

TC ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**KOAH 'IN FENOTİPİK ÖZELLİKLERİ VE SEYRİ İLE SERUM KOMPLEMAN
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sahinur Aycan ALKAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Nihal Arzu MİRİCİ

Çanakkale-2021

TC ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOAH 'IN FENOTİPİK ÖZELLİKLERİ VE SEYRİ İLE SERUM KOMPLEMAN
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sahinur Aycan ALKAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Nihal Arzu MİRİCİ

Çanakkale-2021

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) sigara dumanı ve zararlı gazlar nedeniyle oluşan ilerleyici semptomlar ve alevlenmeler ile seyreden kronik inflamatuvar yanıtla karakterize dünya genelinde mortalite ve morbiditenin en sık nedenlerinden biri olan obstrüktif solunum yolu hastalığıdır. İmmun sistemin önemli bir parçasını oluşturan kompleman sisteminin KOAH patogenezindeki yeri yakın zamanda aydınlatılmaya başlanmıştır. KOAH tedavisinde ise daha çok semptom ve klinik değerlendirmeler ile hastalık kontrolü amaçlanmaktadır ancak giderek yaygınlaşan bir yaklaşımla 'Hastalık yoktur, hasta vardır' ilkesi ile fenotipik değerlendirmeler ve sınıflamalar KOAH için tekrar gündeme gelmektedir. Biz de çalışmamızda KOAH 'ın fenotipik özellikleri ve seyri ile serum kompleman c3 düzeyi üzerinden kompleman sistemi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Metot: Çanakkale 18 Mart Üniversite Hastanesi göğüs hastalıkları polikliniğince takipli 81 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların akciğer tomografileri ve stabil dönemde görülmüş hemogram ve solunum fonksiyon testi sonuçları retrospektif olarak tarandı, vücut kitle indeksleri hesaplandı. CAT ve MMRC değerlendirmeleri yapıldı, 1 sarı tüp kan alınarak kompleman c3 düzeyi çalışıldı.

Bulgular ve Tartışma: KOAH'ın ileri evrelerinde stabil dönemde dahi serumda nötrofil hakimiyetinin giderek kuvvetlendiği görüldü. Lenfosit sayıları ve yüzdeleri ileri evrelerde anlamlı derecede düşük görüldü. ($p=0.041$ $p=0,016$ $p=0,032$). Hastaların ortalama serum c3 düzeyleri 111,01 mg/dl (SD=19,8 mg/dl) olarak hesaplandı. İmmun sistemin önemli düzenleyicilerinden olan ve nötrofil hücreler ile yakın iki yönlü etkileşim içerisinde bulunan serum kompleman düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Nötrofil sayısı ortalaması daha yüksek grupta serum kompleman c3 düzeyi daha yüksek ölçüldü. ($p=0,032$) Ayrıca hastaların beden kitle indeksleri (BKİ) ve serum c3

düzeyleri arasında da istatistik açıdan anlamlı ilişki mevcut idi. ($p=0,049$) Beden kitle indeksi yüksek grupta ortalama serum c3 düzeyi daha yüksek izlendi. 81 hastanın yalnızca 55'inin son 1 yıl içinde hastanemizde çekilmiş tomografisinin olması bu alanda çalışmamızı kısıtlamakla beraber amfizem yüzdesi artmış grupta serum c3 ortalaması daha düşük seyretmesine rağmen istatistik açıdan anlamlı fark görülmedi. KOAH evresi, FEV1 değerleri CAT-MMRC skorları sigara kullanım öyküsü , son 1 yıldaki alevlenme sayıları ve inhaler steroid kullanımı ile serum c3 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki görülmedi.

Sonuç: Tüm sonuçlar ışığında fenotipik değerlendirmenin inflamatuvar süreçleri semptom odaklı değerlendirmelere göre daha doğru yansıtacağını düşünmekteyiz. KOAH tedavisinin immun terapiler penceresinden değerlendirilmesini sağlamak ve kişiselleştirilmiş tedavileri düzenleyebilmek adına fenotipik değerlendirmenin kıymetli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kompleman Sistemi, Kompleman c3, KOAH, KOAH Fenotipleri, İnflamasyon , KOAH Patogenezi

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM COMPLEMENT LEVELS AND COPD PHENOTYPIC CHARACTERISTICS AND COPD PROGRESS

Aim: COPD is an obstructive airway disease, which is one of the most common causes of mortality and morbidity worldwide, characterized by a chronic inflammatory response with progressive symptoms and exacerbations caused by cigarette smoke and harmful gases. The role of the complement system, which is an important part of the immune system, in the pathogenesis of COPD has recently begun to be clarified. In the treatment of COPD, disease control is aimed mostly with symptom and clinical evaluations, but with an increasingly widespread approach, phenotypic evaluations and classifications come to the fore with the principle of "there is no disease, but patient". In our study, we aimed to investigate the relationship between the phenotypic features and course of COPD and the complement system over serum complement c3 level.

Method : 81 patients who were followed up by the chest diseases outpatient clinic of Çanakkale 18 mart university hospital were included in the study. Lung tomography, hemogram and pulmonary function test results of stable COPD patients were retrospectively scanned and body mass indexes were calculated. CAT and MMRC evaluations were made, 1 yellow tube of blood was taken and complement c3 level was studied.

Results and Discussion: It was observed that neutrophil dominance in serum increased gradually even in the stable period in advanced stages of COPD. Lymphocyte counts and rates were significantly lower in advanced stages. ($p=0.041$ $p=0.016$ $p=0.032$). The mean serum c3 levels of the patients were calculated as 111.01 mg/dl (SD=19.8mg/dl). A significant correlation was found between serum complement levels, which are important regulators of the immune system and interact closely with neutrophil cells. Serum complement c3 level was higher in the group with higher neutrophil count ($p=0.032$). In addition,

there was a statistically significant relationship between the patients' body mass indexes and serum c3 levels ($p=0.049$). The mean serum c3 level was higher in the group with high body mass index. The fact that only 55 of 81 patients had tomography taken in our hospital within the last 1 year limited our study in this area, but the mean of serum c3 was higher in the group with an increased percentage of emphysema. Although it was low, no statistically significant difference was observed. There was no significant correlation between COPD stage, FEV1 values, CAT-MMRC scores, smoking history, number of exacerbations in the last 1 year, and inhaled steroid use and serum c3 levels.

Conclusion: In the light of all the results, we think that phenotypic evaluation will reflect inflammatory processes more accurately than symptom-oriented evaluations. We think that phenotypic evaluation is valuable in order to evaluate COPD treatment from the perspective of immune therapies and to organize personalized treatments.

Keywords: Complement System, Complement c3, COPD, COPD Phenotypes, Inflammation, COPD Pathogenesis

TEŞEKKÜR

Göğüs hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince engin tecrübeleri ve tüm iyi niyetleri ile her zaman yanımda olan çok saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Nihal Arzu MİRİCİ, Prof. Dr. Uğur GÖNLÜGÜR ve Dr. Pınar MUTLU'ya, beraber çalıştığımız çalışmadığımız her anda desteklerini eksik etmeyen çok sevgili çalışma arkadaşlarım Dr. Merve YILMAZ, Dr. Ali ZÖHRA ve Dr. Merve İLÇİN GÜVEN'e, kliniğimizin çok kıymetli hemşiresi Nezahat BIÇAK'a, pandemi döneminin ağır şartları dahil geçirdiğim tüm zorlu süreçlerde yanımda olan başta Emine BAYTOK olmak üzere tüm arkadaşlarıma gönülden teşekkürü borç bilirim.

Başta mezunu olduğum Kocaeli Üniversitesi Tıp fakültesi olmak üzere eğitim öğretim hayatım boyunca okuduğum tüm okullarda kendimi şanslı hissettiren tüm öğretmenlerime, her kararında yanımda ve arkamda olan iyi insan iyi vatandaş olmak üzere bizi yetiştirebilmek için yapılabilecek tüm fedakarlıkları yapan annem Gonca ALKAN, babam Mehmet Zeki ALKAN'a ve çok küçük yaşlarında dahi bir abi sorumluluğu ile hep yanımda olan canım kardeşim Kaan Okan ALKAN'a ayrıca teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER	ix
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	xi
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.KOAH	3
2.1.1.TANIM	3
2.1.2. <i>Epidemiyoloji ve Ekonomik yükü</i>	3
2.1.3. <i>Risk Faktörleri</i>	5
2.1.4. <i>Patoloji, Patogenez ve İmmunopatogenez</i>	8
2.1.5 <i>Patofizyoloji</i>	16
2.1.6 <i>Klinik Özellikler ve Tanı</i>	19
2.1.7 <i>Evreleme ve Fenotipleme</i>	25
2.2 KOMPLEMAN SİSTEMİ VE KOAH İLE İLİŞKİSİ.....	32
2.2.1 <i>Kompleman Sistemi</i>	32
2.2.2 <i>KOAH ve Kompleman Sistemi</i>	36
3.HASTALAR VE YÖNTEM.....	38
3.1 VERİLERİN ANALİZİ	39
4.BULGULAR	41
5.TARTIŞMA.....	53
6.SONUÇ.....	63
7.KAYNAKLAR	65
8.EKLER	72

KISALTMALAR ve SİMGELER

6-DYT:	6 Dakika Yürüme Testi
BKİ:	Beden Kitle İndeksi
C3- C4-C5:	Kompleman 3 -4 -5
CAT:	COPD Aseessment Test
CR1-2-3-4:	Kompleman Reseptörü 1-2-3-4
DLCO:	Total Karbonmonoksit Diffüzyon Kapasitesi
DM:	Diabetes Mellitus
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
FEV1:	Zorlu Ekspiratuar Volum (1. Saniye)
FVC:	Zorlu Vital Kapasite
GOLD:	Küresel KOAH Girişimi
HT:	Hipertansiyon
IKS:	İnhaler Kortikosteroid
IL8, IL6, IL2:	İnterlökin 8 /6 /2
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LABA:	Uzun etkili B2 agonist
LAMA:	Uzun etkili antikolinergik
LTB-4:	Lökotrien B-4
MBL:	Mannoz Bağlayıcı Lektin
MCP-1:	Monosit Kemoatraktan Protein
MMP:	Matriks Metalloproteaz
MMRC:	Modified Medical Research Council Dyspnea Scale
MPO:	Myeloperoksidaz
PDE-4:	Fosfodiesteraz- 4
ROS:	Reaktif Oksijen Ürünü(Serbest oksijen Radikali)
SFT:	Solunum Fonksiyon Testi
SGRQ :	St.George's Respiratory Questionnaire
SLE:	Sistemik Lupus Eritematozus
TGF-B:	Transforming Growth Factor-B

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2. 1: KOAH tanısı için anahtar göstergeler (1).....	19
Tablo 2. 2: GOLD 2021'e göre KOAH'ta spirometri temelli ağırlık sınıflaması(1)	26
Tablo 2. 3:MMRC	26
Tablo 2. 4KOAH Tanılı Hastalarda Değerlendirme: CAT SKORU.....	27
Tablo 3. 1:Normallik testi (Tests of Normality).....	40
Tablo 4. 1:Kategorik ölçümlere ait dağılım	42
Tablo 4. 2:Sürekli ölçümlere ait tanımlayıcı istatistikler	43
Tablo 4. 3: Ek hastalığa ait dağılım	44
Tablo 4. 4:GOLD evrelerine göre Nötrofil ve Lenfosit değerleri.....	45
Tablo 4. 5:Serum C3 düzeyinin "Nötrofil sayısına" göre karşılaştırma sonuçları	46
Tablo 4. 6: Serum C3 düzeyinin "Lenfosit sayısı" göre karşılaştırma sonuçları.	46
Tablo 4. 7: Serum C3 düzeyinin "Gold evrelerine" göre karşılaştırma sonuçları	47
Tablo 4. 8: Serum C3 düzeyinin "MMRC skoruna" göre karşılaştırma sonuçları	47
Tablo 4. 9:Serum C3 düzeyinin "CAT skoruna" göre karşılaştırma sonuçları....	48
Tablo 4. 10: Serum C3 düzeyinin "FEV1 yüzdesine" göre karşılaştırma Sonuçları	48
Tablo 4. 11: Serum C3 düzeyinin "Sigara kullanımına" göre karşılaştırma sonuçları	49
Tablo 4. 12: Serum c3 düzeyinin 'sigara bırakma yılına' göre karşılaştırma sonuçları	49
Tablo 4. 13: Serum C3 düzeyinin "İnhaler steroid tedavisine" göre karşılaştırma sonuçları	50
Tablo 4. 14: Serum C3 düzeyinin "son bir yıldaki atak sayısına" göre karşılaştırma sonuçları	50
Tablo 4. 15:Serum C3 düzeyinin "BT Amfizem Yüzdesine" göre karşılaştırma sonuçları	51
Tablo 4. 16: Ölçümler arası korelasyon (ilişki) analizi sonuçları	51
Tablo 4. 17: Serum C3 düzeyinin "BKİ'ye" göre karşılaştırma sonuçları	52
Tablo 4. 18: Nötrofil sayısının 'VKİ'ye' göre karşılaştırma sonuçları.....	52

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1:KOAHA'ta patogeneze.....	8
Şekil 2. 2:KOAHA patogenezeindeki hücreler ve inflamatuvar mediyatörler (24)..	11
Şekil 2. 3:KOAHA'ta otoimmünite (25).....	14
Şekil 2. 4:Normal SFT (42).....	22
Şekil 2. 5: SFT Örnekleri a) akım-volum halkasında yaşla görülebilecek değişiklik b) astım tanılı hastada orta hava yolu kısıtlaması c) KOAHA tanılı hastada ciddi hava yolu kısıtlaması (43)	23
Şekil 2. 6:Yaş, kalıtsal ve çevresel faktörlere göre FEV1 değişimi (44).....	23
Şekil 2. 7:GOLD 2021 Güncel A-B-C-D Değerlendirme Aracı (1)	28
Şekil 2. 8:KOAHA'ta patojenik yollar ve olası terapotik hedefler.(52)	31
Şekil 2. 9:Kompleman Sistemi (55)	33

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH) sürekli hava yolu semptomları ile giden genellikle hava yolu ve alveollerde sigara, zararlı partikül ve gazların inhalasyonu nedeniyle oluşan kronik inflamasyonla(yangı) seyreden bir solunum sistemi hastalığıdır. Önlenabilir ve tedavi edilebilir olmakla beraber önemli bir halk sağlığı problemidir. (1) Dünya sağlık örgütünün verilerine göre KOAH dünya çapında ölümlerin en sık 3. nedeni olmakla beraber engelliliğe neden olan ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen 10 hastalık listesinde 7. Sırada yer almaktadır. (2) En sık nedeni kronik sigara içiciliği , hava kirliliği olarak görülmekle beraber maruziyet miktarı benzer olan hastalarda aynı sıklıkta ve klinikte görülmediğinden hastalığın oluşmasına katkı sağlayan ya da ilerlemesine neden olan faktörleri değerlendirmek üzere araştırma yapmak hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde önemli bir yere sahiptir.

Artan kanıtlar ,kronik inflamatuvar ve immün yanıtların KOAH'ın gelişimi ve ilerlemesinde anahtar roller oynadığını göstermektedir. Son veriler sigara dumanının, geçirilen solunum yolu enfeksiyonlarının akciğerde doğal bağışıklık yanıtını tetiklediğini, bu yanıtın uzun dönemde akciğerde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler yapabileceğini göstermektedir(3)

Bağışıklık sistemi basitçe ciltte, vücut dokularında ve kan gibi vücut sıvılarında bulunan mikroplarla ve yabancı maddelerle savaşan hücreler bütünü şeklinde tanımlanabilir. Bağışıklık sistemi iki bölümden oluşur: Doğuştan gelen (genel) bağışıklık sistemi ve uyarlanabilir (özelleşmiş) bağışıklık sistemi.(4) Çalışmamızda KOAH'ın klinik seyri ile ilişkisini araştırmayı planladığımız kompleman c3 isimli madde kompleman sisteminin önemli yapı taşıdır. Doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olan kompleman sistemi, patojenlerin hücre dışı formlarına saldırmak için birlikte hareket eden bir dizi plazma proteindir. Kompleman sisteminin aktivasyonu belirli patojenlerde kendiliğinden gerçekleşebileceği gibi patojene antikor bağlanması ile de gerçekleşebilir.(5)

Kompleman sisteminin aktivasyonu inflamatuvar hücrelerin akciğer dokusunda birikmesine ve bu hücrelerden açığa çıkan enzimler ve oksijen radikallerinin akciğer dokusunda artmasına neden olur. Bu artış alveolar yapıya geri dönüşü mümkün olmayan hasarlar verebilir. Düşük serum kompleman düzeyine sahip KOAH hastalarının daha sık solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği bu hastaların hava yollarındaki direncin daha fazla olduğu ve bu hastalarda amfizemin daha fazla görüldüğüne dair çalışmalar mevcut olsa da net bir görüş henüz bulunmamaktadır.(6)

Biz de çalışmamızda KOAH tanısı almış ve düzenli takibimizde olan hastalarda; KOAH evresi, solunum fonksiyon testi (SFT) değerleri, nötrofil lenfosit sayıları, beden kitle indeksi (BMI) amfizem yüzdesi gibi fenotipik özellikleri ile serum kompleman C3 değerleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı planlıyoruz. Böylece KOAH'ın halen tam olarak anlaşılamayan patogenetik sürecine serum kompleman sistemi üzerinden bir miktar da olsa ışık tutmayı hedefliyoruz . İlişkili görülmesi halinde ileri çalışmalarla KOAH hastalarında kullanılan mevcut semptomatik tedavinin yanında hastalığın klinik seyrin, değiştirebilecek yeni tedavi yöntemleri düşünülebileceği inancını taşıyoruz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.KOAH

2.1.1.Tanım

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) kalıcı solunum semptomları ve havayolu kısıtlılığı ile giden genellikle zararlı partikül ya da gazlara önemli ölçüde maruz kalınması sebebiyle oluşan hava yolu ve ya alveoler anormalliklerden kaynaklanan anormal akciğer gelişimi dahil olmak üzere konakçı faktörlerinden de etkilenen yaygın önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır(1) Nefes darlığı, kronik öksürük, kronik balgam sık görülen semptomlarındandır. Mevcut semptomların çeşitli nedenlerle arttığı 'atak' olarak tanımlanan alevlenme dönemleri hastalığın seyrinde görülebilir. Bu dönemler akciğer fonksiyonlarındaki azalmayı hızlandırıp hastalığın prognozunu ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesini kötü yönde etkileyerek hastalığın mortalite morbidite ve ekonomik yükünde büyük paya sahiptir. (7)

KOAH ile karakterize kronik hava yolu kısıtlılığı küçük hava yolu ve parankim hasarından kaynaklanır ve kişiden kişiye değişir. Bu değişiklikler her zaman beraber ortaya çıkmaz ama farklı evrelerde gelişir. Kronik inflamasyon yapısal değişikliklere neden olur. Küçük hava yollarındaki daralmalar ve akciğer parankiminde hasar küçük hava yollarında alveoller arası bağların kopmasına ve elastik recoil gücünün azalmasına neden olur. Sırayla bu değişiklikler alveollerin ekspirasyon sırasında açık kalma kabiliyetini azaltır. Küçük hava yollarındaki kayıp hastalığın karakteristik özelliklerinden hava iletimi kısıtlılığı ve mukosiliyer aktivitede fonksiyon kaybına neden olur. Hava yolu kısıtlılığı spirometri denilen yaygın, ulaşılabilir ve tekrarlanabilir akciğer fonksiyon testi ile ölçülür. (1)

2.1.2. Epidemiyoloji ve Ekonomik yükü

Dünya sağlık örgütü (DSÖ-WHO) 2019 yılında dünya çapındaki ölümlerin en sık 3. nedeni KOAH'ı göstermektedir ve bu ölümlerin %90 ı düşük-

orta gelirli ülkelerde gerçekleşmektedir. DSÖ verilerine göre yılda 3 milyondan fazla insan KOAH nedeni ile yaşamını kaybetmektedir ve bu sayı dünya çapındaki ölümlerin %6'sını oluşturmaktadır. (2) Dünyada şu anda yaklaşık 318 milyon kişinin KOAH hastası olduğu tahmin edilmektedir(8) ve DSÖ tarafından belirlenen 8 bölgeyi ve 17 ülkeyi temsil edecek şekilde derlenen 32 KOAH sıklığı çalışması meta-analizinde bildirilen KOAH sıklığında farklılıklar olmakla beraber titizlikle değerlendirilen ülkelerde %4-%10 arasında değişen yaygınlıkta olduğu görülmüş.(9)

Türkiye verilerine bakıldığında SFT sonuçlarına dayalı yaşa ve cinsiyete göre standardize edilmiş KOAH prevalansı yüzde 5,3'tür (Erkeklerde yüzde 5,6 ve kadınlarda yüzde 5,1). KOAH evrelerine bakıldığında hastaların yüzde 1,8'i hafif, yüzde 2,2'si orta, yüzde 0,8'i ağır ve yüzde 0,6'sı çok ağır KOAH evresinde yer almaktadır . Türkiye'de 2011 yılı ölüm nedenlerine bakıldığında KOAH %6 ile 4. En sık neden olarak yerini almaktadır.(10)

KOAH'ın yetersiz teşhisi KOAH ile ilgili ana problemlerden biridir ve birçok çalışma yetersiz tanı konulduğunu doğrulamaktadır. İspanyol EPI-SCAN çalışmasında KOAH ile uyumlu geri dönüşümsüz hava akımı obstrüksiyonu olan bireylerin %73'üne çalışma öncesi tanı konmadığı görülmüş. Bu hastaların büyük bir kısmının kadın olduğu göze çarpmış.(8)

Kronik solunum sistemi hastalıkları özellikle ileri evrelerde hastalarda yaşam kalitesini de düşürerek engelliliğe neden olmaktadır. Engellilik nedeniyle kaybedilen yaşam yılı hesaplandığında KOAH dünya çapında 29,4 milyon yıl (years lost due to disability (YLD))ile 5. Sırada yer almaktadır. 1990 yılından beri KOAH için YLD oranlarında artış göze çarpmaktadır.(8)

Tüm bu rakamlara bakıldığında KOAH'ın kronik morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olduğu açıkça anlaşılmaktadır. Dünya çapında birçok insan uzun yıllar KOAH nedeni ile yaşam kalitesini azaltacak sıkıntılar çekmekte KOAH ya da komplikasyonları nedeni ile hayatını kaybetmektedir. KOAH yükünün yaşlanan nüfus ve risk

faktörlerinin ortadan kalkmaması nedeni ile gelecek yıllarda artması beklenmektedir.(1)

KOAH ülkelerin sağlık harcamalarında da oldukça önemli bir yer kaplayarak ekonomik yük oluşturmaktadır. 2005 yılı içinde Amerika Birleşik Devletleri'ne KOAH'ın doğrudan maliyetinin 20-26 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir. Dolaylı maliyetler de hesaba katıldığında bu rakam 38 milyar dolara kadar çıkmaktadır (11)

Dünya Bankası'nın 2010 yılı verilerine bakıldığında KOAH'ın yıllık küresel maliyeti 2.1 trilyon dolar olarak hesaplanmış olup bu rakamın 2030 yılında 5 trilyon dolara yaklaşacağı tahmin edilmektedir.(7)

2.1.3. Risk Faktörleri

Sigara içiciliği KOAH'ın en bilinen ve en çok araştırılan sebebidir. KOAH'lı hastaların %80'i sigara içicisidir. Sigaraya duyarlı kişilerde solunum fonksiyonlarındaki kayıp yıllık 80-100 ml'ye kadar çıkarken sigara içmeyen sağlıklı erişkinlerde solunum fonksiyonlarındaki yıllık kayıp 20-30 ml civarındadır(7). Türkiye verilerine baktığımızda 2011 yılında kadınların %17'si erkeklerin ise %45'i sigara kullanmakta, sigara kullanımı en sık 25-44 yaş aralığında görülmektedir.(10)

Sigara temasının KOAH'ın tek ve en önemli risk faktörü olarak bilinmesine rağmen son yıllarda yapılan çalışmalar ile KOAH'ın tek risk faktörü olmadığı , sigara dumanı ile teması olmayan kişilerde de KOAH gelişebildiği gösterilmiştir.

Danimarka'da yapılan yaklaşık 7 yıllık prospektif bir çalışmada Kopenhag genel popülasyon çalışmasının 68.501 katılımcısından 6623 tanesinde spirometri ile KOAH tanımlanmış bunlardan 1476'sının (% 22) hiç sigara içmediği, 2696'sı (% 41) daha önce sigara içtiği aktif olarak kullanmadığı ve 2451'i (% 37) halen sigara içen kişiler olduğu görülmüş. KOAH'lı hiç sigara içmeyenlerin daha az semptomu, daha hafif hastalık evresine sahip olduğu ve hayatının bir döneminde sigara içen gruplara göre daha düşük inflamatuvar

biyobelirteç seviyelerine sahip olduğu görülmüş. Takip sırasında, hiç sigara içmeyenlerde KOAH nedeniyle ya da pnömoni nedeniyle hastaneye yatış, içen gruplara kıyasla daha az olduğu görülmekle beraber sigara içmeyen grupta akciğer kanseri nedeni ile başvuru hiç görülmemiş. Ayrıca, kardiyovasküler komorbidite ve tüm nedenlere bağlı ölüm riski, eski ve halen sigara içenlerde artmış izlenirken KOAH'lı hiç sigara içmeyen grupta artmadığı görülmüş.(12)

Dış ortam hava kirliliğinin KOAH gelişimi üzerine etkisi net olarak gösterilememesine rağmen kapalı ortamlarda uzun süreli organik-inorganik tozlar ve biyomas maruziyetinin KOAH gelişimi için risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. ATS (American Thoracic Society) tarafından yayınlanan bir raporda ise mesleki maruziyetin KOAH gelişiminde %10-20 oranında sorumlu olduğu bildirilmiştir.(13)

KOAH genetik ve çevresel faktörlerin sonucudur. Sigara içiciliği çevresel faktörler içinde en önemlisi olarak gözüktüğü de yoğun sigara içicilerinde bile hayat boyu KOAH gelişme olasılığı %50den azdır. Genetik farklılıklar sigara içicileri arasında KOAH gelişimi riskini değiştirme açısından bir rol oynuyor olabileceği gibi cinsiyet yaş sosyoekonomik düzey gibi çeşitli faktörler de etkili olabilir.(1)

KOAH ve genetik risk faktörleri denildiği zaman akla ilk gelen alfa-1-antitripsin eksikliğidir. Alfa 1 antitripsin; tripsin, nötrofil elastaz gibi yıkıcı birçok enzimin inhibitörü görevindedir. Eksikliğinde akciğer dokusunda oluşan proteaz/antiproteaz dengesizliği sonucu amfizem ve solunum fonksiyon kaybı görülür. (14)

ABD'de erken başlangıçlı ve alfa-1-antitripsin eksikliği olmayan KOAH hastaları seçilerek yapılan bir çalışmada benzer sigara kullanım öyküsü olan kontrol grubuna kıyasla erken başlangıçlı KOAH öyküsü olan kişilerin birinci derece yakınlarında FEV1 ve FEV1/FVC oranları belirgin derecede düşük bulunmuştur. Sigara içmeyen yakınlarında ise FEV1 değerleri normal sınırlarda görülmüştür. Bu durum KOAH için sigara içimine yanıt olarak artan risk faktörlerini düşündürmektedir. (15)

Yaşlanma ile akciğer dahil tüm organlarda fonksiyon kaybı gösterilmiştir. KOAH etyolojisi açısından yaşlanmanın etki şekli net belli olmamakla beraber yıllar geçtikçe zararlı partiküllerin inhalasyonunun kümülatif özellik göstermesi gibi çeşitli fikirler öne sürülmüştür. Bu konudaki diğer bir teori de serbest radikal teorisi ki oksidatif stresin yaşlanmanın temel nedeni olduğunu ileri sürmektedir. Ancak yeni yapılan çalışmalarda artmış oksidatif stres kadar artmış antioksidan sürecin de sağlıklı yaşlanmanın önünde engel olduğu görülmüştür. Yeni çalışmalar antioksidan süreçlerin kademeli süreçler olduğunu eksik ya da fazla olduğu durumların organ hasarına neden olabileceğini göstermiştir Yaşlı bireylerde aşırı serbest oksijen radikali , kusurlu bir onarım mekanizması ile hücrelere daha fazla zarar verir. Artmış yaşlanmış hücreler ve sonuçta ortaya çıkan lokal uyarıcı mediyatörler ile bir parakrin döngü geri bildirim sistemini indükleyerek, inflamasyonu, alveoler yıkımı, endotel disfonksiyonunu ve immün duyarlılığı daha da uyararak onkojenik değişiklik riskini artırabilir. Yaşlanma aynı zamanda, kök hücre yaşlanması ile kök hücrelerin yenilenmesinin kaybına da neden olabilir. Bu, doku rejenerasyonunda bir kayba yol açacaktır.(16)

KOAH bugüne kadar erkek dominansı ile seyreden bir hastalık olarak görülse de özellikle gelişmiş ülkelerde yapılan yeni çalışmaların verilerinde kadınlarda görülme sıklığının giderek arttığı izlenmiştir. Son 50 yılda kadınlarda artan sigara içiciliği bu artışın nedeni olarak düşünülmektedir. (7)

Akciğer gelişimi gebelik, doğum sonrası ve çocukluk döneminde maruz kalınan çevresel faktörler ile ilişkilidir. Doğum ağırlığı, çocukluk çağı geçirilmiş alt solunum yolu enfeksiyonları ile erişkin yaştaki akciğer fonksiyonu arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.(17)(18)

Düşük sosyoekonomik düzey KOAH gelişiminde risk faktörü olarak kendini gösterse de bunun kesin sebebi bilinmemektedir. Kapalı ortam kirliliği, zararlı partikül maruziyeti, yetersiz beslenme enfeksiyonlar gibi çeşitli kolaylaştırıcı faktörler sonucu KOAH riskini arttırdığı düşünülmektedir. Ayrıca

bronş hiperreaktivitesi ve astımın da KOAH için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. KOAH ve enfeksiyöz etmenler arasındaki ilişkiye baktığımızda özellikle çocukluk çağında geçirilmiş enfeksiyonların akciğer fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkisi bilinmekte ve tüberküloz KOAH için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır.(1) Danimarka'da 22.000 hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada pseudomonas aeruginosa kolonizasyonu mortalite ve hastaneye yatış için bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olarak görülmüştür. (19) Bigna ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde ise KOAH prevalansı HIV pozitif kişilerde negatif kontrollere göre anlamlı derecede yüksek görülmüştür.(20)

2.1.4. Patoloji, Patogenez ve İmmunopatogenez

Patoloji

Zararlı partiküllerin inhalasyonu ile başlayan kronik inflammatuar süreç KOAH'ta görülen yapısal kalıcı değişikliklerin temel sebebidir. Kronik inflamasyon akciğer dokusunda hasara neden olarak amfizeme, lokal savunma ve iyileşme süreçlerinde kesintilere neden olur. Tüm bu değişiklikler akciğerde hava akım kısıtlılığı ve hava hapsi ile sonuçlanır.



Şekil 2. 1:KOAH'ta patogenez

Patogenez

KOAH gelişiminde temel sebebin sigara kullanımına ikincil oluşan kronik inflammatuar yanıt olduğu geçmiş bilgilerimiz ile sabit olsa da sigara ve zararlı gaz inhalasyon öyküsü olmayan kişilerde KOAH görülmesi ya da toksik gaz

maruziyeti sonlandıktan sonra da solunum fonksiyon kayıplarının devam etmesi immun inflamatuvar yanıtın yanında farklı patogenetik süreçlerin varlığı düşünülmeye başlanmıştır.

Oksidatif stres: Oksijen yaşamın devamlılığı için gerekli olan temel elementtir. Metabolizma ve hücre düzeyinde birçok tepkimede yer alır ve bu tepkimeler sonucunda stabil olmayan radikalleri açığa çıkabilir. Serbest oksijen radikalleri (ROS) özellikle antioksidan süreçlerin yetersiz olduğu durumlarda protein ya da DNA hasarına yol açabilir.(21) Normal solunumda, solunan oksijenin %2'sinin ROS formunda görüldüğü tahmin edilmekte , bunun yarısının proteinlere ve dörtte birinin DNA'ya zarar verdiği ileri sürülmektedir. ROS toksik gazlar sigara dumanı yüksek irtifa hipoksisi gibi çeşitli nedenlerle eksojen olarak artabileceği gibi enfeksiyöz süreçler sonrasında endojen üretim yolu ile de akciğer dokusunda artarak amfizeme ve KOAH a neden olacak yapısal değişiklikleri meydana getirebilir.(22) Yapılan çalışmalar sonucunda KOAH hastalarında sistemik dolaşımda ve ekspiryum havasında oksidatif stres belirteçlerinin (superoksit, hidrojen peroksit ..) arttığı gösterildiği gibi, birçok antioksidan geni düzenleyen Nrf2 transkripsiyon faktöründe azalma olduğu düşünülmektedir.(1)

Proteaz-antiproteaz dengesizliği: Alfa1-antitripsin eksikliği ve KOAH ilişkisi kanıtlandıktan sonra antiproteaz eksikliğinin KOAH gelişiminde etkisi anlaşılmaya başlanmıştır. Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda proteaz fazlalığı direkt olarak akciğer hasarı ile ilişkili bulunmuştur. Kronik bronşit hastalarında stabil dönemde dahi varlığı immünolojik olarak ölçülebilen nötrofil elastaz pulmoner hasarda öne çıkan proteazlar arasındadır. Nötrofil elastazın epitel hasarına , mukus gland hiperplazisine, siliyer aktivitede bozulmalara ve hatta lokal immunglobulinlere negatif etkileri olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. (23)

Hücresel yaşlanma: Akciğer amfizemi ve hücresel yaşlanma ortak özelliklere sahiptir. Yaşlanma ile hücrelerin çoğalma ve tamir özellikleri

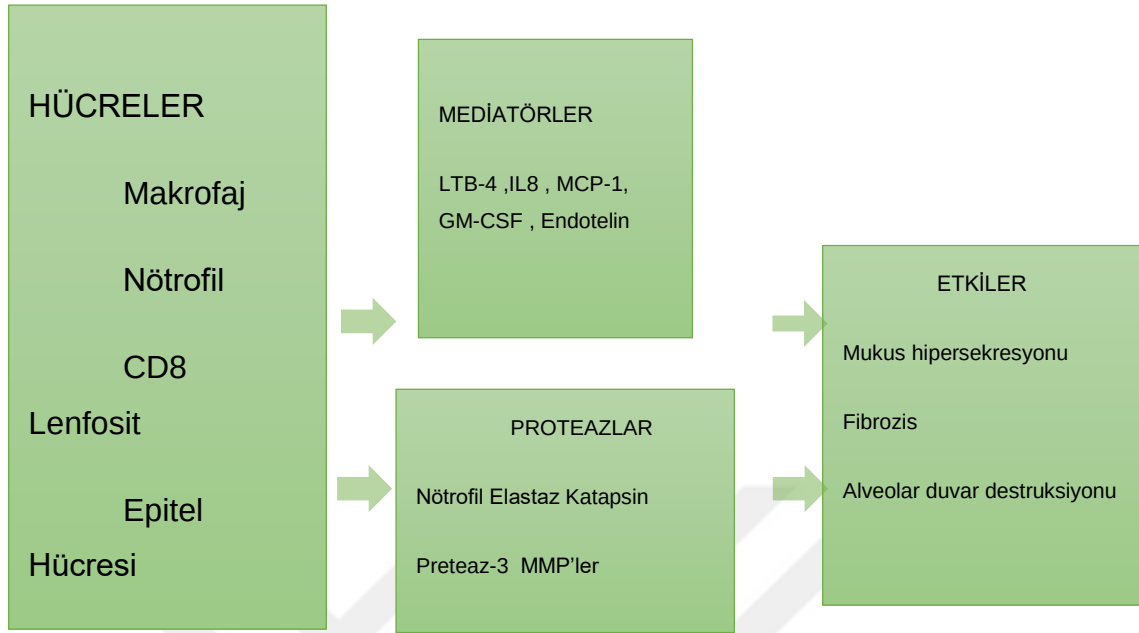
azalmaktadır. (13) Devam eden maruziyetler hücrel yaşlanmanın getirdiği yenilenme güçlüğü ile birleştğinde doku hasarı daha belirgin olmaktadır.

Tamir mekanizmalarında bozulma: Hücrel yenilenme ve yapım kadar hücrel apoptozis ve matriks yıkımı süreçlerinin de sağlıklı işlemesi akciğer fonksiyonlarının devamında önemlidir. Altta yatan moleküler süreç net bilinmese de sigara dumanı maruziyeti alveolar tamiri sınırlayıp fibrozise neden olan transforming büyüme faktörü beta'nın (TGF-Beta)da bulunduğu bir sistemi bozar. (13)

Peribronşial ve intersitisyel fibrozis: Birçok KOAH hastasında ve asemptomatik sigara içicilerinde peribronşial kalınlaşma ve intersitisyel izlerde belirginleşme görülmektedir. İlgili süreç net bilinmese de sigara dumanının ya da hava yolu inflamasyonunun lokal büyüme faktörlerinde artışa neden olabileceği düşünüldüğü gibi inflamasyonun kendisinin de lokal hasara yol açarak kas dokusu ve fibrotik dokuda artışa neden olabileceği düşünülmektedir. (1)

İmmunopatogenez

Solunum sistemi patojen mikroorganizmaların alt solunum yollarına tutulumunu engelleyecek mekanik bariyerlerin yanında hücrel(makrofajlar, dentritik hücreler monositler lenfositler natürel killer hücreler mast hücresi nötrofil ...)ve hümmoral (kompleman, sürfektan) immün faktörlere sahiptir. Alveolar makrofajlar, dentritik hücreler ve epitel hücreleri yüzeylerinde bulunan patern tanıyan reseptörler ile (PRR) patojen ilişkili (PAMP-patojen ilişkili moleküler patern) ya da hasar ilişkili (DAMP-hasar ilişkili moleküler patern) yabancı maddeleri tanıyarak ilk lokal immün yanıtın başlamasını sağlamaktadır. Bu reseptörlerin sigara dumanı ya da enfeksiyöz ajanlarla uyarılması sonucu sitokin ve kemokin salgılanarak immün hücrelerin dokuda toplanması sağlanır. ilk bağışıklık yanıtının ardından antijen sunan dentritik hücreler ile adaptif immün yanıt oluşturulur. (7) KOAH'ta doğal ve adaptif immün sistemin birçok aşamasında , immün hücreler ya da proteinler düzeyinde aşırı yanıt söz konusudur.



Şekil 2. 2: KOAH patogenezi içindeki hücreler ve inflamatuvar mediyatörler (24)

Küçük hava yollarındaki lezyonlar, KOAH progresyonunun ve ciddiyetinin önemli bir belirleyicisidir ve toplam küçük hava yolu duvar kalınlığı ile FEV1 arasında güçlü bir ters ilişki vardır. Stabil dönem KOAH hastalarında alt solunum yolları ve akciğer dokusundaki inflamasyon makrofaj, nötrofil, T ve B lenfosit ve dentritik hücre sayısında artış ile karakterizedir. Ancak baskın hücre tipi kişi ve evreye göre değişiklik göstermektedir. (ileri evrelerde daha çok nötrofil ve B lenfosit gibi) Bu hücrelerin sayıca artışının yanında T ve B lenfositleri ve lenfoid agregatları için lenfoid folliküllerde de artış gösterilmiştir.(25) KOAH hastalarında normal akciğer dokusu ile kıyaslandığında gözümüze çarpan bir diğer değişiklik ise mukus gland hiperplazisidir.

Periferik hava yollarında oldukça az sayıda bulunan goblet hücrelerinin bazı çalışmalarda sigara içen popülasyonda arttığı gösterilmiştir. Saetta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmadan sigara içen ve kronik bronşit ve kronik hava yolu kısıtlılığı semptomları taşıyan kişilerin periferik hava yolu epitelinde

artmış goblet hücreleri ve inflamatuvar hücreler gösterilmiştir. Goblet hücrelerindeki sayı ve fonksiyon artışı ile inflamatuvar hücrelerin artışı arasındaki ilişki net olmamakla beraber nötrofillerin goblet hücrelerinden mukus salgısını arttırdığı güçlü bir hipotez sayılabilir. Bu çalışmada ayrıca CD8+T hücre sayısında büyük ve küçük tüm havayollarında artış görülmüş olmakla beraber aktif semptomu bulunmayan normal akciğer fonksiyonlarına sahip bireyler de dahil olmak üzere sigara kullanan tüm bireylerde CD45 + hücrelerde ve makrofajlarda artış görülmüştür.(26)

Aşağıda KOAH tanılı hastaların stabil dönemlerinde hava yollarındaki immun farklılıkların başlıklar halinde anlatılması planlanmıştır

T Lenfositler: Stabil KOAH hastalarında bronş mukozasını domine eden hücreler çoğunlukla CD8 olmak üzere T lenfositlerdir. Birçok çalışmada KOAH hastalarında kanda balgamda hatta bronkoalveolar lavaj sıvısında özellikle CD8 T lenfosit sayısı arttığı gösterilmiştir. Sigara öyküsü, hava akımı kısıtlılığının derecesi ve amfizem oranı ile CD8 T lenfosit sayısı ve CD8 T lenfosit sayısı /CD4 T lenfosit sayısı oranı yakın ilişkili bulunmuştur. (25)

T helper 1 ve T helper 17 alt grupları yoğunlukta olmak üzere KOAH hastalarında CD4 T lenfositlerde de sayıca artış görülmektedir. T helper 1 inflamasyonun devamını sağlayan kemokinlerden sorumluyken T helper 17 immun yanıtın yanında otoimmun düzenlemelerden sorumlu maddeler salgılamaktadır. (7) IL17 bu interleokinlerden biridir. Yapılan hayvan deneyleri ve güncel çalışmalarda IL17nin hava yolu epitelinde müsin gen ekspresyonunda etkili olarak mukus salgısı üzerinde etkili olmakla beraber sigara maruziyeti sonrası artarak KOAHta proinflamatuvar olarak önemli bir rol oynadığı görülmüştür.(27)

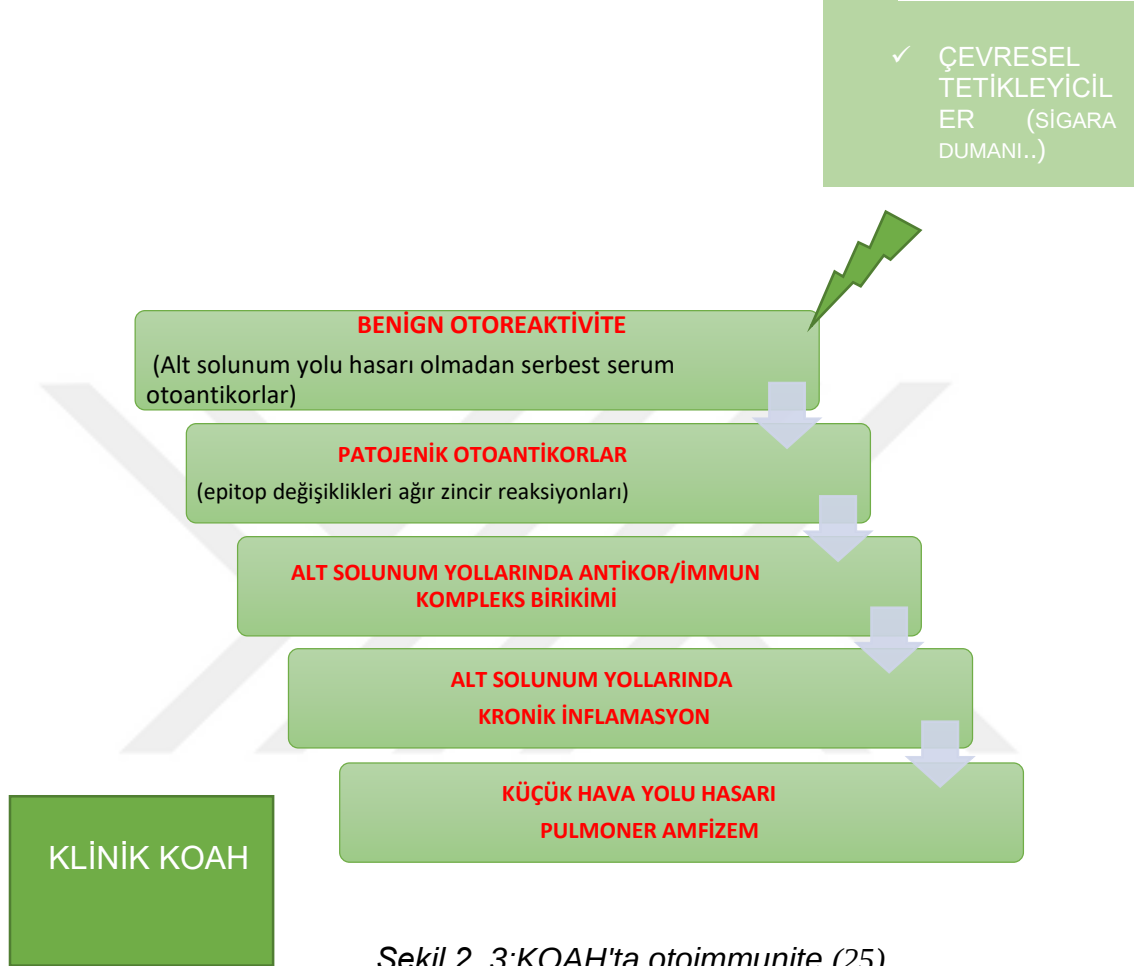
Treg olarak bilinen temel işlevi immun yanıtı düzenlemek ve aşırı immun yanıtı engellemek olan hücre sayısında geçmiş çalışmalarda KOAH hastaları ve normal popülasyon arasında belirgin fark bulunamamış olsa da yapılan yeni

alt tiplerle ilgili detaylı çalışmalarda sigara içen normal akciğer fonksiyonlu kontrol grubuna oranla KOAH hastalarında regülatuar T lenfositlerin bazı alt tiplerinde belirgin azalma gösterilmiştir. Bu alt kümeler arasındaki dengesizlik CD8 T hücreleri ve KOAH şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. (28)

B lenfositler: B lenfositler adaptif immün sistemin önemli bir parçası olup uyarıcı olmadığı / antijen sunulmadığı durumlarda lenfoid foliküllerde bulunmaktadır. Sigara maruziyeti olmayan kişilerde küçük hava yollarında lenfoid foliküller oldukça nadir olmasına rağmen KOAH tanılı hastalarda hastalık şiddeti ile doğru orantılı olarak B hücrelerini ve germinal merkezli iyi sınırlanmış folikülleri bulunduran lenfoid agregatları içeren küçük hava yollarının yüzdesi artmaktadır.(25)

Tümör nekroz faktör ailesinin B hücresi aktive edici faktörü (BAFF), B hücresi homeostazının ve kendi kendine toleransın anahtar düzenleyicisidir. Polverino ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, BAFF ekspresyonunun KOAH'lı hastalarda pulmoner lenfoid foliküllerdeki ve dolaşımdaki B lenfositleri arttırdığı gösterilmiştir. KOAH'lı hastalarda pulmoner lenfoid foliküllerde B hücrelerinde BAFF ekspresyonu, doğrudan foliküllerin boyutu ve KOAH şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Dolaylı olarak da BAFF ekspresyonundaki artışın B hücre apoptozisini engellediği görülmüştür.(29)

Otoimmünite : KOAH patogeneğinde otoimmünitenin rolü olduğuna ilişkin kanıtlar giderek artmaktadır. Özellikle antikor ilişkili spesifik yanıtın yapısal protein ya da hücrelere karşı oluşabileceği gösterilmiştir. Otoimmüniteden sorumlu B hücrelerinin buradaki yeri net bilinmese de üzerine çalışmaya değer yollar olduğu aşikardır.(25)



Şekil 2. 3: KOAH'ta otoimmünite (25)

Makrofajlar: Küçük hava yollarındaki makrofaj sayısının sigara içen normal solunum fonksiyonu olan popülasyona kıyasla KOAH tanılı hastalarda özellikle KOAH şiddeti ile orantılı olacak şekilde daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar vardır.(30) Makrofajlar, matriks metalloproteaz-12, sitokinler, kemokinler ve oksidazlar gibi proteazlar dahil çok uçlu proinflamatuvar mediyatörleri salgılayarak KOAH akciğerlerindeki inflamasyonu düzenlemede önemli bir rol oynamanın yanında fagositik yeteneklerinde defekt olması halinde inflamasyonun

sürmesine ve enfeksiyöz patojenlerin ve apoptotik hücrelerin temizlenmesinde bozuklukların görülmesine neden olabilirler

Dentritik hücreler: Dentritik hücreler antijen sunarak doğal ve adaptif immun yanıt arasında köprü görevi görürler. KOAH immunpatogenezindeki yeri net olmamakla beraber araştırılmaya değer görülmektedir. Yapılan bir çalışmada sigara içen sağlıklı erişkinlerde ve KOAH hastalarında solunum yollarında bulunan olgun dentritik hücrelerin sayısının azaldığı gösterilmiştir(CD83+). Sigara kullanımının bırakılmasından 6 ay sonra dentritik hücre sayısının sigara öyküsü olmayan popülasyon ile benzer olduğu izlenmiştir.(31) Bratke ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise sigara içen grubun bronkoalveolar lavaj sıvısında dentritik hücre sayısında sigara öyküsü olmayan gruba göre belirgin artış tespit edilmiş olup CD83 ekspresyonunda belirgin farklılık görülmemiştir. (32)

Nötrofiller: İleri evre stabil KOAH hastalarının bronşiyal epitelinde makrofaj inflamatuvar protein-1 (MIP-1 α) ekspresyonunun artmasına yanıt olarak stabil KOAH hastalarının balgam ve bronkoalveolar lavaj sıvısında nötrofil biriktiği gösterilmiştir. Ayrıca bu hasta grubunda artmış miyeloperoksidaz (MPO) ve nitrotirozin immünreaktivitesi de görülmektedir Nitrotirozin oluşumu, doku hasarına, küçük proinflamatuvar peptidlerin salınmasına ve doku nötrofilleri ve makrofajlarının artmış adezyon ve aktivasyonuna neden olan peroksinitrit aktivitesiyle ilgilidir. IL-8, nötrofillerden MPO salımını indüklediğinden, bu, inflamasyonu sürdürmek için ileriye dönük bir süreci tetikleyebilir. KOAH şiddeti arttıkça akciğer dokusu ve mukozasındaki nötrofil hücre sayısı artmaktadır. (25)

Mast hücreleri: kısıtlı sayıda çalışmada mast hücrelerinin periferik hava yollarında bulunmasının daha iyi akciğer fonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülse de KOAH patogenezi ile ilgili net bilgiler henüz mevcut değildir.(33)

Eozinofil: Astımın aksine izole KOAH'ta mevcut çalışmalar ışığında normal akciğer fonksiyonu olan sigara kullanım öyküsü mevcut kişiler ile belirgin fark izlenmemiştir.(25)

Sitokin ve Kemokinler: KOAH immunpatogenezinde birçok yol ve basamakta oldukça geniş yer tutan moleküllerdir. KOAH patogenezinde etkili olan üyeleri kabaca Tümör nekroz faktör alfa(TNF-a) , interferon gama, interlökin 1beta(IL1-b) intelökin 6(IL-6), interlökin 17(IL-17), interlökin 18(IL-18),interlökin 32(IL-32), timik stromal lenfoprotein, büyüme faktörleridir. (TGF-Beta gibi). TGF-Beta dahil tüm bu sitokinler için KOAH patogenezinde arttığı ya da azaldığına dair çeşitli çalışma sonuçları mevcut olmakla beraber net etkileri henüz çoğunlukla anlaşılmamıştır. (34)(35)

2.1.5 Patofizyoloji

KOAH hastalığının evresine göre farklı oranlarda olsa da özellikle küçük hava yolları ve parankimin etkilendiği bir hastalıktır. Patogenezi kabaca 2 temel etkilendirme üzerine oturur: parankim hasarı ve aşırı mukus üretimi(7)

Yapılan çalışmalar KOAH'ta hava yolu duvarının ve her bir tabakasının bir onarım veya yeniden modelleme süreciyle kalınlaşmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Mukusun aşırı salgılanması, kronik bronşitin tanımlayıcı özelliği olmakla beraber yapılan bazı çalışmalarda kronik bronşit varlığının hava yolu kısıtlanmasının gelişimini öngöremeyeceği görülmüştür. (36) Mukus salgısındaki artış merkezi hava yollarının epitel, bez kanalları ve bezlerini içeren inflamatuvar bir süreciyle de ilişkilidir. Doğuştan gelen bağışıklık tepkisi, organizasyonlarına göre T hücrelerini ve B hücrelerini foliküller halinde harekete geçirebilir, KOAH'ın sonraki aşamalarında meydana geldiği bilinen mikrobiyal kolonizasyon ve enfeksiyonla ilişkili olarak adaptif bir bağışıklık tepkisinin gelişmesine neden olabileceği düşünülmektedir. Hastalığın ilerlemesi ile en güçlü ilişki, epitel, lamina propriya, kas ve adventif bölmelerdeki artışa bağlı olarak hava yolu duvar dokusunun hacmindeki artıştır. Epitel yüzeyi ile kas tabakası arasındaki dokudaki artışın, KOAH'lı hastalarda FEV1'deki hızlı düşüşün en iyi öngörücülerinden biridir ve spesifik olmayan hava yolu tepkisine katkıda bulunduğu düşünülmektedir(37) Bazı hasta gruplarında ise kronik inflamasyon patogenezi ve immunopatogenezi başlıklarında çokça bahsedilen yıkım enzimlerinin etkileri daha belirgin olmakta ve alveoler yıkım amfizem ile

kendini göstermektedir. Tüm bu kalabalık ve karmaşık süreçlerin kendini farklı fenotipler ile göstermesi oldukça doğaldır. Geçmiş yıllarda kronik bronşitin ağır bastığı, siyanoz ve KOAH'a sekonder kardiyak patolojilerin sık görüldüğü tip blue bloater-mavi şişman- amfizemin ağır bastığı siyanozun daha geç görüldüğü tip pink puffer-pembe üfleyen- şeklinde adlandırılmış zamanla bu tanımlamadan uzaklaşmıştı. Günümüzde kişiye özel hastalık yaklaşımı ile KOAH'ta fenotiplendirme tekrar önem kazanmaktadır(7)

Tüm bu doku hasarı lümen daralmaları ve duvar kalınlaşmaları sonucunda akciğer esnekliğini kaybetmekte inspiryumda hava ile dolsa dahi pasif bir süreç olan ekspiryumda gerekli hava çıkışını sağlayamaz hale gelmektedir. Bu da hiperinflasyona neden olmaktadır. Erken dönemlerde alveoler ventilasyon ve arteryel kan gazı homeostazi, dakika ventilasyon sayısındaki telafi edici artışlarla korunsa dahi bu hastalarda büyük ölçüde korunmuş FEV1'e (zorlu 1. Saniye ekspiryum volümü) rağmen özellikle eforda (dinamik hiperinflasyon) rezidüel volüm artar inspiratuar kapasite azalır. Bu da dispne ve egzersiz kapasitesinin azalmasına neden olur. (38)

Hava iletimi kısıtlılığı alveollerde oluşan yapısal bozulmalar ve hiperinflasyon artan solunum işi ile beraber solunum kas yorgunluğu eklendiğinde ventilasyonun azalması ve gaz değişiminin karbondioksit birikimi yönünde bozulması ile sonuçlanır. KOAH hastalarında hipokseminin temel nedeni ise ventilasyon/perfüzyon oranının bozulmasıdır. (13) Yapılan çalışmalarda stabil KOAH hastalarında erken evrelerde dahi alveolar ventilasyon ve perfüzyon dengesinin bozulduğunu ve bunun KOAH hastalarının klinik takibinde kullandığımız solunum fonksiyon testi parametrelerinden biri olan 1. Saniye zorlu ekspiryum volumu- zorlu vital kapasite (FEV1 / FVC) oranındaki düşüşten bağımsız olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu çalışmada her bir GOLD evresinde pulmoner gaz değişiminin daha da kötüleşmesi gözlenirken, ileri evrede ventilasyon-perfüzyon eşitsizliğinin şiddeti şaşırtıcı bir şekilde diğer evrelere göre daha ılımlı görülmüştür. Yaklaşık olarak akut şiddetli hava yolu hastalığı durumlarında gösterilen değişimin yaklaşık yarısına tekabül ettiği görülmüştür. Bu, hastalık şiddeti ilerledikçe akciğerin etkilenen

bölgelerinde hava akımının azalmasıyla beraber vasküler mekanizmalar (hipoksiye sekonder vazokonstrüksiyon) ile kan akımının da azaltılarak ventilasyon ve perfüzyon dengesini sağlıklı akciğer alanlarında kolleteral damarlanma ile tekrar düzenlenecek şekilde kurmayı hedefleyen kompanzasyon mekanizmaları ile açıklanmıştır.(39)

Hipoksiye sekonder pulmoner arterlerde görülen vazokonstrüksiyon ilerleyen süreçte intimal hiperplazi damar duvarındaki düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi gibi yapısal değişiklikler doğurarak vasküler direncin artmasına neden olur. KOAH'ın erken evrelerinde dahi aktif sigara kullanımı ve belirgin amfizematöz değişiklikler varlığında pulmoner vasküler kan akımında kliniğin kötüleşmesine neden olabilecek değişiklikler görülmektedir.(1) Hipoksinin kronik olması halinde pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile sonuçlanacak bir klinik süreç başlamış olur.

Klinikte KOAH tanılı hastaların genellikle ek hastalıklar hatta sıklıkla kardiyak hastalıklar ile seyrettiğini görüyoruz. Sigara , ileri yaş , hareketsizlik gibi benzer etyolojik faktörlere sahip olmanın yanında KOAH'ın sistemik etkilerinin de komorbid hastalık gelişimindeki yeri oldukça önemlidir. ECLİPSE çalışması temelli yapılan gözlem ve takiplerde KOAH hastalarında sigara kullanımı olan ya da olmayan normal akciğer fonksiyonu olan gruplara oranla diyabet osteoporoz kardiyovasküler hastalıklar serebrovasküler hastalıklar akciğer kanseri ve depresyon sıklığı arttığı doğrulanmıştır. Kardiyak hastalıklar diyabet ve hipertansiyonun daha yüksek sıklıkta artmış beden kitle indeksi ve düşük amfizem oranı ile ilişkili olduğu görülmüş olup osteoporozun ise daha sıklıkla azalmış vücut kitle indeksi ve artmış amfizemle ilişkili olduğu izlenmiş. Neredeyse tüm ek hastalıkların mortaliteye olumsuz katkısı izlenmiştir. KOAH'ta sistemik dolaşımda artmış inflamatuvar mediyatörlerin ve fibrinojenin özellikle kardiyovasküler komorbiditeler için anlamlı olabileceği görülmüştür.(40)Tüm bu veriler göz önüne alındığında

KOAH'ın sistemik bir hastalık olarak ele alınması gerektiği anlaşılmaktadır

2.1.6 Klinik Özellikler ve Tanı

Yapılan derlemelerde Kuzey ve Güney Amerika, Avrupa, Avustralya ve Asya'da yürütülen toplum temelli popülasyon çalışmalardan elde edilen verilere bakılınca dünya çapında KOAH'ın yaklaşık% 70'inin yetersiz teşhis edilebileceği kanısına varılmış olmakla beraber diğer çalışmalar, daha önce KOAH tanısı almış hastaların % 30 ile % 60'ının gerçekte hastalığa sahip olmadığını ve bu nedenle aşırı teşhis edildiğini göstermiştir. (41) Hastaların uygun tedaviye ulaşımı açısından doğru tanı koymak hayati önem arz etmektedir. Doğru tanı için klinisyen eğitimi ve solunum fonksiyon testine ulaşım desteklenmelidir.

Özellikle 40 yaş ve üzerinde kronik öksürük nefes darlığı ve balgam çıkarma şikayeti ile gelen ve KOAH için risk faktörü taşıyan her hastada KOAH düşünülmeli ve solunum fonksiyon testi ile tanı doğrulanmalıdır.

Tablo 2. 1: KOAH tanısı için anahtar göstergeler (1)

KOAH TANISI DÜŞÜNDÜREN ANAHTAR GÖSTERGELER
40 yaş üzerinde aşağıda sıralanmış anahtar göstergelerden birini taşıyan hastalarda KOAH'tan şüphelenilmeli ve solunum fonksiyon testi yapılmalıdır. Bu göstergelerin hiçbirisi tanı koydurucu değildir ancak birkaçının bir arada olması KOAH ihtimalini arttırmaktadır. KOAH tanısı için solunum fonksiyon testi gereklidir
DİSPNE: zamanla artan , egzersizle kötüleşen ve sürekli karakterde
KRONİK ÖKSÜRÜK: zamanla artıp azalabilir, kuru karakterde olabilir(balgamın eşlik etmediği-nonproduktif) tekrarlayan hırıltı eşlik edebilir
KRONİK BALGAM: hangi karakterde olursa olsun KOAH için anlamlı olabilir
TEKRARLAYAN ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

RİSK FAKTÖRLERİ:

- Konakçı faktörleri(genetik faktörler, yapısal, doğumsal anomaliler)
- Sigara kullanımı (yaygın bölgesel kullanım formları dahil)
- Gıda ya da ısınma yakıtı dumanı maruziyeti
- Mesleksi toz,buhar,duman,gaz ve diğer kimyasallar

KOAH AİLE ÖYKÜSÜ ve ÇOCUKLUK FAKTÖRLERİ:

Düşük doğum ağırlığı , konjenital enfeksiyonlar gibi

KOAH hastalarında gördüğümüz semptomların farklı kombinasyonlarını astım, tüberküloz, bronşiektazi ,kistik fibrozis,intersitisyel akciğer hastalıkları , akciğer kanseri gibi pulmoner hastalıkların yanında kalp yetmezliği, alerjik rinit, reflü gibi diğer sistem hastalıklarında da görebiliriz. Bu da doğru tanı için solunum fonksiyon testi ile değerlendirmeyi elzem kılar. Hastalar ayırıcı tanıları açısından değerlendirilmelidir ancak akılda tutulması gereken bir diğer konu da özellikle sigara öyküsüyle beraber kronik solunumsal semptomları olan hastalarda hava yolu kısıtlılığı olmadan yapısal hasarın kanıtı olarak amfizem ve hava yolu duvar kalınlığında artış görülebilir. (1) Bu hastalarda sigara dumanı ya da olası etmenle maruziyet azaltılmalı ve solunum fonksiyonları açısından takibe alınmalıdır.

KOAH'ın erken dönemlerinde fizik muayenede genelde belirgin bir bulgu yoktur. Hastalığın evresi ilerledikçe ve özellikle alevlenme dönemlerinde fizik muayenede oldukça anlamlı ve önemli bulgular izlenebilir.

İnspeksiyonda özellikle ileri dönemlerde dispne yardımcı solunum kası kullanımı, solunum sayısında artışla kendini gösterebilir. Ayrıca bu hastalarda siyanoz, büyük dudak solunumu, göğüs/abdomen duvarında paradoksal hareket izlenebilir. Bu hastalarda hiperinflasyona bağlı fıçı göğüs, kronik hipoksemi nedeniyle çomak parmak gelişebilir.

Palpasyonda KOAH'a spesifik bir bulgu olmamakla beraber hava hapsine sekonder hepatomegali olmadan da karaciğer palpe edilebilir.

Perküsyonda hiperinflasyona sekonder hipersonerite ve diyafragma hareketlerinde azalma görülebilir.

Oskültasyon ise özellikle alevlenme dönemlerinin tespiti, hastalığın takibi açısından en kıymetli fizik muayene aşamasıdır. Dinlemekle ekspiryumda uzama (4 saniye üzerinde ise obstrüksiyon ile ilişkilidir.) sıktır. Özellikle alevlenme dönemlerinde sıklıkla bilateral ve yaygın olacak şekilde ronküs , artmış sekresyonlara sekonder kaba ral duyulabilir. Hava hapsinin oldukça arttığı ileri obstrüksiyonla giden alevlenmelerde ya da yaygın amfizematöz değişikliklerde akciğer seslerinin alınamaması da önemli bir oskültasyon bulgusudur.

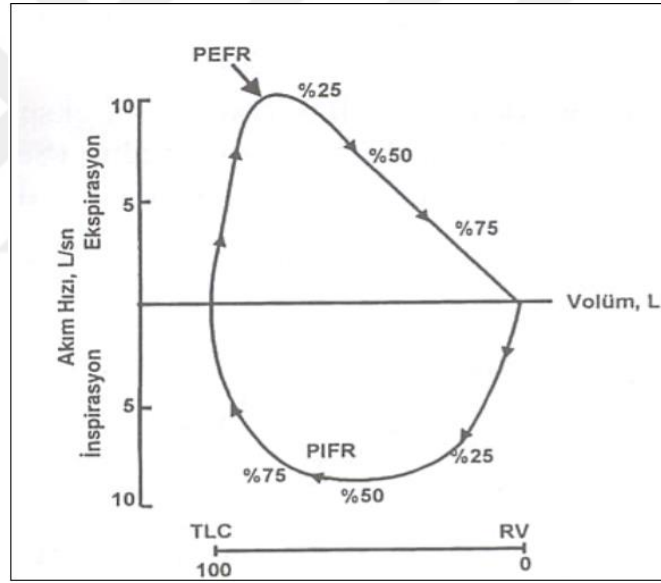
Öykü ve fizik muayene sonrası KOAH'tan şüphelenilen hastalarda tanı spirometrik olarak hava yolu obstrüksiyonunun gösterilmesi ile konur.

Solunum Fonksiyon Testleri : Solunumla ilgili semptomu olan hastada solunum fonksiyon bozukluğunun varlığını gösterebilecek, fizyolojik paterni ile ilgili ön fikirler edinmemizi sağlayacak bozukluğun derecesi ile hastalığın şiddetini belirlemede ve takibinde hekime önemli veriler sağlayacak pulmoner fonksiyon değerlendirmesinde primer testtir. Solunum fonksiyonunun 4 temel kompenenti; ventilasyon, diffüzyon, perfüzyon ve solunum kontrolüdür. Solunum fonksiyon testleri perfüzyon dışındaki tüm komponentler için değerlendirme imkanı sunar.(42) KOAH tanısı ve takibinde sıklıkla basit spirometri kullanılmaktadır.

Basit Spirometre : Bireylerin hava volümlerini belli zaman aralıklarında nasıl inhale ve ekshale ettiklerini gösteren fizyolojik bir testtir. (43)

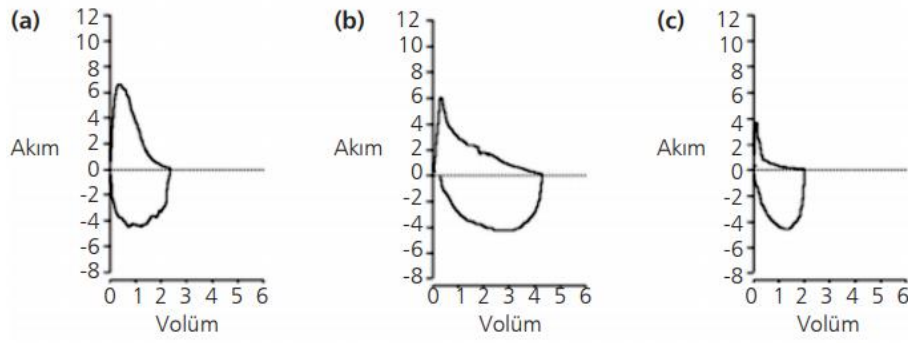
KOAH'taki en belirgin bulgu bronkodilatöre yanıt vermeyen ya da kısıtlı yanıt veren devamlı hava akımı kısıtlılığıdır. Spirometride maksimum inspirasyondan sonraki zorlu ekspirasyon hava volümü (FVC) ve bu manevra

yapıldığı sırada verilen ilk saniye içindeki hava volümü (FEV1) ölçülmeli ve bu iki ölçüm arasındaki oran hesaplanmalıdır. (1)Sağlıklı oranların elde edilebilmesi için spirometri cihazı uygun kontrol ve kalibrasyonlardan geçmeli yaşa cinsiyete ırka ve ağırlık-boy gibi fiziksel özelliklere göre değerlendirilmelidir. Akciğerdeki yapısal değişikliklerle beraber artan hava hapsi ile uzayan ve zorlaşan ekspirasyon spirometri eğrisinde ekspiratuar kolun distalinde uzama ve FEV1'de azalma ile kendini gösterir .Sadece periferik hava yollarının etkilendiği durumlarda FEV1 normal görülebileceğinden FEV1/FVC oranı ile değerlendirme daha uygun olacaktır. FEV1 dışında FEF25-75 (zorlu ekspirasyon ortasındaki akım hızı) gibi akım hızı ölçümleri de küçük hava yollarındaki obstrüksiyonu gösterebileceği gibi değişken ve volüm bağımlı olmaları nedeni ile rutin olarak kullanılmamaktadırlar.



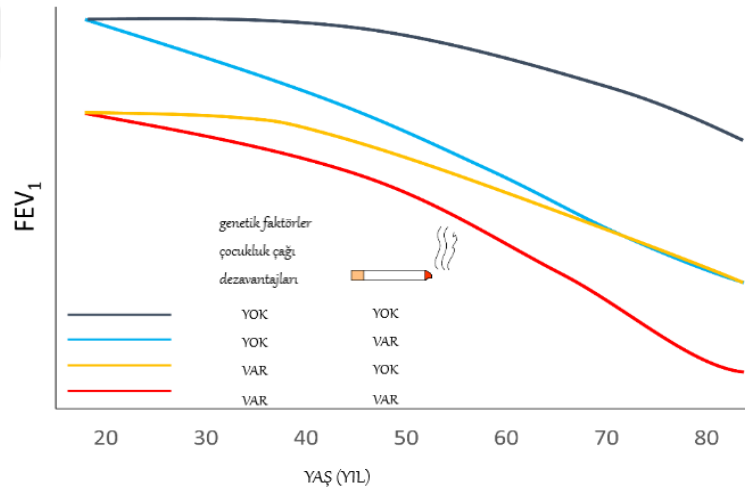
Şekil 2. 4:Normal SFT (42)

Hava akımı kısıtlılığı için spirometrik kriter bronkodilatör uygulamasının ardından (GOLD 2021 klavuzunda kısa etkili B2 agonist için 400 mcg uygulama sonrası 10-15 dakika ya da 160 mcg kısa etkili antikolinergik (ya da kombine preparat) sonrası 30-45 dakika) FEV1/FVC oranının <0.70 olmasıdır.



Şekil 2. 5: SFT Örnekleri a) akım-volüm halkasında yaşla görülebilecek değişiklik b) astım tanılı hastada orta hava yolu kısıtlaması c) KOAH tanılı hastada ciddi hava yolu kısıtlaması (43)

İleri yaş hastalarda bu oranın doğal olarak biraz daha düşük beklenebileceği akıldan çıkarılmamalıdır.



Şekil 2. 6: Yaşa, kalıtsal ve çevresel faktörlere göre FEV1 değişimi (44)

Akciğer Volümleri: Kronik inflamasyon sonucunda akciğer dokusunun esnekliğini kaybetmesi ile artan hava hapsi KOAH'ta rezidüel volüm (derin ekspiryum sonrası akciğerde kalan volüm) fonksiyonel rezidüel kapasite (normal

ekspiryum sonunda akciğerde kalan volüm) artar. İlerleyen evrelerde bu volümlere total akciğer kapasitesinin artışı da eklenmektedir. (45)

Karbonmonoksit Diffüzyon Kapasitesi: Karbonmonoksitin alveolokapiller membrandan geçişini ölçen bir testtir. Solunumun diffüzyon paterni ile ilgili bilgi verir. KOAH'ta alveolar duvar hasarı ve amfizemle beraber düşüş görülür. Total karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi (DLCO) ile birlikte DLCO'nun alveolar volüme oranının da azalması (VA) obstrüksiyonun önemli bir göstergesidir.

Solunum Kas Gücü Değerlendirmesi: Özellikle ilerleyen evrelerde artan solunum iş yükü nedeni ile KOAH'ta solunum kas yorgunluğu gelişir, solunum kas gücü azalır. Solunum kas gücü inspiyum ve ekspiryum maksimum basıncı ölçülerek değerlendirilebilir. Maksimum inspiyum basıncı maksimum ekspirasyon sonrası maksimum inspirasyon manevrası yapılırken ölçülen en yüksek basınçtır. (42) İleri KOAH hastalarında düşük izlenir.

Arter Kan Gazı: KOAH tanılı hastalarda hipoksemi ve hiperkapninin takibi açısından kullanılır.

Egzersiz Testleri: KOAH'ın ilk evrelerinden itibaren görülen efor dispnesi hastaların egzersizden kaçınmasına neden olmaktadır. Evre ilerledikçe artan solunum iş yükü ek kardiyak problemler ve kas güçsüzlüğü hastanın efor kapasitesini giderek daha fazla kısıtlamaktadır. KOAH'ta egzersiz testleri olası ek patolojilerin tanısının konulması hastalık düzeyinin takibi ve uygun pulmoner rehabilitasyon programının seçilmesi için önem arz etmektedir.

Altı Dakika Yürüme Testi(6DYT): Hastanın düz, sert bir koridorda 6 dakikalık süre içinde hızla yürüyebildiği mesafeyi ölçer. Ekipman ve ileri eğitilmiş tekniker gerektirmedikinden uygulanması kolay, basit , pratik bir testtir. Pulmoner ve kardiyovasküler sistemler, sistemik dolaşım, periferik dolaşım, kan, nöromusküler üniteler ve kas metabolizması dahil olmak üzere egzersiz sırasında yer alan tüm sistemlerin küresel ve entegre yanıtlarını değerlendirir. Kendinden tempolu 6DYT, fonksiyonel kapasitenin maksimum altı düzeyini değerlendirir. Çoğu hasta 6DYT sırasında maksimum egzersiz kapasitesine

ulaşamaz; bunun yerine, kendi egzersiz yoğunluğunu seğerler ve test sırasında durup dinlenmelerine izin verilir. Bununla birlikte, günlük yaşam aktivitelerinin çoğu, maksimum altı efor seviyelerinde geręekleřtirildięinden, 6DYM, günlük fiziksel aktiviteler için fonksiyonel egzersiz seviyesini daha iyi yansıtabilir.(46)

Kardiyopulmoner Egzersiz Testi: Bisiklet ergonometresi ya da treadmill kullanılarak hastanın maksimum oksijen tüketimi değeri ölçülmesiyle egzersiz kapasitesinin belirlenmesini hedefler. Egzersiz sırasında tüketilen oksijen ve üretilen karbondioksitin yanı sıra inspiratuar kapasite solunum sayısı maksimum dakika ventilasyonu, ekspiryum sonu akciğer volümü ve tidal volüm gibi parametrelerin de değerlendirilmesini sağlar. (43) KOAH tanılı hastalarda ilerleyen evre ile zirve iş hızı ve zirve oksijen tüketimi azalır arter kan gazında hipoksemik solunumsal asidoz görülür. Egzersiz sırasında solunum frekansı artar ancak dakika ventilasyonu yüzeyel ve hızlı solunuma bağlı olarak azalır.(47)

2.1.7 Evreleme ve Fenotipleme

Evreleme

GOLD (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - Küresel Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Girişimi) 1997 yılında DSÖ , ABD(Amerika Birleşik Devletleri) Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü ve ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri ile işbirliği içinde başlatılan KOAH konusunda farkındalık yaratmayı, KOAH'ın önlenmesini ve tedavisinin iyileştirilmesini, KOAH yönetimi için kanıta dayalı strateji belgelerinin geliştirilmesini hedefleyerek dünya çapında sağlık uzmanları ve halk sağlığı yetkilileri ile birlikte çalışan bir girişimdir.(48) Yaklaşık her yıl düzenledikleri tavsiye niteliğindeki rehberler ile KOAH tanı ve tedavisine yn vermektedirler. KOAH çoğu zaman hastaya spesifik evreleme ve tedavi gerektirse de kanıta dayalı evrelemesi sıklıkla GOLD tarafından güncel veriler ile düzenlenen evreleme sistemine göre yapılır. GOLD 2021 kılavuzunda KOAH değerlendirmesi spirometri değerleri, semptom , alevlenme riski ve ek hastalığa göre yapılmaktadır.

Tablo 2. 2: GOLD 2021'e göre KOAH'ta spirometri temelli ağırlık sınıflaması(1)

KOAH'ta Hava Yolu Kısıtlılığı Ciddiyetinin Sınıflaması -Bronkodilatör sonrası beklenen FEV1 değerlerine göre-		
FEV1/FVC <0.7 olan hastalarda		
GOLD 1	HAFİF	FEV1> %80
GOLD 2	ORTA	%50 < FEV1 <%80
GOLD 3	ŞİDDETLİ	%30<FEV1<%50
GOLD 4	ÇOK ŞİDDETLİ	FEV1 < %30

Geçmişte KOAH'ın en yaygın semptomlarından biri olan nefes darlığının ağırlığının skalalarla değerlendirilmesi diğer sağlık belirteçleri ve mortalite riskini değerlendirmek için yeterli görülmekteydi. Dispne değerlendirilmesi pratik bir test olan mMRC (Modified British Medical Research Council-Modifiye İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi) ile yapılmaktaydı. Zamanla KOAH klinik değerlendirmesinin yalnızca dispne semptomu ile yapılamayacağı düşünüldükçe ek skalalar geliştirilmiştir. CRQ (Chronic Respiratory Diseases Questionnaire - Kronik Solunum Hastalıkları Anketi) ve SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire- St George's Solunum Anketi) semptom değerlendirmeyi hedefleyen geniş çaplı ancak uygulanabilirliği düşük karmaşık anketlerdir. Benzer kapsamda ve uygulanabilirliği daha yüksek COPD Assessment test (CAT-KOAH Değerlendirme Testi) geliştirilmiştir.(1)

Tablo 2. 3:MMRC

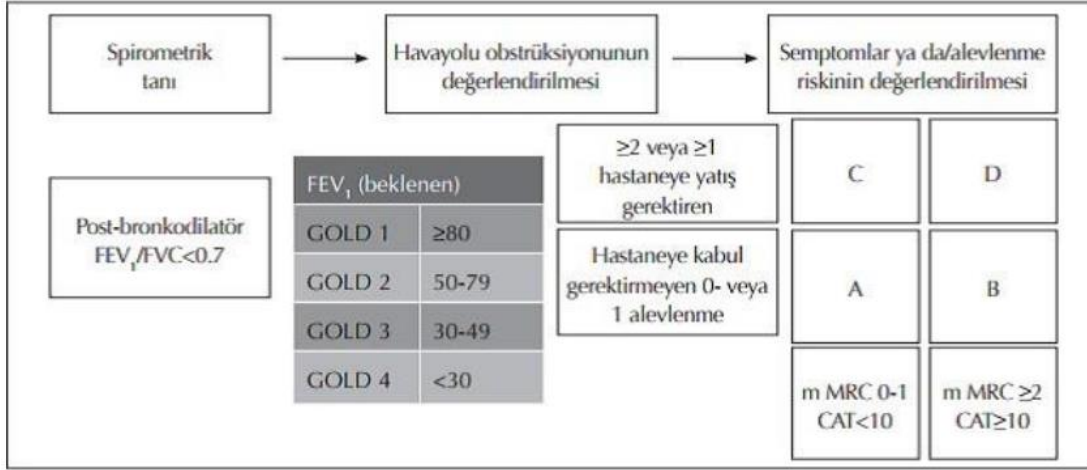
Modified Medical Research Council, mMRC	
Derece	Tanım
0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor
1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da yokuş çıkarken nefesim daralıyor
2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşitlarımdan daha geride yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum
3	Düz yolda 100metre ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum
4	Nefes darlığı yüzünden evden çıkamıyorum ya da giyinip soyunurken nefesim daralıyor

Tablo 2. 4KOA Tanılı Hastalarda Değerlendirme: CAT SKORU

CAT SKORU						
Hiç öksürmüyorum	1	2	3	4	5	Sürekli öksürüyorum
Akciğerimde hiç balgam yok	1	2	3	4	5	Akciğerim tamamen balgam dolu
Göğsümde hiç tıkanma/daralma yok	1	2	3	4	5	Göğsümde çok tıkanma var
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	1	2	3	4	5	Yokuş ve ya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	1	2	3	4	5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum
Akciğerimin durumuna rağmen evden çıkmaya çekinmiyorum	1	2	3	4	5	Akciğerimin durumuna rağmen evden çıkmaya çekinmiyorum
Rahat uyuyorum	1	2	3	4	5	Akciğerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum
Kendimi çok güçlü enerjik hissediyorum	1	2	3	4	5	Kendimi hiç güçlü enerjik hissetmiyorum

Alevlenme KOAH'ta semptomların devam eden tedavi rejiminde değişiklik gerektiren hastanın prognozunu kötüleştiren ölüm oranlarını arttıran dönemlerdir. Alevlenme sıklığı özellikle ileri ve ağır evrelerde sıklaşmaktadır.

Ek hastalıklar KOAH'ın her evresinde görülebildiği gibi hastaneye yatış sıklığını ve ölüm riskini arttırmaktadır. KOAH tanılı hastalarda ek hastalıklar düzenli takip edilmelidir. Güncel çalışmalar ve veriler ışığında 2011 yılında GOLD tarafından düzenlenen ABCD sınıflaması 2021 rehberinde güncellenmiştir. Güncel sınıflama temel olarak hasta semptomu ve alevlenme öyküsüne dayanmaktadır. Spirometri alevlenme öyküsü ve hasta semptomları ile birlikte tanı takip ve tedavi düzenlenmesinde hayati öneme sahiptir.(1)



Şekil 2. 7:GOLD 2021 Güncel A-B-C-D Değerlendirme Aracı (1)

Bu sınıflandırmaya göre ;

A Grubu: Düşük Risk, Az semptom, 0-1 alevlenme/yıl ve alevlenmeye bağlı hastaneye yatış yok, CAT <10 ve ya mMRC 0-1

B Grubu: Düşük Risk, Fazla semptom, 0-1 alevlenme/yıl veya hastaneye yatışa neden olan alevlenme yok, CAT ≥10 veya mMRC ≥2

C Grubu: Yüksek Risk, Az semptom, ≥2 alevlenme/yıl veya ≥1 hastaneye yatışa neden olan alevlenme, CAT <10 ve ya mMRC 0-1

D Grubu: Yüksek Risk, Fazla semptom, ≥2 alevlenme/yıl veya ≥1 hastaneye yatışa neden olan alevlenme, CAT ≥10 veya mMRC ≥2 olarak sınıflandırılmıştır

Fenotipleme ve Radyolojik özellikler

KOAH ile ilgili birçok eski tanım amfizem ve kronik bronşit tanımlarına vurgu yapar. Amfizem ya da gaz değişim yüzeyinde (alveol) hasar genellikle hatalı şekilde klinik tanım olarak kullanılan patolojik bir tanımdır ve KOAH hastalarında görülen birçok yapısal hasardan birini tanımlamaktadır. Kronik bronşit (takip eden 2 yıl içinde 3 ay kronik öksürük ve pürülan balgam varlığı) tanımı ise uygun bir tanım olmakla beraber hastaların küçük bir kısmını

kapsamaktadır. Bu sebeplerle güncel KOAH tanısında ve evrelemesinde kullanımlarından uzaklaşmıştır.(1) Ancak KOAH oldukça çeşitli klinikler gösteren heterojen bir hastalıktır. Spirometri değerleri ve alevlenme sayısı ile semptom temelli tedavi düzenleme stratejisi sonuç odaklı olduğundan bu sonuca getiren patofizyolojik farklılıkları göz ardı etme ihtimali ortaya çıkmaktadır. KOAH'ta semptom kontrolüne dayalı tedavi stratejisinin yanında hastalığın oluşması ve ilerlemesine karşı oluşturabilecek tedavi yaklaşımları için sebep ve klinik farklılıkları göz önüne alacak yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaya başlanmıştır. 2009 yılında uluslararası bir grup uzman KOAH'ın temel unsurlarını ve tedavisini etkileyebilecek klinik olarak anlamlı ve yararlı alt gruplar-fenotipler tanımlanması üzerine detaylı bir makale yazarak ortak dil oluşturmanın önemi vurgusu ile yayınlamıştır. Bu makalede olası fenotip tanımları yapılırken dikkate alınabilecek özelliklerden biri de radyolojik bulgular olmuştur. Toraks tomografilerinde amfizemin rakamsal ya da oransal ölçümü parankimal hasar ile ilgili objektif bir değerlendirme olacaktır. Ayrıca küçük hava yolu kalınlığı ölçümü de modern cihazlarla objektif bir şekilde yapılabildiği gibi ölüm ve hastalık seyri ile yakın ilişkide bulunmuştur. (49)

Benzer şekilde 2012 yılında yayınlanan İspanyol KOAH Rehberi'nde de klinik heterojenite üzerinde durulmuş ve 4 fenotip tanımı önerilmiştir. Bunlar alevlenme ağırlıklı seyreden fenotip, astım-KOAH karışık fenotip , kronik bronşit ağırlıklı fenotip ve amfizematöz fenotiptir. Amfizematöz fenotipte özellikle artmış amfizem oranlarının kötü prognoz ile ilişkili olduğu ve amfizem oranı yüksek hastalarda yıllık FEV1 kayıplarının daha belirgin olduğu vurgulanmıştır.(50)

Spesifik akciğer yapısal anormalliklerinin varlığı ve klinik anlamlılığı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar yapılmaya devam etmektedir. Akciğer tomografisinde tanımlanan artan amfizem şiddeti, daha kötü sağlık durumu ve artan mortalite ile ilişkilendirilmiş, özellikle homojen amfizemi olan hastalarda artmış mortalite riskini gösteren çalışmalar mevcuttur. (49)(51) Tüm bu veriler amfizem ölçümünün KOAH fenotiplemesi için uygun bir başlık olabileceğini gösterdiği gibi hastalığın ciddiyetini ve tedavi seçeneklerini düşünmede önemli bir parametre olduğunu göstermektedir.

Tedavi

Stabil dönem KOAH tedavisi semptom kontrolünü sağlamayı, egzersize toleransı arttırmayı, alevlenmelerin önüne geçmeyi hedeflemekle beraber mevcut tedavi seçeneklerinin uzun dönem akciğer fonksiyonları üzerine etkisi net bilinmemektedir. İnhalasyon tedavilerinde hastalığın şiddeti, evresi, atak sıklığı arttıkça uzun etkili B2 agonist(laba) ve uzun etkili antikolinerjik (lama) ile kombine tedavilere ve bunlara ek inhaler steroid içeren preparatların kullanılmasına meyil artmaktadır. Alevlenme dönemlerinde sıklıkla inhaler tedavilerin kısa ve hızlı etkili preparatları ve hasta bazlı seçilecek ek oral steroid, antibiyotik , mukolitik preparatlar ile semptom kontrolü sağlanmaya çalışılır.

Bronkodilatör Tedavi: KOAH tedavisinin merkezinde yer alan dispne hissi atak sıklığı ve yaşam kalitesi üzerine belirgin etkileri olan tedavi grubudur. LABA ve LAMA kombine preparatların monoterapiye kıyasla FEV1 de artma ve semptomlarda kontrol sağladığı gösterilmiştir. Geçmiş yıllarda daha sık kullanılan teofilin'in özellikle stabil KOAH'ta minimal düzeyde bronkodilatasyon yaptığı bilinmektedir.(1)

İnhale kortikosteroidler: Tek başına kullanımlarının mortalite, semptom kontrolü ve FEV1 üzerine olumlu katkısı olmadığına dair çalışmalar mevcuttur. Sıklıkla LABA ile kombine preparatlarda kullanılır. LABA+IKS kombinasyonu özellikle çok şiddetli KOAH'ın idamesinde ya da alevlenme döneminde semptom kontrolü ve FEV1 de iyileşme yaptığı gösterilmiştir. 3'lü kombine tedaviler de (LABA+LAMA+IKS) 2li kombine tedavi ve monoterapiye kıyasla akciğer fonksiyonları semptom ve alevlenme sıklığı açısından daha etkili bulunmuştur.

Oral Glukokortikoidler: uzun dönem tedavide anlamlı yararı görülmemiştir.

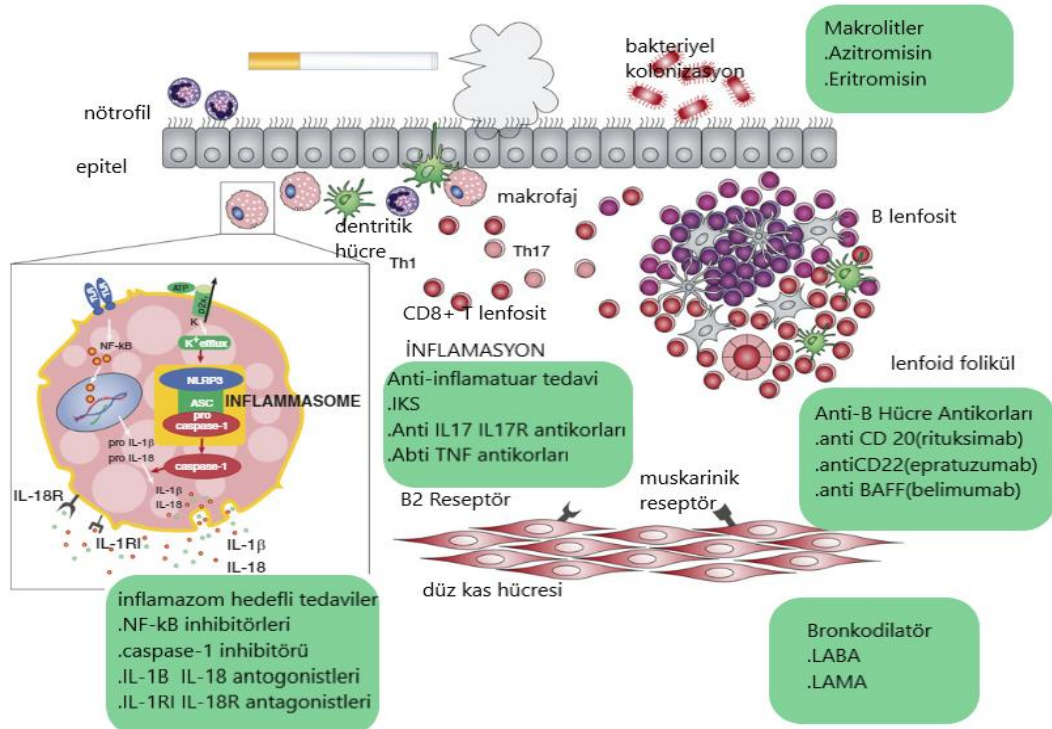
Fosfodiesteraz-4 (PDE-4) İnhibitörleri: Kronik bronşit, ağır-çok ağır KOAH'ta alevlenme sıklığı fazla olan hastalarda PDE-4 inhibitörü akciğer fonksiyonlarında düzelme ve orta-ağır alevlenmelerde azalma sağlamaktadır.

PDE-4 inhibitörü LABA/İKS fiks doz kombinasyonu kullanan hastalarda akciğer fonksiyonlarını düzeltir ve alevlenmeleri azaltmaktadır.

Antibiyotikler: Uzun süreli makrolit grubu antibiyotiklerle tedavi düzenlenmesi alevlenme sıklığını azaltmakla beraber antibiyotik direnci ve işitme testi bozuklukları ile ilişkilendirilmişlerdir.

Mukolitikler ve Antioksidanlar: Erdosteine, karbosteine ve n-asetil sisteine gibi mukolitikler ile düzenli tedavi seçili hastalarda alevlenme riskinde azalma meydana getirmektedir.

KOAH'ta kronik immün yanıtı hedef alan güncel tedavi yaklaşımları düşünülmektedir. Brusselle ve Brakhe tarafından düzenlenen makalede mevcut KOAH tedavilerinin etki ettiği basamaklar ve olası immün tedavilerin etki edeceği basamaklar açıklayıcı bir resim ile anlatılmıştır.



Şekil 2. 8:KOAH'ta patojenik yollar ve olası terapötik hedefler.(52)

2.2 Kompleman Sistemi ve KOAH ile ilişkisi

2.2.1 Kompleman Sistemi

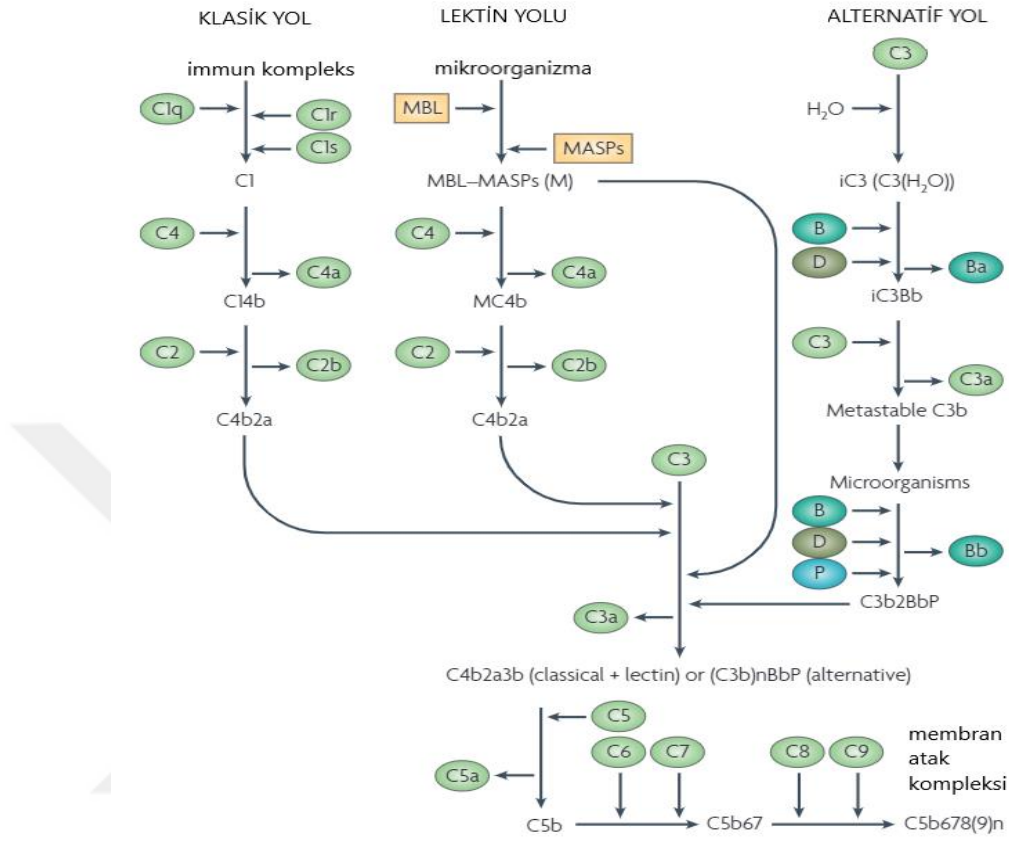
Kompleman sistemi, hücre dışı patojen formlarına saldırmak için birlikte hareket eden bir dizi plazma proteininin oluşturduğu basamaklı aktive olan kompleks bir bağışıklık sistemidir. Yaklaşık 150 yıl kadar önce Belçikalı mikrobiyolog Jules Bordet tarafından normal plazmanın, bakterilerin antikorlar tarafından opsonizasyonunu artıran ve antikorların bazı bakterileri öldürmesine izin veren ısıya duyarlı bir bileşeni olarak keşfedildi.(53) İlk olarak antikor tepkisinin bir efektör kolu olarak keşfedilmesine rağmen, kompleman sistemi , aynı zamanda, antikorların olmadığı durumlarda da enfeksiyonda erken aktive olabilirler.

İnnate(doğal) immun yanıtın önemli bir parçası olan kompleman sistemi dolaşımda ve dokuda inaktif halde bulunur, aktive olması halinde patojenlerin opsonizasyonunu ve fagositlerce dokudan uzaklaştırılmasını sağlamanın yanı sıra hücre lizisi ile sonuçlanabilecek bir dizi tepkimeden sorumlu olurlar.(5)

Kompleman sistemi, kanda çözünür proteinler ve membranla ilişkili proteinler olarak 30'dan fazla proteinden oluşur. Kompleman aktivasyonu, kemoatraksiyondan apoptoza kadar değişen çok sayıda fizyolojik tepkiye yol açan güçlü anafilatoksik kompleman proteinleri olan C3a ve C5a'nın oluşumuyla sonuçlanan sıralı bir enzimatik reaksiyonlar zincirine yol açar. Doğal immun yanıtın önemli bir parçası olarak bilinen kompleman sisteminin son çalışmalarla , T ve B hücrelerini içeren adaptif bağışıklıkta ve patojenik yeniden invazyonu önleyen immünolojik hafızayı sürdürmede önemli rol oynadığı giderek daha açık hale gelmektedir. Yapılan çalışmalarla doğuştan gelen ve uyarlanabilir bağışıklığa dahil olmanın yanında ,doku rejenerasyonu, tümör büyümesi ve bazı hastalıkların patolojik süreçlerinde de (atipik hemolitiküremik sendrom, yaşa bağlı makula dejenerasyonu...) rol aldığı gösterilmiştir.(54)

Kompleman sistemi aktivasyonu, aktive eden yüzey yapısı ve aktive olan ilk proteine göre 3 ana yolak üzerinden başlatılır: Klasik yol, Alternatif yol,

Lektin yolu Tüm yollarlarda amaç C5 aktivasyonunu sağlamak ve membran atak kompleksini oluşturmaktır.



Şekil 2. 9:Kompleman Sistemi (55)

Klasik yol: Genellikle özgül antijen ile immünoglobulin M (IgM), IgG3 ve IgG1 gibi doğru izotip veya alt sınıfa ait spesifik antikorun kompleks oluşturarak C1 ile (C1q, C1r ve C1s olmak üzere üç alt bileşenine sahiptir)etkileşimi sonucunda tetiklenir;. Bazı mikroorganizmalar, DNA, C reaktif protein, polianyonik moleküller ve apoptotik cisimler de klasik yolu doğrudan etkinleştirebilir. (55) Klasik yol basamaklar şeklinde C1'in aktivasyonu sonrası C9'a kadar gider. Yolaktaki her bir enzim bir önceki basamak ile aktive edilmesi gereken proenzim formunda bulunur. Oluşan C3 konvertaz ile C3, C3a ve C3b'ye parçalanır. C3b önemli bir opsonindir. C3a ise anafatoksin özellik taşır. Devam eden basamaklarda oluşan C5 konvertaz ile parçalanan C5 in C5a

komponenti C3a gibi anafлотoksindir. C5b nin katıldığı son kompleks ise mebmran atak kompleksini oluşturur. Bu kompleks hedef membranda gözenekler açarak yıkımı başlatır.

Lektin yolu yapısal olarak C1'e benzeyen lektinin,(mannan bağlayıcı lektin (MBL) veya fikolinler (I-ficolin, H-ficolin ve M-ficolin) olarak adlandırılan ilgili bir dizi protein; maya, parazit, bakteri ve virüsler dahil mikroorganizmaların yüzeyinde bulunan gliko-proteinler veya zarf polisakkaritleri üzerinde ifade edilen terminal karbonhidrat yapılarına bağlanmasıyla tetiklenir. Dolaşımda bu proteinler, MBL ile ilişkili serin proteaz olan MAsP formu ile birleşir. MBL-MAsP kompleksinin hedef organizmaya bağlanması klasik yola benzer şekilde C3 konvertazın oluşumunu sağlar. (55)

Alternatif yol Antijen antikor kompleksi oluşumuna ihtiyaç duymadan C3'ün yavaş hidrolizi ile başlayan yoldur. Bu yol, daha fazla C3'ü aktive edebilen bir C3 konvertaz, C3bBb oluşturmak için birbirleriyle ve C3b ile etkileşime giren çeşitli faktörleri (faktör B, D, H ve I) içerir, bu nedenle yol bazen "amplifikasyon döngüsü" olarak adlandırılır. Döngünün aktivasyonu, bakteri ve mantar hücre duvarlarının varlığında desteklenir, ancak normal memeli hücrelerinin yüzeyindeki moleküller tarafından inhibe edilir.(53) Antijen antikor kompleksine ihtiyaç duymadığından doğal bağışıklık ve enfeksiyonlara doğal direnç ile ilgilidir.

C3 kompleman sisteminin 3 yolağının da merkezinde rol alan önemli bir bileşenidir. Büyük oranda karaciğerde sentezlenmekle beraber yağ dokusu makrofaj ve epitel hücreleri de sentezine katkı sağlar. Dolaşımda en fazla miktarda bulunan kompleman proteindir. (desilitrede yaklaşık 130 miligram) (56) C3, çok sayıda zincirler arası ve zincir içi disülfür bağları tarafından bir arada tutulan iki zincirli bir moleküldür. (alfa ve beta zincirleri) C3 konvertaz tarafından bölünmesinin ardından C3a alfa-zincirinden çıkarılır ve molekül içi bir tioester bağı açığa çıkarılır. Ortaya çıkan molekül C3b'dir ve yarı kararlı bir bileşiktir. Hidrolize edilebilir ya da mikrobiyal veya diğer yüzeylerle bağ oluşturabilir , C5'i bağlayarak ve ya alternatif yolun daha fazla aktivasyonuna

izin vererek kompleman sistemini tetikleyebilir. Çeşitli tamamlayıcı yolların C3b tarafından devamlı aktivasyonu avantajlı olmayabilir. C3b, proteaz faktör I ile inaktivasyonu teşvik etmek için düzenleyici protein faktör H ile etkileşime girebilir, bu da alfa zincirinden küçük bir fragman kaybına, C3f'ye ve inaktif fragman iC3b oluşumuna yol açar. Fagositler ve dendritik hücreler üzerinde iC3b için mikroorganizmaların fagositozuna aracılık edebilecek reseptörler vardır (kompleman reseptörü 1 (CR1), CR3 ve CR4 gibi). iC3b B hücre yüzünde bulunan reseptörü CR2 reseptörleri ile etkileşime geçebilir. Bu etkileşim sonucunda kofaktörler aracılığı ile bir dizi alt fragmana daha ayrılarak C3d'yi oluşturur. Adaptif immun yanıtı CR2 reseptörleri aracılığıyla modüle eden temel fragmanı C3d'dir. C3, bağışıklık tepkisinin hem afferent (antikor indükleyen) hem de efferent (hasara aracılık eden) kollarında birden fazla işlevi yerine getirir. Uygun olmayan şekilde aktive edildiğinde zararlı olabilir. Bu nedenle tüm kompleman sistemi gibi oldukça karmaşık sıkı bir düzenleyici denetimi altındadır. Kompleman sisteminin artmış ya da azalmış yanıtlarında birçok sistemik hastalık görülmektedir. (Romatoid artrit, Guillain-Barré Sendromu, sepsis, ARDS) (57)(55)(58)

İnflamatuvar süreç içeren birçok hastalık ile ilişkilendirilen kompleman C3'ün alt fragmanlarıyla ilgili çalışmalarının yanı sıra polimorfizm ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. Delanghe ve arkadaşlarının yayınladıkları bir çalışmada C3S ve C3F allelleri üzerinde durulmuş, C3F allelinin varlığı klinik zararlı sonuçlarla ilişkilendirilmiş yine bu çalışmada dünya genelinde C3S yaygınlığı harita üzerinden gösterilmiş, ülkemizin içinde bulunduğu alan %78-%82 C3S baskın olarak işaretlenmiştir.(59) Leban ve arkadaşlarının 90 KOAH hastası ve 437 sağlıklı erişkinden oluşan kontrol grupları arasında yaptıkları C3F ve C3S polimorfizm ve KOAH ilişkisini açıklamayı amaçlayan çalışmada ise KOAH hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.(60)

2.2.2 KOAH ve Kompleman Sistemi

Kompleman proteinlerinin primer sentez yeri karaciğer olsa da akciğer epitelinde ve alveolar makrofaj hücrelerinde de C2, C3, C4, C5 sentezlenmektedir.(61) KOAH patogenezinde önemli yer tutan IL6, TNF-alfa gibi inflamatuvar moleküller, mikroorganizmalar ve lokal doku hasarı akciğerde kompleman faktör üretimi ve aktivasyonunu artırarak dolaylı yoldan akciğer hasarının artmasına neden olabilir.(56) Akciğerde kronik inflamasyon nötrofiller için kemoatraktan görevi gören kompleman proteinleri tarafından daha şiddetli hale getirilebilir ayrıca özellikle C5a için nötrofillerden proteaz aktivitesine sahip enzimlerin salınımını arttırdığına dair bulgular mevcuttur.(62)

Sigara dumanı maruziyeti KOAH'ın en iyi bilinen ve en sık sebebidir. Sigara dumanının moleküler düzeyde C3'ü modifiye ederek alternatif yoldan üzerinden kompleman aktivasyonuna neden olduğu Kew ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilmiştir.(63) Koethe ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada sigaradan izole ettikleri bir glikoprotein C1q ile etkişime girerek klasik yoldan kompleman aktivasyonu yaptığını göstermişlerdir.(64)

Marc ve arkadaşlarının KOAH hastalarında indüklenen balgam örneklerinde C3a ve C5a konsantrasyonları ile normal popülasyon karşılaştırmasında C5a düzeyinde anlamlı bir yükselik olduğu ve DLCO oranları ile ters yönde ilişki içinde olduğu gösterilmiştir.(65) Yine yapılan bir çalışmada stabil dönem KOAH hastalarında plazma C3a ve C5a düzeyleri normal popülasyonla karşılaştırılmış C5a düzeylerinde anlamlı farklılık olduğu görülmüştür.(66) Miller ve arkadaşlarının yaptığı geniş bir çalışmada ise serum C3 ve C4 düzeyleri KOAH tanılı hastalarda normal popülasyona oranla belirgin olarak düşük izlenmiş olup bu lokal inflamasyon nedeni ile kompleman proteinlerinin akciğerde toplanması ile açıklanmıştır.(67)

Kompleman aktivasyonu, inflamatuvar hücrelerin akciğerde artışına yol açarak elastik akciğer dokusunda hasara neden olan elastazların ve

oksidanların salınmasıyla parankim hasarını arttırabilmektedir. Kompleman tüketimi ile elastik doku yıkımının derecesi arasında nicel bir ilişki olabileceği varsayılmıştır. Düşük C4 seviyelerine sahip KOAH hastalarının solunum enfeksiyonu geçiren hastalar olduğunu, daha fazla radyolojik amfizem belirtilerine sahip olma eğiliminde olduklarını ve baskın bir küçük hava yolu direncine sahip olduklarını gösteren çalışmalar yapılmıştır. Rao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise hafif obstrüktif spirometrik değerlere sahip KOAH hastalarında normal spirometrik değerleri olan sigara içicileri arasında C3 ve C4 serum düzeyleri arasında belirgin bir fark izlenmemiş olup orta ve ağır obstrüktif grup ve sağlıklı erişkin grubu karşılaştırıldığında serum C3 ve C4 düzeyleri arasında belirgin farklılıklar görülmüş, obstrüksiyon derecesi ve amfizem oranı arttıkça farkın giderek arttığı izlenmiştir. (6)

KOAH patogenezi birçok açıdan hala karanlık ve karmaşıktır. İmmunopatogeneizde etkili olabilecek yolaklar ve maddeler üzerine geniş çalışmalar yapılsa da özellikle kompleman sisteminin bu süreçteki rolü henüz belirgin değildi ancak güncel çalışmalar ile aydınlatılmaya başlanmıştır.

3.HASTALAR VE YÖNTEM

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi 05.02.2021 tarihli 01-21 nolu etik kurul onayı (Ek 1) alındıktan sonra Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde KOAH tanılı düzenli takibi yapılan hastalarımız (solunum fonksiyon testinde FEV1/FVC %70in altında ,FEV1 %80nin altında olan)telefon ile aranarak çalışma hakkında bilgi verildi hastanemizde temiz alan olarak korunan Göğüs Hastalıkları polikliniğine davet edildi. KOAH dışında solunum sistemini ve yangısal süreci etkileyecek ek hastalık bulunması dışlama kriteri olarak değerlendirildi. (astım , intersitisyel akciğer hastalığı, romatolojik hastalık öyküsü, hastada aktif infektif süreç olması , bilinen aktif malign hastalık bulunması) Onam veren ve katılım gösteren 81 KOAH hastamız hastanemizde temiz alan olarak halihazırda kullanılan polikliniklerde mesafe maske ve hijyen kurallarına uygun olacak şekilde değerlendirildi. KOAH evresinin tespiti GOLD 2021 Kılavuzuna göre yapıldı. Evre değerlendirilmesinde hastanın semptom ve şikayetlerini hastaneye yatış- alevlenme öyküsünü sorgulayan CAT ve MMRC değerlendirmeleri araştırmacı tarafından sorular katılımcıya okunarak verilen cevaplara göre yine araştırmacı tarafından anket formuna işaretlendi. Katılan hastalarımızın pandemi öncesi solunum fonksiyon testi (pandemi nedeni ile hastanemizde yapılmamakta idi),stabil dönemde alınmış hemogram değerleri hastane sistemi üzerinden sorgulanıp kaydedildi. Serum C3 düzeyi bakabilmek için 1 sarı tüp kan alındı. Tüpler santifürüj edildikten sonra serum kısmı kliniğimizde mevcut olan -80 dondurucu cihazda saklandı. İmage 800 cihazında immun nefelometrik yöntemle Beckman Coulter (Beckman Coulter,inc. 250 S. Kraemer Blvd, Brea CA92821 USA) marka kit kullanılarak çalışıldı.

81 hastadan 55'inin son 1 yıl içinde hastanemizde çekilmiş Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri olduğu tespit edildi. Mevcut akciğer tomografileri Aquilion One Vision Edition tarayıcı ile (Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan) 120 kVp enerji değerine, otomatik ekspozur

kontrolüne (SD15 ve SD55) ve 1 mm kesit kalınlığına sahip tüm akciğerler dahil olmak üzere spiral görüntü ile elde edilmiş idi.

Görüntülerdeki amfizematöz alan değerlendirmesi akciğer amfizemi için düşük atenuasyon alanı (DAA) ≤ 950 Hounsfield ünitesi kullanılarak ölçüldü. Yazılım tüm akciğer parankimini otomatik ve tam olarak tanımlayamadıysa, akciğer segmentasyonunun manuel olarak düzeltilmesi yapıldı. Toraks BT taramalarından elde edilen görüntüler, özel bir akciğer yoğunluğu programı Vitrea (Vital Images, Minnetonka, MN, ABD) kullanılarak skorlandı.

3.1 Verilerin Analizi

KOAH'ın fenotipik özellikleri ve seyri ile serum c3 düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılan bu çalışmada; literatür taramasında elde edilen bilgiler yardımıyla basit tesadüfi örnekleme yöntemi kullanılmıştır. Bu bilgiler ışığında; Z:1,96, Tip-1 hata %5, örneklem büyüklüğü 81 hasta olarak hesaplanmıştır. Bu kapsamda; "G*Power istatistik programı (ver.3.1.9.4; Faul ve Erdfelder, 1998)*" kullanılarak; Tip-1 hata %5, Etki büyüklüğü 0,5 alınarak 81 hasta için "Testin Gücü" (Power) %99 bulunmuştur. Çalışmadaki sürekli ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığına Kolmogorov-Smirnov ($n > 50$) ve Skewness-Kurtosis testleri ile bakılmış ve ölçümler normal dağıldığından dolayı Parametrik testler uygulanmıştır. Çalışmadaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma; kategorik değişkenler için ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Ölçümlerin kategorik gruplara göre karşılaştırılmasında "Bağımsız T-testi" ve "Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)" yapılmıştır. Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede "Duncan testi" kullanılmıştır. Sürekli ölçümler arası ilişkileri belirlemede ise Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi (α) %5 olarak alınmış ve analiz için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.24) istatistik paket programı kullanılmıştır.

Tablo 3. 1:Normallik testi (Tests of Normality)

	Kolmogorov-Smirnov			Sig	Shapiro-Wilk		
	Statistic	f	.		Statistic	f	ig.
SERUM C3 DÜZEYİ	,069	1	0	,20	,990	1	813

Yukarıdaki tabloda, Kolmogorov-Smirnov ($n>50$) testi sonuçlarına göre, ölçümün normal dağılım gösterdiğinden dolayı karşılaştırmalarda Parametrik testler kullanılması uygun görülmüştür.

4.BULGULAR

Çalışmaya 76'sı erkek 5'i kadın 81 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $66,48 \pm 8,6$ idi. Hastalarımızın 35'inde(%43,2) herhangi bir ek hastalık bulunmamaktaydı. Hastalarımızın %24.5'ine eşlik eden koroner arter hastalığı (KAH) çalışma grubumuzda en sık görülen ek hastalık olarak göze çarpmaktaydı. Koroner arter hastalığı dışında aritmi ,hipertansiyon(HT),diyabetes mellitus (DM) ek hastalık olarak mevcut idi. Hastalarımızın toplamda 11'inde geçirilmiş tüberküloz ve en kısa 10 yıl önce kür sayılmış malignite öyküsü mevcuttu. Hastalarımızın 59'unun inhaler tedavisinde inhaler steroid de yer almaktaydı (%72,8) Çalışma grubumuzun %18'i Evre A, %19'u Evre B, %7'si Evre C ve %37'si Evre D KOAH hastalarında oluşmaktaydı . Vücut kitle indeksi ortalaması 26.85 ± 4.76 kg/m² idi. KOAH semptom yoğunluğunu sorgulamak için yapılan CAT anketi puanlarının ortalaması $13.86 \pm 6,81$ idi. KOAH evresini belirlemek için kullandığımız derecelendirmelerde hastaların 44' ünde mMRC 0 ve 1 (%54,3) 37'sinde ise 2 ve üzeri (%45,7) olduğu görüldü. Hastaların %87sinde 30 yılı aşkın sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Hastalarımızda sigara kullanımı ortalama $41 \pm 15,2$ paket/yıl idi. Son 1 yıldaki alevlenme sayısı 0 ve 1 olan hastalarımız hasta grubumuzun %66sını oluşturmaktaydı. Solunum fonksiyon testinde FEV1 $1471,23 \pm 605,72$ mililitre idi. Ortalama FEV1 yüzdesi $53.38 \pm 18,74$ FEV1/FVC oranı ortamala $54,67 \pm 10,14$ idi. FEV1 %50 ve üzerinde 50(%61,7), %30-49 arasında 20(%24,7), %30un altında 11(%13,6) hastamız mevcuttu.

Çalışmamıza katılan 81 stabil dönem KOAH hastamızın hemogram tetkikleri incelendi. İnflamasyon ile artan lökositlerden nötrofil ve lenfosit sayıları not edildi. %19,8inde nötrofil sayısı 8.000 ve üzerinde görülürken nötrofil yüzdesi normal oranın (%70) üzerinde olan 24 (%29,8)hastamız mevcuttu. Hastalarımızın %30,9'unda lenfosit sayısı 2500 ve üzerinde görülmüş olup lenfositlerin lökositlere oranı normalin üst sınırı kabul edilen %25'in üzerinde

olan 38(%46,9) hastamız mevcuttu. Ortalama nötrofil sayısı 5700(sd:2527) nötrofil yüzdesi %61,8 (sd:11,7) lenfosit sayısı 2082(sd:764) lenfosit yüzdesi ise %24,1(sd 10,1) olarak görüldü. Nötrofil /lenfosit oranı ise 3,6 (sd:3,7) olarak hesaplandı. Toraks BT’de amfizem oranı ortalama % 32.03 ± 27,51 olarak hesaplandı. Serum C3 düzeyleri ortalama 111,01 ± 19,86 mg/dL idi.

Tablo 4. 1:Kategorik ölçümlere ait dağılım

		N	%
Cinsiyet	E	76	93,8%
	K	5	6,2%
İnhaler steroid tedavisi	Tedavi Almayan	22	27,2%
	Tedavi Alan	59	72,8%
EVRE	A	18	22,2%
	B	19	23,5%
	C	7	8,6%
	D	37	45,7%
Gold Evre	A-B	37	45,7%
	C-D	44	54,3%
BMI	<25	29	36,3%
	25-29,9	36	45,0%
	>30	15	18,8%
Sigara Kullanımı	<30	10	12,3%
	≥30	71	87,7%
Son bir yıldaki atak sayısı	0-1	54	66,7%
	2+	27	33,3%
MMRC	0-1	44	54,3%
	2+	37	45,7%
CAT	≤10	31	38,3%
	11+	50	61,7%
FEVT%	<30	11	13,6%
	30-49	20	24,7%
	50+	50	61,7%
Nötrofil Sayısı	<5000	42	51,9%
	5000-8000	23	28,4%
	8000+	16	19,8%
Nötrofil Oranı	<%70	57	70,4%
	%70+	24	29,6%
Lenfosit Sayısı	<2500	56	69,1%
	2500+	25	30,9%
Lenfosit Oranı	<%25	43	53,1%
	%25+	38	46,9%

Tablo 4. 2:Sürekli ölçümlere ait tanımlayıcı istatistikler

	Mean	Std. Dev.
Yaş	66,48	8,60
BMI	26,85	4,76
SİGARA P/Y	41,04	15,21
BIRAKMA YILI	6,69	9,16
CAT	13,86	6,81
MMRC	1,68	1,24
SON 1 YILDAKİ ALEVLENME SAYISI	1,22	1,23
FEV1 ML	1471,23	605,72
FEV1 YÜZDE	53,38	18,74
FEV1/FVC	54,67	10,14
NÖTROFİL SAYISI	5708,64	2527,82
NÖTROFİL ORANI	61,84	11,76
LENFOSİT SAYISI	2082,59	764,47
LENFOSİT ORANI	24,17	10,16
EOZİNOFİL SAYISI	286,91	328,25
EOZİNOFİL ORANI	3,36	3,54
BT AMFİZEM YÜZDESİ	32,03	27,51
SERUM C3 DÜZEYİ	111,01	19,86
Nötrofil Lenfosit Oranı	3,60	3,70

Tablo 4. 3: Ek hastalığa ait dağılım

EK HASTALIK			%
	EK HASTALIK OLMAYAN	5	43,2
	AKC CA-KÜR		2,5
	ARİTMI		1,2
	ARİTMI DM		1,2
	DM		2,5
	DM HT		4,9
	DM HT KY		1,2
	GEÇİRİLMİŞ TB		4,9
	GEÇİRİLMİŞ TB-FUNGUS TOP		1,2
	HT		9,9
	KAH	4	17,3
	KAH DM HT		1,2
	KAH HT		2,5
	KAH KY		1,2
	KAH MİDE CA-KÜR		1,2
	LARENKS CA-KÜR		1,2
	MESENA CA-KÜR		1,2
	TİMOMA-KÜR		1,2

Tablo 4. 4:GOLD evrelerine göre Nötrofil ve Lenfosit değerleri

	GOLD EVRESİ	N	Mean	Std. Dev.	t	*p
Nötrofil sayısı	A-B	37	5428,10	2388,91	-,915	,363
	C-D	44	5944,54	2643,03		
Nötrofil yüzdesi	A-B	37	58,94	12,15	-2,073	,041
	C-D	44	64,27	10,96		
Lenfosit sayısı	A-B	37	2280,00	700,72	2,181	,032
	C-D	44	1916,59	783,88		
Lenfosit yüzdesi	A-B	37	27,10	9,93	2,459	,016
	C-D	44	21,70	9,77		
Nötrofil/ Lenfosit Oranı	A-B	37	2,80	2,01	-1,81	,073
	C-D	44	4,27	4,58		

*Bağımsız (Independent) T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri

Yukarıdaki tabloda GOLD evrelerine göre (A-B ve C-D olmak üzere 2 hasta grubu olarak ayrıldı) nötrofil ve lenfosit değerleri arasındaki ilişkiyi inceledik. Nötrofil sayısı ile GOLD evreleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Hastaların nötrofil sayılarının toplam lökosit sayısına oranının yüz ile çarpılmasından elde edilen nötrofil yüzdesinin ortalamasının ise GOLD evresi ileri olan grupta daha yüksek olduğunu gördük. C-D grubunda ortalama değer %64 (sd=10) iken A-B grubunda ortalama değer %58 (sd=12) ölçüldü ve bu fark istatistik açıdan anlamlı görüldü. (p=0,41). Yine GOLD evresi daha ileri olan grupta lenfosit sayısı ve lenfosit yüzdesinin ortalama değerleri A-B grubuna göre daha düşük ölçüldü. A-B grubunda lenfosit sayısı ortalama 2280 (sd=700) lenfosit oranı yüzdesi % 27(sd=10) , C-D grubunda lenfosit sayısı ortalama 1916(sd=783) lenfosit yüzdesi ise ortalama % 21 (sd=9) ölçüldü. (p=0,03 p=0,01). Nötrofil/Lenfosit oranı ortalama değerleri arasında ise gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.(p=0,07)

Tablo 4. 5: Serum C3 düzeyinin “Nötrofil sayısına” göre karşılaştırma sonuçları

	N	Mean	Std. Dev.	t	*p
<5000	42	106,46	19,87	-2,186	0,032
>5000	39	115,90	18,89		
Total	81	111,01	19,86		

*Bağımsız (Independent) T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri

Yukarıdaki tabloda; Serum C3 düzeyinin “Nötrofil sayısına” göre karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Buna göre bakıldığında; “Serum C3 düzeyinde”, “Nötrofil sayısına göre” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p < 0,05$). Yani; Nötrofil sayısı 5000 ve altında olanlarda Serum C3 düzeyi ortalama 106,46 mg/dL iken Nötrofil sayısı 5000 üzerinde olanlarda 115,90 mg/dL olarak görülmüştür. Nötrofil sayısı 5000 ve üzerinde olan grupta sonuçlar anlamlı derecede daha yüksektir.

Tablo 4. 6: Serum C3 düzeyinin “Lenfosit sayısı” göre karşılaştırma sonuçları

	N	Mean	Std. Dev.	t	*p
<2500	56	109,47	19,86	-1,041	,301
2500+	25	114,44	19,83		
Total	81	111,01	19,86		

*Bağımsız (Independent) T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri

Yukarıdaki tabloda; Serum C3 düzeyinin “Lenfosit sayısı” göre karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Buna göre bakıldığında; “Serum C3 düzeyinde”, “Lenfosit sayısı göre” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenememiştir ($p > 0,05$).

Tablo 4. 7: Serum C3 düzeyinin “Gold evrelerine” göre karşılaştırma sonuçları

	N	Mean	Std. Dev.	t	*p
A-B	37	112,01	18,97	,414	,680
C-D	44	110,16	20,76		
Total	81	111,01	19,86		

**Bağımsız (Independent) T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri*

Yukarıdaki tabloda; Serum C3 düzeyinin “Gold evrelerine” göre karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Buna göre bakıldığında; “Serum C3 düzeyinde”, “Gold evrelerine göre” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenememiştir ($p>0,05$).

Tablo 4. 8: Serum C3 düzeyinin “MMRC skoruna” göre karşılaştırma sonuçları

	N	Mean	Std. Dev.	t	*p
0-1	44	111,9773	19,52271	,475	,636
2+	37	109,8622	20,46883		
Total	81	111,0111	19,86259		

**Bağımsız (Independent) T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri*

Yukarıdaki tabloda; Serum C3 düzeyinin “MMRC skoruna” göre karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Buna göre bakıldığında; “Serum C3 düzeyinde”, “MMRC skoruna göre” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenememiştir ($p>0,05$).

Tablo 4. 9: Serum C3 düzeyinin “CAT skoruna” göre karşılaştırma sonuçları

	N	Mean	Std. Dev.	t	*p
<=10	31	113,99	19,25	1,064	,291
11+	50	109,16	20,20		
Total	81	111,01	19,86		

*Bağımsız (Independent) T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri

Yukarıdaki tabloda; Serum C3 düzeyinin “CAT skoruna” göre karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Buna göre bakıldığında; “Serum C3 düzeyinde”, “CAT skoruna göre” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenememiştir ($p>0,05$).

Tablo 4. 10: Serum C3 düzeyinin “FEV1 yüzdesine” göre karşılaştırma sonuçları

	N	Mean	Std. Dev.	F	p
<30	11	110,10	10,92	,013	987
30-49	20	111,26	21,97		
50+	50	111,11	20,78		
Total	81	111,01	19,86		

*Tek yönlü ANOVA testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri

Yukarıdaki tabloda; Serum C3 düzeyinin “FEV1 yüzdesine” göre karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Buna göre bakıldığında; “Serum C3 düzeyinde”, “FEV1 yüzdesine göre” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenememiştir ($p>0,05$). Yani; Serum C3 düzeyi, “FEV1 yüzdesinden” etkilenmemektedir.

Tablo 4. 11: Serum C3 düzeyinin “Sigara kullanımına” göre karşılaştırma sonuçları

	N	Mean	Std. Dev.	t	*p
<30	10	107,14	22,85	-,656	,514
≥30	71	111,55	19,52		
Total	81	111,01	19,86		

*Bağımsız (Independent) T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyler

Yukarıdaki tabloda; Serum C3 düzeyinin ‘sigara kullanım yılı’(30 paket yıl üzerinde ve altında sigara kullanım öyküsü olan gruplar) ile ilişkisine bakılmış olup anlamlı istatistiksel ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Serum c3 düzeyi ayrıca son sigara kullanımının üzerinden geçen zamana (sigara bırakma yılının 10 yıl ve üzerinde olan grup ile 10 yıl altında olan grup) göre karşılaştırma sonuçları aşağıdaki tabloda gösterilmiş olup “Serum C3 düzeyinde”, “Sigara bırakma yılına göre ” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenememiştir ($p>0,05$).

Tablo 4. 12: Serum c3 düzeyinin ‘sigara bırakma yılına’ göre karşılaştırma sonuçları

	N	Mean	Std. Dev.	t	*p
≥10	27	107,08	17,67	-1,263	,210
<10	54	112,97	20,74		
Total	81	111,01	19,86		

*Bağımsız (Independent) T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri

Tablo 4. 13: Serum C3 düzeyinin “İnhaler steroid tedavisine” göre karşılaştırma sonuçları

	N	Mean	Std. Dev.	t	*p
Tedavi Almayan	22	112,09	16,95	,297	,767
Tedavi Alan	59	110,60	20,96		
Total	81	111,01	19,86		

*Bağımsız (Independent) T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri

Yukarıdaki tabloda; Serum C3 düzeyinin “İnhaler steroid tedavisine” göre karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Buna göre bakıldığında; “Serum C3 düzeyinde”, “İnhaler steroid tedavisine alan ve almayan gruplar arasında ” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenememiştir ($p>0,05$). Yani; Serum C3 düzeyinin inhaler steroid kullanımından etkilenmediği düşünülmüştür.

Tablo 4. 14: Serum C3 düzeyinin “son bir yıldaki atak sayısına” göre karşılaştırma sonuçları

	N	Mean	Std. Dev.	t	*p
0-1	54	110,98	21,25	-,015	,988
2+	27	111,05	17,10		
Total	81	111,01	19,86		

*Bağımsız (Independent) T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri

Yukarıdaki tabloda; Serum C3 düzeyinin “son bir yıldaki atak sayısına” göre karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Buna göre bakıldığında; “Serum C3 düzeyinde”, “son bir yıldaki atak sayısına göre” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenememiştir ($p>0,05$).

Tablo 4. 15: Serum C3 düzeyinin “BT Amfizem Yüzdesine” göre karşılaştırma sonuçları

	N	Mean	Std. Dev.	t	*p
<25	29	116,86	21,70	1,397	,168
25+	26	109,40	17,32		
Total	55	113,33	19,93		

*Bağımsız (Independent) T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri

Yukarıdaki tabloda; Serum C3 düzeyinin “BT Amfizem Yüzdesine” göre karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Amfizem yüzdesi %25 ve üzerinde olan grupta serum c3 düzeyi ortalama 109,40 mg/dL (sd=17,3) ölçülmüşken %25’in altında olan gruplarda 116,86 mg/dL (sd=21,7) ölçülmüştür. Buna göre bakıldığında; “Serum C3 düzeyinde”, “BT Amfizem Yüzdesine göre” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenememiştir. (p>0,05)

Tablo 4. 16: Ölçümler arası korelasyon (ilişki) analizi sonuçları

		SERUM C3 DÜZEYİ	Nötrofil Lenfosit Oranı	BT AMFİZEM YÜZDESİ
Nötrofil Lenfosit Oranı	r	-,120		
	p.	,285		
BT AMFİZEM YÜZDESİ	r	-,114	,050	
	p.	,408	,718	
Yaş	r	,041	,104	,008
	p.	,715	,358	,957

r: Spearman korelasyon katsayıları

Yukarıdaki tabloda; ölçümler arası korelasyon (ilişki) analizi sonuçları verilmiştir. Buna göre bakıldığında; “Serum C3 düzeyi” ile tüm ölçümler arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p>0,05). Başka bir ifadeyle, bu ölçümlerin serum C3 düzeyi üzerinde bir etkileri olmadığı gözlenmiştir.

Tablo 4. 17: Serum C3 düzeyinin “BKİ’ye” göre karşılaştırma sonuçları

	N	Mean	Std. Dev.	t	*p
≥25	52	114,24	21,10	1,996	,049
<25	29	105,22	16,17		
Total	81	111,01	19,86		

**Bağımsız (Independent) T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri*

Yukarıdaki tabloda; Serum C3 düzeyinin beden kitle indeksi’ne (BKİ) göre karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Buna göre bakıldığında; “Serum C3 düzeyinde”,BKİ 25in altında ve üstünde olan iki grup arasında istatistik olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. ($p<0,05$). Bki 25 ve üzerinde olan grupta serum c3 düzeyi ortalama 114,24 mg/dL(sd=21,1mg/dl) ölçülmüşken 25’ten daha düşük olan grupta 105,22 mg/dL (sd=16,1mg/dl) ölçülmüştür.

Tablo 4. 18: Nötrofil sayısının ‘VKİ’ye’ göre karşılaştırma sonuçları

	N	Mean	Std. Dev.	t	*p
≥25	52	6026,92	2765,36	1,686	,096
<25	29	5137,93	1949,98		
Total	81	5708,64	2527,82		

**Bağımsız (Independent) T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri*

Yukarıdaki tabloda; Vücut kitle indeksinin “Nötrofil sayısına ” göre karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Buna göre bakıldığında; vücut kitle indeksi ve serum nötrofil sayısı arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenememiştir ($p>0,05$)

5.TARTIŞMA

KOAH kronik mortalite ve morbiditenin dünya çapında en sık görülen nedenlerindendir. Önlenebilir bir hastalık olmakla beraber hastalık tanısından sonra sıklıkla ilerleyicidir ve alevlenmeler ile seyreder. Hastalığın patogenezi henüz net olarak aydınlatılamamakla beraber artan kanıtlar inflamatuvar ve immün süreçler üzerinde durmaktadır.(3)

Hastalığın tanısında, değerlendirilmesi, uygun tedavinin belirlenmesi için çeşitli testler ve skorlamalar mevcuttur. Bunların başında GOLD klavuzlarında da vurgulanan spirometri testi, CAT ve mMRC skorlamaları gelmektedir. (1) Bu test ve skorlama sistemleri KOAH hastalarının değerlendirilmesi ve ortak dil oluşturulması açısından oldukça önemlidir. Ancak KOAH'ın oldukça heterojen bir hastalık olması yalnızca FEV1 ya da skorlar üzerinden kategorize edilmesini imkansız kılmaktadır. Bu nedenle hastalar fenotipik açıdan da değerlendirilmeli, daha iyi klinik sonuçlar elde etmek için en iyi tedaviyi belirleyebilecek prognostik değeri olan alt gruplara ayrılabilmelidir. (50)Günümüzde birçok göğüs hastalıkları uzmanı halihazırda hastalarına spirometri sonuçları ile paralel olmasa dahi stabil dönemi uzatmak, alevlenmeleri önlemek ve stabil dönemdeki semptomları azaltmak için kişiselleştirilmiş tedavileri düzenlemektedir.

KOAH özellikle 40 yaş üzerinde erkek cinsiyet predominansı göstermekle beraber kadınlarda da giderek artan sıklıkta görülmektedir. Çalışmamızda 76 erkek(%93,8) ve 5 kadın (%6.2) hasta mevcut idi. Hastaların yaş ortalaması $66,48 \pm 8,6$ idi. Çalışma grubumuz sosyodemografik veriler açısından literatürle uyumlu olarak değerlendirildi.(68)

Kompleman sistemi 30dan fazla protein yapıdaki molekülü içeren kanda serbest halde ya da hücre membranları üzerinde bulunan doğal ve adaptif immün yanıtta önemli rol oynayan bağışıklık sistemi parçasıdır. Kompleman c3 ise bu sistemin içerisinde tüm yolaklarında kilit rol oynar.(54) KOAH'ın en sık sebebi olarak bilinen sigara dumanı maruziyetinin akciğerde C3ü modifiye ederek kompleman sistemini alternatif yoldan aktive ettiği, KOAH'ta mevcut

kronik inflamasyonun akciğerde kompleman sistemini aktive ederek nötrofil kemoatraksiyonunu arttırdığı, lokal mediyatörler salınmasına neden olarak akciğer doku harabiyetine neden olabileceğine dair çeşitli çalışmalar mevcuttur. (63)(6)(62). Biz de çalışmamızda KOAH hastalarında stabil dönemde aktif herhangi bir enfektif süreç yokken kompleman c3 düzeyleri ile KOAH' ın evresi, klinik seyri, hastaların fenotipik özellikleri ve immün sistem hücreleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Nötrofil ve Lenfosit

Nötrofil sayısının KOAH'ta amfizem ve hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca solunum yollarında nötrofil gösterilen hastaların bakteriyel enfeksiyon ve kolonizasyona yatkın olduğu da çalışmalarla gösterilmiştir..(69) Donaldson ve arkadaşlarının 148 KOAH hastası ile yaptığı prospektif çalışmada her yıl balgamda nötrofil sayılarının 1.64×10^6 arttığı görülmüştür.(70) Moon ve arkadaşlarının 451 KOAH hastası ile yaptığı çalışmada düşük lenfosit yüzdesine sahip 42 hastada normal lenfosit yüzdesine sahip 409 hastaya kıyasla FEV1 değeri ve yüzdesinde ve 6 dakika yürüme testinde istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmiş.($p < 0.001$)(71) Marta ve arkadaşlarının yaptığı 49 stabil dönem KOAH hastası ile yapılan, Central European Journal of Immunology dergisinde 2019 yılında yayınlanan çalışmada nötrofil sayısı ortalama 7900 lenfosit sayısı ise ortalama 1300 izlenmiş olup sağlıklı kontrol grubu ile anlamlı fark elde edildiği görülmüş. ($p < 0,01$) GOLD evrelemesine göre 49 hastanın 23ü B 16sı D grubu olarak gruplanmış olup 2 grup arasında nötrofil sayıları lenfosit sayıları ve nötrofil/lenfosit oranı arasında anlamlı fark izlenmemiş. Nötrofil/lenfosit oranı bu çalışmada KOAH hasta grubu için 5,0 olarak hesaplanmış. (72) Bizim çalışmamızda da nötrofil sayısı ile GOLD evresi A-B ve C-D olan 2 grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. ($p > 0.05$) Ancak nötrofil yüzdesi ortalama değeri C-D grubunda istatistiki olarak anlamlı derecede daha yüksek ölçülmüştür ($p = 0.041$) Lenfosit sayısı ve lenfosit yüzdesi ortalama değeri ise GOLD evresi A-B olan grupta istatistiki olarak anlamlı derecede daha yüksek

bulunmuştur. ($p=0.032$, $p=0,016$) Nötrofil/lenfosit oranı ile GOLD evreleri arasında istatistik açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ($p>0.05$)

Kompleman C3 birçok subtipiyle beraber nötrofiller üzerinde farklı reseptörlere bağlanarak birçok yanıt oluşturmaktadır. C3a ; degranülasyonu indükler, kemoatraktandır. C3b nötrofil migrasyonunu adhezyonunu immun kompleks opsanizasyonunu ve patern tanımayı sağlar. (73) Nötrofiller bu ilişkide yalnızca etkilenen konumunda değildir. Nötrofil elastaz tarafından bölünen serum IgG oluşan fragmanlarıyla kompleman C3ü dönüştürerek kompleman sistem aktivasyonunu sağlayabilir. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda hücre içi kompleman aktivasyonunun da inflamatuvar süreçler sırasında nötrofil fonksiyonunun düzenlenmesinde rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır. (74) Liszewski ve arkadaşlarının insan T hücrelerinde yaptıkları çalışmalarda hücre içi kompleman C3a'nın her hücrede mevcut olduğu, otoimmun artritli hastalardan alınan T hücre örneklerinde ise hiperaktif hücre içi kompleman aktivasyonu izlenmiş. (75) KOAH hastalarında serum c3 düzeyi ile nötrofil sayısı ve lenfosit sayısı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar kısıtlı sayıda mevcut olmakla beraber Marc ve arkadaşları tarafından KOAH hastaları, astım hastaları ve kontrol grubunun balgam örnekleri incelenerek yapılan çalışmada balgamda nötrofil sayısı ve C3a arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiş. (65) Sistemik immun inflamatuvar hastalıklardan biri olan sistemik lupuz eritematozus (SLE) hastalarında yapılan bir çalışmada nötrofil-serum c3 oranı SLE'de aktivasyon görülen grupta (SLE hastalığı aktivite indeksine göre) istatistik düzeyde anlamlı bulunmuş. (76)

Biz ise çalışmamızda stabil dönem KOAH hastalarında lenfosit sayısı ve kompleman c3 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulamadık ($p>0,05$) ayrıca nötrofil/lenfosit oranı ve serum c3 düzeyleri arasında da anlamlı bir korelasyon görmedik ($p=0,285$ $r=-0,120$) ancak nötrofil sayısı 5000 üzerinde olan grupta serum c3 düzeylerini anlamlı derecede yüksek bulduk ($p= 0,032$). Nötrofil sayısı 5000 ve altında olanlarda Serum C3 düzeyi ortalama 106,46 mg/dL iken Nötrofil sayısı 5000 üzerinde olanlarda 115,90 mg/dL olarak görüldü.

KOAH'ın Evresi ve Seyri

Rao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KOAH tanılı hastalar obstrüksiyon derecesine göre hafif orta ve ağır olarak gruplandırılmış ve her grup ile kontrol grubu arasında serum c3 ve c4 düzeyleri arasındaki fark araştırılmış. Hafif ve orta obstrüktif gruplarda serum c3 düzeyleri ile sağlıklı erişkinlerin oluşturduğu kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmemiş, ileri obstrüktif grupta ise (n=13) c3 ortalama 86,3 (sd=23,8) ölçülerek kontrol grubuna kıyasla (n=13) istatistik açıdan anlamlı düşük bulunmuş (ortalama 117,0 sd=35,7) (p=0,017). (6) Westwood ve arkadaşlarının 24 hasta ile yaptığı bir çalışmada ise serum c3a düzeylerinin KOAH'ın evresi, CAT skoru ve FEV1 mililitresi ya da yüzdesi ile anlamlı istatistik ilişki içermediği yönündendir.(77)

Biz de çalışmamıza katılan 81 hastayı GOLD 2021 evrelemesine göre A-B (n=37) ve C-D (n= 44) olarak grupladık. 2 grubun ortalama serum c3 düzeyleri arasında istatistik açıdan anlamlı bir farklılık görmedik. (p=0,68) Stabil dönemde değerlendirdiğimiz hastalarımızda CAT skoru 10 ve altında olan grup(n=31) ile 11 ve üzerinde (n=50) olan 2 grup arasında serum c3 düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulamadık (p= 0,29) mMRC skoru 0 ve 1 olan grup(n=44) ile 2 ve üzerinde olan (n=37)2 grup arasında serum c3 düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu. CAT ve mMRC skorları hastaların evrelerinin belirlenmesinde önemli değerlendirmeler olmakla beraber sekonder etkilenimi gösterdiğinden hastalığın patofizyolojik süreçleri ile ilişkili olabilecek moleküllerle doğrudan ilişkili olması ön planda beklenemeyeceği sonucuna vardık.

Marc ve arkadaşlarının KOAH (n=7) Astım (n=12) ve kontrol (n=22) grupları ile balgam C3a düzeylerini ölçerek yaptıkları çalışmada 3 grup arasında anlamlı fark görmemekle beraber gruplar içerisinde FEV1 değerleri ile anlamlı farklılık gözlenmemiş.(65) Yine Marc M. Tarafından yapılan 28 KOAH tanılı stabil hasta 12 sağlıklı sigara içicisi ve 7 sigara öyküsü olmayan kişi ile yaptıkları çalışmada KOAH hastalarında FEV1 düzeyi ile serum c5a düzeyi arasında anlamlı ilişki kurulsa da serum C3a arasında anlamlı bir ilişki

kurulamamıştır. (66) Rao ve arkadaşları tarafından 35 KOAH tanılı hastada yapılan çalışmada hastalar FEV1 yüzdelere göre 3 gruba ayrılmış FEV1% 80 ve üzeri olan grup hafif (n=12) %50-79 olan grup orta (n=10) %49 ve altında olan grup(n=13) ise ileri obstruktif olarak nitelendirilmiş. Her grup kontrol grupları ile karşılaştırılarak elde edilen sonuçlarda, kontrol (sağlıklı erişkin) grubuna göre anlamlı serum c3 düzeyi düşüklükleri ileri obstruktif grupta görülmüş. (p=0,017). KOAH grupları arasında istatistik açıdan değerlendirme yapılmamış ancak serum c3 düzeyi ileri grupta ortalama 86,3 (sd = 23,8) iken orta derecede obstruktif grupta 110,0(sd 51,6) hafif obstruktif grupta 120,3(sd 26,9) görülmüş.(6) Biz çalışmamızda FEV1 %30 ve altı(n=11) , %31-49 arası(n=20) ve %50 ve üzeri (n=50) 3 grup olacak şekilde değerlendirdiğimizde serum c3 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık görmedik (p=0,987)

Marc ve arkadaşlarının 28 KOAH tanılı stabil hasta 12 sağlıklı sigara içicisi ve 7 sigara öyküsü olmayan kişi ile yaptıkları çalışmada 3 grup arasında serum ve balgam c3a düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmamış(66) Biz de çalışmamızda 30 yılın üzerinde sigara içme öyküsü bulunan grup ile (n=71) 30 yılın altında sigara içme öyküsü bulunan grup (n=10) arasında serum c3 düzeyleri arasında anlamlı farklılık göremedik.(p=0,514) Ayrıca sigara bırakma yılı 10 yıl ve üzerinde olan grup (n=27)ile 10 yılın altında olan ve halen sigara kullanan hastalarımızın bulunduğu (n=54)2 grup arasında da serum c3 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu(p=0,210).

İnhaler steroid kullanımının lokal inflamatuvar yanıtı azaltmasının yanında sistemik inflamatuvar süreçler üzerindeki etkisi inceleyen çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan bir tanesi Man ve arkadaşlarının yaptığı çift kör plasebo kontrollü çalışmadır. Bu çalışmada 41 GOLD evresi A ve B olan ve daha önce inhaler steroid kullanım öyküsü olmayan KOAH hastası inhaler steroid (flutikazon 500 mikrogram günde 2 kere) oral metil prednizolon (30 miligram günde 1 kere) ve plasebo olmak üzere 3 gruba ayrılmış 2 hafta takip sonrası inhaler steroid kullanan grupta c-reaktif protein (CRP) düzeylerinde %50 azalma izlenmiş. Oral steroid kullanan hastalarda CRP düzeyi %63 azalmışken plasebo grubunda belirgin değişiklik izlenmemiş.(78) Schein ve arkadaşlarının

septik şoktaki 59 hasta üzerinde yaptıkları ARDS gelişimi kompleman c3 düzeyleri ve steroid tedavisine yanıtı araştıran çalışmada hastaların 42sinde serum c3-c4 düzeyleri yüksek bulunmuş, serum c3 düzeyleri ile ARDS gelişimini öngörmeye anlamsız olduğu ayrıca 30 mg/kg metilprednizolon ve 6 mg/kg deksametazon kullandıkları gruplarda da serum c3 düzeylerinde belirgin düşüş olmadığı görülmüş. (79) Ayrıca serum makrofaj hücrelerinde c3 transkripsiyonunun glukokortikoidlerle down-regule edildiği de bilinmektedir.(56) KOAH hastalarında uzun süreli inhaler steroid kullanımı ve serum c3 düzeyleri arasındaki ilişkiyle ilgili literatürde net bilgiler bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda inhaler steroid kullanan grup(n=59) ve inhaler steroid kullanım öyküsü olmayan grup (n=22) arasında serum c3 düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulamadık.(P=0,767)

KOAH Fenotipleri

Geçmiş yıllarda kronik bronşitin ağır bastığı, siyanoz ve sistemik etkilerin sık görüldüğü tip blue bloater-mavi şişman- amfizemin ağır bastığı siyanozun daha geç görüldüğü tip pink puffer-pembe üfleyen- şeklinde adlandırılmış olsa da zamanla bu yaklaşımdan uzaklaşmıştır. Ancak patofizyolojik süreci henüz net bir şekilde aydınlatılamayacak kadar karmaşık bir hastalık olan KOAH'ta yalnızca semptom ve fonksiyon kaybı üzerinden, sonuç odaklı değerlendirme yapılması bu süreçleri göz ardı edebileceğinden tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda ortak fenotipleme üzerine değerlendirmeler yapılmış bunun sonucunda radyolojik ve klinik açıdan kullanılabilecek çeşitli parametreler düşünülmüştür. Bunların başında radyolojik olarak amfizem ağırlığı, klinik olarak bronşit ağırlığı yıllık alevlenme sayısı ve astım ile birlikteliği gelmektedir. (49) (50) Biz de çalışmamızda hastalarımızı amfizem oranı , yıllık alevlenme sayısı ve beden kitle indeksi üzerinden değerlendirdik.

Miller ve arkadaşlarının 111 KOAH hastasında yaptığı çalışmada düşük serum c3 düzeyleri ile kronik öksürük ve balgam şikayetleri ilişkili bulunsa da geçirilmiş alevlenmeler ile anlamlı istatistiki ilişki kurulamamış (67) Biz de çalışmamızda son 1 yıldaki atak sayısı 0ve 1 olan grup (n54) ile 2 ve üzeri olan grup (n=27) arasında serum c3 düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptamadık.(p=0.988) KOAH hastalarında atak/alevlenme tanımının net olmaması, hastaların kişisel deneyimleri ve algıları ile yakın ilişkili olması ayrıca pandemi döneminde yapılan çalışmamızda kronik hastalıklar nedeni ile hastane başvurularının azalması göz önüne alındığında bu başlıkta net ve kesin bir değerlendirme yapamayacağımızı düşündürmüştür.

Rao ve arkadaşlarının KOAH hastalarında akciğer tomografilerinde mevcut amfizem düzeylerini 0-6, 7-10 ve 10 üzeri olacak şekilde skorladıkları 3 grup ile kontrol gruplarını (benzer sosyodemografik özellikler taşıyan eşit sayıdaki sağlıklı erişkin)karşılaştırarak yaptıkları çalışmada amfizem skoru 0-6 (n=13) ve 7-10 (n=11) olan gruplarda kontrol grubu ile serum c3 düzeyleri

arasında anlamlı bir fark izlenmemekle beraber ($p=0,988$ $p=0,412$) amfizem skoru 10 üzerinde olan grupta ($n=11$) kontrol grubuna kıyasla serum c3 düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuş (amfizem skoru >10 olan grupta ortalama serum c3 düzeyi 82,4 mg/dl ($sd=23,8$ mg/dl) kontrol grubunda ortalama serum c3 düzeyi 118,9 mg/dl ($sd=40,1$ mg/dl) $p=0,017$)(6) O'brien ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 51 alfa-1 antitripsin eksikliği olan hasta , 15 sağlıklı erişkinden oluşan kontrol grubuyla kıyaslandığında serum c3d düzeyleri ve amfizem oranları arasında anlamlı bir korelasyon izlenmiş ($r^2=0,37$ $p=0.001$) (80) Kosmas ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise kronik bronşitik paterni ağır basan , son 3 ay içinde serum c3 ve c4 düzeylerinde belirgin değişim izlenmeyen 20 hasta akciğer filmi ile amfizem skoru açısından değerlendirilmiş ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Serum c3 ve c4 düzeyleri KOAH tanılı grupta 124 mg/dl ($sd=9$ mg/dl) ve 28.5mg/dl ($sd=2$ mg/dL) ölçülürken kontrol grubunda ($n=20$) 141 mg/dl ($sd=3$ mg/dl) ve 39 mg/dl ($sd=2$ mg/dL) ölçülmüş. Ancak yalnızca serum c4 düzeyleri ile amfizem skorları arasında korelasyon izlenmiş.(81) Biz hastalarımızı toraks bt'de mevcut amfizem yüzdelere göre % 25 altı ($n=29$)ve %25 ve üzeri ($n=26$)olacak şekilde 2 gruba böldük. 2 grup arasında serum c3 düzeyleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark izlemedik($p=0,168$) İstatistiki açıdan anlamlı sonuçlar elde edilmemekle birlikte literatürdeki çalışmalara uygun olarak Bt amfizem yüzdesi %25in altındaki grupta ortalama değer belirlen bir şekilde daha yüksek ölçüldüğünü gözlemledik. (Amfizem yüzdesi %25 ve üzerinde olan grupta serum c3 düzeyi ortalama 109,40 mg/dL ($sd=17,3$ mg/dl) iken %25'in altında olan grupta 116,86 mg/dL ($sd=21,7$ mg/dl)) Çalışmamıza alınan 81 hastadan 55'inin toraks tomografisine ulaşabilmemizi bu başlıkta kısıtlayıcı bir faktör olarak değerlendirdik . Ayrıca amfizem yüzdesini değerlendirmek için çeşitli teknik yöntemler ve skorlama sistemlerinin mevcut olması farklı teknikler ile istatistiki açıdan anlamlı sonuçlar elde edilebileceğini düşündürdü.

Lu ve arkadaşlarının yaptığı obstrüktif uyku apnesi sendromu ile kompleman c3 ve glukoz metabolizması bozuklukları arasındaki ilişkiyi incelemeyi hedefleyen çalışmada 206 hastanın beden kitle indeksleri ve serum

c3 düzeyleri arasındaki ilişki de anlamlı bulunmuş ($p<0,001$)(82) Wlazlo ve arkadaşlarının insülin rezistansı ve serum c3 düzeyi arasındaki ilişkiyi açıklamak amacıyla yaptıkları 526 hasta içeren CODAM çalışmasında hastalar serum c3 düzeylerine göre en düşük($n=176$)-orta($n=181$)-en yüksek($n=175$) olacak şekilde 3 gruba ayrılmış. Bu gruplarda beden kitle indeksleri sırasıyla 26.6 ± 3.3 , 28.4 ± 3.6 , 30.5 ± 4.9 olarak hesaplanmış ve 3 grup arasındaki fark istatistik açıdan anlamlı izlenmiş. Bu çalışmada ayrıca beden kitle indeksi ve serum c3 düzeyleri arasında diğer tüm faktörlerden bağımsız bir ilişki olduğu ve obezitenin düşük düzey inflamatuvar süreçle ilişkili olduğu vurgulanmıştır.(83) Yaygın kanı obezitenin birçok sistemik hastalığa zemin hazırladığı yönünde olsa da özellikle obstrüksiyonla giden kronik solunum yolu hastalıklarında daha iyi prognozla ilişkilendirilmesini sağlayan obezite paradoksu olarak tanımlanan bir durum söz konusudur. (84) Chao ve arkadaşlarının yaptığı 21.150 katılımcı ve 22 çalışma ile yapılan bir meta-analizde normal kilolu KOAH hastalarına kıyasla düşük beden kitle indeksine sahip KOAH hastalarında mortalitenin daha yüksek , yüksek vücut kitle indeksine sahip gruplarda ise daha düşük olduğu sonucuna varılmış.(85) KOAH hastalarında serum c3 düzeyleri ve vücut kitle indeksleri arasındaki ilişki ile ilgili literatürde herhangi bir veriye rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda beden kitle indeksi 25in altında olan grup ($n=29$) ve 25 ve üzerinde olan grup ($n=52$) arasında serum c3 düzeyleri arasında istatistik açıdan anlamlı fark görülmüştür. BKİ 25 ve üzerinde olan grupta serum c3 düzeyi ortalama $114,24 \text{ mg/dL}$ ($sd=21,1\text{mg/dl}$) ölçülmüşken 25'ten daha düşük olan grupta $105,22 \text{ mg/dL}$ ($sd=16,1\text{mg/dl}$) ölçülmüştür. ($p=0,49$). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar Wlazlo ve arkadaşlarının artmış serum c3 düzeyleri olan grupta BKİ'nin anlamlı yüksek bulduğu çalışma ile paralel olarak yorumlanmıştır.Miller ve arkadaşlarının ileri evre KOAH hastalarında lokal inflamatuvar yanıtın artması nedeni ile serum c3 ve c4 düzeylerinin daha düşük izlendiği yönünde yorumladığı çalışmasına uygun bir şekilde biz de pink puffer tanımı göz önüne alındığında beden kitle indeksi düşük hastalarda serum c3 düzeylerini anlamlı derecede düşük bulduk. Bu da bize beden kitle indeksi düşük KOAH hastalarında lokal immün yanıtın daha yüksek olabileceğini düşündürdü.

Serum c3 düzeyi ile anlamlı ilişki gördüğümüz bir diğer grup olan nötrofil sayıları aynı gruplar arasında değerlendirildiğinde nötrofil sayısı ve beden kitle indeksi arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,96$).



6.SONUÇ

KOAH dünya genelinde giderek artan sıklıkta görülen mortalite ve morbiditeye neden olan önemli bir solunum yolu hastalığıdır. Lokal kronik inflamatuvar sürecin yanında sistemik inflamatuvar mediyatörlerin ve süreçlerin de hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı güncel çalışmalarla gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda immün yanıt ve immün sistemin önemli bir parçası olan kompleman sistemi ile KOAH'ın fenotipik özellikleri ve seyri arasındaki ilişkiyi araştırmayı planlamıştık. Stabil dönem KOAH tanılı 81 hastanın verileri ile elde ettiğimiz sonuçlar şu şekilde idi:

1. Stabil dönem KOAH tanılı hastalarda evre ilerledikçe serum nötrofil yüzdeleri anlamlı derecede daha yüksek, lenfosit sayısı ve lenfosit yüzdeleri anlamlı derecede daha düşük görüldü. Nötrofil/lenfosit oranı arasında KOAH evresi ile anlamlı bir ilişki saptanmadı.
2. Stabil dönem KOAH hastalarında serum nötrofil sayıları ve serum kompleman C3 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı. Nötrofil sayısı 5000 ve üzeri olan grupta serum c3 düzeyleri daha yüksek ölçüldü. Nötrofiller ve kompleman C3 arasındaki iki yönlü ilişki düşünüldüğünde KOAH hastalarında artmış sistemik inflamatuvar süreçleri gösterme konusunda anlamlı olarak değerlendirildi.
3. Kompleman C3 düzeyleri ile KOAH evresi FEV1 değerleri CAT ve MMRC skorları ,sigara kullanımı ve inhaler steroid tedavi alma/almama arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Semptom ve klinik sonuç odaklı değerlendirme parametrelerinin, KOAH'ın patogenezinde önemli rol oynayan süreçlerden dolayı şekilde etkileneceğinden istatistiki ilişki gösterebilme ihtimalinin düşük olduğu kanısına varıldı.
4. Klinik evreleme ve sınıflamanın yanında , fenotipik değerlendirmenin patogenetik süreçle daha yakın ilişki kurmaya imkan sağlayacağı fikrinden yola çıkılarak beden kitle indeksi

alevlenme sayısı ve bt amfizem yüzdesi ile serum c3 düzeyleri karşılaştırıldı. Beden kitle indeksi 25 in altında olan grupta serum c3 düzeyleri anlamlı derecede düşük bulundu . Pink puffer tanımına uygun olarak artmış lokal inflamasyon nedeni ile sistemik dolaşımdaki düzeylerinin düşük izlendiğine inanıyoruz.

5. BT amfizem yüzdesi 25'in altında olan grupta serum c3 düzeyleri daha yüksek ölçülse dahi bu fark istatistiki açıdan anlamlı görülmedi. Ancak çalışmamıza dahil olan 81 hastadan 55 inin toraks görüntülemesinin olması bu grupta çalışmamızın gücünü azaltan bir unsur olarak değerlendirildi. Daha geniş çaplı araştırmalarda çalışılması gerektiği sonucuna varıldı
6. Son 1 yıldaki alevlenme sayısı ile serum c3 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki kurulamadı. Çalışmamızın COVID pandemisi döneminde yapılması hastaların alevlenme tanımlamalarının kişisel değerlendirmelerine dayalı olması nedeni c3 ve alevlenme sayısı ile ilgili net sonuç elde edilemediği düşünüldü.

Tüm bu fenotipik değerlendirmeler ve KOAH patogenezinin yeni aydınlatılmaya başlanan kompleman sistemi üzerinden gelişen yüzü arasındaki ilişkiye dayanarak geçmiş blue bloater- pink puffer tanımına uygun olarak beden kitle indeksi yüksek kişilerde sistemik ek hastalıkların daha sık görüldüğü hastalarda sistemik inflamatuvar süreçlerin daha baskın olduğu, düşük beden kitle indeksine sahip , alveoler hasarın baskın olduğu grupta ise lokal immun süreçlerin baskın seyri nedeni ile serum c3 düzeylerinin daha düşük ölçüldüğü kanısına varılmıştır.

Çalışmamız ile KOAH ve immun yanıtın sorumlu temel hücreler arasındaki ilişkinin gösterilmesinin yanı sıra semptom ve klinik sonuç odaklı değerlendirmelerin KOAH tedavi seçeneklerini görmede kısıtlı bir pencere sunduğu sonucuna varmanın yanısıra; patogenetik süreçlerle ilişki kurabilmek ve immun tedavileri KOAH'ta hayata geçirebilmek adına fenotipik değerlendirmenin gerekliliğine vurgu yapabileme şansı da elde ettiğimizi düşünüyoruz.

7.KAYNAKLAR

1. GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf. 2021.
2. World Health Organization. Mortality and global health estimates [Internet]. Global Health Observatory.: World Health Organization. 2018 [kaynak 09 Ocak 2021]. s. 1. Available at: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/GHO/mortality-and-global-health-estimates>
3. Rovina N, Koutsoukou A, Koulouris NG. Inflammation and Immune Response in COPD: Where Do We Stand? Mediators Inflamm. 2013;2013.
4. InformedHealth.org [Internet]. The innate and adaptive immune systems - InformedHealth.org - NCBI Bookshelf [Internet]. 2006 [kaynak 22 Şubat 2021]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279396/>
5. Janeway, CA; Travers, P; Walport M. The complement system and innate immunity - Immunobiology - NCBI Bookshelf. İçinde: Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. Garland Science; 2001.
6. Prabhakar Rao RA, Rama Devi SB, Amrita Sai A -Professor BC, Sai A. STUDY OF COMPLEMENT C3 AND C4 LEVELS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE Medicine Corresponding Author. Natl J Med Dent Res. 2016;(4).
7. Mirici Arzu, Babaoğlu E, Pınar BM, Mirici A. GÖĞÜS HASTALIKLARI İçindekiler Bölüm 3: Obstruktif Akciğer Hastalıkları (Havayolu Hastalıkları). İçinde: Mirici A, editör. TÜSAD-GÖĞÜS HASTALIKLARI. TÜSAD; 2019.
8. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. Respirology. 2016;21(1):14–23.
9. Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates: What is the true burden of disease? C. 123, Chest. American College of Chest Physicians; 2003. s. 1684–92.
10. Bulgular T. Ankara 2013 TÜRKİYE KRONİK HASTALIKLAR VE RİSK FAKTÖRLERİNİN SIKLIĞI ÇALIŞMASI.
11. Foster TS, Miller JD, Marton JP, Caloyeras JP, Russell MW, Menzin J. Assessment of the economic burden of COPD in the U.S.: A review and synthesis of the literature. COPD J Chronic Obstr Pulm Dis. 01 Aralık 2006;3(4):211–8.
12. Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: A prospective population study. Lancet Respir Med. Eylül 2013;1(7):543–50.
13. Kocabaş A, Atış S, Çöplü L, Erdinç E, Ergan B, Gürgün A, vd. Official journal of the Turkish Thoracic Society KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOA) KORUMA, TANI ve TEDAVİ RAPORU 2014 Türk

Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu. chiesi.com.tr. 2014.

14. Cazzola M, Stolz D, Rogliani P, Matera MG. α 1-Antitrypsin deficiency and chronic respiratory disorders. C. 29, European Respiratory Review. 2020.
15. Silverman EK, Chapman HA, Drazen JM, Weiss ST, Rosner B, Campbell EJ, vd. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease: Risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157(6 PART I):1770–8.
16. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. Thorax. 2015;70:482–9.
17. Lawlor 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.
18. Barker DJP, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. Br Med J. 1991;303(6804):671–5.
19. Eklof J, Sørensen R, Ingebrigtsen TS, Sivapalan P, Achir I, Boel JB, vd. Pseudomonas aeruginosa and risk of death and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an observational cohort study of 22 053 patients-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). Clin Microbiol Infect. 2020;26:227–34.
20. Bigna JJ, Kenne AM, Asangbeh SL, Sibetcheu AT. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Heal. 2018;6(2):e193–202.
21. Baskin SI, Salem H. Oxidants, antioxidants, and free radicals. Oxidants, Antioxidants, and Free Radicals. 2017. 1–364 s.
22. Domej W, Oetl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD-implications and relevance for treatment. Int J COPD. 2014;9:1207–24.
23. Stockley RA. Neutrophils and Protease/Antiprotease Imbalance. C. 160, Am J Respir Crit Care Med. 1999.
24. Başığit İ, Üniversitesi K, Fakültesi T, Hastalıkları G, Dalı A, Kocaeli T. KOAH PATOGENEZİ VE FİZYOPATOLOJİSİ.
25. Caramori G, Casolari P, Barczyk A, Durham AL, Di Stefano A, Adcock I. COPD immunopathology. C. 38, Seminars in Immunopathology. 2016. s. 497–515.
26. Saetta M, Turato G, Baraldo S, Zanin A, Braccioni F, Mapp CE, vd. Goblet Cell Hyperplasia and Epithelial Inflammation in Peripheral Airways of Smokers with Both Symptoms of Chronic Bronchitis and Chronic Airflow Limitation. C. 161, Am J Respir Crit Care Med. 2000.

27. Caramori G, Casolari P, Barczyk A, Durham AL, Di Stefano A, Adcock I. IL-17 in chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Immunopathol.* 2016;38(4):497–515.
28. Hou J, Sun Y, Hao Y, Zhuo J, Liu X, Bai P, vd. Imbalance between subpopulations of regulatory T cells in COPD. *Thorax.* 2013;68(12):1131–9.
29. Polverino F, Cosio BG, Pons J, Laucho-Contreras M, Tejera P, Iglesias A, vd. B cell-activating factor an orchestrator of lymphoid follicles in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(6):695–705.
30. Baraldo S, Turato G, Saetta M. Pathophysiology of the small airways in chronic obstructive pulmonary disease. *C. 84, Respiration.* 2012. s. 89–97.
31. Tsoumakidou M, Bouloukaki I, Koutala H, Kouvidi K, Mitrouska I, Zakynthinos S, vd. Decreased sputum mature dendritic cells in healthy smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;150(4):389–97.
32. Bratke K, Klug M, Bier A, Julius P, Kuepper M, Virchow JC, vd. Function-associated surface molecules on airway dendritic cells in cigarette smokers. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2008;38(6):655–60.
33. Gosman MME, Postma DS, Vonk JM, Rutgers B, Lodewijk M, Smith M, vd. Association of mast cells with lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 10 Eylül 2008;9(1):64.
34. Baraldo S, Bazzan E, Turato G, Calabrese F, Beghé B, Papi A, vd. Decreased expression of TGF- β type II receptor in bronchial glands of smokers with COPD. *Thorax.* 2005;60(12):998–1002.
35. Caramori G, Casolari P, Barczyk A, Durham AL, Di Stefano A, Adcock I. Cytokine inhibition in the treatment of copd. *Semin Immunopathol.* 2016;38(4):497–515.
36. Vestbo J, Lange P. Can GOLD stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(3):329–32.
37. Hogg J, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliot W, Buzatu L, vd. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Port Pneumol.* 2005;11(2):177–9.
38. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, Guenette JA, Jensen D, Mourad SM, vd. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:1384–94.
39. Rodríguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodríguez DA, Roca J, Barberà JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol.* Haziran 2009;106(6):1902–8.

40. Miller J, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PMA, Celli B, vd. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*. 01 Eylül 2013;107(9):1376–84.
41. Diab N, Gershon AS, Sin DD, Tan WC, Bourbeau J, Boulet LP, vd. Underdiagnosis and overdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(9):1130–9.
42. Coşkun F, Üniversitesi U, Fakültesi T. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ.
43. Aydemir Y. GÖĞÜS HASTALIKLARI İçindekiler Bölüm 2: Solunum Sistemi Hastalıklarında Hastaya Yaklaşım ve Tanısal Yöntemler. İçinde: TÜSAD-GÖĞÜS HASTALIKLARI. 2019.
44. Choi JY, Rhee CK. Diagnosis and Treatment of Early Chronic Obstructive Lung Disease (COPD). *J Clin Med*. 2020;9(11):3426.
45. Bancalari E, Clausen J. Pathophysiology of changes in absolute lung volumes. İçinde: *European Respiratory Journal*. 1998. s. 248–58.
46. Issues S, Test MW, Equipment R, Preparation P. American Thoracic Society ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. 2002;166:111–7.
47. Cooper CB. Airflow obstruction and exercise. *Respir Med*. 2009;103(3):325–34.
48. About Us - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD [Internet]. [kaynak 26 Şubat 2021]. Available at: <https://goldcopd.org/about-us/>
49. Han MLK, Agustí A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, vd. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: The future of COPD. C. 182, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010. s. 598–604.
50. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, vd. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological Treatment of Stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(7):247–57.
51. Group* NETTR. A Randomized Trial Comparing Lung-Volume-Reduction Surgery with Medical Therapy for Severe Emphysema. *N Engl J Med*. 2004;48(1):55–6.
52. Brusselle G, Bracke K. Targeting immune pathways for therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:S322–8.
53. Gani Z. Complement system. *Clin Basic Immunodermatology*. 2008;105–18.
54. Sarma JV, Ward PA. The complement system.
55. Wagner E, Frank MM. Therapeutic potential of complement modulation. C. 9, *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010. s. 43–56.

56. Volanakis JE. TRANSCRIPTIONAL REGULATION OF COMPLEMENT GENES. C. 13, Annu. Rev. Immunol. 1995.
57. Dunkelberger JR, Song W-C. Complement in host immunity 34 Complement and its role in innate and adaptive immune responses. Cell Res. 2010;20(1):34–50.
58. Qu H, Ricklin D, Lambris JD. Recent Developments in Low Molecular Weight Complement Inhibitors. 2009;
59. Delanghe JR, Speeckaert R, Speeckaert MM. Complement C3 and its polymorphism: Biological and clinical consequences. Pathology. 2014;46(1):1–10.
60. Leban N, Haj Khelil A, Daimi H, Denden S, Slimene F, Mehdouani K, vd. Polymorphisme du C3 du complément chez des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive en Tunisie. Ann Biol Clin (Paris). 01 Mayis 2007;65(3):251–6.
61. Strunk RC, Eidlen DM, Mason RJ. Pulmonary alveolar type 2 epithelial cells synthesize and secrete proteins of the classical and alternative complement pathways. J Clin Invest. 1988;81(5):1419–26.
62. Pandya PH, Wilkes DS. Complement system in lung disease. Am J Respir Cell Mol Biol. 01 Ekim 2014;51(4):467–73.
63. Kew RR, Ghebrehiwet B, Janoff A. Cigarette smoke can activate the alternative pathway of complement in vitro by modifying the third component of complement. J Clin Invest. 1985;75(3):1000–7.
64. Koethe SM, Nelson KE, Becker CG. Activation of the classical pathway of complement by tobacco glycoprotein (TGP). J Immunol. 1995;155(2).
65. Marc MM, Korosec P, Kosnik M, Kern I, Flezar M, Suskovic S, vd. Complement factors C3a, C4a, and C5a in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. Am J Respir Cell Mol Biol. 20 Ağustos 2004;31(2 l):216–9.
66. Marc MM, Kristan SS, Rozman A, Kern I, Flezar M, Kosnik M, vd. Complement factor C5a in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Scand J Immunol. 2010;71(5):386–91.
67. Miller RD, Kueppers F, Offord KP. Serum concentrations of C3 and C4 of the complement system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Lab Clin Med. 1980;95(2):266–71.
68. Raherison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. Eur Respir Rev. 2009;18(114):213–21.
69. Jasper AE, Mciver WJ, Sapey E, Walton GM, Hospital B, Greene Ireland CM, vd. Open Peer Review Understanding the role of neutrophils in chronic inflammatory airway disease [version 1; peer review: 2 approved] 1 2. 2019;
70. Donaldson GC, Seemungal TAR, Patel IS, Bhowmik A, Tom ;, Wilkinson

- MA, vd. Airway and Systemic Inflammation and Decline in Lung Function in Patients With COPD*. 1995.
71. Woo Moon S, Young Leem A, Sam Kim Y, Lee J-H, Kim tae-H, oh Y-M, vd. Low serum lymphocyte level is associated with poor exercise capacity and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. 2020;10:11700.
 72. Pilaczyńska-Cemel M, Gołda R, Dąbrowska A, Przybylski G. Analysis of the level of selected parameters of inflammation, circulating immune complexes, and related indicators (neutrophil/ lymphocyte, platelet/lymphocyte, CRP/CIC) in patients with obstructive diseases.
 73. Güvenli AVE, Seriisi SVE. Sunum Ğçeriği. 2014;1–50.
 74. Halbgebauer R, Schmidt CQ, Karsten CM, Ignatius A, Huber-Lang M. Janus face of complement-driven neutrophil activation during sepsis. 2018;
 75. Liszewski MK, Kolev M, Le Friec G, Leung M, Bertram PG, Fara AF, vd. Intracellular Complement Activation Sustains T Cell Homeostasis and Mediates Effector Differentiation. *Immunity*. 2013;39(6):1143–57.
 76. Yu J, Zeng T, Wu Y, Tian Y, Tan L, Duan X, vd. Neutrophil-to-C3 ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Lab Anal*. 01 Ocak 2019;33(1):e22633.
 77. Westwood J, Mackay alexander j., Donaldson G, Machin samuel j., Wedzicha JA, Scully M. The role of complement activation in COPD exacerbation recovery. *ERJ OPEN RES*. 2016;
 78. Paul Man SF, Sin DD. Effects of Corticosteroids on Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.
 79. Schein RM, Bergman R, Marcial EH, Schultz D, Duncan RC, Arnold PI, vd. Complement activation and corticosteroid therapy in the development of the adult respiratory distress syndrome. *Chest*. 01 Haziran 1987;91(6):850–4.
 80. O'Brien ME, Fee L, Browne N, Carroll TP, Meleady P, Henry M, vd. Activation of complement component 3 is associated with airways disease and pulmonary emphysema in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Thorax*. 01 Nisan 2020;75(4):321–30.
 81. Kosmas EN, Zorpidou D, Vassilareas V, Roussou T, Michaelides S. Decreased C4 complement component serum levels correlate with the degree of emphysema in patients with chronic bronchitis. *Chest*. 01 Ağustos 1997;112(2):341–7.
 82. Lu X, Wang X, Xu T, Feng Y, Wang Y, Cai Z, vd. Circulating C3 and glucose metabolism abnormalities in patients with OSAHS.
 83. Wlazlo N, Van Greevenbroek MMJ, Ferreira I, Jansen EJHM, Feskens EJM, Van Der Kallen CJH, vd. Low-grade inflammation and insulin

resistance independently explain substantial parts of the association between body fat and serum C3: The CODAM study. *Metabolism*. 2012;61(12):1787–96.

84. Spelta F, Pasini · A M Fratta, Cazzoletti · L, Ferrari · M. Body weight and mortality in COPD: focus on the obesity paradox. *Eat Weight Disord - Stud Anorexia, Bulim Obes*. 2018;23:15–22.
85. Cao C, Wang R, Wang J, Bunjhoo H, Xu Y, Xiong W. Body Mass Index and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis.



8.EKLER

EK 1: MMRC

Modified Medical Research Council, mMRC		
Derece	Tanım	
0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor	
1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da yokuş çıkarken nefesim daralıyor	
2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşitlarımdan daha geride yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum	
3	Düz yolda 100metre ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum	
4	Nefes darlığı yüzünden evden çıkamıyorum ya da giyinip soyunurken nefesim daralıyor	

EK 2: CAT SKORLAMASI

CAT SKORU						
Hiç öksürmüyorum	1	2	3	4	5	Sürekli öksürüyorum
Akciğerimde hiç balgam yok	1	2	3	4	5	Akciğerim tamamen balgam dolu
Göğsümde hiç tıkanma/daralma yok	1	2	3	4	5	Göğsümde çok tıkanma var
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	1	2	3	4	5	Yokuş ve ya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	1	2	3	4	5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum
Akciğerimin durumuna rağmen evden çıkmaya çekinmiyorum	1	2	3	4	5	Akciğerimin durumuna rağmen evden çıkmaya çekiniyorum
Rahat uyuyorum	1	2	3	4	5	Akciğerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum
Kendimi çok güçlü enerjik hissediyorum	1	2	3	4	5	Kendimi hiç güçlü enerjik hissetmiyorum