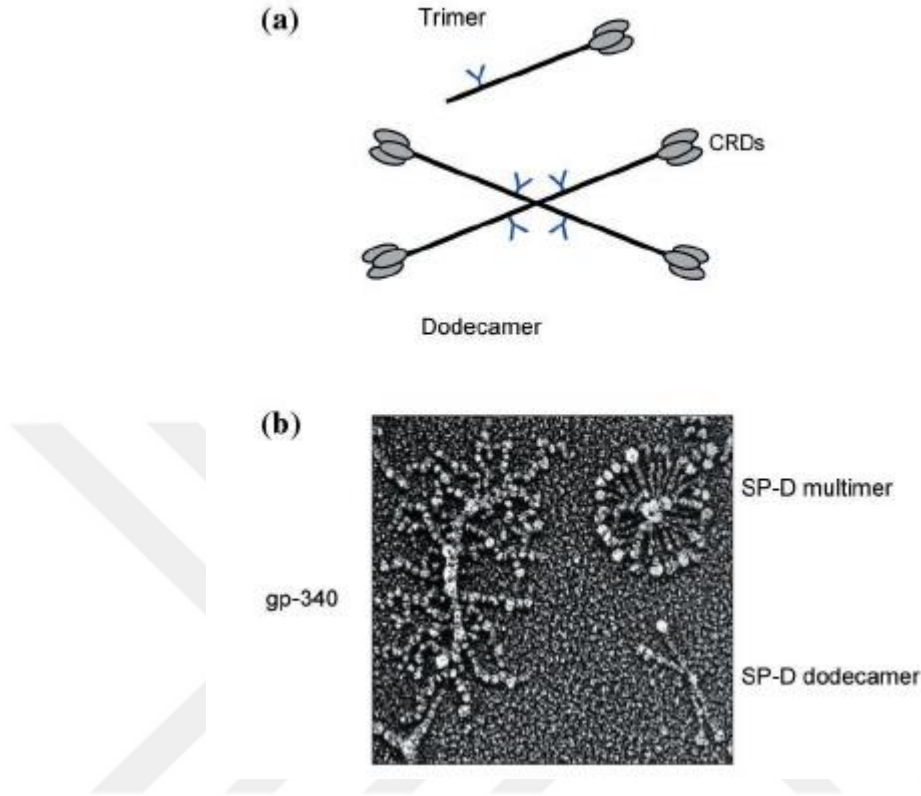
SP-A primer olarak akciğerin gaz değişim ünitelerinde ve küçük hava yollarında bulunur. Doğal bağışıklıkta önemli görevleri vardır. Gram- pozitif ve gram- negatif bakterilere bağlanarak, fagositik hücreler tarafından ortadan kaldırılmasına yardımcı olur ve kendi direk etkisiyle immün hücreleri uyarır. Bu nedenle konak savunmasında önemli rolü olduğu düşünülmektedir(40) .

SP-B sürfaktan sentezinde, metabolizma ve işlevlerinde rol alır. Adsorpsiyon ve yüzey genişlemesinde önemli olduğu gösterilmiştir. Eksikliğinde yenidoğanın solunum sıkıntısı gelişir(40,41).

SP-C, hidrofobik bir protein olup, solunum döngüsünde fosfolipidlerin organizasyonunda rol alır. Mutasyonunda veya total yokluğunda interstisyel akciğer hastalığı ile gelişir(40).

SP-D, kollajen bağımlı C-tip lektin veya kollektin ailesinin üyesi olan büyük hidrofilik bir proteindir. SP-D, N-terminal ucundan bağlanmış üç adet 43kDa ağırlığında birimlerden oluşan homotrimerik bir proteindir. 4 adet trimerik alt grubu vardır. Her alt grup 4 farklı bölgeden oluşur. Kısa N-terminal bölge, göreceli olarak uzun kollajenöz bölge, kısa peptid bağımlı amfipatik bölge ve C-terminal, C-tipi lektin

karbonhidrat tanımlama bölgesinden (CRD) oluşur. 3'lü, 12'li ve daha fazla sayıda multimerler şeklinde de sentezlenebilir(42).



Şekil 2.1. SP-D'nin moleküler yapısı (a) SP-D'nin trimeric ve dodecamer yapısının Çematik yapısı (b) SP-D dodecamer, multimer yapısı ve gp-340 SP-D bağlayıcı protein(42)

SP-D tip 2 pnömositlerin endoplazmik retikülumunda, Clara hücrelerinin sekretuar granüllerinde bulunur(43). Esas olarak tip II pnömositlerden salgılanmaktadır. Bunun dışında az miktarda gastrointestinal sistemde glandüler ve endotelial hücrelerden, genitoüriner sistemden ve diğer sistemlerden de salgılanır(44).

SP-D önemli bir konakçı savunma molekülüdür ve çeşitli organizmaları bağlar (45). Monosakarit bağlanması açısından SP-D, maltoz, glikoz ve manozu tercih eder. SP-D'nin organizmalara bağlanması fizyolojik glukoz konsantrasyonları ile değişebilir ve glikoz varlığında bozulmuş bağlanma diyabetlilerde önemli olabilir (46). SP-D influenza A'yı bağlar, hemagglütinasyonunu engeller ve enfeksiyonu engeller(47). Akciğerlerde SP-D'nin az salınması enfeksiyon riskini artırmaktadır. Kronik inflamasyonla seyreden idiyopatik pulmoner fibrozis, astım, ARDS gibi durumlarda da serum düzeyinde artış saptanmaktadır(48).

Sürfaktan proteini (SP) –D nin KOAH patogenezi önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. KOAH'ın, oksidan üretimi, inflamatuvar alveolar makrofajların inflamatuvar yanıtlarında rol almaktadır(49). Sağlık durumunda kötüleşme ve nefes darlığında artış olan KOAH'lı hastalarda serum SP-D düzeyinde artış saptanmıştır. SP-D, akciğer hastalığı olanlarda sağlık durumunun kötüye gidişini ve akciğer fonksiyonlarındaki azalmayı göstermede kullanılabilir bir biyobelirteçtir (50).

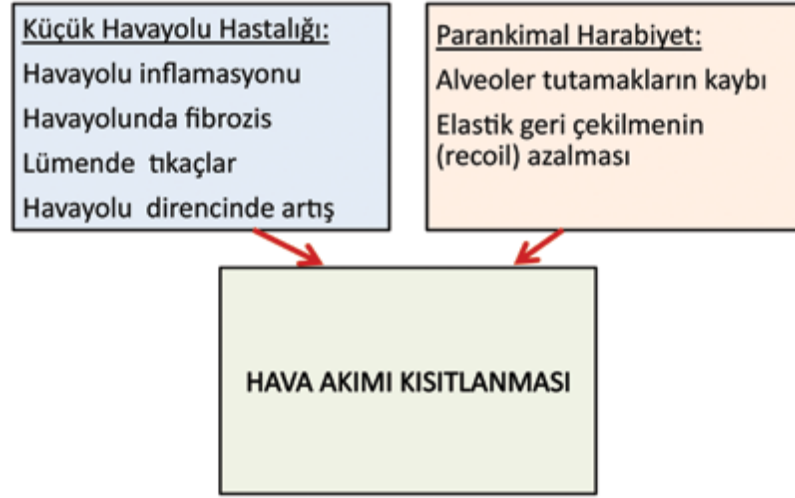
Yaş, cinsiyet ve sigara paket-yıl ile serum SP-D düzeyleri arasında ilişki mevcuttur. Erkeklerde serum SP-D düzeyleri yüksek saptanmıştır. Yaşla beraber serum SP-D düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. (62). Sigara paket-yıl ile serum SP-D düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Serum ve akciğerlerden elde edilen, akciğere spesifik bir biyobelirteç olan SP-D, ilerleyen zamanlarda KOAH progresyonunu göstermede ve tedavinin düzenlenmesinde yol gösterici olabilir(49).

2.1.4.3. Patofizyolojisi

Hava Akım Kısıtlanması ve Pulmoner Hiperinflasyon:

KOAH'ta saptanan temel fizyopatolojik değişiklik, ekspiratuvar hava akımı obstruksiyonudur. Proteolitik akciğer parankim hasarı ve küçük hava yolu hastalığına sekonder olarak hava yolları obstrüksiyonu gelişir. Küçük hava yollarındaki inflamasyon ve peribronşiyal fibrozis, bu hava yollarının daralmasına yol açmaktadır. Küçük hava yolu hastalığı ve amfizem, hem hava yolu direncinde artmaya, hem de maksimum ekspiratuvar hava akım hızında azalmaya neden olur. KOAH'ın temel özelliği olan kronik hava yolu obstruksiyonu, ekspiratuvar akım hızında azalmaya, ventilasyon dağılımı ve gaz değişiminde bozulmaya ve akciğerlerde aşırı havalanmaya neden olur. Nitekim, KOAH'ın tüm aşamalarında gaz değişimini bozan ve arteriyel hipoksemi gelişimine yol açan temel mekanizma ventilasyon/perfüzyon dengesizliğidir(24,51).

KOAH'ta Hava Akımı Kısıtlanmasının Mekanizmaları



Şekil 2.2. KOAH'ta hava akımı kısıtlanması (7)

KOAH'ta akciğerler ve hava yollarındaki inflamasyonun yanı sıra, mekanizması kesin olmamakla birlikte düşük şiddetli sistemik bir inflamasyon geliştiği de kanıtlanmıştır. Akciğer parankimindeki inflamasyon $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$ ve $IL-6$ gibi sitokinlerin sistemik dolaşıma girmesine yol açarak CRP, fibrinojen, serum amiloid A ve sürfaktan protein D gibi akut faz reaktanlarının özellikle de alevlenmeler esnasında artmasına neden olmaktadır. CRP düzeyleriyle, hava akımı kısıtlanması ve hastalık şiddeti (FEV_1 , FVC, IC/TLC, GOLD evreleri, BODE indeksi) arasında korelasyon bulunmaktadır (7, 24).

Pulmoner Hipertansiyon, Kor Pulmonale ve Kardiyak Fonksiyonlar:

KOAH'ta hafif-orta şiddette pulmoner hipertansiyon gelişmektedir ancak bu durum kötü prognozu yansıtır. KOAH'ta pulmoner hipertansiyon prekapiller tiptir ve pulmoner vasküler rezistans artışı sonucudur. Pulmoner wedge basıncı ise normaldir (4). KOAH'ta pulmoner hipertansiyona yol açan en önemli faktör hipoksidir. Solunum yollarında daralmanın ve ventilasyon perfüzyon (V/Q) oranı bozukluğunun ortaya çıkarttığı hipoksi küçük, periferik pulmoner arter kapillerlerinin intimasında kalınlaşma ile birlikte. Muskuler nitelikteki bu arterlerde oluşan medial hipertrofi pulmoner hipertansiyon oluşmasında önemlidir. Pulmoner hipertansiyon (PHT) ise kor pulmonaleye sebep olur. Hiperkarbinin eşlik ettiği kronik hipoksemili olgularda, sağ

ventrikül hipertrofisi daha sık görülür. Kor pulmonale akciğerlerin fonksiyon ve yapısını etkileyen hastalıklara bağlı olarak oluşan sağ ventrikül hipertrofisidir. Kronik hipoksinin olduğu KOAH vakalarında hiperkarbi ile birlikte periferik ödem ve artan dispnenin varlığı, stabil döneme göre yükselen pulmoner arter basıncına ve kor pulmonaleye işaret eder (24).

Brain natriüretik peptid (BNP) salınımı, atriyum ve ventrikül duvarındaki gerilim artmasından kaynaklanmakta olup, KOAH hastalarında pulmoner hipertansiyonun tanımlanmasında nispeten iyi bir sensitivite ve spesifiteye sahiptir (52).

2.1.5. KOAH'lı olgunun tanısı ve değerlendirilmesi

2.1.5.1. Semptomlar

Dispne, kronik öksürük veya balgam çıkarma yakınmaları olan ve/veya risk faktörlerine maruziyet öyküsü olan kişilerde araştırılmalıdır. Spirometri ile postbronkodilatör FEV₁/ FVC < 0,70 olması persistan hava akımı kısıtlılığını gösterir ve tanı için gereklidir(1).

Kronik ve progresif dispne, öksürük ve balgam KOAH'ın en karakteristik semptomlarıdır. Olguların %30'una yakın bir oranında balgamlı bir öksürük vardır. Bu semptomlar, günden güne değişkenlik gösterir ve yıllar içerisinde hava akımı kısıtlanmasının gelişiminden önce ortaya çıkabilir. Anlamlı hava akımı kısıtlanması kronik dispne ve/veya öksürük ve balgam çıkarma olmadan da gelişebileceği gibi bunun tam tersi de mümkündür. KOAH tanısı, temel olarak; 'hava akımı kısıtlanması'yla konmasına rağmen pratikte tedavi gereksinimi, semptomların hastanın yaşamı üzerindeki etkisine bağlı olarak ortaya çıkar(1).

2.1.5.2. Spirometri

Solunum fonksiyon testleri KOAH tanısı, şiddeti ve prognozunun belirlenmesinde kullanılır. Spirometrik değerlendirme KOAH tanısını kesinleştirmede, ayırıcı tanı ve hastalığın seyrini izlemede yararlıdır. Spirometrik inceleme mevcut hava akımı kısıtlanmasını göstermede en iyi standardize edilmiş, kolay, tekrarlanabilir ve en objektif yaklaşımdır (7).

Spirometri uygulanmasında uygun tekniğin uygulanması büyük önem taşımaktadır. Uygun teknikle en az 3 test yapılmalı ve bu testler arasında FEV₁ ve FVC

değişkenliği %5'ten veya 100 mL'den fazla olmamalıdır. Spirometri kısa etkili bronkodilatör (400 µg salbutamol ya da 160 µg ipratropium) inhalasyonu sonrasında yapılmalıdır. Bronkodilatör sonrası FEV1/FVC oranının %70'in altında olması uygun semptomlar ve risk faktörleri varlığında KOAH tanısı koydurur(1).

Birinci saniye ekspirasyon volümü (FEV1) ölçümünün kolay olması ve iyi tanımlanmış olması nedeniyle hava yolları obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde tercih edilen bir parametredir. FEV1'deki azalma hava yolları obstrüksiyonunun temel göstergesidir ancak sadece periferik hava yollarının etkilendiği evrelerde FEV1 normal olabilir. Bu evrede FEV1/FVC oranı daha duyarlı bir göstergedir(54).

2.1.5.3. Fizik muayene

Fizik muayenenin özellikle erken evrelerde tanısal değeri sınırlıdır. Erken dönemde fizik muayene genellikle normal olup ekspiryumda uzama ve zorlu ekspiryumda hırıltı duyulabilir. Akciğer fonksiyonlarındaki kayıp arttıkça bulgular ortaya çıkmaya başlar. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde pek çok patognomonik bulgu ortaya çıkabilir.

İnspeksiyonda, hastalığın ileri dönemlerinde çomak parmak, siyanoz, fıçı göğüs, büzük dudak solunumu, göğüs/abdomen duvarında paradoksal hareket ve yardımcı solunum kas kullanımı görülebilir. Hasta konuşması sırasında nefes almak için sık sık duraklayabilir.

Palpasyonun KOAH hastaları için tanısal katkısı sınırlıdır. İleri evrede sağ kalp yetmezliği gelişmesi sonucunda göde bırakan ödem ve hepatomegali ve boyun venöz dolgunluğu saptanabilir. Hepatomegali olmadan da, akciğerdeki havalanma artışına sekonder olarak karaciğer palpe edilebilir.

KOAH'ta oskültasyon tanı ve takip açısından en yararlı bulguları sağlar. Ekspiryum genellikle uzamış ve solunum sesleri azalmıştır. Zorlu ekspiryum süresinin 4 saniyeden uzun olması hava yolu obstrüksiyonunu düşündürür. Ronküs hava yollarında darlık olduğuna işarettir ancak darlığa rağmen ronküs duyulmayabilir (7)

2.1.5.4. KOAH birleşik değerlendirme

KOAH lı hastada: spirometrik anormalliğin varlığı ve ağırlığı, hastanın mevcut semptomları, alevlenme öyküsü ve gelecekteki riski, komorbiditelerin varlığı değerlendirilmelidir(1).

Havayolu kısıtlılığı değerlendirilmesi

Hava akım kısıtlamasına göre KOAH şiddet sınıflaması, bronkodilatör sonrası FEV1 değerinin beklenenin yüzdesi olarak değerine göre planlanmıştır.

Tablo 2.3. Hava akım kısıtlamasına göre KOAH şiddet sınıflaması

GOLD	Spirometri (bronkodilatör sonrası)	
I: Hafif	$FEV_1 \geq \%80$ (beklenenin)	$FEV_1/FVC < \%70$
II: Orta	$\%50 \leq FEV_1 < \%80$ (beklenenin)	
III: Ağır	$\%30 \leq FEV_1 < \%50$ (beklenenin)	
IV: Çok ağır	$FEV_1 < \%30$ (beklenenin)	

FEV 1 ile semptomlar ve hastanın sağlık durumunun bozulması arasında ayıf bir korelasyon olduğu belirtilmiştir(55).

Semptomların değerlendirilmesi

Başlıca KOAH semptomları kronik ve ilerleyici dispne, öksürük ve balgam çıkarmadır(56). Hastalık semptomları yaygın olarak KOAH değerlendirme testi (CAT) veya Modifiye Medikal Araştırma Kurulu Dispne Skalası (mMRC) ile değerlendirilir(1).

Medikal Araştırma Kurulu Dispne Skalası (mMRC)

Sağlık durumunun diğer ölçümleriyle oldukça uyumludur ve gelecek mortalite riskini öngörür. Günlük aktivitelerde nefes darlığının etkilerinin derecelendirilmesi için yıllardır kullanılan kısa bir skaladır (Tablo 2.4) (56).

Tablo 2.4. mMRC skorlaması

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

KOAH Değerlendirme Testi (CAT):

KOAH'ın etkilerini ve sağlık durumunda bozulmayı ölçen sekiz maddelik kısa, klinik pratikte uygulaması kolay bir testtir. Bu test öksürük, balgam, göğüs semptomları, yorgunluk ve evden ayrılmada güveni içeren sorgulayan bir testtir(56).

CAT, öksürük, balgam, solunum semptomları, uyku kalitesi, yorgunluk ve evden ayrılmada güveni içeren KOAH'ın etkilerini geniş bir çerçevede değerlendiren, sekiz maddelik, klinik pratikte uygulaması kolay bir testtir. 8 soru ve her soru 5 puan içermektedir. Toplam skor 0 ile 40 arasında değişmekte ve skoda artış kötü yaşam kalitesi ile ilişkilendirilmektedir. Bireysel hasta düzeyinde 2 birim ve üzerindeki artış klinik olarak anlamlıdır.

Dünya genelinde pek çok dilde geçerlilik ve güvenilirliği sağlanarak kullanılan bu anketin ülkemizdeki geçerlilik ve güvenilirliği Yorgancıoğlu ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (44). Ek 1'de CAT'in Türkçe düzenlemesi gösterilmiştir.

Alevlenme riskinin değerlendirilmesi

KOAH alevlenmeleri solunum semptomlarında ek tedavi gerektirecek akut kötüleşme olarak tanımlanır. Hafif alevlenme (sadece kısa etkili beta2 agonistler ile tedavi gerektiren), orta (kısa etkili beta2 agonistler yanı sıra antibiyotikler ve/veya oral kortikosteroidler ile tedavi gerektiren), ağır (acil servis başvurusu veya hospitalizasyon gerektiren) alevlenmeler olarak sınıflandırılmıştır. Ağır alevlenmelere solunum yetmezliği eşlik edebilir. Yılda iki ve üzerinde orta alevlenme ya da bir ve üzerinde hastane yatışı gerektiren alevlenme geçirilmesi 'sık alevlenme' olarak tanımlanmaktadır. Sık alevlenmenin en önemli prediktörü; daha önce geçirilmiş

alevlenmelerdir. Havayolu obstrüsiyonunun ağırlaşması; alevlenme sıklığının, hospitalizasyonun ve ölüm riskinin artışına neden olur. Popülasyon düzeyinde; orta düzeyde havayolu obstrüksiyonu olan olguların yaklaşık %20'si antibiyotik ve/veya sistemik kortikosteroid gerektiren alevlenme geçirmektedirler. Alevlenme riski ağır (GOLD 2010 Evre 3) ve çok ağır (GOLD 2010 Evre 4) olgularda daha fazladır. Ancak sadece FEV1, alevlenme ya da mortaliteyi ön görmemektedir. Tüm bu nedenlerle alevlenme sayısı ve şiddetinin değerlendirilmesi ve tedavinin planlanması açısından, birleşik değerlendirmenin çok önemli bir parçasıdır(1).

Son yıllarda kan eozinofil sayısının alevlenme engellemesinde seçilecek farmakolojik ajanlara yol gösterebileceğine yönelik veriler mevcuttur. Alevlenme öyküsü olan KOAH'lı olgularda yapılan iki klinik çalışmanın sonucunda; sadece uzun etkili beta-2 agonistlerle (LABA) tedavi edilen olgularda yüksek kan eozinofil sayılarının, sık alevlenmeyi ön görebildiği gösterilmiştir (56, 57). Ayrıca, yüksek eozinofil sayısı olan olgularda, inhaler kortikosteroid/uzun etkili beta-2 agonist (İKS/LABA)'nın tedavi etkisi sadece LABA kullananlara göre daha iyi bulunmuştur. Bu bulgulara göre kan eozinofilleri; 1) Alevlenme öyküsü olan hastalarda alevlenme biyobelirtecidir. 2) İKS'lerin alevlenme önlenmesi üzerindeki etkilerini önceden belirleyebilir. Bir büyük kohort çalışmada; yüksek kan eozinofil değerleri ile artmış alevlenme sıklığı arasında ilişki bildirilmiştir (58). Ancak bu sonuç, başka bir kohort çalışmada doğrulanmamıştır (59). Çalışmalardaki farklı sonuçlar, önceki alevlenme öykülerinin ve İKS kullanımının farklılığına bağlanmıştır (1).

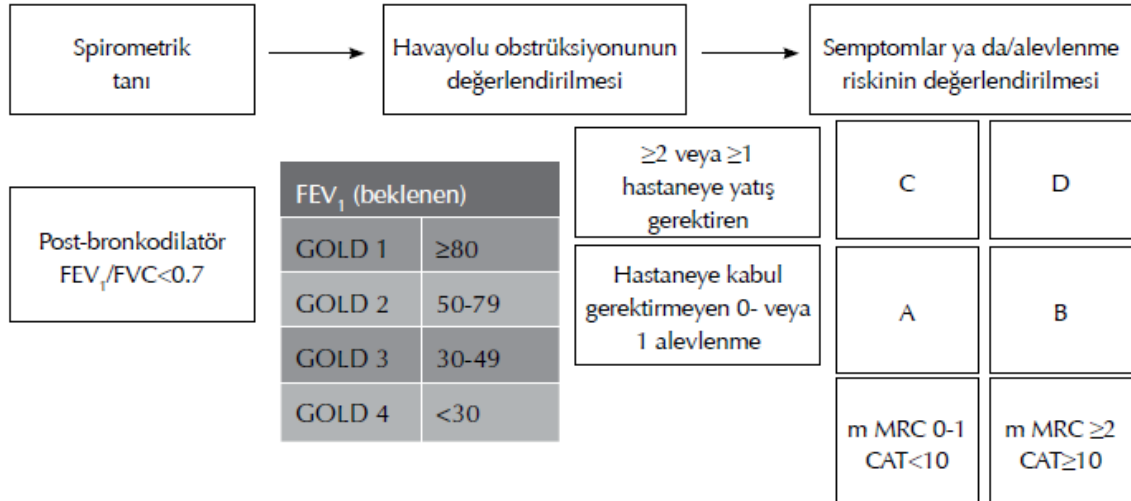
Komorbiditelerin değerlendirilmesi

KOAH'ta komorbiditeler; semptomları, yaşam kalitesini, komplikasyonları, hastalığın yönetimini, ekonomik yükünü ve mortalitesini etkilemektedir. Komorbiditelerin önemi, KOAH'ın sonuçları üzerine olan etkilerinden kaynaklanmaktadır. Sık izlenen komorbisiteler kardiyovasküler hastalıkları, iskelet kas anormallikleri, metabolik sendrom, osteoporoz, depresyon, anksiyete ve akciğer kanseridir(1).

GOLD 2017 raporunda GOLD 2011'de oluşturulan birleşik değerlendirme sistemi güncellenmiştir. 2011 öncesi FEV1 ölçümüne değerlendirmeye dayalı evreleme sistemi, mortaliteyi ön görme gücü bakımından karşılaştırıldığında birleşik indeksin bir avantajı gösterilememiştir(58,60). Bu sayede 2011 versiyonunda ortaya konan FEV1

ve/veya alevlenme sayısına dayalı karmaşık değerlendirme sadece ‘alevlenme sayısına ve semptom düzeyine’ bağlı kılınmış ve böylece basitleşmiştir(1,5) .2017 GOLD raporu KOAH ‘ın değerlendirmesi için birleşik değerlendirmeyi önermektedir. Birleşik değerlendirme için önce mMRC dispne ölçeği veya CAT testi kullanılarak semptomlar belirlenir ve böylece hastalar daha az semptoma sahip olanlar (A ve C grupları) ve daha çok semptoma sahip olanlar (B ve D grupları) olarak sınıflandırılır. Daha sonra alevlenme riski değerlendirilir; A ve B grupları düşük alevlenme riskini ve C ve D grupları yüksek alevlenme riskine sahip hastaları tanımlar. Böylece hastalar dört ana gruba (A,B,C,D) ayrılmış olur. KOAH ‘ta birleşik değerlendirme tablo 2.5 ‘de gösterilmiştir.

Tablo 2.5. KOAH ‘ta Birleşik Değerlendirme (5)



2.1.6. KOAH ayırıcı tanı

KOAH'ın ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar Tablo 2.6.'da gösterilmiştir.

Tablo 2.6. KOAH ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar (1,61)

Tanı	Karakteristik özellikleri
KOAH	Orta yaşlarda başlangıç Yavaşca artış gösteren semptomlar Uzun sigara hikayesi Genellikle geri dönüşümsüz hava yolu kısıtlanması
Astım	Erken yaşlarda başlangıç Günden güne değişen semptomlar Gece/sabah erken ortaya çıkan semptomlar Allerji, rinit ve/veya egzama varlığı Ailede astım hikayesi Genellikle geri dönüşümlü hava yolu kısıtlanması
Konjestif Kalp Yetmezliği	Oskültasyonda bazallerde ince ral Akciğer grafisinde genişlemiş kalp, akciğer ödemi görüntüsü SFT'de restriksiyon, hava yolu kısıtlılığının olmaması
Bronşiektazi	Fazla miktarda pürülan balgam Genelde bakteriyel infeksiyon ile ilişki Oskültasyonda kaba raller Radyografi/tomografi (BT)'de bronşial dilatasyon, bronş duvar kalınlaşması
Tüberküloz	Tüm yaşlarda başlangıç Radyografide akciğerde infiltrasyon Mikrobiyolojik doğrulama Yüksek tüberküloz prevelansı
Obliteratif Bronşiolit	Genç yaşta, sigara içmeyen hasta grubu Romatoid artrit ya da tütsü/duman maruziyeti Expirasyonda çekilen Toraks BT'de hipodens alanlar Akciğer ya da kemik iliği transplantasyonu sonrası meydana gelme
Diffüz Panbronşiolit	Çoğunluğu sigara içmeyen erkek hasta Kronik sinüzit hikayesi Radyografi ve YRBT'de yaygın küçük sentrilobüler nodüler opasiteler ve hiperinflasyon

2.1.7. KOAH' ta koruma ve tedavi yaklaşımları

KOAH gelişimi ile ilgili risk faktörlerini belirlemek ve bu faktörler arasındaki etkileşimi daha iyi anlamak, KOAH prevalansını ve yükünü azaltmak için uygun stratejilerin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Çünkü, günümüzde KOAH'da şifa sağlayan hiçbir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır ve mevcut tedaviler (bronkodilatörler, inhale steroid ve fosfodiesteraz inhibitörü ilaçlar) temel olarak hastalığı değil, semptomları, alevlenmeleri, akciğer fonksiyonu ve yaşam kalitesini iyileştirici özelliktedir. Bu nedenle de yaşam boyu kullanılmaları gerekmektedir. Hastalık yerleştikten sonra var olan havayolu ve/veya akciğer parankim hasarını geri döndürmeyi hedefleyen bir strateji oldukça fazla engellere sahiptir. Bu nedenle; KOAH gelişimini önlemek için, hastalık gelişimini kolaylaştırıcı faktörleri hedefleyen bir yaklaşım, en yüksek başarı olasılığına sahip yaklaşım olacaktır (62-64) (Tablo 2.7.).

Tablo 2.7. KOAH 'ta korunma ve semptomların tedavisi

Temel Yaklaşım (Hastalık gelişiminin ve ilerlemesinin önlenmesi)	1.Sağlığın sosyal belirleyicilerinin iyileştirilmesi 2.Gebelik, yeni doğan ve yetişkin dönemlerinde risk faktörlerinin azaltılması a. Tütün/nikotin kullanımına başlanmaması, başlanmışsa bırakılması b. İç ve dış ortam hava kirliliğinin önlenmesi c. Mesleki maruziyetlerin önlenmesi d. Çocukluk dönemi enfeksiyonlarının önlenmesi 3.Uygun kilonun korunması, düzenli fiziksel aktivite 4.Aşılama
Semptomların Tedavisi (Farmakolojik Tedavi)	1.Bronkodilatörler 2.Kortikosteroidler (inhale, sistemik) 3.Fosfodiesteraz-4 inhibitörleri 4. Diğer farmakolojik tedaviler
Diğer Yaklaşımlar	1.Pulmoner rehabilitasyon 2.Cerrahi yaklaşımlar 3.Uzun süreli ev oksijen tedavisi, ventilatör desteği 4.Bronkoskopik volüm küçültme

KOAH'ta koruma ve tedavi için risk faktörlerinin belirlenmesi ve maruziyetin azaltılması önemlidir. Sigara içimi KOAH'ta en yaygın karşılaşılan ve kolayca belirlenebilen risk faktörüdür. Bu nedenle sigara içen tüm kişilerde sigarayı bırakma sürekli olarak teşvik edilmelidir. Buna ek olarak mesleki toz, duman ve gazlara ve iç/dış ortam hava kirleticilerine kişisel toplam maruziyeti azaltmak hedefi mutlaka gözönünde tutulmalıdır(1,5).

2.1.7.1. Tütün kullanımının bırakılması

İçmeyi sürdüren tüm KOAH'lı hastalarda sigarayı bırakma temel bir girişimdir. Sigarayı bırakma mesajını vermede ve bu konuda girişimde bulunmada sağlık hizmet sunucuları son derece önemlidir. Sigara içen hastalar her fırsatta bırakmaları konusunda teşvik edilmelidirler. Bırakmayı düşünen hastalara önerilerde bulunulmalıdır. Mümkünse hastalar, hasta motivasyonunu ve güvenini artırma, hasta eğitimi, ilaç ve ilaç dışı girişimlere odaklanan davranış değişikliği tekniklerini içeren kapsamlı bir sigara bırakma programına sevk edilmelidir. Sigarayı bırakmak KOAH'ın doğal gelişimini etkilemede en büyük etkiye sahiptir. Eğer sigarayı bırakmaya yeterli kaynak ve zaman ayrılabilirse uzun süreli başarılı bırakma oranı %25'i geçebilir(1,5).

Nikotin yerine koyma ürünleri

Nikotin yerine koyma tedavisi uzun süreli sigarayı bırakma oranlarını artırır ve bu anlamda plasebodan daha etkilidir. Nikotin yerine koyma tedavisinde e-sigara giderek artan oranlarda kullanılmakla birlikte, bu amaçla kullanımlarının etkinliği tartışmalıdır (1,5).

Farmakolojik ürünler

Vareniklin, bupropion ve nortriptilin uzun süreli bırakma oranlarını artırır, ancak tek başına kullanımlarından çok bir girişim programının parçası olarak kullanılmalıdır (1,5).

Sigarayı bırakma programları

Sigarayı bırakma girişiminde beş aşamalı program sigarayı bırakmak isteyen hastalarına yardım etmek isteyen sağlık görevlilerine rehberlik için bir çerçeve sunmaktadır. Sağlık görevlilerince yapılan bırakma önerileri, kendi başına yapılan

bırakma girişimlerinden çok daha fazla bırakma oranları sağlar. İlaç tedavisi ile davranış tedavisinin kombinasyonu sigarayı bırakma oranlarını arttırır (1,5).

2.1.7.2. İç ve dış ortam hava kirliliği

İç ve dış ortam hava kirliliği riskini azaltmak mümkündür ve bunun için halk sağlığı politikası, yerel ve ulusal kaynaklar, kültürel değişiklikler ve hastaların bireysel olarak yapması gerekenler vardır. Biyomas yakıt dumanının maruziyeti azaltmak, tüm dünyada KOAH prevalansını azaltmada büyük önem taşımaktadır. Etkin bir havalandırma, kirletici yaymayan sobalar ve benzer girişimler mümkündür ve önerilmelidir (1,5).

2.1.7.3. Mesleki maruziyet

Mesleki maruziyetleri azaltmanın aynı zamanda KOAH yükünü de azalttığını gösteren çalışmalar bulunmamaktadır. Ancak, işyerlerinde bu maruziyeti yaşamakta olan hastalarda mümkünse bu iritanlara maruziyetten kaçınmalarını önermek mantıklıdır (1,5).

2.1.7.4. Aşılamalar (İnfluenza ve pnömokok aşıları)

İnfluenza aşısı ciddi hastalık, ölüm ve iskemik kalp hastalığı riskini ve toplam alevlenme sayısını azaltır. Ölü ya da inaktive edilmiş virüs içeren aşılar önerilir ve bunlar yaşlı KOAH'lı hastalarda daha etkilidir. Pnömokok aşısı (PCV13 ve PSV23) 65 yaş ve altı tüm hastalara önerilir (1,5).

2.1.7.5. Semptomatik Yaklaşımlar (Farmakolojik Tedavi)

Bronkodilatörler

KOAH'ta inhaler bronkodilatörler semptomatik tedavinin temelidir ve semptomları önlemek veya azaltmak için sıklıkla düzenli olarak verilirler. Temel bronkodilatör ilaçlar, beta-2 agonistler, antikolinergikler, teofilin veya kombinasyon tedavisidir. Uzun etkili inhale bronkodilatörler, semptom iyileşmesi yönünden kısa etkili bronkodilatörlere göre daha uygun ve etkilidir. Teofilin, inhale uzun etkili bronkodilatörlerle karşılaştırıldığında, daha az etkilidir ve daha zor tolere edilir. Bu nedenle, inhale uzun etkili bronkodilatörlerin varlığında kullanımı önerilmemektedir (1,5).

a)Kısa etkili beta 2 agonistler:

İnhalasyon yoluyla etkileri dakikalar içinde başlayarak, 15-30 dakikada maksimum etkiye ulaşmakta ve etki süresi 4-6 saat sürmektedir. Düzenli kullanımdan çok, gereğinde kurtarıcı ilaç olarak kullanılmaktadır (69). Kısa etkili beta 2 agonistlerle egzersiz sırasında nefes darlığında iyileşme ve dinamik hiperinflasyonda azalma gösterilmiştir (70).

b)Uzun etkili beta 2 agonistler

“Salmeterol” parsiyel agonist, “formoterol” tam agonist olup, etkileri en az 12 saat sürmektedir. Tüm parsiyel ve tam agonistler sürekli kullanıldıklarında tolerans geliştirme potansiyeline sahiptirler. Formoterolün reseptörlere daha güçlü bağlanma afinitesi nedeniyle salmeterolden daha fazla intrinsik yararlılığı ve daha hızlı etki başlangıç süresi vardır (71).

Formoterol ve salmeterol ile yapılan çalışmalarda; uzun etkili beta 2 agonistlerin bazal akciğer fonksiyonlarında iyileşme sağladığı, semptomları azalttığı, egzersiz kapasitesini artırdığı, alevlenmeleri azalttığı ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (70, 72).

c)Antikolinerjikler

Muskarinik reseptörleri bloke ederek etki gösterirler. Antikolinerjik ilaçlar kuarterner ve tersiyer amonyum bileşikleri olmak üzere iki gruptan oluşur. Suda ve yağda eriyebilen, deri ve mukozalardan kolayca emilerek sistemik yan etkilere yol açabilen atropin ve skopalamın tersiyer amonyum bileşikleridir. İnhalasyon formları yoktur. Mukozal yüzeyden az emilen ve kan beyin bariyerini geçemedikleri için yan etkileri az olan kuarterner amonyum bileşikleri ipratropium bromür, oksitropium ve tiotropium bromürdür. Mukosilier fonksiyonu ve sekresyonu azaltmazlar (73).

İpratropium bromür, M1, M2 ve M3 reseptörlerinin seçici olmayan bir antagonistidir. Etkisi 30-60 dakikada başlar, 1-2 saat içinde maksimum düzeye ulaşır ve 6-8 saatte sonlanır. Ölçülü doz ve nebülize formları vardır(74).

Tiotropium bromid, ipratropiumdan farklı olarak, her üç muskarinik reseptör üzerine selektivite ve afinitesi daha yüksektir. M2 reseptörden hızla ayrıldığı için, M1 ve M3 reseptörlerde daha selektif bir antagonizma oluşturur. Bu reseptörlerden yavaşça ayrılması sayesinde 36 saate kadar uzun süreli bronkodilatasyon sağlar. Etki başlangıcı

ortalama 30 dakika olup, zirve etkisi yaklaşık 3 saat sürer. Sürekli alındığında etkisi 7 günde maksimuma ulaşır (74). Kuru toz kapsül 18 mcg tiotropium içerir ve günde tek doz önerilir. Tek doz kullanımı hasta uyumu açısından yararlıdır. Yapılan çalışmalar; tiotropiumun FEV1 ve yaşam kalitesinde anlamlı bir artışla birlikte, alevlenme ve hastane yatışlarında azalma sağladığını göstermektedir (75).

d)Kortikosteroidler

İnhaler kortikosteroid olarak, ülkemizde; beklametazon, budesonid, flutikazon ve bunların uzun etkili beta 2-agonistlerle kombine preparatları vardır. Ağır ve çok ağır KOAH ve sık alevlenmeleri bulunan ve uzun etkili bronkodilatörlerle yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda inhale kortikosteroidlerle uzun süreli tedavi tavsiye edilmektedir (Kanıt A). İnhaler kortikosteroidlerin dışında sistemik kortikosteroidler de KOAH tedavisinde kullanılmaktadır(1).

e)Fosfodiesteraz - 4 inhibitörleri

Fosfodiesteraz - 4 inhibitörlerinin başlıca etkisi intrasellüler cAMP 'nin yıkımını engelleyerek inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu baskılamaktır. Roflumilast ikinci kuşak spesifik bir fosfodiesteraz - 4 inhibitörü olup, oral yoldan günde bir kez uygulanmaktadır(65,66) . Kronik bronşit, ağır-çok ağır KOAH ve alevlenme öyküsü olan hastalarda:PDE-4 inhibitörü akciğer fonksiyonlarında düzelme ve orta-ağır alevlenmelerde azalma sağlar (Kanıt düzeyi A)(1,5).

f)Diğer farmakolojik tedaviler

Mukolitik (mukokinetik, mukoregülatör) ve antioksidan, alfa-1 antitripsin tedavisi, antitussifler ve antibiyotiklerdir. Antibiyotikler sadece alevlenme dönemlerinde kullanılmalıdır. Günümüzde yapılan çalışmalar, antibiyotiklerin KOAH' ta profilaktik amaçlı kullanımını desteklememektedir(67,68).

2.1.7.6. Diğer Tedavi Yaklaşımları

Pulmoner Rehabilitasyon

Sık alevlenme geçiren ve fazla semptomu olan hastalar (Grup B,C,D); hasta hedeflerini içeren, hastanın bireysel özelliklerini ve komorbid hastalıklarını dikkate alarak düzenlenmiş tam bir pulmoner rehabilitasyon (PR) programına katılmak üzere yönlendirilmelidir (1,5).

Fiziksel aktivite ve diğer olumlu davranışlar devam ettirilmediğinde, kazanımlar zamanla yok olacağından, hastalara izlem programı önerilmeli ya da en azından günlük hayatta yaptığı fiziksel aktiviteyi arttırması veya buna devam etmesi önerilmelidir. PR'un içeriği, her hasta için değişiklik gösterebilmekle birlikte; temel olarak şunları içermelidir: Bireysel olarak düzenlenmiş egzersiz eğitimi, sigaranın bırakılması, vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi, gerekli olgularda beslenme desteği ve özyönetim eğitimidir (1,5).

KOAH'ta pulmoner rehabilitasyonun yararları şunlardır; egzersiz kapasitesini arttırır, nefes darlığını azaltır, yaşam kalitesini iyileştirir, hastane yatışlarını ve hastanede kalış süresini azaltır, KOAH 'a bağlı anksiyete ve depresyonu azaltır, alevlenme sonrası iyileşme sonrası iyileşme sürecini hızlandırır(76).

Uzun Süreli Oksijen Tedavisi (USOT)

Uzun süreli oksijen tedavisinin, kronik solunum yetmezliğinde istirahat hipoksemisi olan olgularda günde 15 saat ve üzerinde uygulanması sağkalımı arttırdığı bilinmektedir(1,5).

Uzun süreli (günde 15 saatten fazla) oksijen tedavi (USOT) endikasyonları (1):

- $PaO_2 \leq 55$ mmHg (7,3 kPa) veya $SpO_2 < 88$ olması (hiperkapni olabilir veya olmayabilir ve 3 haftalık süre içinde iki defa kanıtlanmış olmalı) veya
- $PaO_2 > 55$ mmHg (7,3kPa) ve $PaO_2 < 60$ mmHg (8kPa) arasında olması ve pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliğini düşündüren periferik ödem veya polisitemi (hematokrit > 55) olması şeklinde belirlenmiştir.

Uzun süreli oksijen tedavisi kararı stabil hastalarda dinlenme sırasında PaO_2 veya saturasyon değerlerinin üç haftalık dönem içinde iki defa ölçümüne dayanarak verilmelidir. Stabil KOAH hastalarında, 60-90 gün sonra oksijen tedavi endikasyonunun ve kullanılan oksijenin etkili olup olmadığının kontrol edilmesi önerilmektedir (1,5).

Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV)

Kronik hiperkapnik olgularda non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) uygulanması giderek daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV) 'un USOT'la birlikte kullanımı, klinik gidişte bazı

göstergeleri olumlu etkilemekle birlikte, bugünkü veriler, NIPPV ‘nin stabil KOAH ta rutin uygulanmasını desteklememektedir(77) .

Sonuç olarak; KOAH’ lı olguları tedavi eden hekimler her hasta özelinde bireysel tedavi yaklaşımını önemsemelidir. Tedavi seçimi, her hastanın semptomlarının ciddiyeti, alevlenme riski, ilaçların elde edilebilirliği, hastanın tedavi yanıtı ve yan etki gibi bireysel durumlarına göre seçilmelidir. Gündüz hiperkapnisi olan ve yakın zamanda hastaneye yatırılan seçilmiş bazı hastalarda NIMV kullanımı akılda tutulmalıdır (1).

Girişimsel bronkoskopi ve cerrahi

Heterojen veya homojen amfizemi olan, medikal tedaviye rağmen belirgin hiperinflasyonu bulunan hastalar için cerrahi veya bronkoskopik hacim azaltıcı tedaviler önermektedir. Medikal tedavinin yanı sıra bu hastaların pulmoner rehabilitasyon da almış olmaları gereklidir. Ayrıca sigaranın bırakılması da vurgulanmalıdır (1,5)

2.1.8. Stabil KOAH’ ta farmakolojik tedavi

KOAH’ta, farmakolojik tedavinin amacı semptomları, alevlenmelerin sıklığını ve ağırlığını azaltmak, egzersiz kapasitesini ve sağlık durumunu iyileştirmektir. KOAH’ta farmakolojik tedavinin akciğer fonksiyon kaybını azalttığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. GOLD 2017 raporunda bazı posthoc analizlerde uzun etkili bronkodilatörler ve/veya inhaler kortikosteroidlerin böyle bir etki gösterdiğine yönelik verilerin yeterli olmadığı vurgulanmıştır(1,5).

GOLD 2017 raporunda yeni ABCD evreleme sistemi farmakolojik tedavi kararında FEV1’i dışarıda bırakmıştır. Tedavi semptom kontrolü ve alevlenme önlenmesine odaklanmıştır(5).

Grup A

GOLD 2017 raporuna göre bu gruptaki hastalara bronkodilatör tedavi başlanması önerilmekte ve başlangıç tedavide kısa veya uzun etkili bronkodilatör başlanabileceği belirtilmektedir. Tedavi yanıtı alınmayan hastalarda bronkodilatör değişikliği önerilmektedir (Şekil ?) (1).

Grup B

GOLD 2017 raporuna göre bu gruptaki hastalara uzun etkili bir bronkodilatör tedavi (LABA ya da LAMA) başlanması ve tedavi yanıtı alınmayan hastalarda bu iki grubun kombine edilmesi önerilmektedir (Şekil ?) (1).

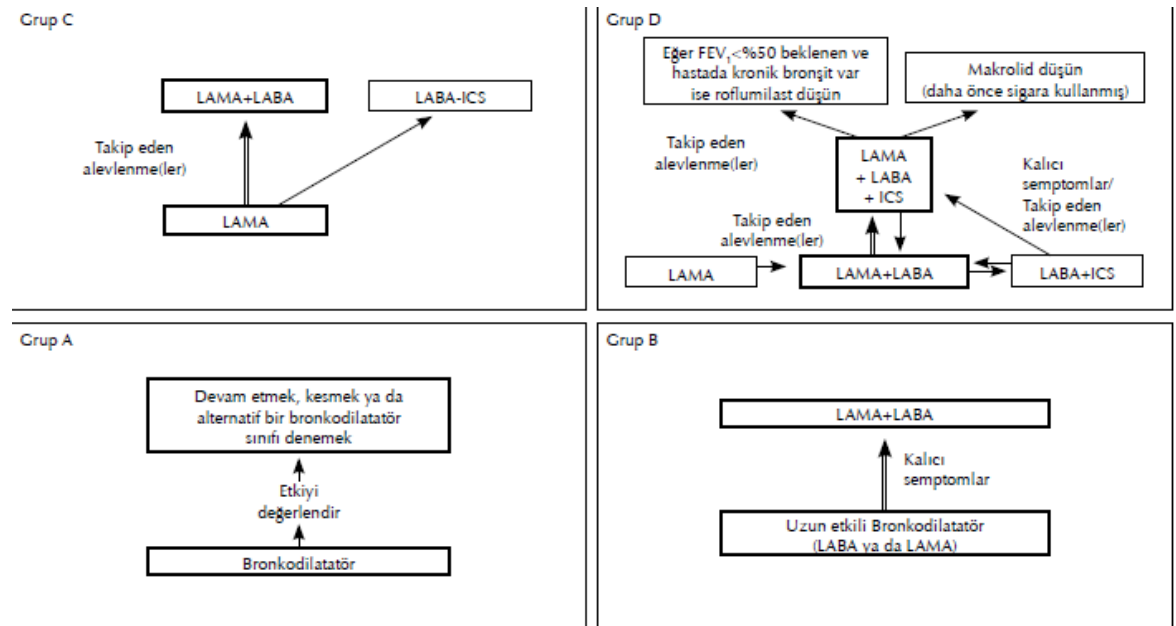
Grup C

GOLD 2017 raporuna göre bu gruptaki hastalarda başlangıç tedavisinin LAMA ile yapılması ve tedavi yanıtı alınmayan hastalarda LABA ile kombine edilmesi önerilmektedir. LAMA ile yanıt alınamayan olgularda bir seçenek IKS+LABA'ya geçiş olabilir. Ayrıca IKS+LABA, AKO olgularında önerilir (Şekil ?) (1).

Grup D

GOLD 2017 raporu grupta LAMA+LABA kombinasyonu ile tedavi başlanmasını alevlenme kontrolü sağlanamadığı olgularda LAMA+LABA+IKS'ye çıkılabileceğini önermiştir. Bu grupta başlangıç LABA+IKS kombinasyonu yine Astım-KOAH overlap (AKO) grubunda önerilmektedir. Başlangıçta alternatif olarak tek LAMA'ya da yer verilmiştir. Üçlü tedaviye rağmen halen alevlenen olgularda uzun süreli makrolid ya da kronik bronşiti olan olgularda FEV1<%50 ise roflumilastın tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Alevlenmenin az olduğu LABA+LAMA+IKS alan olgularda, LABA+LAMA tedavisine inilebilir (Tablo 2.8) (1).

Tablo 2.8. GOLD 2017 raporu ABCD evrelemesine göre tedavi önerileri (5)



2.1.9. KOAH alevlenmeleri

2.1.9.1. Tanım ve sınıflama

KOAH alevlenmesi solunum semptomlarının ek tedavi gerektirecek akut kötüleşmesi olarak tanımlanır. Alevlenmeler, sağlık durumu, hastaneye yatış ve ayrıca hastalığın seyrini olumsuz etkilemektedir. KOAH alevlenmeleri sıklıkla artmış havayolu inflamasyonu, mukus üretimi ve belirgin hava hapsi ile ilişkilidir. Bu değişiklikler artmış alevlenmenin anahtar semptomu olan dispneye yol açar. Diğer semptomlar artmış balgam pürülansı, hacmi, artmış öksürük ve hırıltı olabilir(1).

GOLD 2017 raporunda alevlenme şiddetinin sınıflandırılması yine uygulanan tedavi seçeneklerine göre belirlenmiştir.

Buna göre; hafif, orta ve ağır olarak gruplandırılmıştır (1,79):

- **Hafif:** Yalnızca kısa etkili bronkodilatörler (SABA) ile tedavi edilen hasta
- **Orta:** SABA yanında antibiyotikler ve/veya oral kortikosteroidler ile tedavi edilen hasta
- **Ağır:** Acil servise başvuran veya hastaneye yatırılan hasta. Ağır alevlenmeler aynı zamanda akut solunum yetmezliği ile de birlikte olabilir.

KOAH alevlenmesinde öncelikle tanının doğrulanması ve etiyolojinin belirlenmesi gerekir. Alevlenmeler esas olarak solunum yolunun viral enfeksiyonları tarafından tetiklenirler, ancak bakteriyel enfeksiyonlar ve kirlilik, ortam sıcaklığı gibi çevre faktörleri de bu olayları başlatabilir ve / veya şiddetini arttırabilir. GOLD 2017 raporunda en sık izole edilen virüs insan rinovirüs olduğu ve viral enfeksiyonlar ile ilişkili alevlenmelerin sıklıkla daha şiddetli olduğu, daha uzun sürdüğü ve daha fazla hastaneye yatışa sebep olduğu belirtilmiştir (1).

KOAH hastalarının önemli bir kısmında alevlenme sırasında eozinofillerin havayollarında, akciğerde ve kanda arttığını destekleyen bulgular mevcuttur (80). KOAH alevlenmesi olan olguların bir kısmında alevlenmeler sırasında eozinofil sayıları nötrofiller ve diğer inflamatuvar hücreler ile birlikte artmaktadır. Balgamda eozinofilinin olması daha çok viral enfeksiyona duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir. Balgamdaki veya kandaki eozinofillerin artışı ile birlikte olan alevlenmelerin, sistemik steroidlere daha iyi yanıt verebilecekleri ileri sürülmüştür (81).

KOAH alevlenmesi sırasında semptomlar genellikle 7 ile 10 gün arasında sonlanır, ancak bazı olaylar daha uzun sürebilir. Eğer alevlenmelerin düzelmesi yavaş ise hastalığın ilerlemesi daha olasıdır. Sekizinci haftada hastaların %20'si alevlenme öncesi durumlarına geri dönmemiş durumdadırlar(5).

Bir hastanın gelecekte geçireceği alevlenme sıklığının en güçlü prediktörü; bir önceki yılda yaşamış olduğu alevlenmelerin sayısıdır (82). Hastaların önemli bir bölümü alevlenme sıklığının, özellikle kötüleşen FEV1 ile birlikte değiştiği gösterilmiş olsa da, bu hastaların orta derecede stabil bir fenotip oluşturduğu bilinmektedir. GOLD 2017 raporunda buna ek olarak, artmış alevlenme ve/veya alevlenme şiddeti riski ile ilişkili olan diğer faktörler tanımlanmış olup (1), bu faktörler pulmoner arter/çıkan aorta kesit yüzey boyutları arasındaki oranda artış (oran>1), toraks BT ile amfizem veya havayolu duvar kalınlıklarında daha büyük bir yerde bulunması ve kronik bronşitin varlığıdır(1).

Alevlenmelerde kötü prognozla ilişkili bulunan başlıca faktörler; ileri yaş, düşük vücut kitle indeksi, komorbiditeler (kardiyovasküler hastalık veya akciğer kanseri), KOAH alevlenme nedeniyle önceden hastane yatış öyküsü, indeks alevlenmenin klinik ciddiyeti ve taburculukta USOT ihtiyacı olmasıdır. Akut bir alevlenmeyi takiben, solunum semptomları sıklığı ve ciddiyeti fazla olan hastalar, kötü yaşam kalitesi olan hastalar, düşük akciğer fonksiyonu olanlar, düşük egzersiz kapasitesi, toraks BT'de düşük akciğer dansitesi veya havayolu duvar kalınlığı artışı olanlar artmış mortalite riski taşırlar (1).

KOAH alevlenmeleri kardiyovasküler olaylarla, özellikle myokard infarktüsü ile yakından ilişkilidir. KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar, özellikle alevlenmenin ilk beş gününde, iskemik olaylara duyarlıdırlar. Sık alevlenme geçirenlerde bu risk daha fazladır. Buna ek olarak, hastaneye yatmayı gerektiren her yeni şiddetli alevlenme, daha sonraki, alevlenme riskini artırır ve her yeni şiddetli alevlenme mortalite riskini artırır, birinci hastaneye yatışla karşılaştırıldığında 10. yatışta bu risk 5 kata kadar artar. Hastanın bir önceki yıl geçirdiği alevlenme sayısı, daha sonraki yıllarda geçireceği alevlenme sayısının en güçlü göstergesi niteliğindedir. Sık alevlenme geçirenlerin (bir önceki yıl alevlenme sayısı ≥ 2), seyrek alevlenme geçirenlere göre daha ağır hava akımı obstrüksiyonuna ve daha yüksek semptom skoruna sahip olduğu bildirilmiştir(83).

KOAH alevlenmesi ile hastaneye yatırılan hastalarda kötü prognozu (mortalite, invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi ve uzamış hospitalizasyon) belirleyen en önemli parametrelerin; ileri yaş, erkek cinsiyet, FEV1 veya mMRC dispne skalasına göre altta yatan KOAH' ın ağırlığı, önceden KOAH alevlenme nedeniyle sık hastane yatışlarının olması, sigara içmeye devam edilmesi, klinik bulguların ağırlığı, eşlik eden hastalık varlığı (diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, kronik karaciğer yetmezliği, vb.), sepsis varlığı ve çoklu organ yetmezliği, kan gazı ph ve oksijen saturasyon düşüklüğü, daha yüksek APACHE II skoru, serum albümin düzeyi düşüklüğü, hastanede solunum hastalıkları konusunda uzmanlaşmış ekibin yetersizliği ve rehberlere uyum eksikliği gibi olanakların eksikliği olduğu bildirilmiştir(84,85).

GOLD 2017 raporunda hastaneye yatış kriterleri içine akut solunum yetmezliği ile sonuçlanan alevlenmeler eklenmiş, KOAH şiddeti, sık alevlenmeler ve ileri yaş durumu hastane yatış endikasyonu olarak belirtilmemiştir (1). Hastaneye yatış endikasyonları tablo 2.9. da gösterilmiştir.

Tablo 2.9. Hastaneye yatış için olası endikasyonlar

Hastaneye yatış için olası endikasyonlar
İstirahat dispnesinde kötüleşme, solunum sayısında artış, oksijen satürasyonunda düşme, konfüzyon, uyku hali
Akut solunum yetmezliği
Yeni fizik bulguların başlaması (siyanoz, periferik ödem gibi)
Ciddi komorbiditelerin varlığı (yeni başlayan aritmi, kalp yetmezliği)
Yetersiz ev desteği

Hastaneye yatan hastalarda alevlenme şiddetine GOLD 2017 de göre üç grupta değerlendirilmiştir:

a) Solunum yetmezliği yok: Solunum sayısı 20-30/dk; aksesuar solunum kası kullanımı yok;mental durum değişikliği yok;Venturi maskeyle 28-35% FiO2 destek oksijen tedavisine yanıtlu hipoksemi mevcut; CO2 yükselmesi yok.

b) Akut solunum yetmezliği (hayatı tehdit edici değil): Solunum sayısı 30/dk üzerinde; aksesuar solunum kası kullanımı var; mental durum değişikliği yok; Venturi maskeyle 25-40% FiO2 destek oksijen tedavisine yanıtlu hipoksemi mevcut; CO2 yükselmesi mevcut, 50-60 mm Hg

c) Akut solunum yetmezliği (hayatı tehdit edici): Solunum sayısı 30/dk üzerinde; aksesuar solunum kası kullanımı var; mental durum değişikliği var; Venturi maskeyle 40% üzerinde FiO2 destek oksijen tedavisine yanıtsız hipoksemi mevcut; CO2 yükselmesi mevcut PaCO2 60 mm Hg üzerinde veya pH 7.25 altında

2.1.9.2. Tanıda biyokimyasal belirteçler

Literatürde KOAH atak tanısında yapılan çalışmalarda gerek tanısıl, gerekse prognostik açıdan KOAH atağı ile belirteçler arasında ilişki bulunmaktadır. C-reaktif protein, Tümör nekrotizan faktör alfa, prokalsitonin, co-peptin, IL-6, IL-8, IL-10, sE-selectin, Miyeloperoksidaz – Elastaz, Lökotrien B4, Fibrinojen, Nitrik oksit Endotelin-I, cTroponin-I, serum nötrofil, fibrinojen, SP-D,CC16, CCL18, SRAGE, Angiopoietin-2 kullanılan biyomarkerların bir kısmını oluşturmaktadır (24, 86).

Lacoma ve arkadaşlarının 318 KOAH lı hastayı değerlendirdiği çalışmada alevlenmede stabil döneme göre CRP, prokalsitonin değerinin anlamlı yüksek olduğu, alevlenmeden bir ay sonra normal değerde izlendiği saptanmıştır(87). Stolz ve ark.'ın çalışmasında KOAH akut alevlenme tanısı ile hastaneye yatırılan 167 olguda serum kopeptin, CRP ve prokalsitonin düzeyleri incelenmiştir. KOAH alevlenmelerinde her üç belirteç de yüksek bulunmuş, ancak 14. gün ve 6. ayda değişiklik saptanmamıştır (88).

Wanzhen ve arkadaşlarının 135 KOAH atak nedeniyle hastaneye yatırılan hastayı değerlendirdiği çalışmada 78 (57.8%) sık alevlenme öyküsü olmayan ve 57 (42.2%) sık alevlenme öyküsü olan hasta ele alınmış, her iki grupta interlökin 6, interlökin 8, myeloperoksidaz ve C-reaktif protein yüksek olarak değerlendirilmiş ve taburculuktan 2 hafta ve 8 hafta sonra belirgin düşüş saptanmış. Sık alevlenme öyküsü olan KOAH lılarda diğer gruba göre daha az düşüş olduğu saptanmış(89).

KOAH atak ve stabil KOAH arasındaki markerları değerlendiren bir çalışmada; serum angiopoietin-2 seviyeleri stabil KOAH ile karşılaştırıldığında, KOAH atakta belirgin yüksek saptanmıştır. Angiopoietin-2 düzeyi, serum CRP seviyeleri ile doğru,

ataktaki hastaların PaO₂ seviyeleri ile ters orantılı bulunmuş ve ek olarak, angiopoietin düzeyi, akut atak sonrası klinik iyileşme sonrası belirgin gerilemiştir (90).

Ju ve arkadaşları KOAH alevlenmede SP-D nin yüksek ekspresyonları ile ilişkili olduğunu belirtmişler, ve SP-D seviyelerinin belirgin olarak alevlenme başlangıcından 30 gün sonra düştüğünü belirtmişler (3). Shakoori ve arkadaşlarının 81 hastayı değerlendirdiği çalışmada 14 stabil KOAH lı hasta, 13 akut alevlenme olan hasta ve 54 kontrol grubu alınmış en yüksek olarak akut atakta bulunmuş, SP-D seviyesinin FEV₁/FVC% ile ter orantılı olduğu saptanmıştır(4).

2.1.9.3. Tedavi

KOAH alevlenmesi ilave tedavi ile sonuçlanan solunum semptomlarının akut kötüleşmesi olarak tanımlanmaktadır. Bu; hafif (tedavide tek başına kısa etkili bronkodilatatörlerin yeterli olması), orta (tedavide kısa etkili bronkodilatatörlerin yanında antibiyotik ve/veya oral kortikosteroidlerin de gerekmesi) ve ağır (hastane yatışı yada acil başvurusu gerektirmesi) şeklinde olabilir.

Alevlenmeler, çeşitli faktörlerce ortaya çıkarılabilse de en sık neden Solunum Yolu Enfeksiyonlarıdır. Bakteriyel enfeksiyon ve çevresel faktörlerin, başlatabilmesi/büyütebilmesine rağmen, viral enfeksiyonlar; alevlenmenin temel tetikleyicisidir. Tedavinin ana hedefi, mevcut alevlenmenin negatif etkilerini minimize etmek ve sonrakileri önlemektir. Ağır tabloya sahip alevlenmeler akut solunum yetmezliği ile ilişkili olabilmektedir.

GOLD 2017 de hayatı tehdit edici olmayan akut solunum yetmezliği olan hastalarda yaklaşım tablo 2.10’da gösterilmiştir.

Tablo 2.10. Hayatı tehdit edici olmayan akut solunum yetmezliği olan hastalarda yaklaşım

Hayatı tehdit edici olmayan akut solunum yetmezliği olan hastalarda yaklaşım
Semptomların şiddetini, kan gazlarını ve göğüs grafisini değerlendir
Destek oksijen tedavisi ver, ve seri arter kan gazı, venöz kan gazı ve pulse ölçümelerini al
Bronkodilatörler:
-Kısa etkili bronkodilatörlerin dozunu ve/veya sıklığını artır
-Kısa etkili beta2- agonistleri ve antikolinerjikleri kombine et
-Hasta stabil hale geldiğinde uzun etkili bronkodilatörleri kullanmayı düşün
-Uygun ise, hazneli ya da basınçlı hava nebulizeri kullan
Oral kortikosteroid düşün
Bakteriyel enfeksiyon bulguları varsa antibiyotik(oral) düşün
Noninvaziv mekanik ventilasyon düşün
Her zaman için:
-Sıvı dengesini gözlemle
-Tromboemboli profilaksisi için subkütan heparin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin düşün
-Eşlik eden durumları tanı ve tedavi et (kalp yetmezliği, aritmiler, pulmoner emboli gibi

KOAH alevlenmesi olan hastada: üç kardinal semptom (dispne artma, balgam miktarında artma ve balgam pürüansında artma) varsa; ya da kardinal semptomların ikisi mevcut olup bunların birisi balgamın pürüansında artma ise; ya da mekanik ventilasyon gerektiriyorsa (invaziv veya noninvaziv) antibiyotik verilmelidir (91). Alevlenme tedavisinde endikasyon varsa, antibiyotikler iyileşme süresini kısaltabilir, erken nüks riskini, tedavi başarısızlığını ve hastanede yatış süresini azaltabilir (92).

Tedavi süresi önceki raporlarda 5-10 gün (Kanıt D) iken yeni raporda bu süre 5-7 gün (Kanıt B) olarak belirtilmiştir (1).

GOLD 2017 raporunda alevlenme tedavisinde metilksantinler artmış yan etki profilleri nedeniyle önerilmemektedir (Kanıt B) (2). Oksijen tedavisi alevlenmenin hastane tedavisinin ana bileşenidir. Oksijen tedavisi hastanın hipoksemisini % 88-92 satürasyon düzeyinde tutacak şekilde ayarlanmalıdır. Mutlak kontrendikasyonu olmayan akut solunum yetmezliği olan KOAH hastalarında, ilk tercih edilecek ventilasyon yöntemi noninvaziv mekanik ventilasyon olmalıdır; çünkü gaz değişimini düzeltir, solunum iş yükünü ve entübasyon gereksinimini azaltır, hastanede yatış süresini kısaltır ve sağkalımı iyileştirir (2).

Taburcu edilme kriterleri ve takip için öneriler GOLD 2017’de KOAH Denetim çalışması verilerine göre yeniden belirlenmiştir. Bu öneriler hasta bakımı konusunda yapılması gereken bazı toplu önerileri (care bundle) içermektedir (1,5)(tablo?).

Tablo 2.11. Taburcu edilme kriterleri ve izlem için öneriler(5)

- Tüm klinik ve laboratuvar verilerinin tam gözden geçirilmesi.
- İdame tedavisi ve hastanın kavrayış durumunu kontrol et.
- İnhalasyon tekniğini yeniden değerlendir.
- Akut ilaçların kesilmesinin anlaşıldığından emin ol (steroidler ve/veya antibiyotikler)
- Oksijen tedavisi devamının gerekliliği değerlendir.
- Komorbiditeler için tedavi ve izlem planı oluşturun.
- Takiplerin düzenlenmesini sağla: erken takip <4 hafta ve geç takip <12 hafta.
- Tüm klinik ve araştırılarak ortaya konan anormallikler tanımlanmış.

1-4 Hafta İzlemi

- Kendi alışageldiği çevresinde başa çıkma becerisini değerlendir.
- Tedavi dozajları konusundaki anlayışını gözden geçir.
- İnhalasyon tekniklerin yeniden değerlendirilmesi.
- Uzun dönem oksijen ihtiyacı için yeniden değerlendir.
- Fiziksel aktivite ve günlük yaşam aktivitelerini yapabilme kapasitesini belgele.
- Semptomları belgele: CAT ve mMRC
- Komorbiditelerin durumunu değerlendir.

12-16 Hafta İzlem

- Kendi alışageldiği çevresinde başa çıkma becerisini değerlendir.
- Tedavi rejimi konusundaki anlayışını gözden geçir.
- İnhalasyon tekniklerin yeniden değerlendirilmesi.
- Uzun dönem oksijen ihtiyacı için yeniden değerlendir.
- Fiziksel aktivite ve günlük yaşam aktiviteleri yapabilme becerisini belgele.

2.1.9.4. Atak önlenmesi

Bir alevlenmeyi takiben, alevlenmeleri önlemek için uygun tedbirlere ve alevlenmeleri azaltan girişimlere hemen başlanmalıdır. Bu girişimler Tablo 2.12’ de belirtilmiştir(5).

Tablo 2.12. KOAH alevlenmelerini azaltan girişimler (5)

Girişimin sınıfı	Girişim
Bronkodilatatörler	LABA
	LAMA
	LABA + LAMA
Kortikosteroid içeren tedaviler	LABA + İKS
	LABA + LAMA + İKS
Antiinflamatuvarlar (steroid olmayan)	Roflumilast
Antiinfektifler	Aşılar
	Uzun dönem makrolidler
Mukoregülatörler	N-asetil sistein
	Karbosistein
Diğer	Sigaranın bırakılması
	Rehabilitasyon
	Akciğer volüm azaltılması

LABA: Uzun etkili beta 2- agonist, LAMA: Uzun etkili antikolinerjik, İKS: İnhaler kortikosteroid

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Dizaynı

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine Ocak 2016- Ocak 2017 yılları arasında başvuran, KOAH alevlenme nedeniyle göğüs hastalıkları kliniğine yatışı yapılan hastalar arasında çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan 50 olgu değerlendirmeye alındı. KOAH hastalarına sigara biomass maruziyet öyküsü, klinik yöntemler, akciğer grafisi ve post bronkodilatör solunum fonksiyon testi ile tanı koyuldu. KOAH atak hastaları, atak sonrası 30-45 gün sonrasında, stabil dönemde tekrar değerlendirildi. KOAH atak grubu, stabil grubu ve kontrol olguları olarak 3 ana grup halinde değerlendirildi. Kontrol grubunu ise, sigara içen ve içmeyen, obstrüktif havayolu hastalığı olmayan 82 sağlıklı gönüllü oluturdu.

3.2. Hasta Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Dahil edilme kriterleri;

Postbronkodilatör sonrası FEV1/FVC değeri %70 ve altında olup (GOLD' a göre) KOAH tanısıyla hastane başvurusu olan, kliğimiz tarafından KOAH tanısı konan,

40-75 yaş arası,

Akciğer grafisinde, tümör, pnömoni, yaygın bronşektazi bulgusu olmayan,

Bilinen herhangi bir organ malignitesi olmayan, immünsuppresif tedavi kullanmayan, çalışmaya dahil edilmeyi kabul eden gönüllü hastalar

Dışlanma kriterleri;

KOAH dışında pulmoner patolojisi olan (İnterstisyel akciğer hastalığı, astım, bronşektazi) ,

Çalışmaya katılmaya rıza göstermeyen kişiler

3.3. Takip ve Değerlendirmeler

Çalışmaya dahil edilen her hastaya veya sorumlu hasta yakınına 'Aydınlatılmış onam formu' imzalatıldı ve 'Olgu Rapor Formu' dolduruldu. Olgu rapor formu ile kimlik bilgileri, şikayetleri, sigara anamnezi, vital bulguları, fizik muayene bulguları,

akciğer grafisi bulguları, solunum fonksiyon testleri, mMRC dispne ölçeği, CAT skoru, tedavi şekli, hastanede yatış süresi, kan biyokimya sonuçları kaydedildi.

Hastalardan atak döneminde ilk 24 saat içinde ve stabil dönemde 5 ml venöz kan biyokimya tüpüne alınıp santrifüjde 3500 rpm'de 5 dk döndürüldü. Yaklaşık 2 ml plazma örneği temiz bir ependorf tüpe alındı ve analiz işlemlerine kadar hastanemiz biyokimya laboratuvarında -80 derecede saklandı. Çalışma sonunda bu materyallerden Surfaktan D protein (SP-D) seviyelerinin ölçümü BioVendor marka RD191102200R referans numaralı ticari ELISA kitleri kullanılarak ve kit prosedürüne uygun biçimde yapıldı. Aynı zamanda hastalardan CRP, sedimentasyon, lökosit sayısı, kan gazı çalışıldı. Direkt akciğer grafisi ve varsa toraks bilgisayarlı tomografi sonuçları kaydedildi. Kontrol muayenesinde hastalara; Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH solunum laboratuvarında Viasys marka spirometre cihazı ile solunum fonksiyon testi üç kez yapıldıktan sonra en iyi test kaydedildi. Bronkodilatasyon testinde ise hava haznesi ile 4 puf salbutamol (400 µgr) inhalasyonunu takiben 15 dakika sonra FEV1/ FVC (%), FEV1 (%), FVC (%), lt) değerleri ölçüldü. GOLD rehberine göre obstrüksiyon evrelendirmesi yapıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışma 50 KOAH hastası, 40 sigara içen sağlıklı ve 42 sigara içmeyen sağlıklı bireye ait veriler üzerinden gerçekleştirilmiştir. Veriler IBM SPSS Statistics 23 programına aktararak tamamlanmıştır. Sayısal değişkenler için merkezi eğilim ölçülerinden ortalama, medyan, iqr standart sapma değerleri, kategorik değişkenler için frekans dağılımları (sayı, yüzde) verilmiştir. Sayısal değişkenler kolmogorov-simironov testine göre normal dağılıma uygunluk göstermemesi nedeniyle parametrik olmayan testler tercih edilmiştir. İki gruba sahip kategorik değişkenler arasındaki farkın incelenmesinde mannwhitney testi, grup sayısı ikiden fazla ise kruskalwallis ile test edilmiştir. Atak ve stabil dönemde elde edilen verilerin karşılaştırılmasında wilcoxon testi ve sayısal değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde ise spearman korelasyon katsayısından yararlanılmıştır ve sonuçlar tablolar ile sunulmuştur

4. BULGULAR

Çalışmamıza hastanede yatış gerektiren 50 KOAH atak hastası (Grup 1), 32 stabil dönem KOAH hastası (Grup 2), 40 yaş üstü en az 10 paket/yıl sigara öyküsü olan 40 sağlıklı (Grup 3) ve 40 yaş üstü sigara içme öyküsü olmayan 42 sağlıklı birey (Grup 4) dahil edildi. Taburculuk sonrası 32 hasta (Grup 2) stabil dönemde tekrar değerlendirildi, 10 hasta eksitus olduğu için stabil dönemde değerlendirilemedi, 8 hasta kontrole gelmemesi nedeniyle değerlendirilemedi. Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri (Tablo 4.1)"de verilmektedir.

Tablo 4.1. Grupların demografik özellikleri

		Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4	
		(KOAH atak)		(KOAH stabil dönem)		(Sigara içen sağlıklı)		(Sigara içmeyen sağlıklı)	
		N=50		N=32		N=40		N=42	
Yaş (Ort+SS)		60.88	7,748	61,97	25,03	52,28	7,719	52,71	9,056
VKİ (Ort+SS)		24.91	5,573	25,53	5,29	26,31	3,759	27,58	4,438
Cinsiyet (N,%)	Erkek	46	92	31	96,9	19	47,5	21	50.0
	Kadın	4	8	1	3,1	21	52,5	21	50.0

Hastaların genel yaş ortalaması; atak grubunda 60.88 ± 7.74 yıl sigara içen sağlıklı grubunda 52.28 ± 7.71 yıl sigara içmeyen sağlıklı grubunda 52.7 ± 9.04 idi. Hastaların 46'sı (%92) erkek, 4'ü (%8) kadındı. Sağlıklı sigara içen grupta 19 erkek (% 47.5), sağlıklı sigara içmeyen grupta ise 21 erkek (% 50) olgu vardı.

KOAH atak olgularının stabil dönem FEV1 değeri ortalaması 0,87 lt olup beklenenin 30,33% si idi. FVC ortalaması 1,74 lt olup beklenenin 47,91% idi. KOAH lı olguların solunum fonksiyon testi parametreleri tablo 4.2 ' de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. KOAH lı olguların solunum fonksiyon testi parametreleri

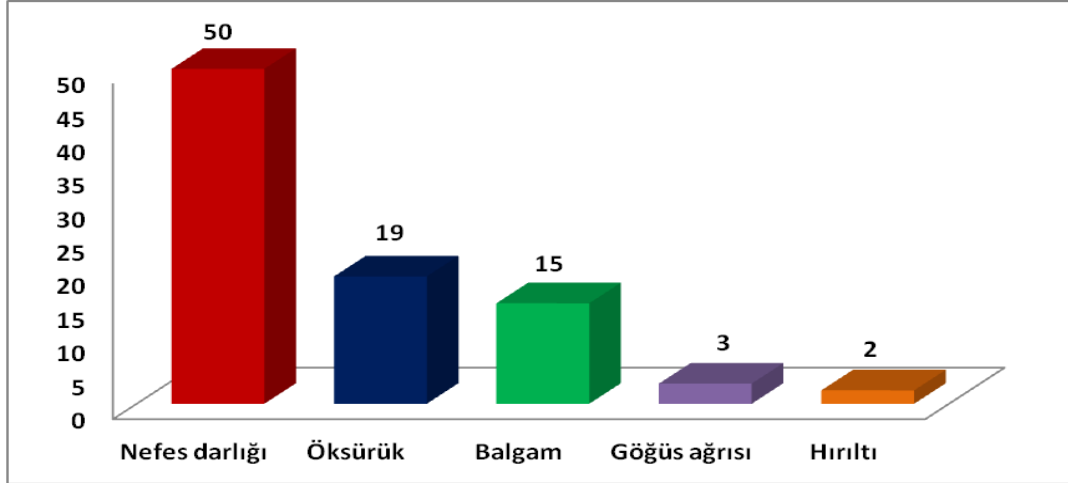
SFT parametreleri	Ortalama değerler±SD
FEV1 (lt)	0,87±0,349
FEV1%	30,33±12,587
FVC (lt)	1,74±0,613
FVC%	47,91±16,787
FEV1/FVC	47,35±11,254

Çalışmaya dahil edilen KOAH atak olgularının 19'sında (%38) bir veya birden fazla eşlik eden sistemik hastalık saptandı. En sık saptanan komorbiditeler sırasıyla diabetes mellitus (%22), hipertansiyon (%18), atriyal fibrilasyon (%8). Tablo 4.3' de hastaların eşlik eden sistemik hastalıkları gösterilmiştir. En sık eşlik eden komorbidite 22% oranla diabetes mellitus idi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. KOAH Atakta Komorbid Hastalıklar

Komorbid hastalıklar	N	%
Atriyal fibrilasyon	4	8
Diabetes mellitus	11	22
Hipertansiyon	9	18
Osteoporoz	1	2
Aort stenozu	1	2
Konjestif kalp yetmezliği	1	2
Periferik arter hastalığı	1	2
OSAS	1	2

Tüm hastalarda en sık görülen başvuru şikayeti nefes darlığı olup, ikinci sıklıkta öksürüktü.

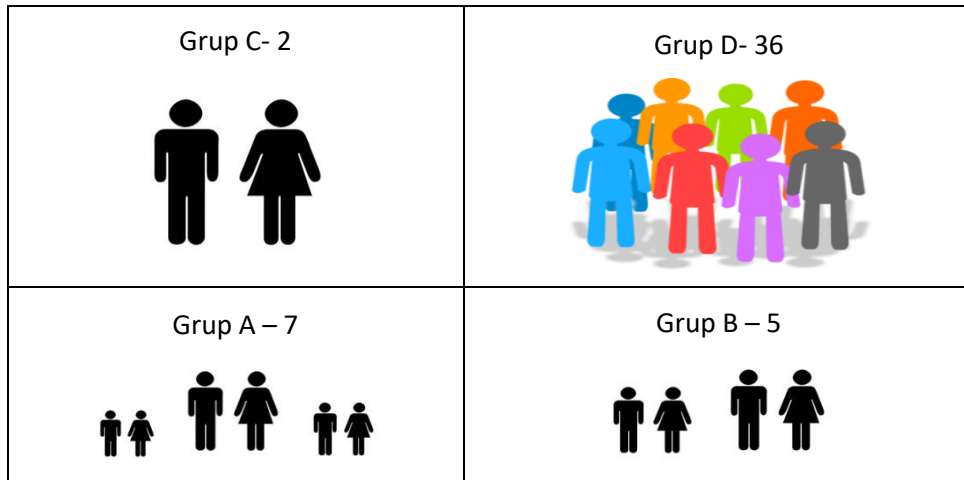


Şekil 4.1. Hastaların başvuru şikayetlerinin başlıcaları ve sıklıkları

GOLD 2017 kılavuzundaki yeni evreleme sistemine göre KOAH atak grubu A' dan D'ye kadar gruplandırılmıştır. Bu gruplandırma için gerekli olan hastaların mMRC dispne skalası, atak sayıları, solunum fonksiyon testleri ile birleşik değerlendirme yapılmıştır. Tablo 4.4 ve şekil 4.2 de özetlenmiştir.

Tablo 4.4. KOAH' ta Birleşik Değerlendirme (Evre)

KOAH evre	N	%
A	7	14.00%
B	5	10.00%
C	2	4.00%
D	36	72.00%

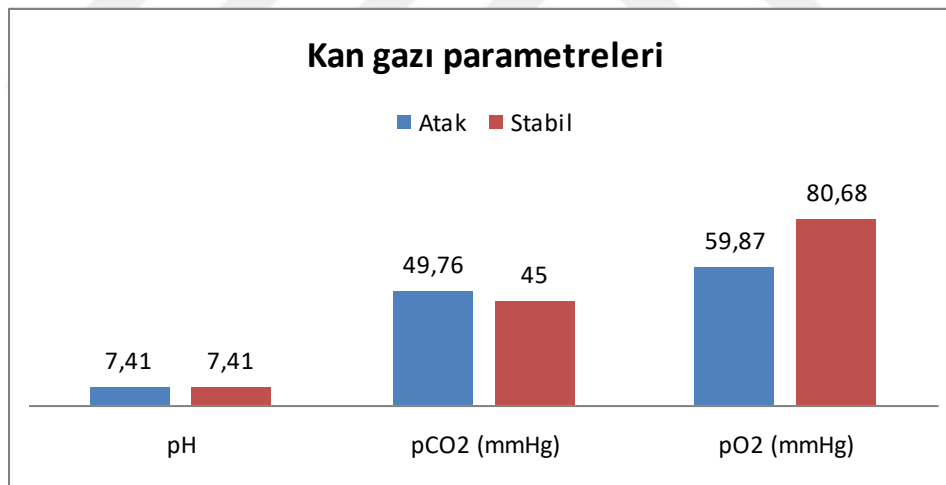


Şekil 4.2. KOAH' ta Birleşik Değerlendirme

Hastaların başvuruda alınan arter kan gazlarında pH ortalama 7,41, PCO₂ 49,76 mmHg PO₂ 59,87 mmHg idi (şekil 4.3). Hastaneye yatış süreleri ortalama 6,4 gündü. Hastane yatış süresince NIMV alma süresi ortalama 2,6 gün olarak saptandı. KOAH lı hastaların atak ve stabil dönemde çalışılan kan gazlarında ortalama değerleri, hastanede yatış süreleri ve NIMV kullanma süreleri tablo 4.5’ de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. KOAH atak ve stabil dönemde kan gazı değerleri, yatış süreleri, NIMV kullanma süreleri

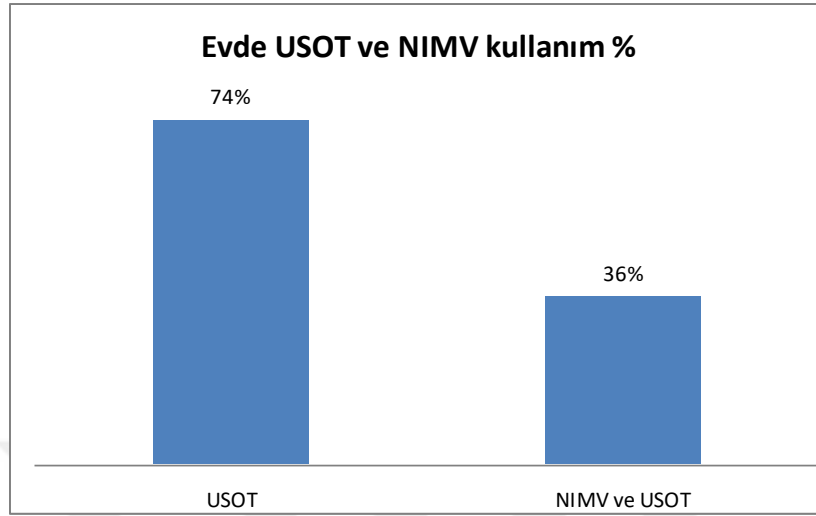
	Atak (n=50)	Stabil (n=32)
Parametre	Ortalama değerler±SD	Ortalama değerler±SD
pH	7,41±0,065	7,41±0,038
pCO ₂ (mmHg)	49,76±13,008	45±7,029
pO ₂ (mmHg)	59,87±15,403	80,68±13,237
Hastane yatış süresi	6,4±3,207	
NIMV alma süresi	2,68±4,405	



Şekil 4.3. KOAH atak ve stabil dönemde kangazı değerleri

Hastaların 37’si (74%) USOT kullanmakta, 18’i (% 36) NIMV,18’i (% 36) hem oksijen hem de NIMV kullanmaktaydı (Şekil 4.4). Hastaların 1, 2 ve 3. ayda hastane yatışı ve mortalite durumu değerlendirildi, tablo 4.6’ da özetlenmiştir. Taburculuk sonrası hastaların 22 ‘si (44%) 1. ayda en az bir kez acil başvurusu varken 3. ayda acile başvuran sayısı 12 (% 24) idi. Taburculuk sonrası 1. ay hastaneye yatan hasta sayısı 11 (22 %) iken 3. ay hastaneye yatan hasta sayısı 5 (10 %) idi. Taburculuk sonrası 1. ayda

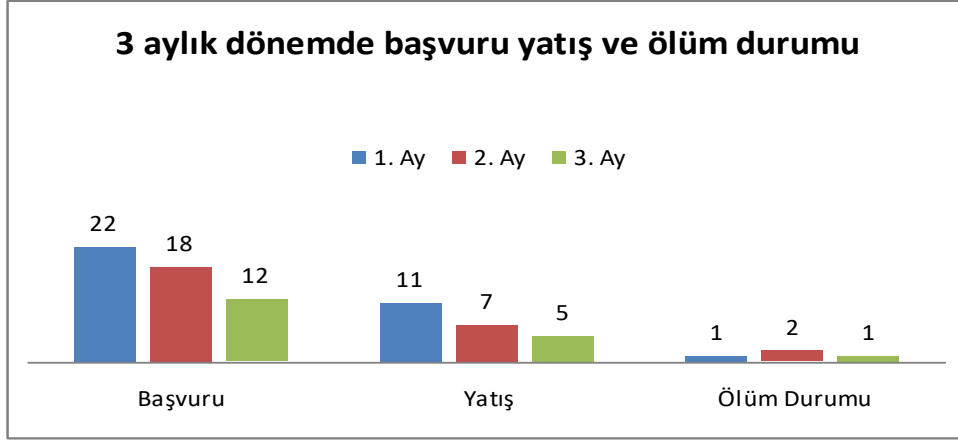
1 hasta eks oldu, 3. ay sonu toplam eks olan hasta sayısı 4 (8 %) idi. Taburculuk sonrası 3 aylık dönemde acil başvurusu, yatış ve ölüm durumları şekil 4.5 de gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Evde USOT ve NIMV kullanım yüzdesi

Tablo 4.6. NIMV, USOT kullanma durumları, acil başvurusu, hastane yatış mortalite durumu

	N	%
Yatış nimv	20	40
Ybü yatış	2	4
Evde nimv	18	36
Evde usot	37	74
1. Ay başvuru	22	44
2. Ay başvuru	18	36
3. Ay başvuru	12	24
3.Ay sonunda toplam başvuru	52	
1. Ay yatış	11	22
2. Ay yatış	7	14
3. Ay yatış	5	10
3.Ay sonunda toplam yatış	23	
1. Ayda ölen	1	2
2. Ayda ölen	2	4
3. Ayda ölen	1	2
3.Ay sonunda toplam ölen	4	8

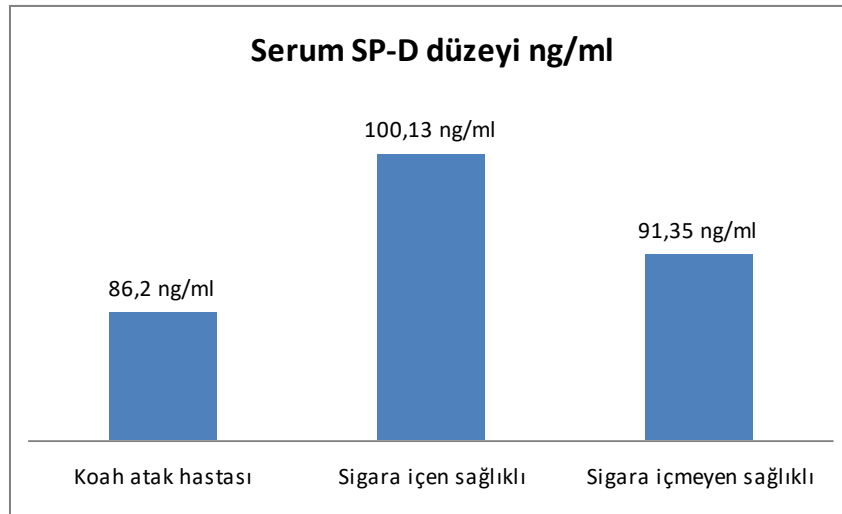


Şekil 4.5. Taburculuk sonrası 3 aylık dönemde acil başvuru, yatış ve ölüm durumu

KOAH atak hastalarının ve sağlıklı sigara içen ve içmeyen kontrol gruplarına göre serum SP-D değeri medyanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). SP-D düzeyi ortalaması en yüksek sigara içen sağlıklı kontrol grubunda 100,13 ng/ml olarak saptandı (Tablo 4.7 ve Şekil 4.6).

Tablo 4.7. KOAH atak ve sağlıklı olgularda serum SP-D seviyeleri

	Ortalama	Medyan	IQR	Min	Max	P
Koah atak hastası	86,7	86,2	25,75	8,51	183,78	0,097
SPD Sigara içen sağlıklı	126,48	100,13	55,99	5,68	1116,83	
ng/ml Sigara içmeyen sağlıklı	85,45	91,35	66,55	13,54	184	



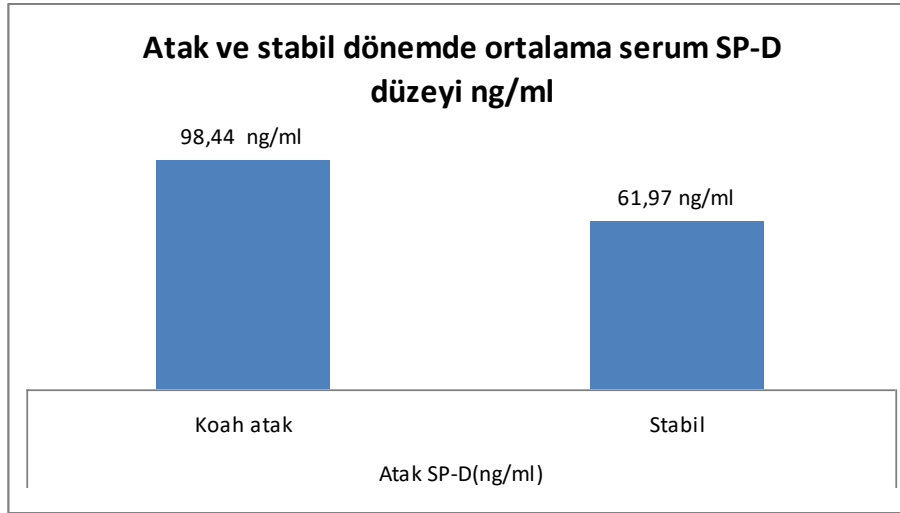
Şekil 4.6. KOAH atak ve sağlıklı olgularda medyan serum SP-D seviyeleri

KOAH atakta ve stabil dönemlere göre arter kan gazı pH değeri medyanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakta ($p>0,05$) iken KOAH atakta serum SP-D, CRP, WBC, nötrofil, nötrofil%, eozinofil, eozinofil%, PCO2 ve PO2 değerlerinin medyanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre KOAH atak döneminde serum SP-D, CRP, WBC, nötrofil, nötrofil% ve PCO2 değerlerinin medyanları stabil döneme göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek iken atak döneminde eozinofil, eozinofil% ve PO2 değerlerinin medyanları stabil döneme göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktür (Tablo 4.8 ve Şekil 4.7).

Tablo 4.8. KOAH atak ve stabil dönemde parametreler bakımından farklılığının incelenmesi

		Ortalama	Medyan	IQR	Min	Max	p
Atak SPD(ng/ml)	Koah atak	98,44	86,20	25,75	8,5	183,8	0,000***
	Stabil	61,97	63,69	36,64	13,2	119,5	
CRP (mg/ml)	Koahatak	47,22	22,75	51,10	0,9	234,0	0,000***
	Stabil	10,96	4,90	10,50	0,2	99,0	
WBC	Koahatak	10753,00	10015,00	3690,00	3870,0	25380,0	0,011*
	Stabil	9155,28	9275,00	2260,00	4620,0	14380,0	
Nötrofil	Koahatak	7728,40	7230,00	3330,00	1590,0	24030,0	0,004**
	Stabil	5871,97	5655,00	2220,00	2900,0	9640,0	
Nötrofil%	Koahatak	69,68	71,10	18,70	8,0	95,0	0,027*
	Stabil	64,23	65,50	14,95	35,0	79,0	
Eozinofil	Koahatak	147,20	110,00	170,00	0,0	850,0	0,009**
	Stabil	257,39	180,00	211,50	0,0	1020,0	
Eozinofil %	Koah atak	1,49	1,25	2,00	0,0	6,5	0,001**
	Stabil	2,75	2,10	2,30	0,0	11,0	
pH	Koahatak	7,41	7,41	0,07	7,3	7,6	0,706
	Stabil	7,41	7,41	0,05	7,4	7,5	
PCO2	Koahatak	49,76	48,00	15,00	24,0	84,0	0,011*
	Stabil	45,00	44,00	9,00	34,0	61,0	
PO2	Koahatak	59,87	54,00	17,00	43,0	117,0	0,000***
	Stabil	80,68	80,00	16,00	54,0	113,0	

*: $p<0,05$ **: $p<0,01$ ***: $p<0,001$



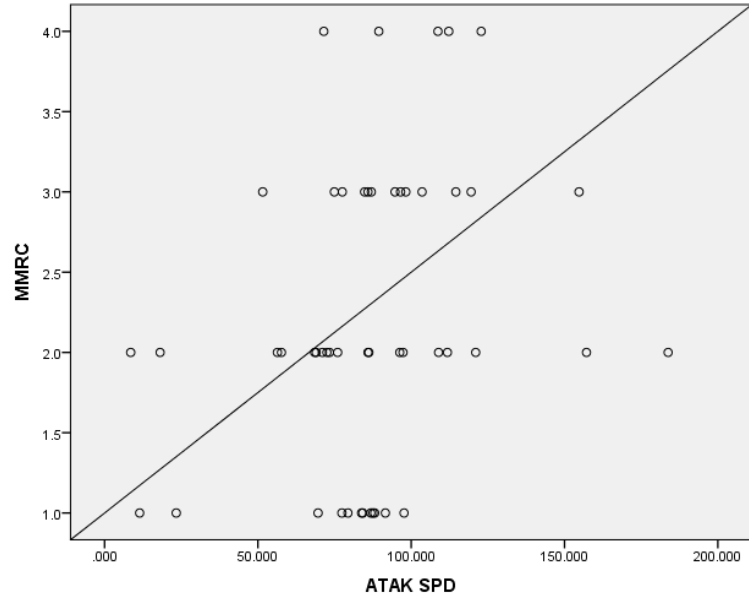
Şekil 4.7. KOAH atak ve stabil dönemde ortalama serum SP-D düzeyi (ng/ml)

KOAH atak dönemi serum SP-D düzeyi ile FEV1, FEV1/FVC, son 1 yılda başvuru sayısı ve son 1 yılda yatış sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamakta ($p>0,05$) iken KOAH atak dönemi serum SP-D düzeyi ile mMRC ve CAT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre KOAH atak serum SP-D düzeyi ile mMRC (0,316) ve CAT (0,288) değerleri arasında pozitif yönde ve orta seviyede anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (Tablo 4.9, şekil 4.8 ve şekil 4.9).

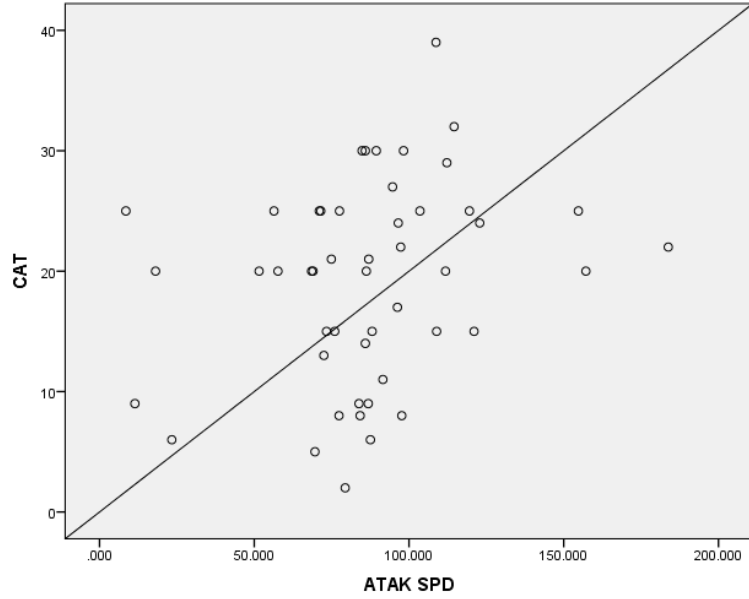
Tablo 4.9. Atak SP-D değeri ile parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi

		ATAK SPD
FEV1	r	-0,059
	p	0,695
	N	47
FEV1/FVC	r	-0,278
	p	0,058
	N	47
MMRC	r	0,316
	p	0,027*
	N	49
CAT	r	0,288
	p	0,045*
	N	49
Son1 yıl başvuru sayısı	r	0,247
	p	0,087
	N	49
Son 1 yıl yatış	r	0,026
	p	0,859
	N	49

*: $p<0,05$ **: $p<0,01$ ***: $p<0,001$



Şekil 4.8. Atak SP-D düzeyi ile mMRC skoru arasındaki korelasyon grafiği



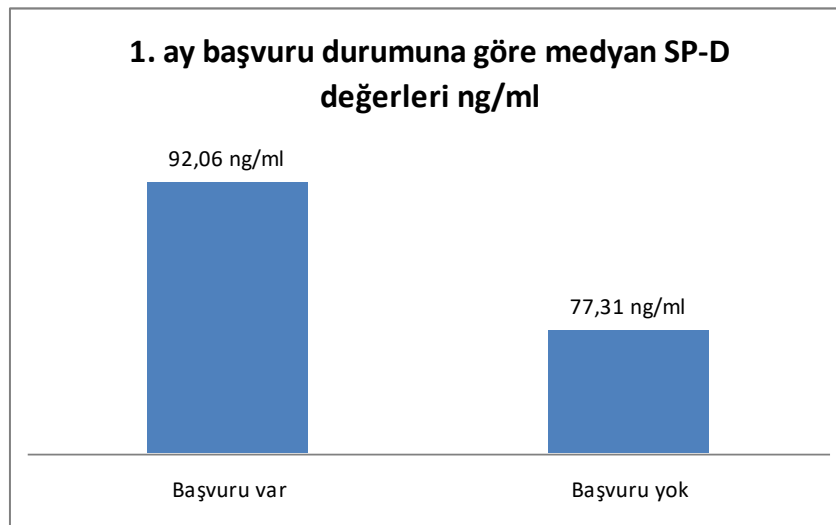
Şekil 4.9. Atak SP-D düzeyi ile CAT skoru arasındaki korelasyon grafiği

1.ay başvuru durumuna göre CRP, nötrofil, nötrofil%, eozinofil ve eozinofil%değerleri medyanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakta ($p>0,05$) iken atak SP-D değerinin medyanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre 1.ayda başvuru yapanların atak SP-D değerinin medyanı yapmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir (tablo 4.10) (Şekil 4.10).

Tablo 4.10. 1.ay başvuru durumuna göre parametreler bakımından farklılığının incelenmesi

		Ortalama	Medyan	IQR	Min	Max	p
Atak SPD(ng/ml)	Evet	98,23	92,06	28,04	18,10	183,779	0,041*
	Hayır	77,31	79,38	26,91	8,51	122,832	
CRP (mg/ml)	Evet	64,28	53,50	92,40	0,90	234,0	0,333
	Hayır	33,82	19,75	23,35	2,40	203,0	
WBC	Evet	10694,55	10015,00	4740,00	5150,00	23040,00	0,853
	Hayır	10798,93	9845,00	2810,00	3870,00	25380,00	
Nötrofil	Evet	8355,45	7,740,00	3,940,00	2,880,00	21960	0,171
	Hayır	7235,71	6,850,00	2,710,00	1,590,00	24030	
Nötrofil%	Evet	75,51	74,95	17,00	48,70	95,0	0,054
	Hayır	65,10	68,00	19,00	8,00	94,0	
Eozinofil	Evet	96,82	75,00	140,00	0,00	400	0,072
	Hayır	186,79	145,00	200,00	0,00	850	
Eozinofil %	Evet	1,03	0,80	1,50	0,00	4,3	0,070
	Hayır	1,85	1,60	2,35	0,00	6,5	

*: $p<0,05$ **: $p<0,01$ ***: $p<0,001$



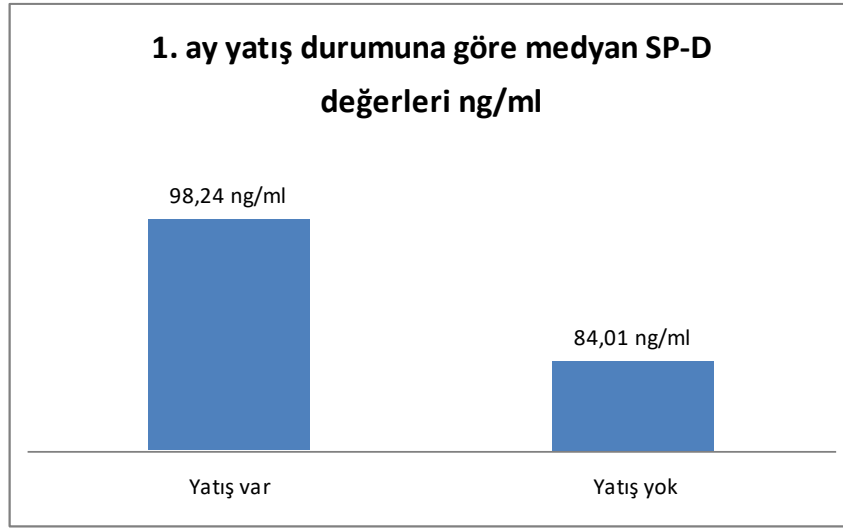
Şekil 4.10. Taburculuk sonrası 1. ayda başvuru durumuna göre medyan SP-D değerleri

1.ayda yatış durumuna göre CRP, nötrofil ve nötrofil% değerleri medyanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakta ($p>0,05$) iken atak SP-D, eozinofil ve eozinofil% değerlerinin medyanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre 1.ayda yatış yapanların atak serum SP-D değerinin medyanı yapmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek iken 1.ayda yatış yapanların eozinofil ve eozinofil% değerlerinin medyanları yapmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktür (tablo 4.11).

Tablo 4.11. 1.ay yatış durumuna göre parametreler bakımından farklılığının incelenmesi

		Ortalama	Medyan	IQR	Min	Max	p
Atak SPD(ng/ml)	Evet	109,07	98,24	26,34	77,53	183,779	0,015*
	Hayır	80,23	84,01	26,91	8,51	154,735	
CRP (mg/ml)	Evet	85,82	61,00	144,80	0,90	234,0	0,106
	Hayır	36,34	17,90	42,30	2,40	220,0	
WBC	Evet	11929,09	12070,00	6850,00	5920,00	23040,00	0,232
	Hayır	10421,28	9630,00	3120,00	3870,00	25380,00	
Nötrofil	Evet	9548,18	8,300,00	5,460,00	2,880,00	21960	0,099
	Hayır	7215,13	7,000,00	3,570,00	1,590,00	24030	
Nötrofil%	Evet	75,27	75,00	18,00	48,70	95,0	0,190
	Hayır	68,11	68,60	18,00	8,00	94,0	
Eozinofil	Evet	56,36	50,00	110,00	0,00	170	0,026*
	Hayır	172,82	140,00	220,00	0,00	850	
Eozinofil %	Evet	0,62	0,40	1,40	0,00	1,8	0,038*
	Hayır	1,74	1,50	2,60	0,00	6,5	

***:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001**



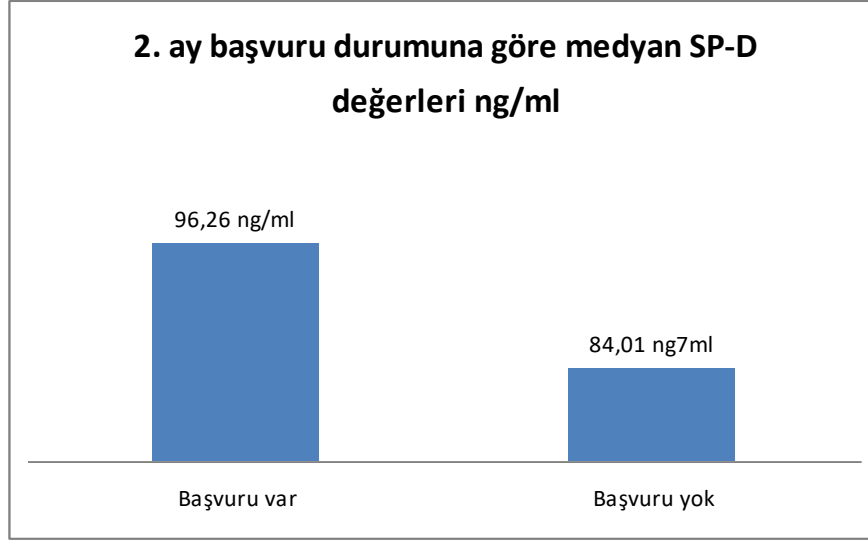
Şekil 4.11. Taburculuk sonrası 1. ay yatış durumuna göre medyan SP-D değerleri

2.ay başvuru durumuna göre atak SP-D, CRP, WBC, nötrofil, nötrofil%, eozinofil ve eozinofil% değerleri medyanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$)(tablo 4.12) .

Tablo 4.12. 2.ay başvuru durumuna göre parametreler bakımından farklılığının incelenmesi

		Ortalama	Medyan	IQR	Min	Max	p
Atak SPD(ng/ml)	Evet	96,12	96,26	27,42	18,10	157,15	0,091
	Hayır	81,70	84,01	24,36	8,51	183,78	
CRP (mg/ml)	Evet	61,52	44,10	91,00	1,00	220,00	0,207
	Hayır	39,18	19,75	44,70	0,90	234,00	
WBC	Evet	10327,78	10015,00	6180,00	5150,00	23040,00	0,671
	Hayır	10992,19	10020,00	3470,00	3870,00	25380,00	
Nötrofil	Evet	7941,11	7410,00	5260,00	2880,00	21960,00	0,952
	Hayır	7608,75	7090,00	3010,00	1590,00	24030,00	
Nötrofil%	Evet	73,17	74,10	18,50	48,70	95,00	0,467
	Hayır	67,72	68,50	17,35	8,00	94,00	
Eozinofil	Evet	121,11	110,00	120,00	0,00	330,00	0,895
	Hayır	161,88	110,00	195,00	0,00	850,00	
Eozinofil %	Evet	1,38	1,15	1,40	0,00	4,30	0,871
	Hayır	1,55	1,25	2,20	0,00	6,50	

*: $p<0,05$ **: $p<0,01$ ***: $p<0,001$



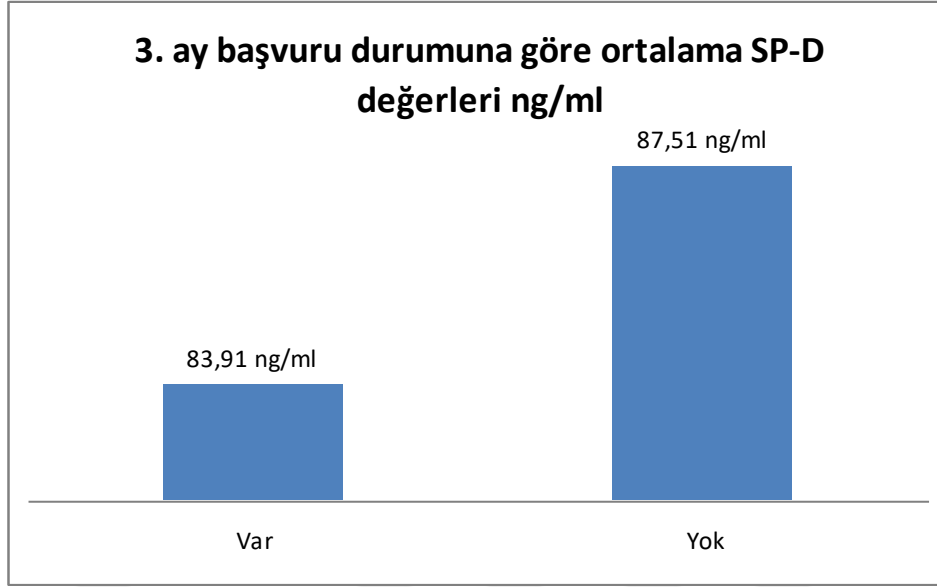
Şekil 4.12. Taburculuk sonrası 2. ayda başvuru durumuna göre medyan SP-D değerleri

3.ay başvuru durumuna göre atak SP-D, CRP, nötrofil, nötrofil%, eozinofil ve eozinofil% değerleri medyanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (tablo 4.13) .

Tablo 4.13. 3.Ay başvuru durumuna göre parametreler bakımından farklılığının incelenmesi

		Ortalama	Medyan	IQR	Min	Max	p
Atak SPD(ng/ml)	Evet	83,91	89,41	58,20	11,43	157,145	0,774
	Hayır	87,51	86,05	22,74	8,51	183,779	
CRP (mg/ml)	Evet	11592,50	11340,00	3625,00	3870,00	25380,00	0,276
	Hayır	10487,89	9530,00	3850,00	5350,00	24380,00	
WBC	Evet	78,23	28,25	166,40	5,20	220,0	0,296
	Hayır	37,43	19,95	46,50	0,90	234,0	
Nötrofil	Evet	9267,50	8,960,00	3,135,00	3,440,00	24030	0,093
	Hayır	7242,37	6,850,00	3,000,00	1,590,00	21960	
Nötrofil%	Evet	73,31	78,90	19,00	8,00	94,0	0,137
	Hayır	68,54	68,80	16,20	29,00	95,0	
Eozinofil	Evet	103,33	40,00	155,00	0,00	400	0,189
	Hayır	161,05	120,00	150,00	0,00	850	
Eozinofil %	Evet	0,85	0,35	1,30	0,00	3,3	0,061
	Hayır	1,69	1,50	1,90	0,00	6,5	

*: $p<0,05$ **: $p<0,01$ ***: $p<0,001$



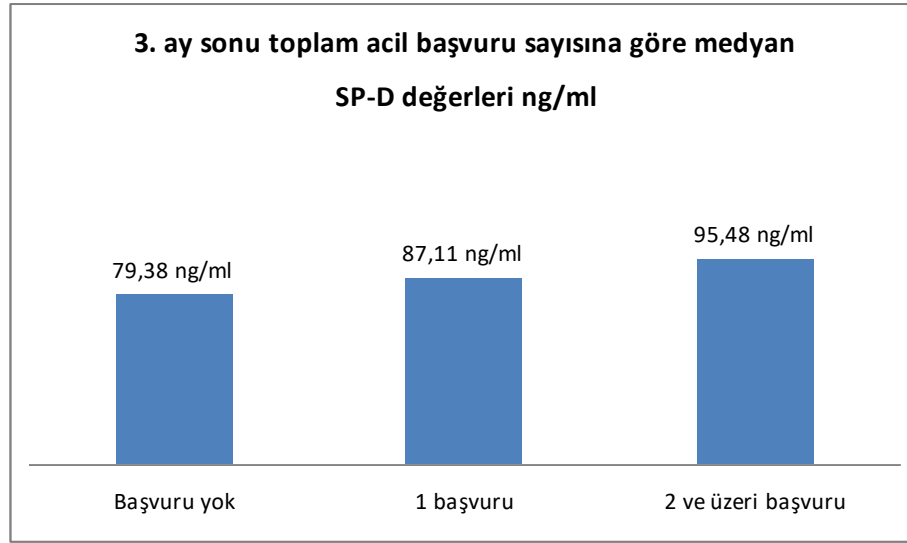
Şekil 4.13. Taburculuk sonrası 3. ayda başvuru durumuna göre ortalama SP-D değerleri

3 ay toplam başvuru sayısına göre atak SP-D, CRP, WBC, nötrofil, nötrofil%, eozinofil ve eozinofil% değerleri medyanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$)(Tablo 4.14 ve şekil 4.14) .

Tablo 4.14. 3 ay toplam başvuru sayısına göre parametreler bakımından farklılığının incelenmesi

		Ortalama	Medyan	IQR	Min	Max	p
Atak SPD(ng/ml)	Yok	81,67	79,38	17,06	8,51	183,78	0,19
	1 defa	81,93	87,11	28,01	11,43	114,56	
	2 ve üzeri	96,88	95,48	30,84	18,10	157,15	
CRP (mg/ml)	Yok	25,05	17,90	20,10	,90	72,00	0,151
	1 defa	51,89	14,30	86,25	3,20	203,00	
	2 ve üzeri	71,32	57,00	88,70	1,00	234,00	
WBC	Yok	10670,00	9430,00	3120,00	5350,00	24380,00	0,562
	1 defa	12270,00	11305,00	6070,00	3870,00	25380,00	
	2 ve üzeri	9784,71	9990,00	3690,00	5150,00	15030,00	
Nötrofil	Yok	6744,76	6570,00	2110,00	1590,00	11660,00	0,384
	1 defa	9623,33	8790,00	4570,00	2880,00	24030,00	
	2 ve üzeri	7605,88	7430,00	3910,00	3310,00	12570,00	
Nötrofil%	Yok	65,88	68,00	13,00	29,00	90,00	0,282
	1 defa	67,68	68,30	24,00	8,00	95,00	
	2 ve üzeri	75,79	74,90	17,00	53,00	93,00	
Eozinofil	Yok	187,62	140,00	160,00	0,00	850,00	0,548
	1 defa	131,67	80,00	175,00	0,00	470,00	
	2 ve üzeri	108,24	90,00	150,00	0,00	330,00	
Eozinofil %	Yok	1,88	1,60	1,90	0,00	6,50	0,481
	1 defa	1,18	,95	2,30	0,00	3,40	
	2 ve üzeri	1,24	,90	1,50	0,00	4,30	

*: $p<0,05$ **: $p<0,01$ ***: $p<0,001$



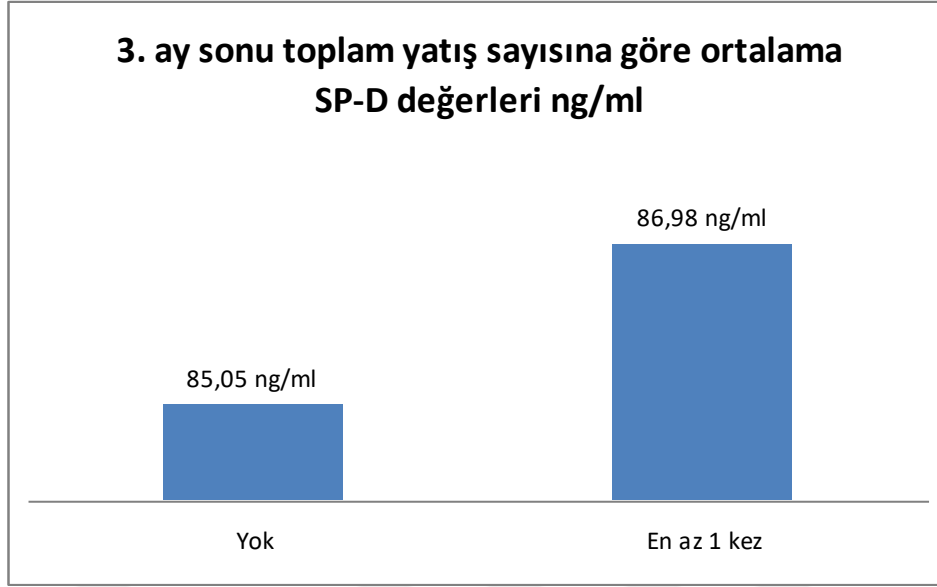
Şekil 4.14. Taburculuk sonrası 3. ay sonu toplam acil başvuru sayısına göre medyan SP-D değerleri

3 ay toplam yatış sayısına göre atak SP-D, WBC, nötrofil, nötrofil%, eozinofil ve eozinofil% değerleri medyanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakta ($p>0,05$) iken CRP değerinin medyanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre 3 ayda en az bir kere yatış yapanların CRP değerinin medyanı başvuru yapmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir (Tablo 4.15 ve şekil 4.15).

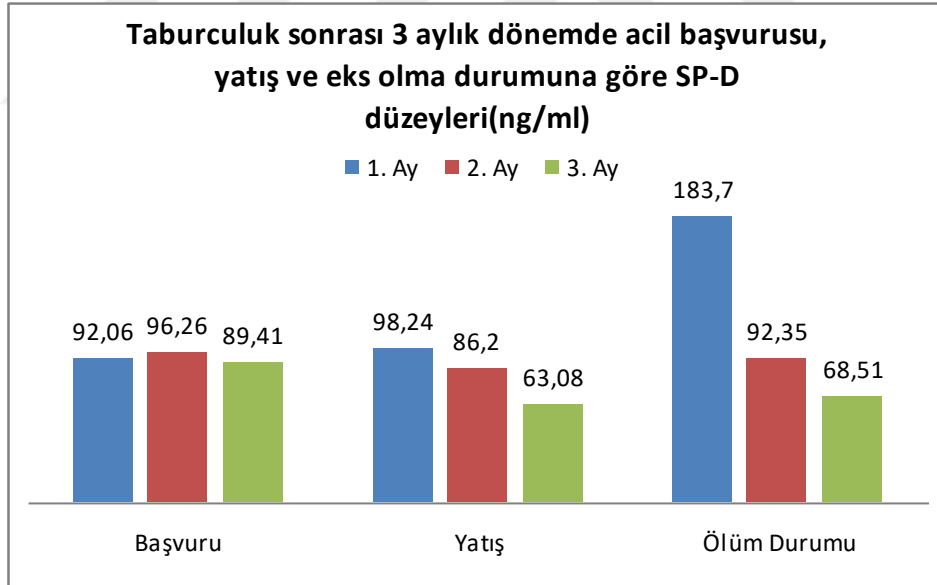
Tablo 4.15. 3 ay sonu toplam yatış sayısına göre parametreler bakımından farklılığının incelenmesi

		Ortalama	Medyan	IQR	Min	Max	p
Atak SPD(ng/ml)	Yok	84,45	85,05	26,16	8,51	183,78	0,494
	Enaz 1 Kere	91,80	86,98	31,18	56,36	157,15	
CRP (mg/ml)	Yok	28,39	16,65	28,70	0,90	203,00	0,014*
	Enaz 1 Kere	87,24	59,55	139,55	1,00	234,00	
WBC	Yok	10677,06	9530,00	3560,00	3870,00	25380,00	0,596
	Enaz 1 Kere	10914,38	10575,00	3870,00	5750,00	23040,00	
Nötrofil	Yok	7283,53	6850,00	3000,00	1590,00	24030,00	0,197
	Enaz 1 Kere	8673,75	8130,00	4435,00	2880,00	21960,00	
Nötrofil%	Yok	69,14	68,80	16,00	29,00	94,00	0,441
	Enaz 1 Kere	70,83	76,90	21,75	8,00	95,00	
Eozinofil	Yok	175,59	135,00	160,00	0,00	850,00	0,097
	Enaz 1 Kere	86,88	55,00	150,00	0,00	330,00	
Eozinofil %	Yok	1,72	1,50	2,10	0,00	6,50	0,111
	Enaz 1 Kere	1,00	0,45	1,55	0,00	4,30	

*: $p<0,05$ **: $p<0,01$ ***: $p<0,001$



Şekil 4.15. Taburculuk sonrası 3. ay sonu toplam yatış sayısına göre ortalama SP-D değerleri



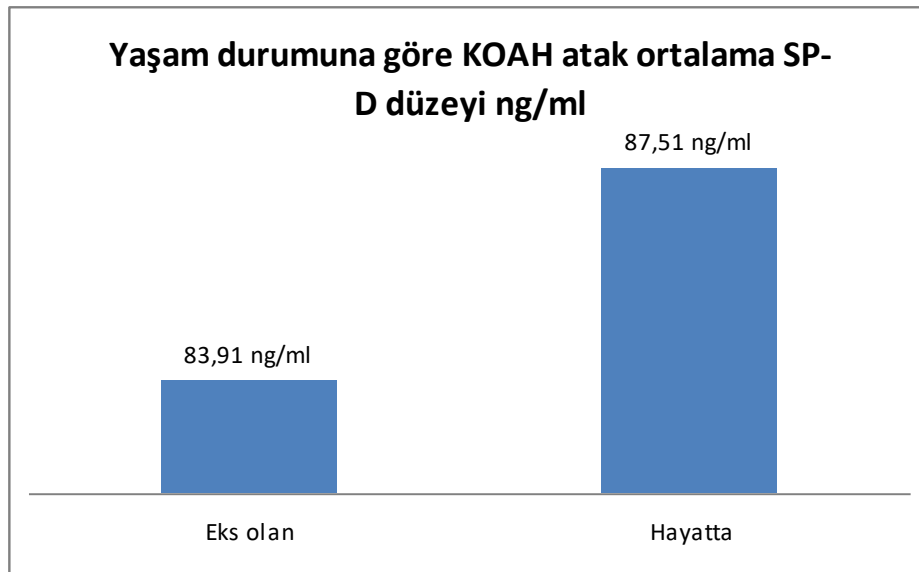
Şekil 4.16. Taburculuk sonrası 3 aylık dönemde acil başvurusu, yatış ve eks olma durumuna göre SP-D düzeyleri

Yaşam durumuna göre atak SP-D, CRP, WBC, nötrofil, nötrofil%, eozinofil ve eozinofil% değerleri medyanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p < 0,05$). (Tablo 4.16 ve şekil 4.17) .

Tablo 4.16. Yaşam durumuna göre KOAH atak dönem parametreleri bakımından farklılığının incelenmesi

		Ortalama	Medyan	IQR	Min	Max	P
Atak SPD(ng/ml)	Evet	83,91	89,41	58,20	11,43	157,145	0,774
	Hayır	87,51	86,05	22,74	8,51	183,779	
CRP (mg/ml)	Evet	11592,50	11340,00	3625,00	3870,00	25380,00	0,276
	Hayır	10487,89	9530,00	3850,00	5350,00	24380,00	
WBC	Evet	78,23	28,25	166,40	5,20	220,0	0,296
	Hayır	37,43	19,95	46,50	0,90	234,0	
Nötrofil	Evet	9267,50	8,960,00	3,135,00	3,440,00	24030	0,093
	Hayır	7242,37	6,850,00	3,000,00	1,590,00	21960	
Nötrofil%	Evet	73,31	78,90	19,00	8,00	94,0	0,137
	Hayır	68,54	68,80	16,20	29,00	95,0	
Eozinofil	Evet	103,33	40,00	155,00	0,00	400	0,189
	Hayır	161,05	120,00	150,00	0,00	850	
Eozinofil %	Evet	0,85	0,35	1,30	0,00	3,3	0,061
	Hayır	1,69	1,50	1,90	0,00	6,5	

*: $p<0,05$ **: $p<0,01$ ***: $p<0,001$



Şekil 4.17. Yaşam durumuna göre KOAH atak ortalama SP-D düzeyi ng/ml

Yaşam durumuna göre stabil dönem SP-D, CRP, WBC, nötrofil, nötrofil%, eozinofil ve eozinofil% değerleri medyanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 4.17 ve şekil 4.18) .

Tablo 4.17. Yaşam durumuna göre stabil dönem parametreler bakımından farklılığının incelenmesi

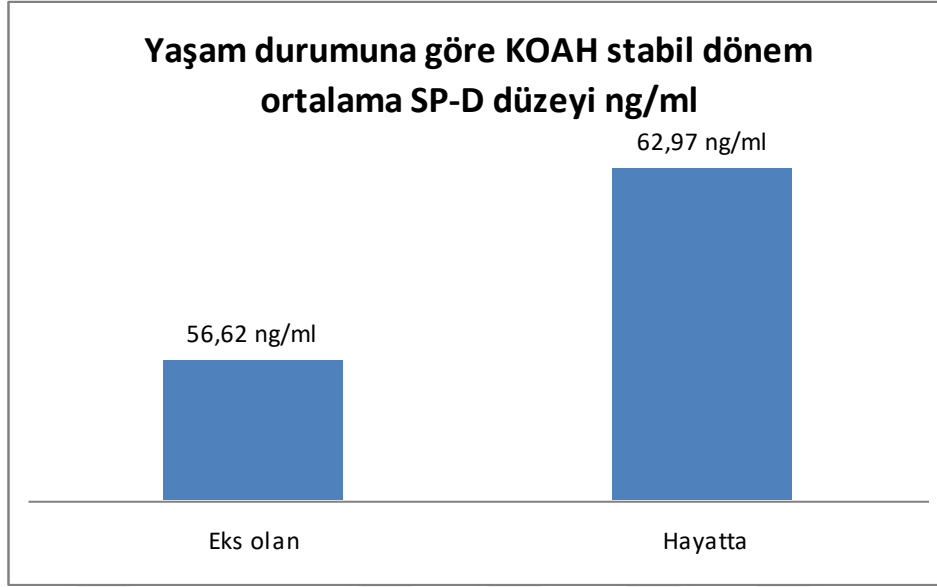
		Ortalama	Medyan	IQR	Min	Max	p
SP-D(ng/ml)	Ex	56,62	41,74	38,47	19,06	119,46	0,448
	Hayatta	62,97	63,86	37,40	13,21	108,01	
CRP (mg/ml)	Ex	3,52	2,70	1,00	1,70	8,20	0,185
	Hayatta	12,20	5,55	11,00	0,20	99,00	
WBC	Ex	8615,00	8935,00	2140,00	6280,00	10040,00	0,371
	Hayatta	9263,33	9335,00	2480,00	4620,00	14380,00	
Nötrofil	Ex	5800,00	5715,00	1210,00	4980,00	6900,00	0,951
	Hayatta	5886,37	5655,00	2380,00	2900,00	9640,00	
Nötrofil%	Ex	67,78	65,50	12,30	55,00	79,00	0,493
	Hayatta	63,52	65,50	14,10	35,00	79,00	
Eozinofil	Ex	285,50	176,50	110,00	70,00	1020,00	0,725
	Hayatta	251,77	180,00	213,00	0,00	870,00	
Eozinofil %	Ex	2,63	1,80	1,20	0,40	10,00	0,330
	Hayatta	2,78	2,35	2,40	0,00	11,00	

***: $p<0,05$ **: $p<0,01$ ***: $p<0,001$**

Tablo 4.18. Parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi

		Crp	Wbc	Nötrofil#	Nötrofil%	Eozinofil#	Eozinofil%	Ph	Pco2	Po2
Atak SP-D	r	-0,110	-0,111	-0,006	0,106	-0,117	-0,051	0,065	0,092	0,097
	p	0,452	0,447	0,968	0,468	0,424	0,729	0,659	0,532	0,510
	N	49	49	49	49	49	49	48	48	48
CRP	r	10,000	0,280	0,464	0,484	-0,179	-0,274	0,001	0,099	-0,040
	p		0,049*	0,001**	0,000***	0,214	0,054	0,997	0,498	0,782
	N	50	50	50	50	50	50	49	49	49
WBC	r		10,000	0,863	0,174	0,026	-0,160	-0,003	0,149	-0,005
	p			0,000***	0,226	0,855	0,266	0,986	0,307	0,971
	N		50	50	50	50	50	49	49	49
Nötrofil#	r			10,000	0,527	-0,226	-0,393	0,018	0,168	0,081
	p				0,000***	0,115	0,005**	0,903	0,249	0,580
	N			50	50	50	50	49	49	49
Nötrofil%	r				10,000	-0,469	-0,546	0,046	0,043	0,208
	p					0,001**	0,000***	0,754	0,770	0,152
	N				50	50	50	49	49	49
Eozinofil#	r					10,000	0,965	-0,065	0,064	-0,296
	p						0,000***	0,658	0,663	0,039*
	N					50	50	49	49	49
Eozinofil%	r						10,000	-0,054	0,040	-0,287
	p							0,714	0,787	0,045*
	N						50	49	49	49
pH	r							10,000	-0,789	-0,190
	p								0,000***	0,192
	N							49	49	49
PCO2	r								10,000	-0,022
	p									0,881
	N								49	49

*:p<0,05 **:p<0,01 ***:p<0,001



Şekil 4.18. Yaşam durumuna göre KOAH stabil dönem ortalama SP-D düzeyi

Uygulanan spearman korelasyon analizi sonucunda CRP ile WBC, nötrofil ve nötrofil% arasında, WBC ile nötrofil arasında, nötrofil ile nötrofil% ve eozinofil% arasında, eozinofil ile eozinofil% ve PO2 arasında, eozinofil% ile PO2 arasında, pH ile PCO2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, CRP ile WBC arasında pozitif yönde düşük seviyede, CRP ile nötrofil ve nötrofil% arasında pozitif yönde orta seviyede, WBC ile nötrofil ve nötrofil%, eozinofil ile eozinofil% arasında pozitif yönde yüksek seviyede, eozinofil ile PO2, eozinofil ile PO2 arasında negatif yönde düşük seviyede, nötrofil ile eozinofil%, nötrofil% ile eozinofil arasında negatif yönde orta seviyede, nötrofil% ile eozinofil%, pH ile PCO2 arasında negatif yönde yüksek seviyede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (tablo 4.18).

5. TARTIŞMA

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); tüm dünyada önde gelen bir halk sağlığı sorunudur. KOAH mortalite ve morbiditesi her geçen gün hızla artan bir hastalıktır ve ciddi bir iş görmezlik ve ekonomik yüke yol açmaktadır (5).

KOAH'ın doğal seyri, tekrarlayıcı semptomlar ve ataklar ile karakterizedir. Alevlenmeler, sağlık durumu, hastaneye yatış ve ayrıca hastalığın seyrini olumsuz etkilemektedir. KOAH alevlenmeleri sıklıkla artmış havayolu inflamasyonu, mukus üretimi ve belirgin hava hapsi ile ilişkilidir. KOAH atağı “ solunum semptomlarında ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanacak şekilde akut bir kötüleşme” olarak tanımlanır (1). KOAH'lı hastalarda, hastalığın seyri boyunca gözlenen akut ataklar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (93). Bu nedenle alevlenmelerin öngörülmesi ve hastanın stabil dönemde alevlenmeyi önleyecek şekilde tedavi edilmesi önemlidir. Alevlenmelerin ön görülmesinde bir önceki yıla ait alevlenme öyküsü, FEV1 kayıp hızı, sürfaktan protein D, trombosit artışı, lökosit ve nötrofil artışı, CRP, fibrinojen gibi enflamatuvar belirteçlerin kullanılabileceği gösterilmiştir (82).

KOAH'ın atak döneminde sistemik inflamasyon belirteçlerinde oluşan değişiklikler bir çok çalışmada ele alınmış ve stabil dönemle karşılaştırılmıştır. Patofizyolojisi henüz tam olarak netleştirilemeyen bu sistemik inflamasyon sürecinde TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinler sistemik dolaşımda artarak C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A ve sürfaktan protein D gibi pozitif akut faz belirteçlerinin artmasına neden olmaktadır.

SP-D, kollajen bağımlı C-tip lektin veya kollektin ailesinin üyesi olan büyük hidrofilik bir proteindir. SP-D, N-terminal ucundan bağlanmış üç adet 43kDa ağırlığında birimlerden oluşan homotrimerik bir proteindir (42). SP-D tip 2 pnömositlerin endoplazmik retikülumunda, Clara hücrelerinin sekretuar granüllerinde bulunur(43). Esas olarak tip II pnömositlerden salgılanmaktadır. Bunun dışında az miktarda gastrointestinal sistemde glandüler ve endotelyal hücrelerden, genitoüriner sistemden ve diğer sistemlerden de salgılanır(44). Kronik inflamasyonla seyreden idiyopatik pulmoner fibrozis, astım, ARDS gibi durumlarda da serum düzeyinde artış saptanmaktadır(48). Sürfaktan proteini (SP) –D nin KOAH patogeneizde önemli bir rol

oynadığı düşünülmektedir. KOAH'ın, oksidan üretimi, inflamatuvar alveolar makrofajların inflamatuvar yanıtlarında rol almaktadır(49).

Ju ve arkadaşları, Shakoori ve arkadaşları KOAH alevlenmede SP-D nin yüksek ekspresyonları ile ilişkili olduğunu belirtmişler, ve SP-D seviyelerinin belirgin olarak alevlenme başlangıcından 30 gün sonra düştüğünü göstermişlerdir. Bu sonuçlarla KOAH lı hastalarda SP-D nin hava yolu inflamasyonu ile ilişkili spesifik bir marker olduğunu belirtmişler.(3) Sinn ve arkadaşları SP-D' nin akciğer hastalığı olanlarda sağlık durumunun kötüye gidişini ve akciğer fonksiyonlarındaki azalmayı göstermede kullanılabilir bir biyobelirteç olarak değerlendirmişler (50).

Çalışmamızın birincil amacı KOAH atak ile yatan hastalarda, akciğere spesifik bir inflamasyon markerı olarak serum SP-D düzeyinin atak ağırlık derecesi, klinik seyir ve mortalite ile ilişkisini belirlemektir.

Çalışmamızda KOAH atak ve sağlıklı sigara içen ve sağlıklı sigara içmeyen olgular karşılaştırıldığında; serum SP-D düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. KOAH atak olgularının serum SP-D medyan değeri 86,20 ng/ml idi, sigara içen sağlıklı grubunda 100,13 ng/ml, sigara içmeyen sağlıklı grupta 91,35 ng/ml idi. KOAH stabil dönem medyan değeri 63,69 ng/ml idi.

Literatürde Lomas ve arkadaşlarının çalışmasında ise 1888 KOAH' lı olgu, 296 sigara içen sağlıklı, 201 sigara içmeyen sağlıklı olgu değerlendirilmiş, SP-D değeri ortalaması KOAH lı olgularda sigara içen ve içmeyen sağlıklı olgulardan yüksek bulunmuş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (49). Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 65 stabil KOAH lı hasta, 26 sağlıklı kontrol grubu ele alınmış, KOAH lı olgularda ortalama serum SP-D düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuş ve fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuş (93). Akinci ve arkadaşlarının çalışmasında 20 stabil evre 1-2 KOAH, 20 stabil evre 3-4 KOAH, 20 kontrol grubu ele alınmış olup, serum SP-D düzeyleri en yüksek Evre 3-4 KOAH lı olgularda, en düşük olarak kontrol grubunda bulunmuş, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiş (96). Ou C. Ve arkadaşlarının 192 KOAH hastası ve 148 sigara içen sağlıklı olgunun ortalama serum SP-D düzeylerini ölçülmüş, sağlıklı kontrollerde serum SP-D düzeyi hastalardan yüksek bulunmuş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış (100). Çalışmamızda da benzer şekilde sağlıklı sigara içen olgularda SP-D düzeyi KOAH lı olgulardan daha yüksek bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Koah alevlenmede inflamasyon düzeyinde artışla birlikte surfaktan D düzeyinde artış beklenir. Stabil KOAH hastalarında, KOAH ın tanımında da olduğu gibi sistemik inflamasyon varlığı nedeniyle surfaktan D düzeyi yüksek beklenir. Ancak tam tersi olarak yapılan bazı çalışmalarda bizim çalışmamızda da olduğu gibi, stabil KOAH hastaları ile sağlıklı sigara içenler arasında surfaktan düzeyleri arasında fark olmadığı gösterilmiş. Yine hastalık evresi ile surfaktan düzeyi ilişkisiz bulunmuş. Farklılığın genetik varyantlara bağlı olabileceği düşüncesindeyiz. Birçok çalışmada SFTPD genindeki varyantlara bağlı serum SP-D konsantrasyonunda farklılıklar olabileceği gösterilmiştir (100,106). Serum SP-D düzeylerinin *SFTPD* genindeki mRNA ekspresyonu ile korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir. (106) Ouve arkadaşlarının serum SP-D haplotip analizi yaptığı çalışmasında kontrol grubunda G-G-C-C-A haplotipinin daha yüksek olmasının, KOAH dan koruyucu faktör olabileceği ifade edilmiştir. G-G-C-C-A haplotipi olan KOAH lı hastaların serum SP-D düzeylerinin daha yüksek ve bronkodilatör tedaviyle FEV1 düzeylerinde iyileşmenin daha iyi olduğunu ifade etmişler (100).

Çalışmamızda KOAH atak döneminde serum SP-D medyan değeri $86,20 \text{ ng/ml} \pm 25.75 \text{ ng/ml}$ iken stabil dönemde SP-D medyan değeri $63.69 \pm 36.64 \text{ ng/ml}$ idi. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Literatürde serum SP--D düzeyini; KOAH atak ve stabil KOAH dönemde karşılaştıran pek çok çalışma mevcuttur. Alaabden ve arkadaşları 28 KOAH stabil dönem, 28 KOAH atak, 28 sigara içen sağlıklı olgu alınmış; en yüksek serum SP-D düzeyini KOAH akut alevlenme hastalarında, en düşük sağlıklı sigara içenlerde değerlendirmiş, KOAH atak ve stabil dönem serum SP-D düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (95). Shakoori ve arkadaşları, Ju ve arkadaşları serum SP-D düzeylerinin akut alevlenmeden 30 gün sonra düştüğünü belirtmişlerdir (3,4

Çalışmamızda KOAH lı hastaların stabil dönem serum SP-D düzeyleri ile FEV1, FVC, FEV1/FVC arasında ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Literatürde solunum fonksiyon testleri ile serum SP-D düzeyleri arası ilişki incelenmiş olup farklı görüşler mevcuttur. Lomas ve arkadaşları, Liu ve arkadaşları SP-D ile FEV1 arasına anlamlı bir ilişki saptamamış (49, 93). Alaabden ve arkadaşları serum SP-D düzeyleri ile FEV 1, FVC, FEV1/FVC arasında istatistiksel olarak anlamlı

negatif korelasyon saptamışlar. Akinci ve arkadaşları çalışmalarında serum SP-D düzeyi ile FEV 1 arasında anlamlı korelasyon, balgam SP-D düzeyi ile FEV1 arasında korelasyon olmadığını ifade etmişler (96). KOAH hastalarının heterojenitesi, patolojik özellikleri ve inflamatuvar profilleri sonuçlar arasındaki farklılıklara yol açabileceği bildirilmiştir (49).

Çalışmamızda serum SP-D düzeyi ile mMRC ve CAT skoru arasında pozitif korelasyon($p=0,027$ ve $0,045$) saptandı. Literatürde bu bulguyla uyumlu olarak Liu ve arkadaşları mMRC vr SGQR skoru arasında korelasyon olduğunu ifade etmişler (49).

KOAH'lı hastalarda, hastalığın seyri boyunca gözlenen akut ataklar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Yapılan bazı çalışmaların sonucunda; hava yolu inflamasyonundaki artışın akut atak sıklığında rolü olabileceği gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar taburculuk sonrası 3 ay acil başvurusu, hastane yatışı, eks olma durumu açısından takip edildi. Çalışmamızda hastaların taburculuk sonrası hastaneye 1. ay KOAH atak nedeniyle acil başvuru oranı 44%, 2. ay %36, 3. ay 24% olarak saptandı. Çalışmamızda KOAH atakla hastane yatışı yapılan taburculuk sonrası birinci ayda acil başvurusu olan hastaların, 1. ayda acil başvurusu olmayanlara göre serum SP-D düzeyleri yüksek saptandı, fark istatistiksel olarak anlamlıydı. 3. ay acil başvuru sayısı ile serum SP-D arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Taburculuk sonrası 3 ay içerisinde en az bir başvurusu olan 30 hasta ile hiç başvurusu olmayan 20 hasta arasında serum SP-D değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Taburculuk sonrası 3 ay içerisinde hastane yatışı olan 15 hasta ile, hiç yatışı olmayan 35 hasta arasında serum SP-D değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Serum CRP değerinin 1. ay ve 3. ay acil başvuru sayısı, hastaneye yatış durumu ile arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Literatürde Sin ve arkadaşları yüksek serum SP-D düzeyinin 3 aylık dönemde kötü sağlık durumunu gösterdiğini ifade etmişler (50). Garcia-Aymerich ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, KOAH Hastalar 1 yıl takip edilmiş, hastaların% 63'ü en az bir kez tekrar başvurmuş (96). Akinci ve arkadaşları serum SP-D düzeyi ile 6 aylık dönemde görülen akut alevlenme sayısı arasında anlamlı ilişki saptamışlar (96). Lomas ve arkadaşlarının çalışmasında medyan serum SP-D değerinin 12 aylık takipte bir veya birden fazla alevlenmesi olan hastalar ve alevlenmesi olmayan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamış. 12 aylık takipte hastaneye yatış durumu ile serum

SP-D arasında ilişki saptanmamış (49). Çalışmamızda da benzer şekilde taburculuk sonrası 3 aylık takip döneminde acil başvuru, yatış durumu ile serum SP-D düzeyi arasında anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmamızda KOAH atakla servise interne edilen hastaların %20 si (n=10) eks oldu. Hastaların 6 aylık takiplerinde hayatta kalan 40 ve eks olan 10 hasta arasında serum SP-D düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmedi. Eks olan hastaların atak serum SP-D düzeyi, CRP düzeyi, nötrofil %, eozinofil % ile taburculuk sonrası 6 aylık dönemde eks olan hastalar ile hayatta olan hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Garcia-Aymerich ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, KOAH Hastalar 1 yıl takip edilmiş, hastaların % 29 u eks olmuş (98). Lomas ve arkadaşları KOAH atak sonrası 6 ay takibe alınan ve eks olan KOAH lı hastaların serum SP-D düzeyleri (540 hasta) ile hayatta olan hastaların serum SP-D düzeyleri (1848 hasta) arasında anlamlı fark bulunmamış (49). Duman ve arkadaşlarının 1704 KOAH atakla hastaneye yatırılıp takip edilen hastanın taburculuk sonrası 6 aylık takibinde mortalite CRP değeri 19 mg/dL üzerinde olanlarda 1,5 kat yüksek bulunmuş (97). Lacoma ve arkadaşlarının KOAH sonrası takipte 2 yıl süre içerisinde eks olan hastaların serum CRP, prokalsitonin ve neopterin düzeyleri ile hayatta kalan hastaların serum CRP, prokalsitonin ve neopterin düzeyleri arasında fark bulunmamış(87).

Bir akut faz reaktanı olan CRP inflamasyon ve doku hasarına cevap olarak öncelikle karaciğer hücrelerinden sentezlenir. KOAH atak ve stabil dönemde CRP düzeyindeki artış, doğrudan KOAH' la ve KOAH' a eşlik eden sistemik inflamasyonla ilişkilidir (101). Lacoma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 46 stabil dönem KOAH lı hasta, 217 KOAH atak hastası alınmış, KOAH atak döneminde ortalama CRP değeri stabil döneme göre anlamlı yüksek saptanmış (87). Çalışmamızda KOAH atak döneminde serum CRP medyan değeri stabil dönem CRP medyan değerinden anlamlı düzeyde yüksek olarak değerlendirildi ($p<0,001$).

Lökosit düzeylerinin hastaların atak ve stabil dönem karşılaştırılmasında stabil dönemdeki lökosit düzeylerinin atak dönemine göre daha düşük olduğunu saptadık. Literatürde de bu bulguyla uyumlu olarak atakta verilen tedavi sonrası lökosit değerlerindeki düşmeyi gösteren çalışmalar bulunmaktadır (86, 102).

6. SONUÇ

KOAH'ın doğal seyri, tekrarlayıcı semptomlar ve ataklar ile karakterizedir. KOAH'lı hastalarda serumda inflamasyon belirteçlerini araştıran çalışmalar mevcuttur. Sürfaktan protein-D (SP-D) de akciğere spesifik olduğu saptanan bir inflamasyon belirteçidir. Çalışmamızda KOAH atak hastalarında, akciğere spesifik bir inflamasyon markerı olarak serum SP-D düzeyinin atak ağırlık derecesi, klinik seyir ve taburculuk sonrası erken dönem hastalık mortalitesi ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

1-Hastaların atak sonrası stabil dönemdeki serum SP-D düzeyleri atak dönemine göre daha düşüktü ($p<0,001$).

2- Atak serum SP-D düzeyi ile mMRC ve CAT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,05$).

3- Atakta serum SP-D düzeylerindeki artışla taburculuk sonrası ilk 1 ayda acil başvuru sayısı ve 1. ayda hastane yatışı arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$).

4- Atakta serum SP-D düzeyi ile taburculuk sonrası ilk 3 ayda toplam acil başvurusu, hastane yatışı arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

5- Serum SP-D ile 3 aylık takipteki mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç olarak serum SP-D düzeyinin KOAH atak sonrası 3 aylık dönemde acil başvurusu, hastane yatışı, mortalite ile korelasyon göstermediğini ancak taburculuk sonrası 1 aylık dönemde acil başvurusu ve hastane yatışını öngörmede yararlı bir biyobelirteç olduğunu gösterdik.

7. KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary diseases. (2017). Alınma adresi: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> Ulaşma tarihi: 09/06/2017.
2. Moreno D, Garcia A, Lema D, De Sanctis JB. Surfactant protein D in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov. 2014;8(1):42–47.
3. Ju CR, Liu W and Chen RC: Serum surfactant protein D: Biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. Dis Markers 32: 281 287, 2012.
4. Shakoori TA, Sin DD, Ghafoor F, Bashir S and Bokhari SN: Serum surfactant protein D during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Dis Markers 27: 287 294,2014.
5. Türk Toraks Derneği'nin GOL 2017 KOAH Raporuna Bakışı. (2017). Alınma adresi: <http://toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/1042017161917-tumu.pdf> Ulaşma tarihi: 11/06/2017
6. Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, et al. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). Proceedings of the American Thoracic Society 2006; 3 (Abstract Issue): A543
7. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Koruma, Tanı ve Tedavi Raporu.(2014).Alıntılama adresi: <http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/112201617324-Tamami.pdf> Ulaşma tarihi:12/06/2017
8. Lawor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta –analysis. Thorax 2005;60:851-8.

9. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. MMWR Surveill Summ 2002; 2;51(6):1-16
10. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Hearth Study. Eur Respir J 1999;13:1109-14.
11. Bozbaş ŞŞ. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında risk faktörleri, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (Ulubay G, Yıldız Ö), 1'inci baskı. Ankara, Rotatıp Kitabevi, 35-45, 2013
12. DeMeo DL, Silverman EK. α 1-antitrypsin deficiency. 2: Genetic aspects of α 1-antitrypsin deficiency: Phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. Thorax 59. 259-264, 2004.
13. SamurkaGoğlu B. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Saryal SB, Acıcan T (Ed), Ankara. Bilimsel Tıp 9–20, 2003.
14. Molfino NA. Current thinking on genetics of chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med 2007; 13: 107-13.
15. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Am J Respir Crit Care Med 2011;183:891-7.
16. Bartu Saryal S, Acıcan T. (eds) Epidemiyoloji ve risk faktörleri. In: Güncel Bilgiler Işığında KOAH, Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara 2003;s:12-32
17. Saetta M, Timens W, Jeffery PK. Pathology, In; Postma DS, Siafakas NM (ed).Management of Chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Monograph, 1998: 92–101
18. Buist AS, McBurnia MA, Vollmer WM, et al. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): A population-based prevalence study. Lancet 2007; 370: 741-50

19. Majori M, Gabrielli M, Cuome A, et al. Cellular inflammation in chronic obstructive bronchitis. *Eur Respir J* 1995; 8: 227
20. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968; 278: 1355–1360
21. Thurlbeck W. Pathology of chronic airflow obstruction. *Chest* 1990 ; 97: 6S-10S
22. Kuwano K, Bosken CH, Pare PD, ve ark. Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1220–1225
23. Cavdar T, Ekim N (Ed). *Toraks Derneği. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı*. Ekim 2000
24. Polatlı M., Bartu Saryal S. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, eds. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı*, İstanbul Tıp Kitabevi, 2010: 663-81
25. Saetta M. Airway inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 17-20
26. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;4;360(23):2445-54.
27. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. COPD. Molecular and cellular mechanism. *Eur Respir J* 2003; 22: 672-88
28. Tomas M. Eagan; Jan. Damas, Thor Ueland, Marianne Voll-Aanerud, Tom E Mollnes, Jon A. Hardie, Per S. Bakke, Pal Aukrust. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin – A Biomarker in COPD. *Chest* 2010; 138(4):888-895
29. Maeno T, Houghton AM, Quintero PA et al. CD8⁺ T cells are required for inflammation in cigarette smoke-induced emphysema in mice. *J Immunol* 2007; 178: 8090-6

30. Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity and tissue repair and destruction. *Eur Respir J* 2008; 31: 1334-56
31. American Thoracic Society. Standards of the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:77-120
32. McElvaney, Taggart C: Antiproteases. *Lung Biology in Health and Disease* 198:343-365, 2005.
33. In: Fishman AP, Elias JA et al. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. 3.ED, McGraw-Hill, 1998.
34. Spurzem JR, Rennard SI: Pathogenesis of COPD. *Semin Respir and Crit Care Med* 26: 142-153, 2005.
35. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Eng J Med* 2011; 364(10): 897-906
36. Churg A, Tai H, Coulthard T, Wang R, Wright JL. Cigarette smoke drives small airway remodeling by induction of growth factors in the airway wall. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(12): 1327-34
37. Barnes P J. and Celli BR. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-1185.
38. Dağoğlu T, Ovalı F *Neonatoloji* 2.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.
39. Garn H., *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, 2014; 45: 715-729.
40. Mason R., *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 2016; 8: 134-149.
41. Lenfant C (Eds). *Lung surfactants*. Marcel Dekker, New York, 2000; 130-206.).
42. Hartshorn K, Chang D, Rust K, Crouch EC: Interactions of recombinant human pulmonary Surfactant Protein D and SP-D multimers with influenza A. *Am J Physiol (Lung Cell Mol Physiol)* 1996, 271: L753–L762.

43. Kishore U, Greenhough TJ, Waters P, et al. Surfactant proteins SP-A and SP-D: structure, function and receptors. *Mol Immunol* 2006;43:1293–1315.
44. Crouch CE. Surfactant protein-D and pulmonary host defense Washington University School of Medicine, St Louis, Missouri, USA *Respir Res* 2000, 1: 93–108
45. Lawson PR, Reid KB: The roles of surfactant proteins A and D in innate immunity. *Immunol Rev* 173:66–78, 2000.
46. Reading PC, Allison J, Crouch EC, et al: Increased susceptibility of diabetic mice to influenza virus infection: compromise of collectin-mediated host defense of the lung by glucose J *Virology* 72:6884–6887, 1998
47. Hillaire ML, Haagsman HP, Osterhaus AD, et al: Pulmonary surfactant protein D in first-line innate defence against influenza A virus infections. *J Innate Immun* 5:197–208, 2013.
48. Honda Y, Kuroki Y, Matsuura E, Nagae H, Takahashi H, Akino T, Abe S: Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152(6 Pt1):1860-1866.
49. Lomas DA, Silverman EK, Edwards LD, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints study investigators. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2009; 34 (1): 95 - 102.
50. Sin DD, Leung R, Gan WQ, Man SP. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study. *BMC Pulm Med* 2007; 7: 13
51. Gagnon P, Guenette JA, Lander D et al. Pathogenesis of hyperinflation in COPD *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014 Feb 15; 9: 187-201
52. Bozkanat E, Tozkoparan E, Baysan O, Deniz O, Ciftci F, Yokusoglu M. The significance of elevated brain natriuretic peptide levels in chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res* 2005; 33:537-44.

53. Yıldırım N. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kronik solunum yetersizliği döneminin fizyopatolojisi (Sistemik hastalık olarak KOAH). Solunum; 1: 56-65, 2002.
54. Corne S, Anthonisen N. Lung function testing in chronic obstructive pulmonary disease. In: Chronic obstructive lung disease. Voelkel NF, MacNee W (Eds). BC Decker Inc. Hamilton 2002:257-269.
55. Jones PW Health status and the spiral of decline. COPD 2009; 6(1): 59-63.
56. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: A biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:523-5.
57. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. Chest 2005;128:2099-107.
58. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management, 21 Sep 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gidcgwave07047documents> (accessed 1 August 2017).
59. Kim J, Yoon HI, Oh YM, et al. Lung function decline rates according to GOLD group in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015;10:1819- 27.
60. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163(5): 1256–1276
61. Ferko T, Schraufnagel D. The global burden of respiratory disease. Annals ATS 2014;11:404-6.

62. Schraufnager DE, Slasi F, Kraft M, et al. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society policy statement: disparities in respiratory health. *Eur Respir J* 2013;42:906-15.
63. Wouters M, Wouters B, Augustin I, Franssen F. Personalized medicine and chronic obstructive pulmonary disease. *Cur Opin Pulm Med* 2017.
64. Hatzelmann A, Morcillo EJ, Lungarella G, et al. The preclinical pharmacology of roflumilast selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:235-56.
65. Yan JH, Gu WJ, Pan L. Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2014;27:83-9
66. Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010; 28:10.
67. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
68. Cook D, Guyatt G, Wong E, Goldstein R, Bedard M, Austin P, Ramsdale H, Jaeschke R, Sears M. Regular versus as-needed short-acting inhaled beta-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 85-90.
69. Mahler DA. The effect of inhaled β_2 -agonists on clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: S298-S303
70. Anderson GP. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective beta2 adrenoceptor agonist bronchodilator. *Life Sci* 52: 2145-60, 1993.
71. Sovani MP, Whale CI, Tattersfield AE. A benefit-risk assessment of inhaled long-acting 2-agonists in the management of obstructive pulmonary disease. *Drug Safety* 2004; 27: 689-715

72. Belmonte KE. Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Proc of ATS* 2: 297-304, 2005
73. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, Friedman M, Serby CW, Menjoge SS. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1136-42.
74. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 2. Art. No: CD002876.
75. Ries AL, Bauldolf GS, Carlin BW, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint AACP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007;131:4-42
76. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD002878
77. Abul Y., Özlü T., Ulaşlı S., Ünlü M., Uysal A. Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği Güncel Göğüs Hst. Serisi 2013;1 (1): 7-22
78. Noval A.,Erro M., Alonso T. et al. Survival and characteristics of hospitalized patients with COPD who needed non-invasive mechanical ventilation during an exacerbation. *European Respiratory Journal* 2017 50: PA2157.
79. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007;370:786-96.
80. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:662-71.
81. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary

- disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:48-55
82. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38
83. Roche N, Rabbat A, Zureik M, Huchon G. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in emergency departments: predictors of outcome. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:112-7.
84. Afessa B, Morales LJ, Scanlon PD, Peters SG. Prognostic factors, clinical course, and hospital outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2002;30:1610-5.
85. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003;124:459-67.
86. Faner R, et al. Lessons from ECLIPSE: a review of COPD biomarkers. *Thorax* 2013;0:1–7.
87. Lacoma A., Pirat C., Andreo F. Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD* 2011;6 157–169
88. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131: 1058-67
89. Yao W., Chang C., Time course of inflammation resolution in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Monit*, 2014; 20: 311-320
90. Yu ji Cho, Jeong Eun Ma, Eun Young Yun et al. Serum angiopoietin-2 levels are elevated during acute exacerbations of COPD. *Respirology* (2011) 16, 284–290

91. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204
92. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004403.
93. Arseven O. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. *Temel Akciğer Sağlığı ve Hastalıkları, Torax kitapları, sayı 13*, Ekim 2011;135-145.
94. Liu W, Ju Chun et al. Role of serum and sputum surfactant protein D in predicting the response to treatment in chronic obstructive pulmonary disease. *Experimetal and Therapeutic Medicine* 8: 1313-1317, 2014
95. Alaabder A., Mohammad Y., Fahoum S., The role of serum SP-D in COPD. *Qatar Med J*. 2015; 2015(2): 18
96. Akinci B. ve arkadaşları, Value of serum and induced sputum surfactant protein-D in chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med*. 2013 Jun 1;8(1):36. doi: 10.1186/2049-6958-8-36
97. Duman D., Aksoy E, Agca MC , Kocak ND , Ozmen I, Akturk UA, 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.
98. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax*. 2003;58(2):100–105.
99. Jing Z, Chun C, Ning S, et al. Systemic inflammatory marker CRP was better predictor of readmission for AECOPD than sputum inflammatory markers. *Arch Bronconeumol*. 2016 Mar;52(3):138-44. doi: 10.1016/j.arbres.2015.01.011

- 100.Ou C. Hsiue T., Lin S., Wang J.Genetic variants of pulmonary SP-D predict disease outcome of COPD in a Chinese population. *Respirology* (2015) 20, 296–303.
- 101.Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF, Feudjo- Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, Celli BR. C- reactive protein in patients with COPD, control smokers and nonsmokers. *Thorax* 2006 Jan; 61 (1):23-8.
- 102.Dentener MA, Creutzberg EC, Schols AM, Mantovani A, van't Veer C, Buurman WA, Wouters EF. Systemic antiinflammatory mediators in COPD: increase in soluble Inter- leukin- 1 receptor II during treatment of exacerbations. *Thorax*. 2001 Sep;56(9):721-6
- 103.Mortality from respiratory diseases. health-at-a-glance-europe- (2016). Alınma adresi: http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2016/mortality-from-respiratory-diseases_health_glance_eur-2016-11-en
- 104.2016 Sağlık İstatistikleri Yıllığı. (2016). Alınma adresi: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/13183,sy2016turkcepdf.pdf?0>
- 105.2014 Sağlık İstatistikleri Yıllığı. (2014). Alınma adresi: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/5119,yilliktrpdf.pdf>
- 106.Kim DK, Cho MH, Hersh CP, Lomas DA, Miller BE, Kong X, Bakke P, Gulsvik A, Agusti A,Wouters E *et al.* Genome-wide association analysis of blood biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186: 1238–47.