



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KOAH'LI HASTALARDA ATAK ve STABİL DÖNEMİ
BELİRLEMEDE YAŞAM KALİTESİ ANLETLERİ ile
İNFLAMATUVAR PARAMETRELERİN ROLÜNÜN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Balam ER DEDEKARGINOĞLU

ANKARA, 2014



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KOAH'LI HASTALARDA ATAK ve STABİL DÖNEMİ
BELİRLEMEDE YAŞAM KALİTESİ ANLETLERİ ile
İNFLAMATUVAR PARAMETRELERİN ROLÜNÜN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Balam ER DEDEKARGINOĞLU

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Gaye ULUBAY**

ANKARA, 2014

TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun bir hekim olarak, bu çok değerli üniversitenin değerli hocaları ile asistanlık eğitimimi de tamamlamanın gururunu taşımama imkan sağlayan, değerli hocam, Başkent Üniversitesi Kurucu Rektörü Prof. Dr. Mehmet Haberal'a

Tıp fakültesi ve asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, hekimlik adına öğrendiğim her bir kelimedede emeği olan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocalarım, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fusun Öner Eyüboğlu'na, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Şule Akçay'a, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi ve 7 gün 24 saat tez danışmanlığımı yapan Prof. Dr. Gaye Ulubay'a,

Göğüs hastalıkları kliniğinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman benden esirgemeyen ve eğitimime olan katkılarıyla bugüne gelmeme yardım eden Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Şerife Savaş Bozbaş'a ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Elif Küpeli'ye,

Asistanlık hayatımın ilk gününden son gününe kadar her konuda yol gösterici olan Uz. Dr. M. Ilgaz Doğrul'a ve aramıza yeni katılan Uz. Dr. Özlem Salman Sever'e,

Asistanlık sürecimde birlikte çalıştığım, zor günlerimi olduğu kadar güzel günlerimi de paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma ve tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına,

Tıp fakültesinde bana kazandırdığı tıbbi istatistik bilgisini tezimin hazırlık sürecinde geliştirmeme destek olan Temel Tıp Bilimleri Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ersin Öğüş'e,

Tezimin hazırlık sürecinde güler yüzleri ve yardımları ile motivasyonumu yüksek tutmama yardımcı olan Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı çalışanlarına,

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

Balam Er Dedekargınoğlu

Şubat 2014, Ankara

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı kronik morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerinden biri olan önlenemez, tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH'ın doğal seyri, tekrarlayıcı semptomlar ve ataklar ile karakterizedir. Atak tanısı hastaların kliniği ve verdikleri subjektif anamnez bulgularıyla konulmaktadır. Tanı için objektif ve kesin bir belirteç olmamakla birlikte, fizik muayene bulguları ve inflamasyon belirteçlerindeki artış klinik uygulamada çoğu zaman yol gösterici olmaktadır. Çalışmamızda atakların yaşam kalitesine olan etkilerini göz önünde bulundurarak CAT'in atak tanısında ve atak sürecinde kullanılabilirliğini göstermeyi hedefledik.

Bu çalışmada, atak döneminde hastaneye başvuran KOAH hastalarının CAT skorları ve inflamasyon belirteçleri, stabil dönemlerdeki CAT skorları ve inflamasyon belirteçleri ile karşılaştırıldı. Böylece, KOAH'lı hastaların CAT skorlarının atak ve stabil dönem ayrımında kullanılıp kullanılmayacağı değerlendirilmeye çalışıldı. Ayrıca, hastaların atak ve stabil dönemdeki CAT skorunda olabilecek değişikliğin MPV, İL-6, CRP ve genel sağlık anketi SF-36 ile olan korelasyonu incelendi.

Çalışmaya, atak döneminde hastanemize başvuran 13'ü kadın, 40'ı erkek toplam 53 KOAH'lı hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $68,6 \pm 1,1$ yıl olarak bulundu. Hastaların atak sonrası stabil dönemdeki CAT skorları atak dönemi CAT skorlarına göre daha düşüktü (*ort.CAT atak: $23,2 \pm 1,7$ ve ort.CAT stabil: $15,0 \pm 1,0$ $p < 0,01$*). Aynı şekilde SF-36 fiziksel sağlık skorlarında da atak sonrası stabil dönemde, atak dönemine göre iyileşme olduğu görüldü ($p < 0,05$). Atak dönemi CAT skorları, yine atak döneminde ölçülen ve sistemik inflamasyonun objektif göstergeleri olan IL-6 ($\rho = 0,45$ $p = 0,01$), CRP ($\rho = 0,45$ $p = 0,01$) ve lökosit ($\rho = 0,30$ $p = 0,03$) ile ilişkili bulundu. Ancak CAT skorları ile MPV değerleri arasında korelasyon yoktu. Atak sonrası stabil dönem CAT skorları ile son 1 yılda atak nedeniyle yapılan hastane başvurusu sayısı arasında da korelasyon saptandı ($\rho = 0,41$ $p = 0,02$). Çalışmamızın sonucunda CAT skorlarının CRP ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçlerle olan korelasyonuna dayanarak atak tanısında yol gösterici olduğunu öne sürebiliriz. İnflamatuvar cevapla seyreden komorbiditelerin varlığı nedeniyle biyobelirteçler ile değerlendirmenin zor olduğu hastalarda atak tanısını destekleyen bir parametre olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamız sonucunda, CAT'in atak sürecinin takibinde noninvaziv ve maliyetsiz bir tetkik olarak kullanılabilmesi görüşüne vardık.

ABSTRACT

The Evaluation of The Role of Inflammatory Biomarkers and Health Related Quality of Life Questionnaires in Exacerbation and Stable COPD

COPD is a preventable and a treatable disease and also is still one of the most common causes of chronic morbidity and mortality. COPD is characterized with recurrent symptoms and exacerbations. The diagnosis of exacerbation is established by the history and the subjective symptoms of the patients. Although there is not any objective and definite parameters for diagnosis, emerging physical examination findings and the increase in inflammatory markers can mostly be a guide in the clinical practice. In our study, we aimed to demonstrate the usability of CAT scores in the diagnosis and the process of exacerbation by taking into account the quality of life.

In this study, we compared the CAT scores and inflammatory biomarkers in COPD exacerbation patients with the stable ones. Also we wanted to evaluate the correlation between the change in the CAT scores of the patients with exacerbation and in stable period with the MPV, IL-6, CRP levels and general health survey SF-36.

Total of 53 COPD exacerbation patients, 13 women and 40 men, were included in the study. The average age of the patients were $68,6 \pm 1,1$ years. The CAT scores of the patients in stable period after exacerbation were lower than the ones in exacerbation period (mean *CAT exacerbation*: $23,2 \pm 1,7$, mean *CAT stable*: $15,0 \pm 1,0$ $p < 0,01$). Likewise, it has been shown that, there was an improvement in SF-36 physical health scores in stable period when compared with exacerbation ($p < 0,05$). The CAT scores in exacerbation period was also correlated with the inflammatory markers in exacerbation, such as IL-6 ($\rho = 0,45$ $p = 0,01$), CRP ($\rho = 0,45$ $p = 0,01$) and leucocytes ($\rho = 0,30$ $p = 0,03$). There was no correlation between the CAT scores and the MPV values. The CAT scores in stable COPD was correlated with the number of hospital admissions in the last one year due to exacerbations ($\rho = 0,41$ $p = 0,02$). We suggest that, CAT could be a useful guide in the diagnosis of exacerbation, regarding to its correlation between the inflammatory biomarkers like CRP and IL-6. We also assume that, CAT could be an essential guide in the diagnosis of the patients in which it is hard to evaluate the rise in biomarkers due to the existence of other comorbidities that may already cause an inflammatory response. Furthermore, CAT can be a non-invasive and a cost-effective tool in the follow-up of exacerbation period.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLO DİZİNİ.....	vii
ŞEKİL DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.1. KOAH.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Risk Faktörleri	6
2.1.4. Patogenez ve Patofizyoloji	11
2.1.4.1. Patogenez.....	11
2.1.4.2. Patofizyoloji	15
2.1.5. Klinik Özellikler ve Tanı	17
2.1.5.1. Öykü	17
2.1.5.2. Fizik Muayene	17
2.1.5.3. Tanı.....	18
2.1.6. KOAH Akut Atak.....	23
2.1.6.1. KOAH Akut Atak Etiyolojisi	24
2.1.6.2. KOAH Akut Atakta Patofizyoloji	24
2.1.6.3. KOAH Akut Belirteçleri.....	25
2.1.7. KOAH Takibinde Kullanılan Anketler.....	27
2.1.7.1. Genel Sağlık Anketleri	28
2.1.7.2. Hastalığa Özgü Anketler	28
2.1.8. KOAH ve Hematolojik Sonuçları	31
2.1.8.1. Eritrositler ve Hematokrit.....	31
2.1.8.2. Trombositler ve Ortalama Trombosit Hacmi (OTH) (MPV).....	32
3. HASTALAR VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ.....	58
7. KAYNAKLAR.....	60

KISALTMALAR DİZİNİ

CAT	: COPD assesment test
CRP	: C- reaktif protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FEV₁	: Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyesindeki volüm
FEV₁/FVC	: Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyedeki volümün Zorlu Vital Kapasiteye Oranı
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
IL -6	: İnterlökin 6
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
MRC	: Medical Research Council
PO₂	: Parsiyel oksijen basıncı
SFT	: Solunum fonksiyon testi

TABLO DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Bronkodilatör sonrası FEV1 temelinde KOAH şiddetinin spirometrik sınıflandırması	4
Tablo 2.2. KOAH'ta genotipik farklılıklar sonucunda patogeneizde yer aldığı düşünülen belirteçler.	8
Tablo 2.3. KOAH patogenezinde görev alan başlıca hücrelerin özellikleri ve inflamasyondaki rolleri.....	11
Tablo 2.4. Semptomlar, spirometrik sınıflandırma ve atak riskini kapsayan değerlendirme	19
Tablo 2.5. Yaşam kalitesi anketlerinin geçerlilik kriterleri.	27
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri	37
Tablo 4.2. Hastalarda KOAH'a eşlik eden sistemik hastalıklar	40
Tablo 4.3. Hastaların atak dönem ve stabil dönem ortalamalarının karşılaştırılması.....	41

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1.	DSÖ tarafından bildirilen 2004 yılına ait tüm dünyada ölüme neden olan ilk 10 hastalık	6
Şekil 2.2.	KOAH patogenezinde yer alan hücreler ve mediatörler	12
Şekil 2.3.	KOAH'ta fizyopatolojik değişimler	15
Şekil 2.4.	Akım-volum eğrisi örnekleri	20
Şekil 2.5.	KOAH değerlendirme testinin (CAT) Türkçe formu	30
Şekil 4.1.	Hastaların sigara maruziyet durumları	38
Şekil 4.2.	Hastaların GOLD evrelemesine göre dağılımları	38
Şekil 4.3.	Ayaktan ve hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastaların GOLD evreleme kriterlerine göre dağılımı	39
Şekil 4.4.	Kontrol viziti yapılan hastalarda kontrol CAT skoru ile son 1 yılda geçirilen atak sayısı arasındaki ilişki	42
Şekil 4.5.	Tüm hastalarda atak dönemi CAT skorunun, atak döneminde alınan kan örneğinden elde edilen IL-6 ¹ ve CRP değerleri ile olan korelasyonu	43
Şekil 4.6.	Tüm hastalarda atak döneminde CRP ve IL-6 ¹ 'in korelasyonu	44
Şekil 4.7.	Tüm hastalarda GOLD gruplarına göre atak dönem IL-6 ¹ ortanca ve ortalama değerleri (pg/MI)	45
Şekil 4.8.	Atakta inflamasyon belirteci yüksekliğine göre atak CAT skoru karşılaştırması	46

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), yakın zamana kadar, ilerleyici, hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir akciğer hastalığı olarak tanımlanırken, son zamanlarda hava akımı kısıtlanmasının anormal inflamatuvar yanıt ile ilişkili olduğu, hatta akciğerlere sınırlı olmayıp sistemik etkilerinin de var olduğu gösterilmiştir. KOAH'ın atak döneminde sistemik inflamasyon belirteçlerinde oluşan değişiklikler bir çok çalışmada ele alınmış ve stabil dönemle karşılaştırılmıştır. Patofizyolojisi henüz tam olarak netleştirilemeyen bu sistemik inflamasyon sürecinde TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinler sistemik dolaşımda artarak C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A ve sürfaktan, protein D gibi pozitif akut faz belirteçlerinin artmasına neden olmaktadır. Alevlenmeler sırasında bu artış daha da belirgindir (1-3).

KOAH'ta tedavi hedefleri semptomların en aza indirilmesi, egzersiz kapasitesinin ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Egzersiz kapasitesindeki kısıtlanmaya ek olarak, akut alevlenme sıklığının artması, dispne nedeniyle ortaya çıkan ruhsal durumda bozulma, uyku bozuklukları ve yorgunluk sonucunda hastaların yaşam kaliteleri bozulmaktadır. Bu nedenle yaşam kalitesini değerlendiren anketler, özellikle tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, hastanın yakınmalarını, hastalığın günlük yaşam üzerindeki etkilerini subjektif olarak yansıtabilir. Hastaların şikayetlerini tanımlamaları sosyokültürel ve demografik özellikler nedeniyle farklılık gösterebilir. Ayrıca hastaların yaşam kalitesi anlayışları da farklı olabilmektedir. 1959'dan günümüze dek KOAH'lı hastaları sağlık, günlük aktivite, emosyonel durum, enerji durumu gibi yönleriyle değerlendirmeyi hedefleyen çeşitli anketler tanımlanmış ve kullanıma girmiştir (4). Bu anketlerden en çok önerilen çok boyutlu ölçüm yapan anketler CRQ (chronic respiratory questionnaire) (5) ile SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) (6) iken tek boyutlu ve dispneyi ölçen anketler VAS (visual analogue scales) ve BDI (baseline diyspnea index)'dir (7).

KOAH' a özgü anketlerden biri olan KOAH değerlendirme testi (COPD assessment test-CAT), KOAH'ta sağlık durumundaki bozulmayı ölçen sekiz soruluk yeni bir testtir. Kolay ve hızlı uygulanabilirlik (hasta tarafından 2 dakikada tamamlanabiliyor) nedeniyle son zamanlarda diğer testlere oranla daha fazla tercih edilmektedir. Anket, öksürük, balgam, göğüs semptomları, yorgunluk ve evden ayrılmada güveni ölçer (8). Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir.

SF-36 (Short Form 36) ise genel bir sağlık anketidir. Otuzaltı sorudan oluşan bu anketin değerlendirmesinde yüksek puan yaşam kalitesinin iyi olduğunu belirtir. KOAH'ta tedavi yanıtı değerlendirmesi ve takipte yaşam kalitesi hakkında fikir edinmek açısından uygulanabilir bir ankettir.

Ortalama trombosit hacmi (OTH), platelet üretim hızını ve bu üretim stimülasyonunu yansıtan bir platelet fonksiyon belirtecidir. Atak döneminde platelet sayısındaki artış, yapılan yeni çalışmalarda KOAH'ta kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilmiştir (9). MPV değerinin inflamatuvar barsak hastalıkları, romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi inflamasyon ile seyreden hastalıklarda düşük seyrettiği de bilinmektedir (10). Bu temele dayanarak KOAH'ta sistemik inflamasyon parametresi olarak MPV değeri yeni çalışmalara konu edilmeye başlanmıştır.

Günümüzde KOAH'lı hastalarda atak ve stabil dönemi değerlendirmeye yönelik çeşitli inflamatuvar belirteçler ve anketler kullanılmaktadır. Ancak KOAH'lı hastalarda bir atak belirteci olarak kullanımı henüz çok yeni olan ortalama eritrosit hacmi ve yaşam kalitesi anketlerinin ve KOAH'ta sistemik inflamasyonun göstergesi olan IL-6, CRP gibi parametrelerin birlikte değerlendirildiği bir çalışma yoktur. Bu alışma ile KOAH'lı hastalarda yeni kullanılmaya başlanan, Türkçe geçerliliği yeni gösterilmiş olan CAT anketi ve MPV'nin KOAH atak değerlendirmedeki rolünü, KOAH'ta sistemik inflamasyon belirteçleri olan IL-6 ve CRP ile karşılaştırarak değerlendirmeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH

2.1.1. Tanım

KOAH, tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akım kısıtlılığı ile karakterize, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hava akımındaki kısıtlama genellikle ilerleyicidir, hava yolu duyarlılığı ile ilişkili olabilir (1,3). Bu durum başta sigara olmak üzere zararlı toz ve partiküllerin akciğerde oluşturduğu anormal inflamatuvar yanıtla ilişkilidir. KOAH'ın önemli bir özelliği olan kronik hava akımı kısıtlanması, kişiden kişiye değişen şekilde ve küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ile parenkim harabiyetinin (amfizem) ortak etkileri sonucunda gelişmektedir. Kronik inflamasyon küçük hava yollarında yapısal değişikliklere ve daralmaya neden olur. Akciğerlerde yine inflamatuvar süreçlere bağlı olarak gelişen parenkim harabiyeti de alveollerin küçük hava yollarına tutunma noktalarında kayıplara ve akciğerin elastik geri çekilme özelliğinin azalmasına yol açar. Bu değişiklikler de ekspiryum sırasında hava yollarının açık kalabilmesini engelleyerek kollapsa ve erken kapanmaya neden olur (3). Sigara ve zararlılarla temas öyküsü benzer olan bireylerde hastalığın şiddeti ve tedaviye cevabı çok farklı olabilir (11). Bazı hastalarda küçük havayollarında gelişen respiratuvar bronşiyolit, bazı hastalarda ise parenkim harabiyeti yani amfizem ön plandadır. Bu aşamada genetik faktörler de öne çıkmaktadır.

Hava akımı kısıtlanması basit, ucuz ve tekrarlanabilir bir tetkik olan spirometri ile kolay ve kısa sürede saptanabilmektedir. KOAH'ta tanı kadar sınıflama da önemlidir. Çünkü hastaları standart bir şekilde sınıflandıracak bir sistemin kullanılması, hastalığın izlenmesini ve tedavisini büyük ölçüde kolaylaştırır. Hava akımı kısıtlanmasının spirometrik sınıflandırması Tablo 2.1' de sunulmuştur. Bu sınıflandırma post bronkodilatör FEV₁ değerlerine göre yapılır. Değişkenliği en aza indirmek için, spirometri uygun dozda (12) bir kısa etkili inhale bronkodilatör (400µg salbutamol) uygulamasından sonra yapılmalıdır. Yeni KOAH sınıflandırmasında bulunması gereken belirleyiciler olarak; yaşam kalitesi ve KOAH'lı hastanın yaşam beklentisi üzerinde durulmaktadır. KOAH şiddetinin spirometrik sınıflandırması, hastanın mevcut semptom düzeyi ve alevlenme riski ile

birlikte değerlendirilerek tedavi seçiminde yol gösterici olmaktadır (3). Son-dönem KOAH ise, çok şiddetli hava akımı kısıtlılığına, şiddetli bir şekilde kısıtlanmış ve giderek azalan performans durumuna, ileri yaştaki çok sayıda komorbiditeye ve KOAH'ın şiddetli sistemik bulguları ile genellikle altta yatan patofizyolojik mekanizmalara dayanır (13)

Tablo 2.1. Bronkodilatör sonrası FEV₁ temelinde KOAH şiddetinin spirometrik sınıflandırması (3).

Evre	Özellikler
1. Hafif	FEV ₁ /FVC < %70, FEV ₁ beklenenin ≥80
2. Orta	FEV ₁ /FVC < %70, FEV ₁ beklenenin %80-50'si
3. Ağır	FEV ₁ /FVC < %70, FEV ₁ beklenenin %50-30'u
4. Çok ağır	FEV ₁ /FVC < %70, FEV ₁ beklenenin <%30'u

2.1.2. Epidemiyoloji

Hastalığın prevalansı ve morbiditesi hakkındaki bilgilerimiz, hastalığın toplam yükünün ancak küçük bir kısmını temsil etmektedir çünkü KOAH klinik olarak belirgin hale gelinceye kadar genellikle teşhis edilememektedir. KOAH'ın yeterince tanınmaması ve eksik tanılar, epidemiyolojik verilerin doğruluk derecesini etkilemeye devam etmektedir (3).

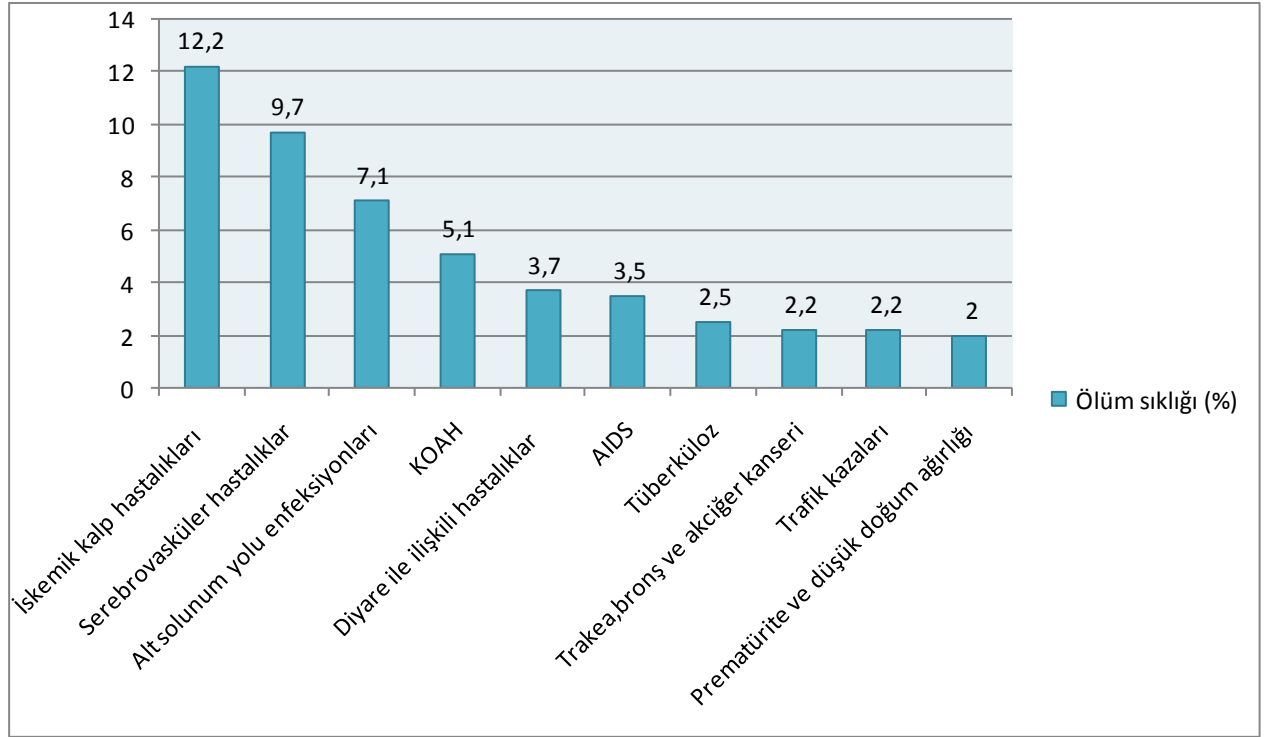
Hastalık yükünün sosyal boyutunun en iyi göstergesi, erken ölüm nedeniyle kaybedilen yaşam yıllarının özürlü yaşanmış yıllarla toplamı ile elde edilen DALY (*Disability Adjusted Life Years*) değeridir. Bir adet 'DALY', kayıp sağlıklı bir yıldır. Tüm dünyada DALY değeri ile yapılan bir analizde KOAH'ın sıralamadaki yerinin 2002 yılında 11. sırada iken, 2030 yılında 7. sıraya çıkması beklenmektedir (14). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bildirilen 2004 yılına ait tüm dünyada ölüme neden olan ilk 10 hastalık şekil 2.1'de gösterilmiştir. Sonuç olarak, Dünya Sağlık Örgütü tarafından da KOAH dünya genelinde kronik morbiditenin majör nedenlerinden olarak kabul edilmektedir.

Prevalansa yönelik tahminler, araştırma bölgesi, araştırma yöntemi, tanısal yöntemlerdeki farklılıklar gibi birçok nedenle değişiklik gösterir. KOAH tanısı için spirometrik ölçümlerin varlığı GOLD klavuzlarının yayınlanması ile özellikle

epidemioloji için bir altın standart halini almıştır. Bununla birlikte, spirometrik kriterler arasındaki farkların prevalans değerlerini etkilediği de görülmüştür. Hava akımı kısıtlılığını tanımlayacak ölçütün çeşitliliği ve zaman içindeki değişimi KOAH ile ilgili prevalans çalışmalarında karşılaştırma yapmayı zorlaştırmaktadır. GOLD klavuzunda 2001 yılında önerilen sabit oran ölçütünün ($FEV_1/FVC < \%70$), yaşla azalan FEV_1/FVC oranı nedeniyle yaşlı nüfusta KOAH prevalansının olduğundan fazla, genç nüfusta ise prevalansın olduğundan az saptanmasına sebep olduğu bildirilmiştir (15). Bunun üzerine, hava akımı kısıtlılığı için eşik değer olarak sabit oran yerine beklenen değerlerin %5 persentil altında bulunan değer (Lower Limit of Normal, LLN) kullanımı ATS/ERS tarafından 2005 yılında gündeme getirilmiş ve birçok çalışma tarafından desteklenmiştir. Hava akımı kısıtlılığı için eşik değer olarak sabit değer yerine LLN'in kullanılmasının bazı dezavantajları da bildirilmektedir. Bunlar; 1. Günümüzde her ülkenin kendi popülasyonu için belirlenmiş referans değerler olmadığından uygun LLN değerleri üzerinden konuşmak mümkün değildir, 2. Günümüzde kullanılan referans prediksyon cetvelleri maalesef az sayıdaki gruplarda yapılan ve tüm yaş gruplarını içermeyen cetvellerdir, 3. Kullandığımız prediksyon cetvelleri belirlenirken ölçüm yapılan cihazlar ile günümüzde kullandığımız cihazlar arasında önemli teknik farklılıklar vardır, 4. Günümüzde kullandığımız cihazlara saptanmış olsalar dahi beklenen LLN değerlerinin aktarılması zor ve masraflı bir işittir.

Sonuçta, KOAH tanısında bu ölçütlerden hangisinin doğru olduğunu belirlemek güçtür ve bu iki yaklaşımı temel alan klinik tanıları karşılaştıran bir çalışma henüz yapılmamıştır (3). Bu nedenlerle günümüzde sabit FEV_1/FVC değeri üzerinden havayolu obstrüksiyonunun tanımlanmasına devam edilmektedir. Morbidite verileri de tanısal farklılıklar ve bildirim eksikliklerinden kaynaklanabilecek nedenlerle düşük güvenilirliktedir. Sınırlı veriler KOAH ile ilişkili morbiditenin yaşla arttığını göstermektedir (13). KOAH ile ilişkili ek hastalıklar da morbiditeyi ve KOAH tedavisini olumsuz yönde etkileyebilir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre KOAH'ın 1990 yılında tüm dünyada 6.sıradaki ölüm nedeniyken, 2020 yılında 3. sıradaki, 2030 yılında ise 4. sıradaki ölüm nedeni olacağı tahmin edilmektedir (14).



Şekil 2.1. DSÖ tarafından bildirilen 2004 yılına ait tüm dünyada ölüme neden olan ilk 10 hastalık

2.1.3. Risk Faktörleri

KOAH çevresel faktörlerle, bu faktörlere farklı ölçülerde duyarlılığa neden olan genetik özelliklerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Sigara ile KOAH gelişimi arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmekle birlikte, benzer sigara kullanımı öyküsü olan iki kişiden sadece birinde KOAH gelişmesi hastaların genetik özellikleri ve yaşam sürelerine bağlıdır. KOAH gelişiminde alfa 1 antitripsin (AAT) eksikliği dışında, kesin olarak belirlenmemiş birçok genetik faktörün rol oynadığı düşünülmekte ve bu konuda araştırmalar devam etmektedir. KOAH'ta risk faktörlerinin belirlenmesi, hastalık prevalansının azaltılmasında, hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasında önemlidir (15).

Genetik Faktörler: Aynı çevresel faktörlere maruziyeti olan ya da sigara kullanımı olan kişilerin sadece bir kısmında KOAH gelişmesi, KOAH'ın bazı ailelerde sık görülmesi, genetik faktörlerin bu hastalığın gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir. AAT eksikliği bugüne kadar KOAH gelişimine neden olduğu kesinleştirilmiş tek genetik faktördür. Glikopeptid yapıda tek polipeptid zincirli bir enzim olan AAT, karaciğerde sentezlenir ve serin proteazların (tripsin, kemotripsin, nötrofil elastaz) dolaşımdaki önemli

bir inhibitördür. AAT inflamatuvar hücrelerden salınan bu yıkıcı enzimleri bloke eder. AAT tarafından inaktive edilmezse, nötrofil elastaz, akciğer dokusunu yıkıma uğratar, özellikle elastindeki yıkım amfizem gelişimine neden olur. Kalıtsal AAT eksikliği, özellikle alt loblarda, panlobüler amfizem ile sonuçlanmaktadır. AAT eksikliği KOAH dışında siroz, cilt hastalıkları ve bronşiektazi gelişiminden de sorumludur. Genel popülasyonda ve KOAH'lılarda AAT eksikliği sık rastlanan bir durum değildir. Amerika'da KOAH'lı hastaların %1'inden azında AAT eksikliği saptanmıştır (16). Normalde, insanların %90'dan fazlasında PiMM (Pi: proteaz inhibitörü) fenotipi bulunmaktadır. PiZZ ve PiSS tiplerinde, AAT serum seviyeleri düşüktür. Bu kişilerde, normal PiMM fenotipine göre amfizem gelişme riski 15 kat fazladır. Özellikle erken yaşlarda (25-40) amfizem gelişmektedir. PiZZ oluşumunun nedeni bir gen mutasyonudur. Bu kişilerin 2/3 ünde normal FEV₁ değerleri vardır. Bu kişiler, sigara içmez ya da çevresel etkenlere karşı korunurlarsa amfizem gelişmeyebilir.

AAT'nin 80 den fazla fenotipi vardır. AAT eksikliğinin tanısı, AAT düzeyinin ölçülmesi ve ardından fenotip tayinin yapılmasına dayanır (17,18).

KOAH oluşumu üzerinde etkisi olduğu düşünülen birçok genetik faktör henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Oksidatif etkiye, proteinazlara ve peptid hasarına neden olabilecek diğer durumlara karşı koruyucu genetik mekanizmalardaki değişiklikler KOAH gelişiminde rol almaktadır. AAT dışında tümör nekroz faktör- alfa (TNF- α), vitamin D bağlayan protein, matriks metalloproteinazlar (MMP), antioksidan enzimler, transforming growth faktör- β 1 (TGF- β 1), interökin salınımını düzenleyici genler, mukosilyer klirensi düzenleyici genler ve histon deasetilaz aktivitesini baskılayan gen bozukluklarının da KOAH gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Ancak, bu genetik bozukluklar diğer risk faktörlerinin varlığında hastalığa yatkınlık sağlamaktadır (19). AAT eksikliği dışında KOAH gelişiminden sorumlu olabileceği ileri sürülen farklı genetik faktörler Tablo 2.2 'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. KOAH'ta genotipik farklılıklar sonucunda patogeneizde yer aldığı düşünülen belirteçler

Protez ve Antiproteaz Düzenleyici Genler
<ul style="list-style-type: none">a. α-1 antitripsinb. Serpine 2c. α1- antikimotripsind. α2- makroglobuline. Sekretuar lökosit proteinaz inhibitörü (SLPI)f. Matris metalloproteinaz (MMP)g. Disintegrin ve metalloproteinaz, ADAM33h. Proteazlarca aktive edilen reseptör-2
Antioksidan Genler
<ul style="list-style-type: none">a. Mikrozomal epoksid hidrolazb. Glutasyon-S-transferazc. Sitokrom p450 1A1d. Ekstraselüler süperoksid dismutaze. Hem oksijenaz-1
Mukosilier Klirens Düzenleyici Genler
<ul style="list-style-type: none">a. Kistik fibrozis transmembran düzenleyicisib. Müsin
İnflamatuvar Mediyatörler
<ul style="list-style-type: none">a. Vit-D bağlayıcı proteinb. TNF-αc. IL-11d. IL-1 ailesie. IL-13f. TGF-βg. Ig eksikliğih. Kan grubu antijenlerii. İnsan lökosit antijen (HLA) bölgesi

Yaş ve Cinsiyet: Yaşam süresinin uzaması kişinin daha fazla risk faktörüne maruz kalmasına neden olduğundan KOAH gelişiminde yaş bir risk faktörü olarak kabul görmektedir. Ancak, risk faktörlerinden bağımsız olarak sağlıklı bir yaşlanmanın KOAH'a neden olup olmadığı henüz kesinleştirilememiştir.

Günümüzde KOAH prevalansı ve mortalitesi gelişmiş ülkelerde kadın ve erkeklerde eşitlenmiştir. Gelişmiş ülkelerde kadınların sigara içme oranlarında artış, gelişmekte olan ülkelerde ise kadınların erkeklere oranla daha fazla biomas maruziyeti olması nedeniyle hastalıktan kadın ve erkek cinsiyetin benzer oranda etkilendiği düşünülmektedir.

Akciğerin Büyüme ve Gelişmesi: Akciğerlerin gelişimi, gebelik ve doğum sırasındaki süreçlerle, genetik faktörlerle ve çocukluk çağında maruz kalınan çevresel faktörlerle ilişkilidir. Gebelikte annenin sigara içmesi, pasif sigara maruziyeti; bebeğin düşük doğum ağırlığı, hava yolu aşırı duyarlılığının olması, geçirdiği solunumsal infeksiyonlar akciğer gelişimini olumsuz yönde etkilemektedir. Doğum ağırlığı ile erişkin yaştaki FEV₁ değerleri arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (20). Beklenen maksimum akciğer fonksiyonlarına ulaşamayan bireylerde ise KOAH gelişme riskinde artış saptanmıştır (21). Gestasyon ve çocukluk çağında akciğer gelişimini olumsuz yönde etkileyen tüm faktörler KOAH gelişme riskini arttırmaktadır (3).

Partiküllere Maruziyet:

Tütün Dumanı: KOAH gelişiminde en önemli çevresel risk faktörü aktif sigara içimi ya da tütün dumanı maruziyetidir. KOAH tanısı konulan hastaların yaklaşık %80'inden sigara sorumludur (22). Sigara içen ve sigaranın etkilerine duyarlı olan bireylerde FEV₁ değerindeki yıllık düşüş içmeyenlere göre daha hızlı ve KOAH gelişimi riski ile mortalitesi daha fazladır. KOAH gelişiminde kişinin kullandığı sigara miktarı önemlidir, genellikle 20 paket-yıl'dan fazla sigara öyküsü saptanır (23). Aynı zamanda sigara dumanına ergenlik döneminden itibaren maruz kalınması da akciğer gelişimini olumsuz etkileyerek KOAH bulgularının daha erken yaşta ortaya çıkma riskini arttırmaktadır (24). Sigara dışındaki tütün tipleri (pipo, puro, nargile) ve esrar/marihuana da KOAH için risk faktörüdür, ancak sigara kullanımına kıyasla bu risk daha düşüktür.

Mesleki ve Çevresel Partiküller: Çalışma ortamlarında akciğere zarar verebilecek partiküllerin inhalasyonu ve bu maruziyetin uzun sürmesi sonucunda KOAH gelişebilmektedir. Sigara içmeyen KOAH'lı bireylerde mesleki maruziyet önemli ancak yeterince dikkate alınmayan bir etyolojik faktördür.

İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği: Organik atıkların yakılması sonucu ortaya çıkan partikül ve gazların solunması *biomas* maruziyeti olarak tanımlanır. Organik atıkların ısınma ya da yemek pişirme amacıyla kapalı, havalandırması olmayan ortamlarda

yakılması yüksek düzeyde iç ortam kirliliğine neden olmaktadır. Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Odun, odun kömürü, tezek veya kurutulmuş bitki atığı gibi organik malzemelerin yanma ürünleri olarak amonyum, siyanid, aldehid, akrolein, nitrojen oksid gibi gazlar ve partiküller ortama salınır. *Biomass* maruziyeti gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde, sigara içmeyen kadınlarda KOAH gelişiminde sorumlu bulunmuştur (25). Dış ortam hava kirliliğinin ise tek başına KOAH'a neden olduğuna dair yeterli veri yoktur ancak araba egzozlarından salınan gazların solunum fonksiyonlarında bozulma ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Hava kirliliği özellikle çocuklarda akciğer gelişimini olumsuz etkilemektedir (26).

Solunum Yolu İnfeksiyonları: Akciğer gelişimini kötü yönde etkileyen en önemli faktörlerden biri de çocukluk döneminde geçirilen ve sık tekrarlayan ağır solunum yolu infeksiyonlarıdır ancak bu infeksiyonların KOAH gelişimine olan etkisi henüz netleştirilememiştir (27). Solunum yollarındaki bakteriyel ajanların neden olduğu inflamatuvar sürecin KOAH için uygun bir zemin yarattığı düşünülmektedir, zaten infeksiyonların KOAH atakta rol oynadığı bilinmektedir.

Sosyoekonomik Durum: Sosyoekonomik durumun KOAH gelişimi üzerine olan etkisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, düşük sosyoekonomik durumda sık görülen sigara kullanımı, kalabalık ev ortamı, iç ortam hava kirliliği, intrauterin dönemden itibaren olan beslenme yetersizliği, sık infeksiyon geçirme gibi faktörlerin KOAH için risk oluşturduğu bilinmektedir. Tüm bu faktörlerin, çalışmalarda ortadan kaldırılması çok güçtür, diğer risk faktörleri düzeltildikten sonra değerlendirildiğinde düşük sosyoekonomik durum KOAH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (28).

Hava Yolu Aşırı Duyarlılığı: Hava yolu aşırı duyarlılığı sigaradan sonra KOAH risk faktörleri arasında ikinci sırada yer alır. Genel nüfusta sigara için atfedilen risk %39 iken hava yolu aşırı duyarlılığını için %15 olarak bildirilmiştir (29). Atopi ve yüksek immünglobulin (Ig)E varlığının KOAH gelişiminin ana nedeni olduğunu ileri sürenler olmakla birlikte yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Beslenme: KOAH gelişiminde beslenmenin rolünün araştırıldığı kısıtlı sayıda çalışma vardır. C vitaminin yetersiz alınması ile FEV₁ düşüklüğünün ilişkili olduğu gösterilmiştir, sistemik inflamasyon ile seyreden KOAH patogenezinde antioksidan C vitamininin oksidan/antioksidan dengesi açısından önemli olduğu bilinmektedir. Çalışmalarda aynı zamanda magnezyumun oral alımının artırılmasının solunum fonksiyonları üzerinde olumlu etkisi olduğu da gösterilmiştir (29).

2.1.4. Patogenez ve Patofizyoloji

2.1.4.1. Patogenez

KOAH'ın akciğer ve akciğer dışı etkilerinde sistemik inflamasyon yükünün önemli rol oynadığı bilinmektedir. Sigara KOAH gelişiminde bilinen en önemli risk faktörüdür, sigara kullanmayı bırakan KOAH hastalarında sistemik inflamasyonun devam etmesi, inflamasyonda otoantijenler ve mikroorganizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir (30). Sigara kullanmayan bireylerde ise KOAH gelişiminin mekanizmaları henüz bilinmemektedir.

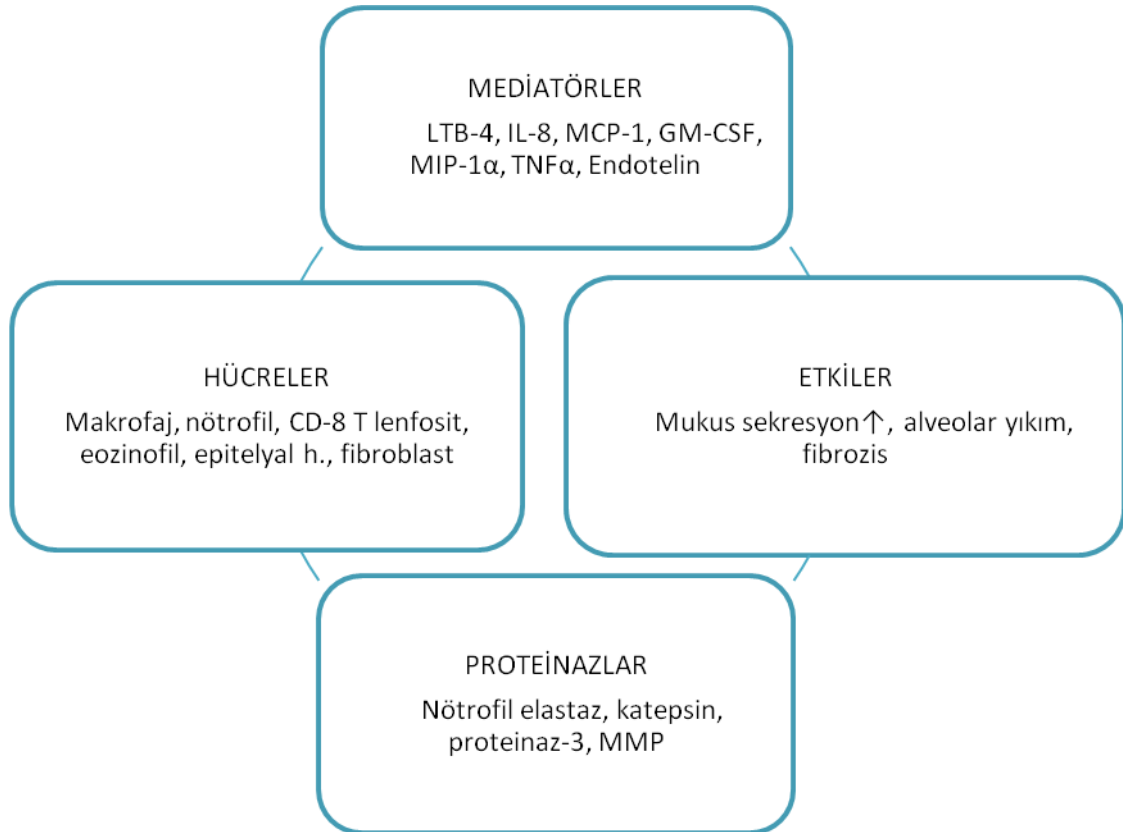
KOAH Patogenezinde Rol Alan Hücreler: İnflamasyonda rol oynayan başlıca hücreler nötrofiller, makrofajlar, T lenfositler, B lenfositler, eozinofiller ve epitel hücreleridir. KOAH patogenezinde rol alan bu hücrelerin rolleri Tablo 2.3'te özetlenmiştir.

Tablo 2.3. KOAH patogenezinde görev alan başlıca hücrelerin özellikleri ve inflamasyondaki rolleri (31)

Nötrofiller	<ul style="list-style-type: none">• Hava yollarında (BAL'da, balgamda daha belirgin) ve akciğer parenkiminde sayıları artmıştır• Aktive nötrofillerden salınan elastaz, oksijen radikalleri doku hasarına neden olur• Nötrofiller mukus hipersekresyonunu uyandır• Sigara dumanı, kaspaz-3'ün süpresyonu ile nötrofillerin fagositik aktivitesini engeller• Nötrofil sayısı hava yolu obstrüksiyonunun derecesi ile ilişkilidir
Makrofajlar	<ul style="list-style-type: none">• Hava yollarında (BAL'da, balgamda), akciğer parenkiminde sayıları artmıştır• Sigara dumanı makrofajları aktive eder• TNF-α, LTB₄ ve IL-8 başta olmak üzere bazı kemokinler salınır• Matris Metalloproteinazların (MMP-1 VE-9) da salınımına neden olurlar• Makrofaj sayısı KOAH ciddiyeti ile artış gösterir
T lenfositler	<ul style="list-style-type: none">• Akciğer parenkiminde ve hava yollarında sayıları artmıştır• Büyük ölçüde CD₈ T lenfosit artışı görülür• T hücre sayısı ile alveolar yıkım ve hava yolu kısıtlılığı ciddiyeti ilişkilidir• CD₈ T lenfositler perforinler ve TNF-α'yı oluşturarak patofizyolojiye katkıda bulunur• CD₄ T lenfositler CXCL10 kemokinini eksprese eder böylece MMP salınımını kontrol edilir
B lenfositler	<ul style="list-style-type: none">• Bronş duvarındaki lenfoid foliküllerde sayıları artmıştır• Enfeksiyona karşı oluşan adaptif bir immün yanıt olabileceği gibi KOAH patogenezinde henüz netleştirilememiş bir otoimmün süreçle ilişkili olabilir
Eozinofiller	<ul style="list-style-type: none">• Hava yollarında (BAL'da, balgamda) sayıları özellikle akut atakta artmış bulunabilir• Balgamda eozinofil artışı olmasa da eozinofilik katyonik protein ve eozinofilik peroksidaz saptanır, bu durum eozinofillerin degranülasyonuna bağlanmaktadır• Eozinofillerin KOAH patogenezindeki rolü netleştirilememiştir, hava yollarında eozinofili saptanan KOAH'ın kortikosteroidlere iyi yanıt veren bir fenotip olabileceği düşünülmektedir.
Epitel hücreleri	<ul style="list-style-type: none">• Sigara dumanı ile IL-1, IL-8, TNFα ve G-CSF üretmek üzere aktive edilir• Hava yolu epitel hücreleri TGFβ'nın önemli bir kaynağıdır

KOAH Patogenezinde Rol Alan Sitokin ve Kemokinler: KOAH'ta inflamasyon sürecinde çeşitli sitokin ve kemokinler rol almaktadır. Balgamda nötrofil ve IL-8 düzeyleri ile dolaşımdaki TNF- α ve CRP düzeyleri hastalık şiddeti ile kuvvetli korelasyon göstermektedir. IL-6, IL-8, TNF- α , ve CRP'nin kanda artmış olması akciğerdeki inflamasyonun yanı sıra sistemik bir inflamasyonun da varlığına işaret etmektedir (32). Sitokin ve kemokinler KOAH'ta nötrofil, makrofaj, T hücreleri ve B hücrelerinin toplanmasında, goblet hücrelerinin metaplazisi ve epitelyum hücrelerinin hiperplazisi ile hava yolu duvarı yeniden yapılandırılmasında (*remodelling*) ve amfizem oluşumunda görev almaktadır (Şekil 2.2).

Sistemik inflamatuvar süreçte kanda düzeyi yükselen sitokinlerin kaynağı akciğerdeki üretimin fazla miktarda olmasına bağlı olarak 'sistemik dolaşıma taşma' olabileceği gibi, kanda dolaşan monositlerin, çizgili kas ve KOAH'la eş zamanlı olarak bulunabilen aterosklerotik lezyonların da bu sitokinlerin kaynağı olabileceği bilinmektedir (33).



Şekil 2.2 KOAH patogenezinde yer alan hücreler ve mediatörler (32)

KOAH Patogenezinde İnterlökin 8 (IL-8): Makrofaj, nötrofil ve hava yolu epitelinde salınan IL-8 güçlü bir nötrofil kemoatraktan sitokindir. Aynı zamanda nötrofillerin aktivasyonunda da görev almaktadır. Sigara içenlerde ve KOAH'lı hastaların balgam ve BAL örneklerinde, IL-8 seviyesi yükselmiş ve akciğerlerdeki nötrofil sayısı artmıştır. Özellikle ataklar sırasında IL-8 düzeylerindeki artışın daha belirgin olduğu gösterilmiştir (33).

KOAH Patogenezinde İnterlökin 1β (IL-1β): Fibroblastlar, T lenfositler ve epitel hücrelerinden de salınabilmekle birlikte temel olarak makroajlardan salınan bir sitokindir. Kemik iliğinden nötrofillerin salınımını artırarak lökositoya katkıda bulunur. Endotel hücreleri üzerindeki ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonlarını artırarak nötrofil ve eozinofillerin damar endoteli ve solunum epiteline adezyonunu sağlar. Çeşitli hücrelerden IL-6, IL-8, GM-CSF ve TNF-α gibi sitokin ve büyüme faktörlerinin salınmasını uyarır (34). IL-1β, kaşeksi ile ilişkilendirilmiştir ancak KOAH ile IL-1β gen polimorfizmi bulunmasına rağmen hastalarda kan düzeylerinde artış saptanmamıştır (35).

KOAH Patogenezinde Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α): Farklı hücrelerden sentez edilen bir proinflamatuvar sitokindir. Farklı genlerin eksprese edilmesini sTNF-R55 ve sTNF-R75 reseptörleri üzerinden düzenler. NF-κB gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu sağlar. TNF- α, inflamasyonu lökositlerin ve endotel hücrelerinin üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak yönetir. Bunun sonucunda IL-1 ve IL-6 artar. KOAH'lılarda kanda TNF- α ve çözünür reseptörlerinin düzeyi artmıştır. TNF- α'nın KOAH'ta hastalık evresi, hipoksemi, kas güçsüzlüğü ve kaşeksi gibi sistemik etkilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (36,37).

KOAH Patogenezinde İnterlökin 6 (IL-6): IL-6, küçük boyutlu (21 KDa) glikoprotein yapıda bir sitokindir. Makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller, B lenfositler, bazı CD4 T lenfositler, endotel hücreleri, fibroblastlar, epitel hücreleri, astrositler ve bazı malign hücrelerden salınabilir. Bu hücelere gelen birçok uyarı IL-6 salınımını tetikleyebilir ancak, bu hücrelerden IL-6 salınımına neden olan en yaygın uyarı hücre hasarıdır. Ultraviyole ışınlar, radyasyon, serbest oksijen radikalleri, bakteriyel ve viral ürünler, diğer proinflamatuvar sitokinler ise hücre hasarının en sık nedenleridir.

Serumda IL-6 düzeyindeki artışa birçok inflamatuvar hastalıkta rastlanabilir (38). Sonuç olarak IL-6, TNF-α ve IL-1β ile birlikte inflamasyonun genel belirteçleri olarak kabul edilebilir. Ancak, IL-6 sadece basit bir inflamatuvar belirteç değildir ve romatoid artrit gibi bazı hastalıkların patogenezinde de aktif rol oynar (39). KOAH'ta ise IL-6'nın

patogenezde potansiyel bir rolü olduğunu öne süren çalışmalar yapılmış ve KOAH'lı hastalarda indükte balgamda IL-6 düzeyinin FEV₁ ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (40-42). Ayrıca KOAH'taki inflamatuvar belirteçlerin incelendiği başka bir çalışmada da artmış TNF- α ve IL-8 düzeylerinin 3 yıldan uzun süredir KOAH'ı olan hastalarda mortalite için bir ön belirteç olmazken, IL-6 düzeylerindeki artışın mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (43). Benzer şekilde, IL-6 düzeyindeki artışın KOAH'ta kötü klinik seyir ile ilişkili olduğu da gösterilmiş ancak aynı hastalarda artmış TNF- α ve IL-8 düzeylerinin klinik seyir ile ilişkisi saptanmamıştır (44). IL-6'nın diğer inflamatuvar sitokinlerden farklılık gösteren bu özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, sadece akciğerdeki inflamasyon için bir parametre olmadığı aynı zamanda potansiyel epitel hasarı için bir belirteç olduğu söylenebilir. IL-6, KOAH'ta akciğer fonksiyonlarını düzenleyerek patogenezde rol oynuyor olabilir, düzeyindeki artışın akciğerdeki inflamasyona mı yoksa inflamasyon olmaksızın akciğerdeki epitel hasarına mı bağlı olduğu ise henüz net değildir.

IL-6, akciğer inflamasyonunda kemik iliğinden monosit ve nötrofil salınımına neden olan bir sitokindir. TNF- α ve IL-1 β ile birlikte akut faz cevabının oluşmasından sorumludur. Bu cevap tromboembolik olaylar ile ilişkili olan CRP, fibrinojen ve diğer koagülasyon faktörlerinin ortaya çıkmasına neden olur, dolaşımda lökosit, trombosit, proinflamatuvar ve protrombotik proteinler artar (45).

Oksidatif Stres ve Proteaz - Antiproteaz Dengesi: Hücre ve dokuların yapısal bütünlüğünün ve işlevlerinin korunması oksidatif sistemin etkinliğinin antioksidatif sistem ile kontrol altında tutulmasına bağlıdır. KOAH'lı hastalarda sistemik dolaşımda, ekspiryum havasında ve balgamda oksidatif stres belirteçlerinin arttığı gösterilmiştir (46-48). Süper oksit (O₂⁻), hidrojen peroksit (H₂O₂), hidroksil (OH⁻) ve peroksinitrit (ONOO⁻) oksidan ürünlerden bazılarıdır. KOAH'ta en önemli oksidatif stres nedeni sigaradır. Sigara dumanı çok sayıda oksidan ürün içerir. Nötrofiller ve makrofajlar da önemli oksidan kaynaklarıdır.

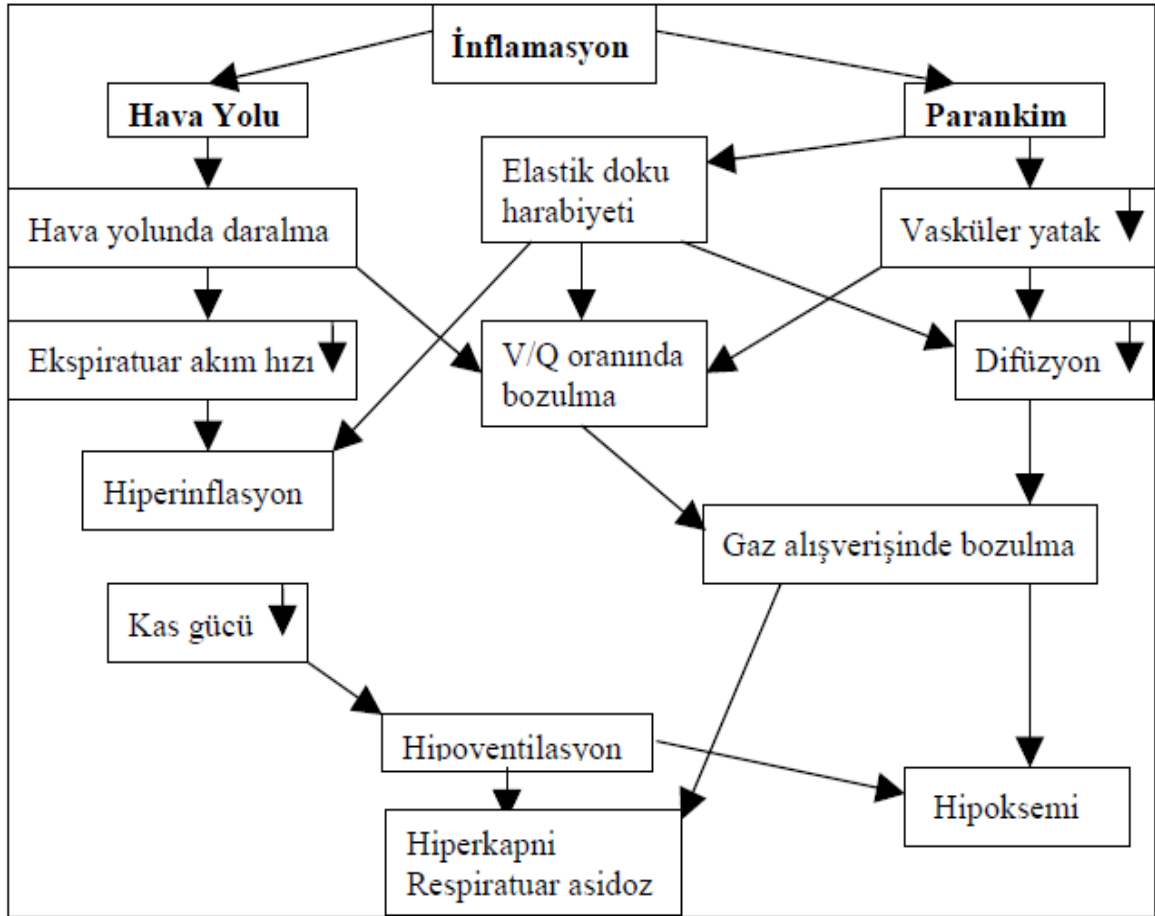
Oksidatif stresin neden olduğu yapısal ve işlevsel değişikliklere karşı, glutatyon, süperoksit dismutaz, katalaz, ürik asit, bilirubin, flavonoidler, A ve C vitaminleri antioksidan aktiviteyi oluşturmaktadır. KOAH'ta glutatyon düzeyi artmış bulmakla birlikte oksidatif stresteki artışın karşısında yeterli olamamaktadır (49).

KOAH'ta sigara ve zararlı partiküllerin oluşturduğu oksidanların antiproteaz etkinliğinde azalmaya neden olduğu bilinmektedir aynı zamanda inflamasyon da proteazların artışına neden olarak akciğer parenkiminde yıkım sürecine katkıda bulunur.

Bu süreç, amfizem, elastisite kaybı ve pulmoner kapiller yatakta kayba katkıda bulunmaktadır.

2.1.4.2. Patofizyoloji

KOAH'ta büyük ve küçük hava yollarında akım kısıtlanması, parenkimal değişiklikler, gaz değişim anormallikleri, mukus salgınamında artış, vasküler değişiklikler ve buna bağlı gelişen pulmoner hipertansiyon temel patofizyolojiyi oluşturur (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. KOAH'ta fizyopatolojik değişimler (50)

Hava yollarındaki değişiklikler: Santral hava yollarında submukozal mukus bezlerinde hipertrofi, düz kas hiperplazisi nedeniyle bronşiyal duvarda kalınlaşma, inflamasyona bağlı kartilaj ve epitel hücrelerinde atrofi, goblet hücre sayısında artış, silyalı hücre sayısında ve boyutlarında azalma ve skuamöz metaplazi ön plandadır. Periferik hava yollarında ise mukus plakları, goblet hücre metaplazisi, fibrozis, bronşiollerde daralma ve bronşioalveoler bağlantılarda hasar oluşur.

Gaz değişim anormallikleri: Parenkimde alveol duvar hasarı sonucu amfizem gelişir. Vasküler yapılarda intimal kalınlaşma, düz kas hücrelerinde artış ve ileri dönemlerde pulmoner kapiller yatakta hasar gelişir. Tüm bu olaylar sonucunda alveolar gaz değişimi bozulur ve hipoksemi ortaya çıkar, bazı hastalarda ise beraberinde hiperkapni de görülür. Neden bazı hastalarda sadece hipoksemi bazılarında ise hipoksemi ile birlikte hiperkapni görüldüğü henüz netleştirilememiştir. Obezite, hipoventilasyon, uyku bozuklukları gibi çeşitli faktörlerin bunda etkisi olabileceğı düşünölmektedir.

Mukus sekresyonunda artış: Goblet hücre sayısında ve fonksiyonlarındaki artış mukus salınımına neden olarak hava yolu darlığına kısmen katkıda bulunur. Sekresyonda artış mukosilyer aktivitenin de bozulmasına neden olur. Tüm bu değişiklikler hastada öksürük ve balgam şikayetleri olarak ortaya çıkar. Goblet hücre metaplazisi sigara içimi ile ilişkilidir ve sigaranın bırakılması ile düzelebilir (51).

Pulmoner Hipertansiyon: KOAH'ın geç dönmlerinde vasküler yapıları da etkileyen yıkım vasküler yatakta kayıp ile sonuçlanır. Küçük pulmoner arterlerde hipoksik vazokonstrüksiyon ve düzk kas kitlesinde artış sonucu pulmoner hipertansiyon (PHT) gelişir. Özellikle arter kan gazı analizinde PaO₂ düzeyi <60mmHg olan hastalarda PHT daha sıktır ve bu hastalarda PHT varlığı kötü prognoz göstergesidir (52).Hipoksinin yanı sıra inflamasyonun vasküler endoteldeki etkisi de PHT gelişiminde rol oynamaktadır. PHT, sonuç olarak sağ kalp yüklenmesine yol açar (*kor pulmonale*).

Diyastolik Disfonksiyon: Sağ ventrikölün diyastolde dolum basıncının yeterince artmaması sonucu yetersiz dolması diyastolik disfonksiyon olarak tanımlanmıştır. KOAH'lı hastalarda parenkimal ve vasküler destrüksiyonun sonucu olarak PHT gelişmeden önce, artan ard yüke bağlı olarak sağ ventriköl işlevleri bozulabilir. PHT'un ilerleyen dönemlerinde ise diyastolik disfonksiyon kaçınılmaz bir sonudur.

Sistemik Etkiler: KOAH'ta sistemik inflamasyonun çizgili kaslara, sistemik damarlara ve periferik kana yansıması sonucu egzersiz kapasitesinde azalma, kaşeksi, anemi, depresyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi komplikasyonlar görölmektedir. Bu sistemik etkilerin ortaya çıkması ise KOAH'ta kötü prognoz göstergesidir.

2.1.5. Klinik Özellikler ve Tanı

2.1.5.1. Öykü

Öksürük, balgam, nefes darlığı şikayetleri ile hastaneye başvuran, uzun yıllar sigara içmiş 40-50 yaşın üzerinde hastalarda KOAH'tan şüphelenilmelidir. Sigara kullanmayan hastalarda ise mesleki ve çevresel zararlı maddelerle karşılaşma öyküsü ve sigara pasif maruziyeti detaylı bir şekilde sorulmalıdır. Başlangıçta herhangi bir semptom olmayacağı gibi uzun yıllar öksürük ve balgam çıkarma yakınmaları daha sonra da nefes darlığı ve hırıltılı solunum yakınmaları gelişebilir.

KOAH'ta öksürük en sık ve ilk görülen semptomdur. Bu semptomlar genellikle hastalar tarafından sigara kullanımına bağlanır ve başlangıçta önemsenmez. KOAH'lı hastalar sıklıkla nefes darlığı şikayetleri başlamadan yıllar önce öksürük ve balgam şikayetlerinin başladığından söz ederler. Balgam şikayeti ilk zamanlar sabah saatlerinde olurken daha sonra gün boyu görülür. Genellikle koyu ve mukoid özelliktedir ve az miktardadır. Balgamın sarı yeşil renkli olması her zaman infeksiyon varlığını göstermez, balgam içindeki proteazlar bu renge neden olabilir. Balgamda kan görülmesi yoğun öksürüğe ya da bronşiektazi varlığına eşlik edebilen bir durumdur. Ayırıcı tanıda malignite ve pulmoner tromboemboli gibi diğer hastalıkların da akılda tutulması önemlidir. Hırıltılı solunum hava yolu obstrüksiyonu ile giden birçok hastalıkta olduğu gibi KOAH'ta da karşılaşılabilecek bir bulgudur. Akciğer fonksiyonlarındaki belirgin kayıp ise kliniğe nefes darlığı olarak yansır. Başlangıçta egzersiz sırasında (merdiven çıkarken, yokuşta yürürken) oluşur ve uygun davranış değişiklikleri ile bundan kaçınılabılır. Fakat hastalık ilerledikçe çok az egzersiz ve istirahat durumunda bile nefes darlığı oluşur (17).

2.1.5.2. Fizik Muayene

KOAH tanısında ve takibinde fizik muayene bulguları önem taşımaktadır. Ancak erken dönemde fizik muayene genellikle normal olup ekspiryumda uzama ve zorlu ekspiryumda hırıltı duyulabilir. Akciğer fonksiyonlarındaki kayıp arttıkça bulgular ortaya çıkmaya başlar. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde pek çok patognomonik bulgu ortaya çıkabileceği gibi muayene, KOAH tanısı koymada fazla yarar sağlamaz.

İnspeksiyonda, hastalığın ileri dönemlerinde fiçı göğüs, büyük dudak solunumu, göğüs/abdomen duvarında paradoksal hareket ve yardımcı solunum kas kullanımı, siyanoz,

görülebilmektedir. Hasta akıcı konuşmakta zorlanmaktadır ve konuşması sırasında nefes almak için sık sık duraklayabilir.

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

Perküyonda, amfizeme bağlı hipersonorite saptanabilir. Yine hiperinflasyon veya büle bağlı diyafragma hareketlerinde azalma tesbit edilebilir ve timpanik ses alınabilir.

KOAH'ta oskültasyon tanı ve takip açısından en yararlı bulguları sağlayan muayene yöntemidir. Ekspiryum genellikle uzamış ve solunum sesleri azalmıştır. Zorlu ekspiryum süresinin >4sn olması hava yolu obstrüksiyonunu düşündürür. Ronküs ve raller akciğer hasarının düzeyine göre değişen oranlarda duyulabilir. Ronküs hava yollarında darlık olduğuna işarettir ancak darlığa rağmen ronküs duyulmayabilir.

2.1.5.3. Tanı

Öykü ve fizik muayene KOAH tanısında fikir vermesi açısından önemlidir ancak hastalığın kesin tanısı için spirometrik olarak hava yolu obstrüksiyonunun gösterilmesi gerekir.

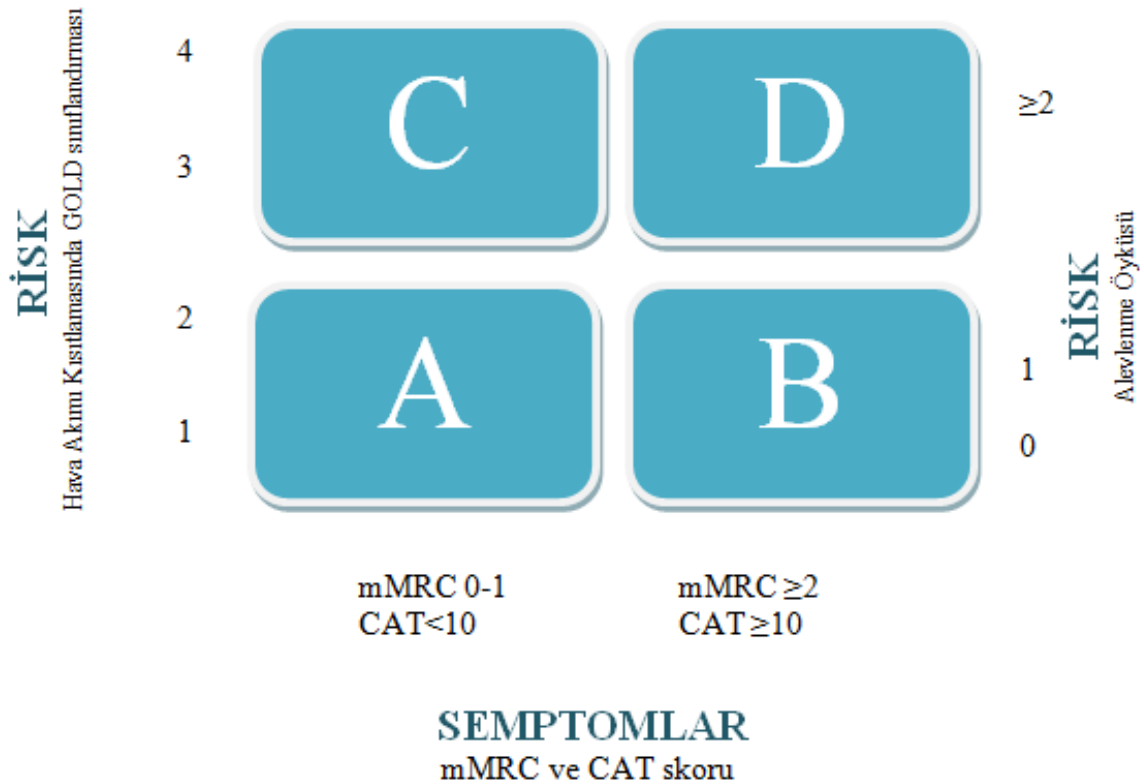
Solunum Fonksiyon Testleri: Solunum fonksiyon testleri hastalığın tanısı, şiddeti ve prognozunun belirlenmesi gibi amaçlarla kullanılır.

Spirometri ve Akım-Volum Eğrisi: KOAH'ta en belirgin spirometrik bulgu bronkodilatörlere zayıf yanıt gösteren hava akım kısıtlanmasıdır. Hava akımındaki kısıtlanma sekresyondaki artış, destrüksiyona bağlı hücre artıkları, bronş düz kasında hipertrofi ve hava yollarını çevreyen parenkim dokusunda elastik geri dönüşün (*recoil*) azalmasına bağlıdır. Birinci saniye ekspirasyon volümü (FEV₁) ölçümünün kolay olması ve iyi tanımlanmış olması nedeniyle hava yolları obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde tercih edilen bir parametredir (53). FEV₁'deki azalma hava yolları obstrüksiyonunun temel göstergesidir ancak sadece periferik hava yollarının etkilendiği evrelerde FEV₁ normal olabilir. Bu evrede FEV₁/FVC oranı daha duyarlı bir göstergedir. Spirometri kısa etkili bronkodilatör (400µg salbutamol ya da 160µg ipratropium) inhalasyonu sonrasında yapılmalıdır. GOLD kriterlerine göre bronkodilatör sonrası FEV₁/FVC oranının %70'in altında olması uygun semptomlar ve risk faktörleri varlığında KOAH tanısı koydurur (3).

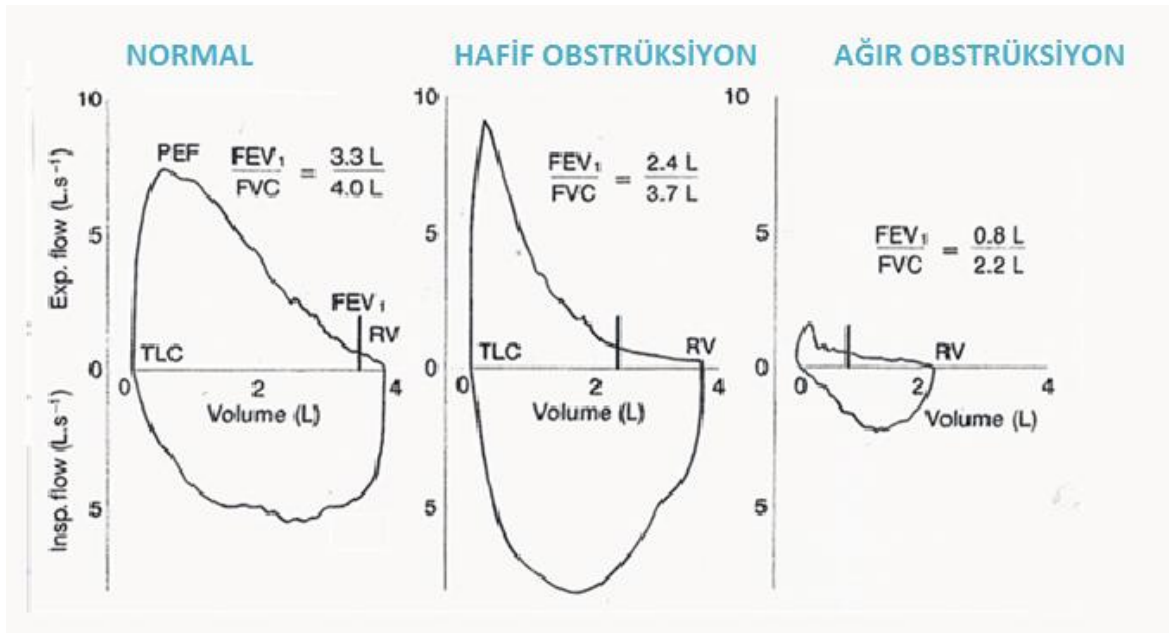
Tablo 2.1.'de spirometrik evreleme gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar FEV₁ ile semptomlar, efor kapasitesi, yaşam kalitesi ve ataklar arasında güçlü bir korelasyon olmadığını göstermiştir. Bu yüzden yeni GOLD klavuzunda spirometrik ölçümler ile klinik durumun birlikte değerlendirildiği bir sınıflama önerilmiştir (3). Bu sınıflamada semptom yoğunluğu, modifiye MRC skalası (*Medical research council dyspnea scale*) veya CAT (*COPD assesment test*) skorlamasıyla değerlendirilip spirometrik değerler ile bir araya getirilmiştir (Tablo 2.4). Spirometri girişimsel olmayan ve tekrarlanabilir bir tetkik olması nedeniyle hastalığın takibinde de kullanılır.

Vestbo ve arkadaşlarının ECLIPSE çalışması verilerine dayanarak 2163 KOAH'lı hasta üzerinde yaptığı 3 yıllık izlemde hastalık progresyonunun değişken olduğu gösterilmiştir. Yıllık FEV₁ azalma düzeyinin GOLD 2'de 47-79ml/yıl, GOLD 3'te 56-59ml/yıl, GOLD 4'te 35ml/yıl'dan az olduğu gösterilmiştir, GOLD 1 evresi için ise yeterli veri yoktur (54). Bu sonuçlar yıllık FEV₁ kaybının erken evrelerde daha fazla olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 2.4. Semptomlar, spirometrik sınıflandırma ve atak riskini kapsayan değerlendirme (3).



Derin inspirasyon sonrasında maksimal zorlu ekspirasyon ve ardından maksimal zorlu inspirasyon yapılarak elde edilen akım- volum eğrisi de KOAH tanı ve takibinde önemli veriler sağlamaktadır. KOAH'ta akım-volum eğrisinde ekspiratuar kolun distal bölümü uzamıştır. Bunun nedeni ekspirasyon zorluğudur. Ekspiryumun hemen başında izlenen akımda hızla düşme ise elastik geri çekilmedeki azalmanın eğriye yansımasıdır. İnspirasyonda, transmural basınç etkisiyle hava yolları açık olduğundan inspiratuar kol normaldir. Şekil 2.4'de KOAH'lı bireylerde görülebilecek akım-volüm eğrisi örnekleri ve normal bir bireyde görülecek akım-volum eğrisi örneği yer almaktadır. Ekspiratuar kolda ölçülen FEF_{25-75} , FEF_{50} , FEF_{75} gibi akım hızları periferik hava yollarındaki obstrüksiyonu gösterir ancak değişkenlikleri fazladır ve volüme bağımlıdır. %60'ın altında olmaları obstrüksiyonu düşündürmelidir (53). Hava yollarında daralma hava akımına karşı dirençte artışa neden olur, hava iletimi ve hava akımı hızı azalır. Normal bireylerde hava yolu direncinin %80'i büyük hava yollarından kaynaklanır, periferik hava yollarının buna katkısı düşüktür. KOAH'ta periferik hava yollarındaki obstrüksiyon yaygın olduğunda hava yolu direnci ortaya çıkar.



Şekil 2.4 Akım-volum eğrisi örnekleri

Akciğer Volümleri: KOAH'ta akciğer volümlerindeki değişiklikler de tanı ve takip açısından önem taşımaktadır. Total akciğer kapasitesi (TLC), derin inspiriyumun bitiminde akciğerlerde bulunan hava volümüdür. Amfizemde akciğer parenkiminin elastik geri çekilme gücünün azalmasına bağlı olarak TLC artar. Rezidüel volüm (RV) ise maksimal

derin ekspirasyona rağmen akciğerlerde kalan hava volümüdür. KOAH'ta hava akım hızlarındaki azalmaya bağlı olarak RV artar. Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) normal ekspirasyonun bittiği seviyede akciğerlerde bulunan hava volümü olup RV'nin artışına bağlı olarak artar. Hiperinflasyon FRC'nin %120'nin üzerinde artışı olarak tanımlanmıştır. Hastalığın erken evresinde RV ve FRC artar, ilerlemiş olgularda ise TLC artışı da buna eklenir (55). TLC, helyum dilüsyon ve açık devre nitrojen washout gibi gaz dilüsyon yöntemleri ya da vücut pletismografisi ile ölçülebilir. Gaz dilüsyon yöntemleri ile yapılan ölçümlerde, özellikle orta ve ileri derece obstrüksiyonu olan bireylerde ise, sonuçlar gerçek değerlerinden düşük bulunabilir. Bunun nedeni amfizem hücreleri ya da erken kapanan havayolları sonucu distalde hapsolan volümdür. Pletismografi ile akciğerde bulunan total gaz volümü ölçülebilir.

Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), CO'nun alveolokapiller membrandan geçişinin ölçüldüğü bir testtir, membran boyunca oluşan her bir ünite basınç farkına denk düşen CO alım hızı ölçülür. Amfizemde alveolokapiller membranda parçalanma sonucunda difüzyon yapan alan azalır. Ayrıca vasküler alandaki harabiyet ve doku harabiyeti sonucunda oluşan büyük hava keseciklerinde oksijen molekülünün katedeceği mesafedeki artış sonucu ventilasyon/perfüzyon oranında bozulma gibi faktörler DLCO'nun azalmasına neden olur. Total DLCO ile birlikte DLCO'nun alveoler volüme (VA) oranının da azalması obstrüksiyon için tipik bulgudur.

Solunum Kas Gücünün Değerlendirilmesi: İleri evredeki KOAH'lı hastalarda solunum işinin artışına bağlı olarak solunum kas yorgunluğu ortaya çıkar. Diyaframın yüksek inspiratuar yüke karşı çalışması ve inspiratuar kas güçsüzlüğü gelişmesi KOAH'lı hastalarda kronik alveolar hipoventilasyon ve hiperkapniye neden olur (56,57). Maksimal inspiratuar basınç (MİP-Pimax) kapalı hava yoluna karşı inspirasyon yapılırken elde edilen en yüksek subatmosferik basınç olarak tanımlanır. Bu basınç diyafram, interkostal ve yardımcı solunum kaslarının fonksiyonlarını yansıtır. KOAH'lı hastalarda MİP belirgin şekilde düşer. Maksimal ekspiratuar basınç (MEP-Pemax) ise kapalı hava yoluna karşı yapılan zorlu ekspirasyon sırasında elde edilen en yüksek basınçtır ve ekspiratuar kasların fonksiyonları ile birlikte akciğer ve toraksın elastik özelliklerini yansıtır (58,59).

Egzersiz Testleri: İleri dönem KOAH'ta efor kısıtlamasından sorumlu olan en önemli etken ventilasyon kapasitesinin azalmasıdır. Bununla birlikte periferik kaslarda fonksiyon bozukluğu, kardiyak yetersizlik ve efor sırasında artan semptomların yarattığı kısıtlama gibi faktörlerde hastada efor kısıtlamasına neden olur. KOAH'ta egzersiz testleri hastanın efor kapasitesinin belirlenmesi egzersiz kısıtlanmasına neden olan patolojilerin tanısının konulması, pulmoner rehabilitasyon programı ile egzersiz eğitiminin planlanması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi gibi amaçlarla uygulanır.

Kardiyopulmoner Egzersiz Testleri: Kardiyopulmoner egzersiz testleri (KPET), bisiklet ergometresi ya da treadmill aracılığıyla uygulanır. Maksimum oksijen tüketimi (VO_2max) değeri ölçülerek egzersiz kapasitesi belirlenir (60).

KPET egzersiz sırasında kişinin tükettiği oksijen miktarını ve ürettiği karbondioksit miktarını inspire ve ekspire edilen havadaki gaz miktarını bir analizör aracılığı ile ölçerek, istirahatteki ölçümlerden farklı olarak egzersiz sırasındaki performansı, oksijen tüketimini, karbondioksit üretimini, tidal volüm, maksimum dakika ventilasyonu, inspiratuvar kapasite, end ekspiratuvar akciğer volümü, solunum sayısı, oksijen saturasyonu gibi solunumsal parametrelerdeki değişiklikleri de değerlendirebilmemize olanak sağlar (61).

KOAH'ta ilerleyen dönemlerde egzersiz intoleransı belirgin hale gelir zirve iş hızı ve zirve oksijen tüketimi (VO_2 peak) düşüktür. V/Q bozukluğuna ikincil olarak ölü boşluk ventilasyonu artar, PaO_2 ve pH düşer, hücre içi asidoz oluşur, solunum uyarılır, solunum ihtiyacı artar ve dispne ile beraber egzersiz kısıtlanması ortaya çıkar. Egzersiz sırasında solunum frekansı artar ve tidal volem (VT) normale göre azalır. Dakika ventilasyonu yüzeyel ve hızlı solunuma bağlı olarak azalır (62).

Altı Dakika Yürüme Testi: Altı dakika yürüme testi, altı dakika süreyle düz, sert bir zeminde hastanın yürüyebileceği en uzun mesafenin metre cinsinden ölçülmesi şeklinde tanımlanmıştır (63) Günlük fiziksel aktivite için gerekli fonksiyonel egzersiz düzeyini yansıtan bir testtir. Hastanın kendi hızında, altı dakika boyunca otuz metrelik bir koridorda yürüyerek kat ettiği mesafe hesaplanır. Bu ölçüme ek olarak yürüyüş sonunda oksimetre ile yapılan oksijen saturasyonu ölçümü ve Borg skalası birlikte değerlendirilerek dispne düzeyi de saptanabilir. Testte ortalama 54m (37-71m) değişkenlik anlamlı kabul edilmiştir. Hafif KOAH'ta yürüme eforu ile stres oluşmadığından orta ve ağır dereceli KOAH'ta altı dakika yürüme testi daha anlamlıdır. FEV_1 'i 1lt'nin altındaki olgularda yürüme mesafesi ve fonksiyonel parametreler arasındaki ilişki daha belirgin olarak ortaya çıkar. Özellikle

ileri evre hastalarda yürüme mesafesinin sağ kalım için bağımsız bir gösterge olduğu da saptanmıştır (64, 65).

Mekik Testi: Mekik testi, verilen komutlar doğrultusunda on metre arayla konulan iki koninin çevresinde giderek arttırılan bir hızla, daha fazla sürdürülemeyinceye kadar yürüme esasına dayanır. Tekrarlanabilirlik özelliği fazladır, pulmoner rehabilitasyon veya bronkodilatör etkilerinin değerlendirilmesinde duyarlıdır(66).

2.1.6. KOAH Akut Atak

KOAH alevlenmesi hastanın solunum yolu semptomlarında günlük gözlenen normal değişikliğin ötesinde ve ilaç değişikliğine sebep olabilecek kötüleşme ile karakterize akut bir olaydır (2). Önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hastanın yaşamını olumsuz etkilemesi, solunum fonksiyonlarında düşüğe neden olması, sosyoekonomik maliyetinin yüksek olması nedeniyle KOAH'ta atakların önlenmesi temel tedavi hedeflerindedir. KOAH'lı hastalarda yıllık FEV₁ kaybı 33ml iken her atak yıllık 2ml daha fazla olacak şekilde bu kaybı arttırır (67).

Geçtiğimiz 10 yılda literatürde yayımlanan çalışmaların çoğunda Anthonisen ve ark.nın tanımladığı kriterler kullanılmıştır (68) Anthonisen'in tanımlamasına göre aşağıdaki bulgulardan birisinin veya daha fazlasının bulunması gerekir:

- balgam pürülansında artış
- balgam hacminde artış
- dispnede kötüleşme

Atağın ağırlığı ise şu şekilde değerlendirilir:

- Tip I (ağır) üç semptomun hepsini,
- Tip II (orta) üç semptomun ikisini,
- Tip III (hafif) semptomlardan sadece birini ve aşağıdakilerden en az birini içerir:
 - ✓ Son 5 gün içinde üst solunum yolu infeksiyonu,
 - ✓ Başka bir nedeni olmayan ateş,
 - ✓ Hışıltıda artış,
 - ✓ Öksürükte artış,
 - ✓ Solunum hızında veya kalp hızında bazale göre %20 artış.

Başka bir tanımlamaya göre de: hafif atak, hastanın artan tedavi ihtiyacını kendi alışık olduğu ortamda karşıladığı; orta şiddette atak, tedavi ihtiyacını karşılamak için ayaktan tedavi ünitelerine başvurulduğu; şiddetli atak ise, hastaneye yatış gerektiren atak olarak tanımlanmıştır (69).

KOAH atağında radyolojik görüntü çoğunlukla değişmemekle birlikte, solunum fonksiyonlarında bozulma, solunum sayısında artış yorgunluk, bitkinlik, ateş, iştahsızlık gibi konstitüsyonel semptomlarla karşılaşılr (3).

2.1.6.1. KOAH Akut Atak Etyolojisi

KOAH atakları infeksiyon ve çevresel etkenler gibi çok çeşitli etyolojik faktöre bağlı oluşabilir. Atak sırasında, KOAH'lı hastaların %30-50'sinde bakteri kültürlerinin pozitif olduğu görülmüştür. *S. pneumonia*, *Moroxella catarrhlicis*, *Haemophilus influenza* en sık izole edilen patojenlerdir. Hava akımı sınırlaması şiddetli olan ($FEV_1 < \%35$) ve bronşiektazinin eşlik ettiği KOAH'lı olgularda ataklar sırasında alınan örneklerde ise *H. parainfluenza* ya da *P. aeruginosa* gibi daha patojen mikroorganizmalar saptanmıştır (2). Atakların üçte biri viral etkenler, bunlardan da en sık *İnfluenza* ve *Rhinovirus* kaynaklıdır. Viral etkenlerin sebep olduğu ataklarda daha fazla yoğun bakım ihtiyacının olduğu ve iyileşme sürecinin daha uzun olduğu da gösterilmiştir. Hava kirliliğinin atağı tetikleyici rolü 50 yıldan uzun süredir bilinmektedir. Ozon düzeyleriyle solunum fonksiyonlarında azalma, solunum sistemi hastalığında alevlenme, sonuçta hekime başvuru oranında ve erken ölümlerde artma gözlenmiştir. Aerodinamik çapı $10\mu m$ düzeylerinde olan partiküllerin artışı, mukosilier fonksiyonu bozuk olan bu hasta grubunda artmış partikül yüküne cevap olarak yoğun inflamasyon ve mukus sekresyonunda artış olarak kendini gösterir. KOAH atak geçiren her üç hastadan birinde ise altta yatan nedene ulaşılammaktadır (70).

2.1.6.2. KOAH Akut Atakta Patofizyoloji

Kronik inflamasyon zemininde gerçekleşen bu alevlenme, kemoatraktanlar ve adezyon molekülleri ile düzenlenen sitokinleri içeren çok sayıda mediatörleri, inflamatuvar hücre migrasyonu, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu ve degranülasyonunu kapsamaktadır. KOAH'taki inflamasyonun temel hücreleri nötrofiller ve submukozal lenfositlerdir, atak sırasında eozinofiller de saptanabilir. Sistemik inflamatuvar mediyatörlerin düzeyiyle solunum fonksiyonlarındaki kötüleşme arasında anlamlı ilişki

saptanmıştır (71). Fibrinojen IL-6 kontrolü altında karaciğerden sentezlenen bir akut faz reaktanı olup atak döneminde stabil döneme göre belirgin artış gösterir. Bu akut faz reaktanı koroner arter hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. Sık atak geçirenlerde plasma fibrinojeni ve balgam IL-6 düzeyinin daha az atak geçirenlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (72).

2.1.6.3. KOAH Atak Belirteçleri

KOAH atak tanısı, hastanın semptomlarının subjektif tarifi ve hekim değerlendirmesinin birlikteliğine dayandığından, bu tanıyı destekleyecek bazı objektif belirteçlerden de yararlanılmaktadır. Atak tanısında kullanılacak güvenilir bir belirteç sadece ayırıcı tanı yapılmasında değil aynı zamanda atak riskinin ve atağın ciddiyetinin belirlenmesinde de yardımcı olacaktır.

KOAH atak tanısında günümüzde kullanılan belirteçlerin başında CRP, IL-6, IL-8, TNF- α , fibrinojen gelmektedir. Alevlenme sırasında ve tedavi sonrasında bu belirteçlerde meydana gelen değişiklikler, KOAH atak izleminde fayda sağlamaktadır.

CRP, KOAH atak da dahil olmak üzere birçok akut inflamatuvar durumun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. CRP konsantrasyonu, tüm akut faz reaktanları gibi, çoğu inflamatuvar ve neoplastik durumda da artış gösterebilir. Bu nedenle infeksiyon, inflamasyon değerlendirmesinde klinik ve laboratuvar çalışmalarda kullanımı tercih edilen bir parametredir. Ancak yüksek CRP düzeyi değerlendirmede birden fazla nedene bağlı yükselebileceğinden dolayı karışıklığa neden olabilmektedir. KOAH'ta da inflamasyonda rol oynayan belirteçlerden birisi olan CRP, atak döneminde olduğu gibi stabil dönemde de yüksek seyredebilir (73). Bu konuda yapılmış çok sayıda çalışma vardır. KOAH tanılı hastalarda atak ve stabil dönemde CRP, IL-6, IL-8, TNF- α düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada, CRP ve IL-6 düzeylerinin, atak dönemde stabil döneme göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir. KOAH tanılı 90 hastanın dahil edildiği bu çalışmada IL-8 ve TNF- α düzeylerinin atak ve stabil dönemlerdeki ölçümlerinde ise anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bu çalışmada, pnömoni ya da CRP yüksekliği yapabilecek diğer inflamatuvar durumlar dışlama kriterinde belirtilmemiştir (74). KOAH atak nedeniyle hastaneye başvuran 166 hastada yapılan bir başka çalışmada ise atak kriterlerini karşılamalarına rağmen %50 hastada CRP düzeyi normal bulunmuştur. Bu çalışmada CRP'deki artış paterninin pnömonisi olan hastalarla benzer olduğu saptanmış, bu nedenle

CRP'nin aslında bakteriyel infeksiyonlar açısından bir belirteç olabileceği ve antibiyoterapi başlanma kararı açısından değer taşıyabileceği üzerinde durulmuştur (75).

Serum lökosit sayısı da infeksiyöz durumlarda artış gösteren ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan diğer bir belirteçtir. İnfektif tablonun kontrol altına alınmasını sağlamak amacıyla bir kompensasyon mekanizması olarak infeksiyona yol açan mikroorganizmalarla ilk karşılaşan makrofajlar tarafından salınan IL-8 başta olmak üzere diğer inflamatuvar sitokinler, hematopoezi uyarır ve serum lökosit değerinde artışa neden olur. Atak sırasında, KOAH'lı hastaların %30-50'sinde bakteri kültürlerinin pozitif olduğu bilinmektedir (3). Bu nedenle atak döneminde inflamasyondaki artış ve olası infeksiyöz durumlar nedeniyle lökositoz beklenen bir sonuçtur.

Serum IL-6 düzeyindeki artışın karaciğerden CRP sentezi için güçlü bir uyarıcı olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda beden kitle indeksi düşük KOAH hastalarında IL-6 düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuş, bu da malnutrisyon patogenezinde rol oynamasına bağlanmıştır (76). KOAH tanılı 53 hastanın dahil edildiği bir çalışmada CRP ve IL-6 düzeylerinin başlangıçtaki ve 3 yıllık takibin sonundaki değerleri karşılaştırılmış ve bu değerlerin egzersiz toleransı, atak sayısı ve mortalite ile olan ilişkisi incelenmiştir. IL-6 düzeylerinin yıllar içinde artış gösterdiği ancak CRP düzeyinin anlamlı bir artış göstermediği saptanmıştır. Hem IL-6 hem de CRP düzeyleri ile atak sayıları arasında ise ilişki saptanmamıştır (77,78). Bu duruma göre IL-6'nın KOAH'ta stabil hastalık dönemindeki sistemik inflamasyon yükünü göstermek için uygun olduğu ancak atak dönemini göstermek için tercih edilebilir bir parametre olmadığı söylenebilir. KOAH'ta arttığı gösterilmiş akut faz proteinlerinden bir diğeri ise fibrinojendir. KOAH tanısı olan hastalarda sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında serum fibrinojen düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (79-81). Fibrinojen düzeylerinin atak döneminde daha yüksek olduğunu ve tedavi sonrası 4-6 hafta içerisinde belirgin olarak azaldığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (82,83). KOAH'lı 6574 katılımcı ile yapılan bir çalışmada stabil dönemde CRP, lökosit ve fibrinojen düzeylerinin üçünün birlikte yüksek saptandığı kişilerde 1 yıl içinde atak geçirme riskinin, bu değerleri normal olan bireylere göre 4 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (84). ECLIPSE çalışmasının kohortunda yapılan bir değerlendirmede KOAH grubunda 3 aylık takipte fibrinojenin diğer belirteçlere göre en stabil seyreden belirteç olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada da KOAH grubunda fibrinojen düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğu ancak KOAH ciddiyeti ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir. Yüksek fibrinojen düzeylerinin altı dakika yürüş testi ile

ölçülen düşük egzersiz toleransı ile ilişkili olduğu da bu çalışmanın sonuçlarından biridir (85).

İnflamatuvar barsak hastalıkları, romatoid artrit gibi inflamasyonla seyreden hastalıklarda MPV'nin inflamasyon ile olan negatif korelasyonundan esinlenerek son zamanlarda KOAH'ta MPV de yeni bir belirteç olarak literatürde yer almaya başlamıştır. Platelet üretim hızı ve platelet stimülasyonunun bir göstergesi olan MPV'nin KOAH'ta stabil dönemde artmış olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi (86,87) atak döneminde negatif akut faz reaktanı olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar da vardır (88). MPV'nin KOAH akut atağı belirlemedeki rolünü değerlendiren yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.1.7. KOAH Takibinde Kullanılan Anketler

KOAH'ta hastanın yaşam kalitesinin ve egzersiz kapasitesinin artırılması, semptomlarının en aza indirilmesi temel tedavi hedefleridir (2). Yaşam kalitesi, sağlık durumu ve tedavi etkilerinin değerlendirilmesinde önemli bir sonuç ölçümüdür. Yaşam kalitesini değerlendiren anketler, özellikle tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, hastanın yakınmalarını, hastalığın günlük yaşam üzerindeki etkilerini subjektif olarak yansıttığı için önemlidir(89). Ancak sosyokültürel ve demografik özellikler nedeniyle hastaların şikayetlerini ve bu şikayetlerin hayatlarına etkisini ifade etmeleri farklılık gösterebilir. Üstelik kişilerin yaşam kalitesi anlayışı birbirinden çok farklı olabilir. Genel sağlık anketleri ve hastalıklara özgü anketler olmak üzere iki grup yaşam kalitesi anketi vardır (90). Yaşam kalitesi anketleri bazı kriterleri taşımalıdır. Bu kriterler Tablo 2.5'te gösterilmiştir (91).

Tablo 2.5 Yaşam kalitesi anketlerinin geçerlilik kriterleri (91).

Geçerlilik, değerlilik: Sağlığın yaşam kalitesi üzerindeki etkisini, ölçülmesi amaçlanan parametrenin gerçekten ölçülebildiğini belirler. Sağlığı doğru bir şekilde ölçmelidir.
Güvenilirlik: Testin değişen şartlarda veya testi uygulayan kişi değiştiğinde aynı sonuca ulaşabilmesini tanımlar.
Tekrar edilebilirlik, yanıt verebilirlik: Test, klinik olarak anlamlı değişiklikleri saptayabilecek kadar duyarlı, olabildiğince kısa ve uygulanması da basit olmalıdır

2.1.7.1. Genel Sağlık Anketleri

Genel sağlık durumunun sorgulandığı ve farklı hastalıkların sağlık durumuna etkisinin değerlendirilebildiği anketlerdir. Spesifik bir hastalık için düşük duyarlılıkta olduklarından tedavi sonrası klinik olarak anlamlı değişiklikleri saptayamamaktadırlar (92).Hastalık etki_profili (Sickness Impact_Profile) (SIP), iyilik kalitesi ölçüm skalası (Quality of Well-Being scale) (QWB), Nottingham sağlık profili (Nottingham Health Profile) (NHP), Kısa form 36 (Short Form 36) (SF-36) en sık kullanılan genel sağlık anketleridir. Ancak en yaygın kullanılanı Kısa Form-36'dır (Short Form-36; KF-36). Rand Corporation tarafından 1992 yılında geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur. Bu ölçek, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Sağlık Sigortası Çalışmalarında kullanılmak üzere düşünüp tasarlanmıştır. Fiziksel fonksiyon (10 soru), sosyal fonksiyon (2 soru), fiziksel rol güçlüğü (4 soru), ruhsal durum rolü (3 soru), mental sağlık (5 soru), enerji/vitalite (4 soru), ağrı (2 soru), sağlığın genel algılanması (5 soru) ve son 12 ayda sağlıktaki değişim algısını içeren bir soru içermektedir. Sağlık durumunun olumsuz olduğu kadar olumlu yönlerini de değerlendirebilir. Toplam 36 soru ve 8 ana başlıktan oluşan bu ölçekte elde edilen toplam puan 0 ile 100 arasında bir skalada değişmektedir. Her alt ölçek için ayrı ayrı puanlar elde edilir. Puan arttıkça sağlık durumunun iyi olduğu anlaşılmaktadır. SF-36'nın KOAH'lı hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmede geçerli bir anket olduğu ve KOAH'ta yaşam kalitesinde meydana gelen değişiklikleri saptamada duyarlı olduğu bildirilmiştir (93). Yine literatürde, SF-36 fiziksel komponentlerinin hospitalizasyonun ve mortalitenin bir göstergesi olduğu da belirtilmiştir (94). SF- 36'nın Türkçe geçerlilik çalışması ise Koçyiğit ve ark.'ları tarafından yapılmıştır (95).

2.1.7.2. Hastalığa Özgü Anketler

Bu anketler, KOAH seyrinde ve tedavi sonrasında meydana gelen değişiklikleri gösterebilecek duyarlılıktadır. St. George solunum anketi (St. George's Respiratory Questionnaire- SGRQ), kronik solunum hastalığı anketi (Chronic Respiratory Disease Questionnaire-CRQ), Maugeri Kurumu solunum yetmezliği anketi (Maugeri Foundation Respiratory Failure Questionnaire-MRF), kronik obstrüktif akciğer hastalığı aktivite oranlama skalası (Chronic Obstructive Pulmonary Disease Activity Rating Scale- CARS), solunum problemleri anketi (Breathing Problems Questionnaire-BPQ, solunumsal hastalıklarda yaşam kalitesi anketi (Quality of Life in Respiratory Illness Questionnaire-QOL-RIQ), Seattle obstrüktif akciğer hastalığı anketi (Seattle Obstructive Lung Disease

Questionnaire-SOLQ), klinik KOAH anketi (Clinical COPD questionnaire-CCQ) ve KOAH değerlendirme testi (COPD assessment test-CAT) yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan KOAH'a özgü anketlerden bazılarıdır.

KOAH Değerlendirme Testi (COPD assessment test-CAT): Güncellenen GOLD klavuzuna göre, KOAH hastalarına verilecek uygun tedavi seçimi çok boyutlu değerlendirmeyi gerektirmektedir. Bu amaçla spirometrik değerlendirmelerin yanında güncel semptom durumu, atak riski ve komorbiditelerin varlığının da göz önünde bulundurulması önerilmektedir. Semptom skorlaması için GOLD, mMRC (Modified British Medical Research Council) sınıflaması ve/veya KOAH değerlendirme testi (CAT-COPD assessment test) kullanımını önermektedir. CAT KOAH'ın hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisi hakkında yorum yapılmasını sağlarken mMRC anketi sadece dispne odaklıdır. CCQ ise toplam 10 sorudan oluşan ve hasta tarafından 2 dakikada doldurulabilen bir ankettir, bu anketin kullanımı GOLD klavuzunun 2013 revizyonunda, KOAH semptomlarının takibinde önerilmiştir.

CAT, sekiz maddelik kısa, klinik pratikte uygulaması kolay bir testtir. Bu test öksürük, balgam, solunum semptomları, yorgunluk ve evden ayrılmada güveni içeren KOAH'ın etkilerini geniş bir çerçevede incelemektedir. Şekil 2.5'te CAT'in Türkçe düzenlemesi gösterilmiştir. Dünya genelinde pek çok dilde geçerlilik ve güvenilirliği sağlanarak kullanılan bu anketin ülkemizdeki geçerlilik ve güvenilirliği Yorgancıoğlu ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (96). Formun üzerinde hastanın puanlamayı neye göre yapacağını anlatan bir örnek bulunmaktadır. Hastanın o anki durumunu en iyi anlattığını düşündüğü maddenin yanındaki kutuyu işaretlemesi gerektiği de anketin üzerinde belirtilmiştir. Hastaların bu testi doldurması yaklaşık iki dakika gibi kısa bir zaman alır. Bu test hasta- hekim diyalogunu kolaylaştırmakta ve KOAH'ın etkileri hakkında ortak anlayış sağlamasına yardımcı olmaktadır. Bireysel hasta düzeyinde 2 birim ve üzerindeki artış klinik olarak anlamlıdır.

Adınız:

Bugünün Tarihi:



Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum
Akciğerlerimde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu
Goğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Goğsümde çok daralma var
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden dışarı çıkmaya çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evimden dışarı çıkmaya çekiniyorum
Rahat uyuyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum
Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum

Şekil 2.5. KOAH değerlendirme testinin (CAT) Türkçe formu (96)

2.1.8. KOAH ve Hematolojik Sonuçları

2.1.8.1. Eritrositler ve Hematokrit

Eritrosit yapısı normalde bikonkav disk şeklindedir. Sağlıklı bireylerde 1 mm³ kanda eritrosit sayısı erkekte 5.200.000(+/- 300.000) ve kadında 4.700.000 (+/- 300.000)'dir (97). Kanın hücresel bölümünün, kan hacmine olan oranına, kanın hematokrit değeri denilmektedir.

Normal hematokrit değeri yaklaşık olarak erkeklerde %40-54, kadınlarda %37-47'dir. Hematokrit değerine birincil olarak etki eden kan hücreleri, eritrositlerdir. Eritrosit sayısında artış, plazmada azalma hematokrit değerini artırır. Polisitemia vera, hipoksemi ile sonuçlanan kronik akciğer hastalığı, eritropoetin kullanımı, steroid kullanımı, dehidratasyon durumlarında hematokrit artar. Kanama ve kronik demir eksikliği anemisinde ise hematokrit değeri düşük ölçülür (Purves ve ark, 2004; Sherrie, 2009).

Kronik hava yolu hastalıklarında eritrosit yapısındaki değişiklikler yeni çalışmalarda irdelenmeye başlanmıştır. Özellikle eritrosit membranındaki doymuş yağ asitlerindeki artışın tanı açısından bir ön belirteç olabileceği yönünde çalışmalar yapılmıştır (98,99).

KOAH olgularında hipokseminin dokulara oksijen transportunu artırmak için kompanseuar bir mekanizma olarak sekonder eritrositozla sonuçlanması ise beklenen bir durumdur. Eritrosit sayısını kontrol eden ve dengede tutan mediyatör eritropoetin (EPO)'dir. EPO arteryel kanın O₂ içeriği ile korele olarak renal peritubuler hücreler tarafından üretilir. Polistemi ve kan viskozitesinin artışı akciğerlerde kan akımına karşı direncin artmasına neden olmakta, ön yükün artmasıyla da zamanla kor pulmonale gelişmektedir. Uzun süreli oksijen tedavisi alanlarda pulmoner arter basıncında düzelmeye yanı sıra hematokrit değerlerinde düşme görülür. Tekrarlayan flebotomilerin arter kan gazlarını kardiyak outputu ve kama basıncını etkilemeden pulmoner vasküler rezistansı ve PAB'ı azalttığı bilinmektedir (100).

Hipoksemiye ikincil gelişen polistemi, yalnızca %6 olguda görülür. Anemi ise özellikle ağır hastalarda olmak üzere daha sıktır (%15-30) (101). Anemisi olan KOAH olgularında MRC dispne skoru daha yüksek ve kardiyopulmoner egzersiz yanıtı daha kötüdür (102). KOAH'ta anemi diğer kronik inflamasyonla seyreden hastalıklarda karakteristik olduğu şekilde normositik normokromik tiptedir.

2.1.8.2. Trombositler ve Ortalama Trombosit Hacmi (OTH) (MPV)

Trombositler hemostaz, tromboz ve koagülasyonda esansiyel rol oynayan $7.06 \pm 4.85 \mu\text{m}^3$ hacminde, $3.6 \pm 0.7 \mu\text{m}$ çapında ve $0.9 \pm 0.3 \mu\text{m}$ kalınlıkta küçük, çekirdeksiz, oval/yuvarlak diskoid şekilli kan hücreleridir. Trombosit boyutları kişiden kişiye değişebildiği gibi çeşitli hastalıklarda küçük veya büyük trombositlere rastlanabilir. Hemopoetik sistemin en büyük hücreleri olan megakaryositler, trombositlere kemik iliğinde ya da periferik kana çıkınca özellikle pulmoner kapillerden geçerken bölünür. Periferik kanda normal konsantrasyonu $150-400 \times 10^9/L$ 'dir. Trombositlerin yarı ömrü 8-12 gündür, yarından fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılır (103).

Elektronik ölçüm cihazlarından önce ortalama trombosit hacmi ortalama eritrosit hacmine benzer şekilde hematokrit tipi mikrosantrifüj tüpünde ölçülen plateletkrit'in trombosit sayısına bölünmesi ile ölçülürdü. Günümüzde değişik hücre boyutlarının elektronik hücre sayıcılarında başarılı bir şekilde ölçülmesi ortalama trombosit hacminin klinikte ve araştırmalarda sıklıkla değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Son yıllarda ortalama trombosit hacmi (OTH) trombosit fonksiyonlarının ve aktivasyonunun göstergesi olarak değerlendirilmiştir (104,105). Daha büyük trombositlerin daha reaktif olması nedeni ile genel popülasyonda OTH artmış kardiyovasküler hastalık riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Trombosit hacmi aynı zamanda hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, son dönem böbrek yetmezliği ve obesite gibi ateroskleroz için risk faktörlerinin varlığında da artar (106,107).

Trombopoezin arttığı durumlarda, dolaşımda genç trombositlerin artmasına bağlı olarak ortalama trombosit hacminin de yükseldiği gösterilmiştir. Artmış trombosit hacmi trombosit aktivasyonu için erken bir belirteçdir. Büyük trombositler daha yoğun granüller içerirler. Daha yoğun granüller içeren büyük trombositler açıkça daha fazla biyokimyasal, fonksiyonel ve metabolik yeterlilik taşırlar. Trombosit büyüklüğü artmış megakaryosit sayısı ile de ilişkilidir.

KOAH ile OTH arasında çelişkili bir ilişki vardır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada stabil KOAH'lı hastalarda, kontrol grubundaki hastalara göre daha yüksek OTH değerleri saptanmıştır (108). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada ise bu karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (109). Obesite ve sigara içimi OTH'yi arttırırken, kilo kaybı ve sigarayı bırakmanın OTH'yi azalttığı bilinmektedir (107,110-111). Ayrıca

statinler ve ACE inhibitörleri KOAH'ta anti-inflamatuvar etki yapmakta ve OTH değerlerinde değişikliğe neden olmaktadır (113).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma, Başkent Üniversitesi Etik Kurulu'nun onayı (Etik Kurul No: 2011/459) alınarak yapıldı. 12/12/2012- 1/1/2014 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Hastanesi acil servis ya da göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran ve KOAH akut alevlenmesi tanısı konulan 53 hasta araştırmaya dahil edildi.

3.1. Hastalar

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

Hastaların KOAH atak tanı kriterlerini taşımaları çalışmaya dahil edilmeleri için esas alındı. Bu doğrultuda, KOAH Atak tanımı için Anthonisen Kriterleri (68) kullanıldı ve bilinen KOAH tanısı olan ya da yeni tanı alan hastalarda akut atak, gün içindeki normal değişikliğin ötesinde, hastanın da tarif edebildiği bir kötüleşme hali olarak kabul edildi. Hastalarda solunumsal semptom olarak; balgam pürülansında artış, balgam hacminde artış ya da dispnede kötüleşme bulgularından en az birinin olmasına dikkat edildi.

Araştırmadan Dışlama Kriterleri:

Serum MPV yüksekliği yapan tanıları olan hastalar (ITP, sepsislere bağlı trombositopeniler, prostetik kalp kapakçığı varlığı, büyük kanamalar, lösemiler, splenektomi, vaskülitler gibi), polisitemiveralı hastalar ile sekonder polisitemiye yol açan diğer nedenleri olan hastalar (konjenital kalp hastalığı, hepatoselüler kanser, renal hücreli kanser gibi), klasik inflamasyon parametrelerinde değişikliğe yol açabilecek ek hastalığı olan hastalar (pulmoner ya da diğer sistemlerde infeksiyonu olanlar ya da malignitesi olanlar) çalışma dışında bırakıldı. Pnömoni ayırıcı tanısı gereken hastalarda akciğer grafisi görüldü. İdrar yolu infeksiyonu şüphesi olanlarda tam idrar tetkiki ile bu tanı dışlandı.

Kriterler göz önünde bulundurularak, KOAH akut atağı olan hastalar bilgilendirildikten sonra aydınlatılmış onamları alındı. Hastalar 2013'te güncellenen GOLD klavuzuna göre evrelendirildi. Tüm evrelerden hastalar kadın ve erkek ayrımı yapılmadan çalışmaya kabul edildi.

3.2. Yöntem

Akut atak nedeniyle yapılan ilk başvuruda hastaların ayrıntılı anamnezi alındı. Yaşları, cinsiyetleri, tütün ve tütün ürünleri kullanım öyküleri, son yıl içinde geçirdikleri atak sayıları, beden kitle indeksleri (BKİ) kayıt edildi.

Aynı gün CAT ve SF-36 anketlerini doldurmaları istendi. Anketleri kendi başlarına dolduramayacak hastalara bir hasta yakını ile birlikte yardım edildi. CAT skorları, hastaların sekiz sorudan her birine verdikleri puanın toplanması ile elde edildi. SF- 36 skorları ise www.qualitymetric.com sayfasına internet üzerinden erişilerek hastaların form üzerinde işaretlediği yanıtlar bu sitedeki formda işaretlendi ve skor hesaplatıldı.

Hastalardan başvurularının ilk gününde tam kan sayımı, CRP ve IL-6 ölçümü için 2 tüp kan alındı. Tüm kan örnekleri Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında çalışıldı. Tam kan sayımı, venöz kan örnekleri aynı gün K₃EDTA ile antikoagüle edildikten sonra, Abbott Cell-Dyne[®] 3700 System (Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA, USA) hücre sayım cihazı kullanılarak yapıldı. CRP düzeyeleri kantitatif olarak immünotürbidimetrik yöntem ile Roche Dade Behring BN II[®] nefelometre cihazında ölçüldü. Serum İnterlökin-6 (IL-6) düzeyleri ise “DIAsource IL-6-EASIA Kit[®]” kullanılarak “immunoassay” yöntemiyle çalışıldı ve sonuçlar pg/mL olarak bulundu.

Hastaların başvurduğu ilk gün hastalara, manevralar anlatıldıktan sonra spirometrik ölçüm yapıldı. Spirometriye kooperasyon sağlayabilen hastaların ekspiratuar akım hızları; kabul edilebilirlik kriterlerine uygun zorlu ekspirasyon eğrisinden elde edildi. Bu manevra için derin inspirasyondan sonra hızlı ve zorlu ekspirasyon yaptırıldı. Ekspirasyon süresinin en az 6 saniye olmasına dikkat edildi (114,115). Zorlu ekspirasyon eğrisi ile FVC, FEV₁, FEV₁/FVC değerleri elde edildi. Değerler litre ve beklenenin %'si olarak belirtildi.

İlk başvurudan 2 gün sonra hastalar kontrole çağırıldı ve IL-6 ölçümü tekrarı için bir tüp kan daha alındı. Hastalar, KOAH atak nedeniyle gerekli tedavileri verilip, inhaler kullanımı tekrar anlatıldıktan sonra takibe alındı. Ataktan 4-6 hafta sonra kontrole çağırılan hastalardan stabil dönemde olanlardan tam kan sayımı ve IL-6 düzeyi için 2 tüp daha kan alındı, stabil dönemdeki bu kontrol vizitinde SF-36 ve CAT anketlerinin tekrar doldurulması istendi ve spirometri ölçümleri tekrarlandı.

3.3. İstatiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 20.0 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Atak dönem ve stabil dönemde elde edilmiş sonuçlar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği bağımlı grup sayısı iki olduğundan paired Student's t testi ile değerlendirildi. Student's t testi varsayımlarının sağlanamadığı durumlarda Wilcoxon testi uygulandı. En az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. Bazı değişkenler bakımından parametrik testlerin ön şartlarının yerine gelmediği görüldüğünden söz konusu değişkenlere ilişkin bağımsız iki grup ortancasının karşılaştırılması amacıyla Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle araştırıldı. Tek Yönlü Varyans analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde farka neden olan durumları belirlemek amacıyla; post hoc Tukey veya parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanıldı, $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı.

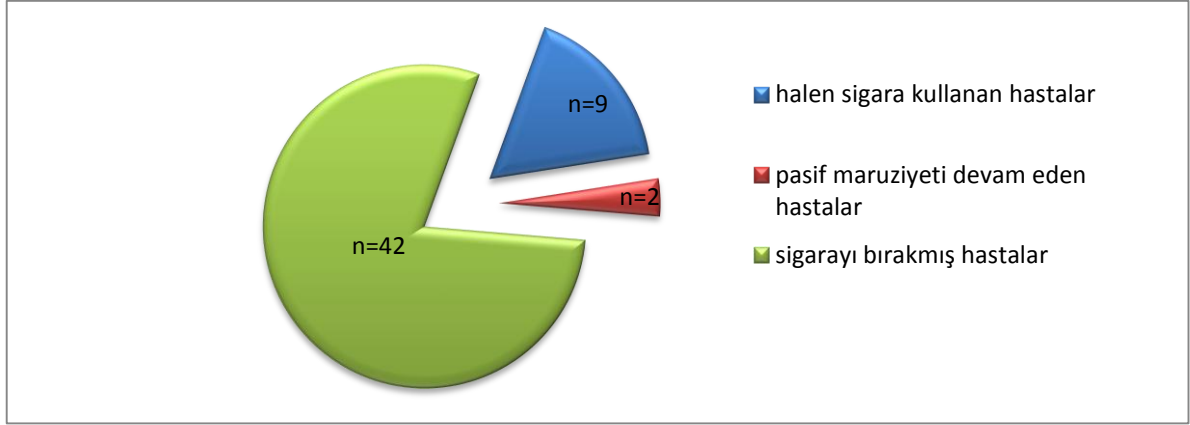
4. BULGULAR

Çalışmaya, atak döneminde hastanemize başvuran 13'ü kadın, 40'ı erkek toplam 53 KOAH'lı hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $68,6 \pm 1,1$ yıl olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın sigara kullanım öyküsü ortalama $38,7 \pm 3,5$ paket-yıldı. Cinsiyete göre sigara kullanımı kadın hastalarda $21,2 \pm 2,6$ paket-yılve erkek hastalarda $43,9 \pm 2,2$ paket-yıl olarak bulundu.

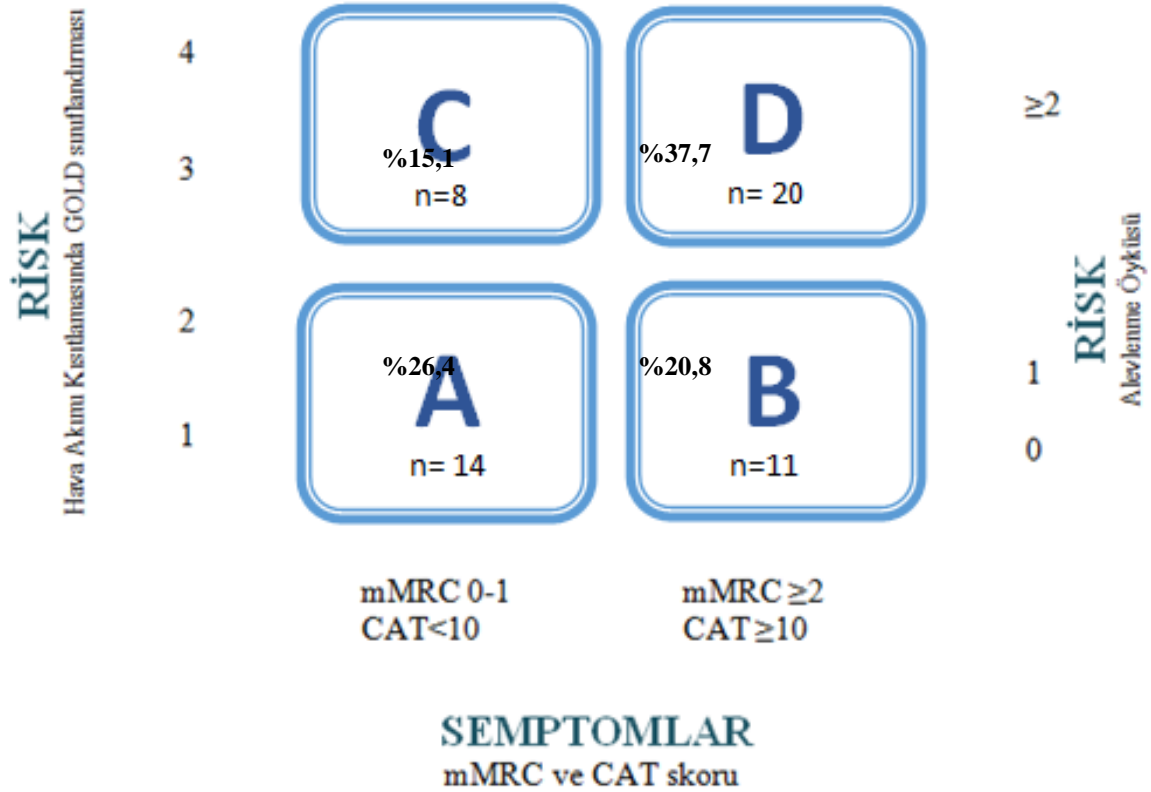
Hastaların % 18,9'u (n=10) 1 yıldan kısa süredir, % 45,3'ü (n=24) 1-5 yıl arasında ve % 35,8'i (n=19) 5 yıl ve daha uzun zamandır KOAH tanısı ile takip edilmekteydi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Aktif sigara kullanımı olan ya da pasif sigara dumanı maruziyeti devam eden 11 hasta vardı (%20,8) (Şekil 4.1). Çalışmaya dahil edilen hastaların %37,7'si GOLD evreleme kriterlerine göre D grubundaydı. Hastaların A, B ve C gruplarına dağılım oranları Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	n=53
Yaş	68,6±1,1
Cinsiyet	
Kadın [n (%)]	13 (25,5)
Erkek [n (%)]	40(75,5)
Sigara kullanımı (paket-yıl)	38,7±3,5
Kadın (paket-yıl)	21,2 ±2,6
Erkek (paket-yıl)	43,9±2,2
KOAH dışı sistemik hastalık varlığı[n (%)]	39 (73,6)
KOAH tanı süresi	
<1 yıl [n (%)]	10 (18,9)
1-5 yıl [n (%)]	24 (45,3)
≥5 yıl [n (%)]	19(35,8)

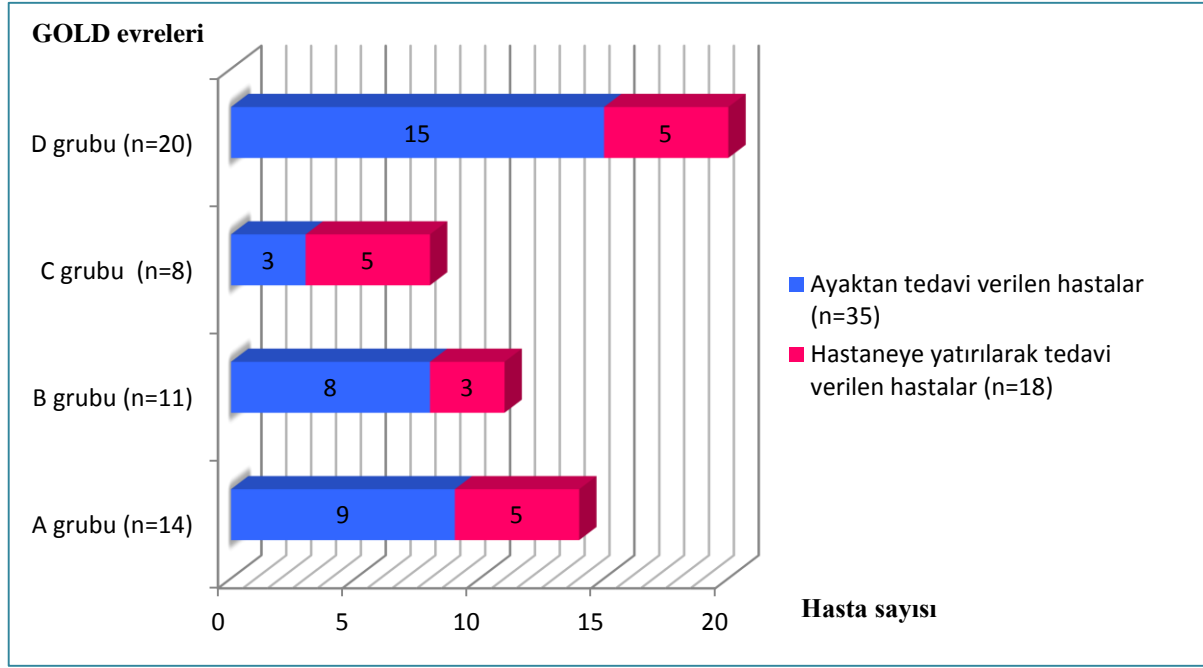


Şekil 4.1. Hastaların sigara maruziyet durumları



Şekil 4.2. Hastaların GOLD evrelemesine göre dağılımları

KOAH atak tanısı ile değerlendirilen hastaların % 34'ü hastaneye yatırılarak tedavi edilirken %66'sına ayaktan tedavi edildi. Ayaktan tedavi edilen 35 hastanın %42,9'u (n=15) GOLD evreleme kriterlerine göre D grubunda yer almaktaydı. D grubunda yer alan hastaların %25'ine hastanede tedavi verildiği görüldü (n=5). Ayaktan ve hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastaların GOLD evreleme kriterlerine göre dağılımı Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Ayaktan ve hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastaların GOLD evreleme kriterlerine göre dağılımı

Hastaların eşlik eden sistemik hastalıkları değerlendirildiğinde 53 hastanın 39'unda KOAH'a eşlik eden en az bir tane sistemik hastalık olduğu görüldü. Hastalarımızda KOAH'a en sık eşlik eden hastalık hipertansiyondu (n=20), ikinci sırada ise koroner arter hastalığı yer almaktaydı (n=14). Tablo 4.2'de hastaların eşlik eden sistemik hastalıkları gösterilmiştir.

Atak döneminde tüm hastalara, SFT, biyokimya ve tam kan sayımı tetkikleri ile yaşam kalitesi anketleri yapılması planlandı. Ancak 53 hastanın yalnızca %39,6'sı atak döneminde SFT'ye koopere olabildi (n=21).

Tablo 4.2. Hastalarda KOAH'a eşlik eden sistemik hastalıklar

Eşlik eden sistemik hastalık	Hasta sayısı (n)
Hipertansiyon	20
Koroner arter hastalığı	14
Hiperlipidemi	8
Diyabet	6
Hipotiroidi	4
OSAS	3
Konjestif kalp yetmezliği	3
Demans	2
Depresyon	2
Parkinson	2
Geçirilmiş SVO	1
Renal transplantasyon durumu	1

Atak döneminde ilk viziti yapılan 53 hastanın 31'i (%58,5) stabil dönemde kontrol vizitine geldi ve ilk vizitte yapılan tüm tetkikler tekrarlandı. Kontrol viziti de yapılabilen hastalarımızın atak dönemindeki SFT değerlerinde FEV₁: 1,6±0,1 l iken, stabil dönemde FEV₁: 1,9±0,6 l olarak bulundu. Kontrol viziti yapılabilen 31 hastanın SFT kooperasyonları değerlendirildiğinde, atak döneminde 15 hasta (%48,4), kontrol dönemindeyse 21 hastanın (%67,7) SFT'ye kooperasyon sağladığı görüldü.

Atak döneminde hastalarımızın CAT skor değeri 23,2±1,7 iken, atak sonrası stabil dönemde kontrol viziti yapılabilen 31 hastanın kontrol vizitinde elde edilen CAT skor değeri 15,0±1,0 idi. Hastaların atak dönemindeki CAT skorları ile atak sonrası stabil dönemdeki CAT skorları karşılaştırıldığında atak dönemi CAT skorlarının stabil döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptandı ($p<0,01$).

Hastaların atak ve atak sonrası stabil dönemlerindeki SF-36 fiziksel ve mental sağlık durumu skorları karşılaştırıldı. Hastaların atak dönemi SF-36 fiziksel sağlık durumu skorları kontrol dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı farklı ve yüksekti ($p=0,005$).

Atak döneminde elde edilen tam kan sayımı sonuçları, atak sonrası stabil dönemdeki sonuçlar ile karşılaştırıldı. Atak dönemi MPV değerleri ile stabil dönem MPV değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,09$). Ancak atak dönemde elde edilen ortalama MPV değeri, stabil dönem MPV ortalamasından

sayısal olarak daha düşüktü (atak dönem MPV ortalaması= 8,7 fL, stabil dönem MPV ortalaması= 9,1 fL).

Atak ve stabil dönem lökosit değerleri karşılaştırıldığında, stabil dönemdeki lökosit değerlerinin atak döneminden istatistiksel olarak anlamlı farklı ve daha düşük olduğu görüldü ($p=0,001$).

Hastaların stabil dönemde ölçülen CRP düzeylerinde de atak dönemine göre anlamlı farklı ve düşüktü ($p<0,01$).

Bir diğer sistemik inflamasyon parametresi olan IL-6 düzeyleri hastalarda atak başvurusunda (0.gün, IL-6¹), atak başvurusundan sonraki 48. saatte (2.gün, IL-6²) ve ataktan 4-6 hafta sonra stabil dönemde (IL-6³) tekrar ölçüldü. Hastalarda ilk gün ölçülen IL-6 (IL-6¹) düzeylerinin stabil dönemde düştüğü ve bu düşüklüğün stabil dönemde ölçülen IL-6³'ten istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0,048$).

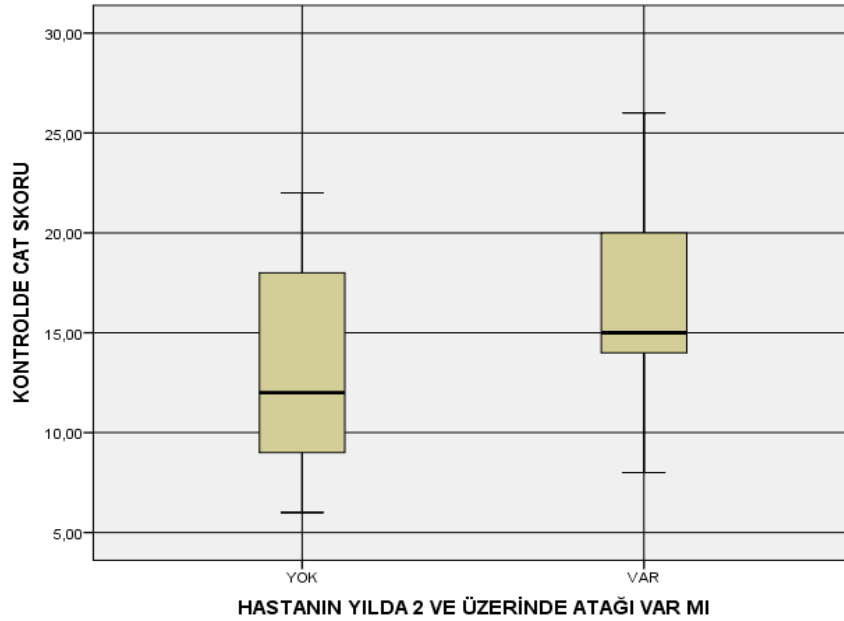
Atak başvurusundan 48 saat sonra sonra alınan kanda ölçülen IL-6 (IL-6²) düzeyleri de stabil dönemde ölçülen IL-6³ düzeyleri ile karşılaştırıldı ve yine istatistiksel olarak anlamlı farklı ve düşük olduğu bulundu ($p=0,03$). Stabil dönemde kontrol viziti yapılan hastaların, atak dönem ve stabil dönem sonuçları tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3 Hastaların atak dönem ve stabil dönem ortalamalarının karşılaştırılması

	Atak dönemi ortalaması	Stabil dönem ortalaması	
FEV ₁ (lt)	1,6±0,1	1,9±0,6	$p=0,02$
CAT skoru	23,2±1,7	15,0±1,0	$p<0,01$
SF-36 fiziksel sağlık skoru	46,5±1,7	49,5±1,6	$p<0,05$
SF-36 mental sağlık skoru	47,0±1,5	45,8±1,3	$p=0,02^*$
MPV (fL)	8,7±0,2	9,1±0,3	$p=0,09$
Lökosit (bin/uL)	10,4±0,5	8,3±0,3	$p<0,01$
CRP (mg/L)	26,4±6,5	6,6±1,0	$p<0,01$
IL-6 ölçümleri (pg/mL)			
IL-6 ¹ ve IL-6 ³ karşılaştırılması	38,0±11,2	14,9±1,6	$p<0,05$
IL-6 ² ve IL-6 ³ karşılaştırılması	24,0±2,7	14,9±1,6	$p<0,05$

*SF-36 mental sağlık skorunun atak dönem ile stabil dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmekle birlikte bu fark stabil dönemde mental sağlık skorunun düşmesi yönünde olduğundan anlamlı kabul edilmemiştir.

Stabil dönemde kontrol viziti yapılan 31 hastanın, son 1 yılda atak nedeniyle yaptığı hastane başvurusu sayısı ve stabil dönem yaşam kalitesi anketi sonuçları karşılaştırıldı. Hastaların stabil dönem CAT skoru ile hastane başvurusu sayısı arasındaki korelasyon Spearman testi ile hesaplandı pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($\rho=0,41$ $p=0,02$). Stabil dönemde elde edilen CAT skorları ile hastaların son 1 yılda atak nedeniyle hastaneye yatış sayıları arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamadı ($\rho=0,35$, $p>0,05$). Son bir yılda hastaların atak nedeniyle olan hastane başvurusu sayısı ile SF-36 fiziksel ve mental sağlık skorları arasında da anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p=0,4$, $p=0,5$).



Şekil 4.4. Kontrol viziti yapılan hastalarda kontrol CAT skoru ile son 1 yılda geçirilen atak sayısı arasındaki ilişki

Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın atak döneminde elde edilen CAT skorları ile atak döneminde, herhangi bir tedavi uygulanmadan alınan kan örneklerinde ölçülen CRP, lökosit, IL-6 (IL-6¹) düzeyleri ve FEV₁ değerleri arasındaki farklılıklar korelasyon katsayıları hesaplandı. Atak dönemi CAT skoru ile IL-6¹ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($\rho=0,45$ $p=0,01$). Tedavi sonrası ölçülen bir değer olan IL-6² 'nin ise atak CAT skoru ile korelasyonu yoktu ($\rho=0,06$, $p>0,05$).

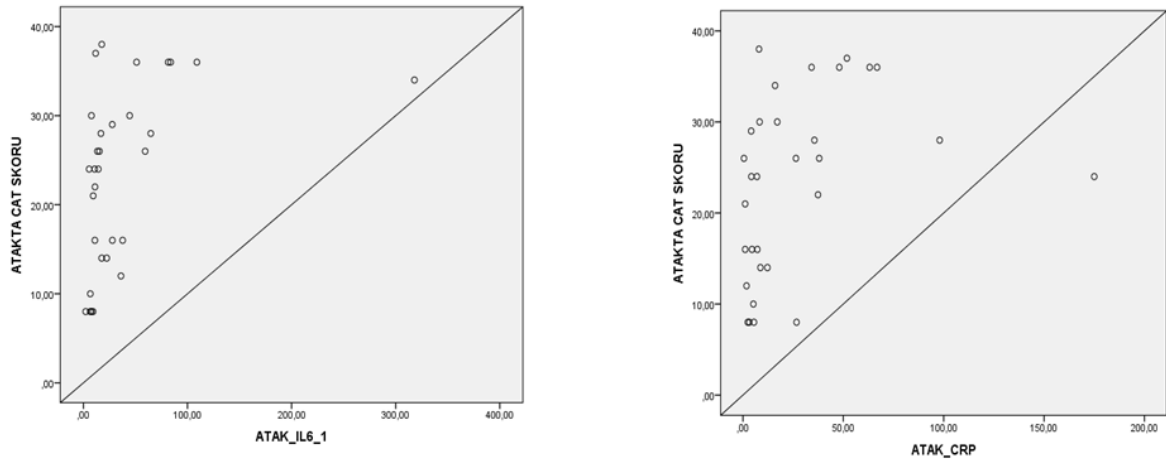
Atak döneminde ilk vizite ölçülen CRP değerleri, atak CAT skoru arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($\rho=0,45$ $p=0,01$).

Atak CAT skoru ile lökosit düzeylerinin korelasyonu değerlendirildiğinde, atak dönemindeki CAT skoru yüksekliği ile lökosit değeri yüksekliği arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu görüldü ($\rho=0,30$ $p=0,03$).

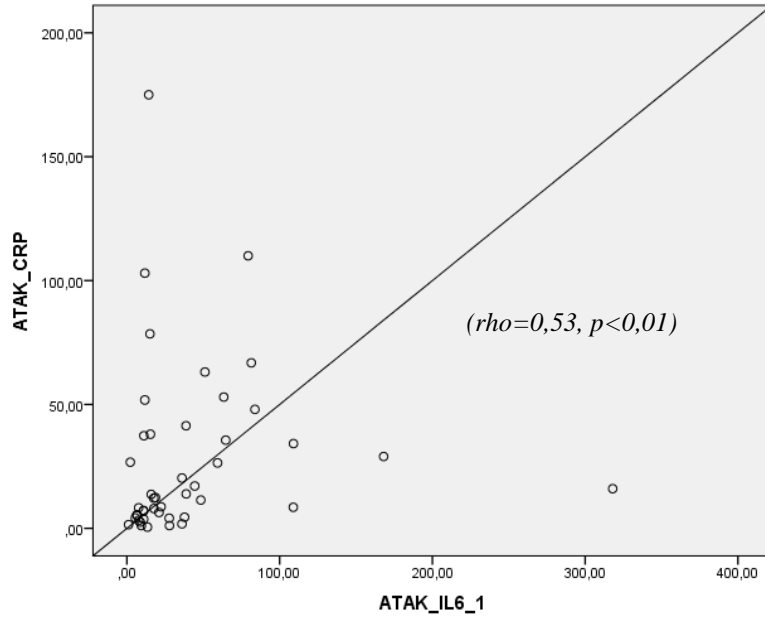
Atak dönemi MPV değerleri ile CAT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($\rho=-0,01$, $p=0,5$). Atak döneminde ölçülen FEV₁ değerleri de atak dönemi CAT skorlarıyla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkili değildi ($\rho=-0,11$, $p=0,4$).

Atak dönemi CAT skorlarının yine atak dönemi SF-36 fiziksel ve mental sağlık skorları ile ilişkisi incelendiğinde, SF-36'nın her iki alt skorunun da CAT skoruyla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmadığı görüldü ($\rho=-0,25$ ve $p=0,73$, $\rho=-0,20$ ve $p=0,15$).

Atak döneminde ölçülen iki inflamasyon parametresi olan IL-6¹ ve CRP değerlerinin ise kendi aralarında pozitif yönde ve iyi derecede korelasyonu olduğu saptandı ($\rho=0,53$, $p<0,01$).



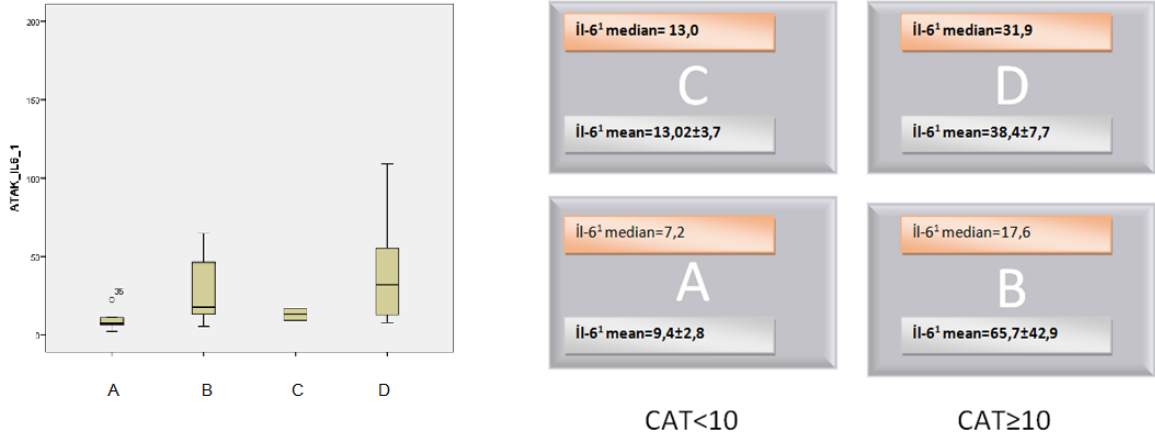
Şekil 4.5. Tüm hastalarda atak dönemi CAT skorunun, atak döneminde alınan kan örneğinden elde edilen IL-6¹ ve CRP değerleri ile olan korelasyonu



Şekil 4.6 Tüm hastalarda atak döneminde CRP ve IL-6¹'in korelasyonu

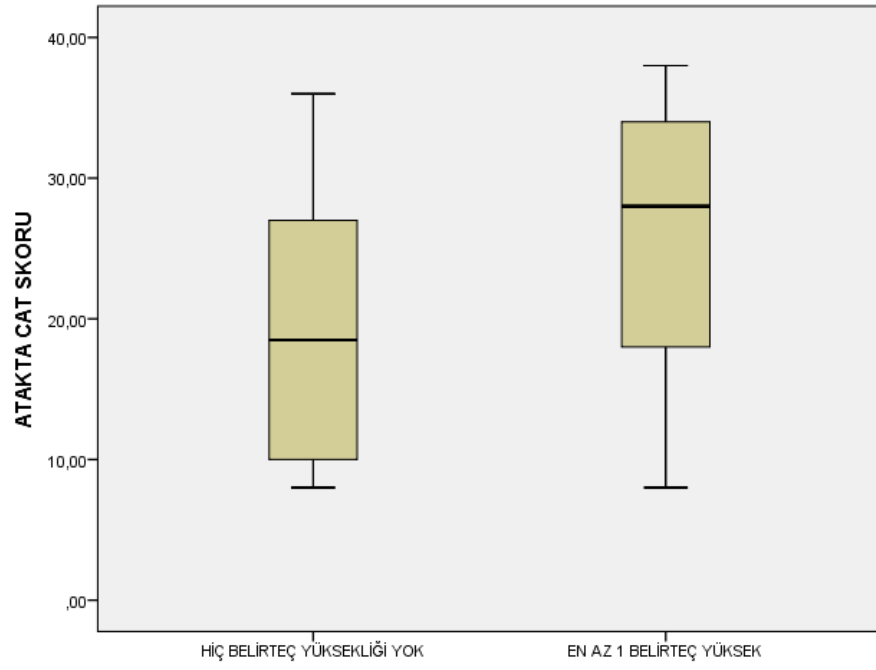
Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalara atak döneminde uygulanan SF-36 testi sonuçlarının atak döneminde ölçülen CRP, lökosit, MPV, IL-6 (IL-6¹ ve IL-6²) düzeyleri ve FEV₁ değerleri ile olan ilişkisine bakıldı. SF-36'nın mental sağlık skorunun bu değerlerden hiçbirisiyle anlamlı bir ilişkisi yoktu. SF-36 fiziksel sağlık skorunun ise sadece IL-6¹ ile olan korelasyonu istatistiksel olarak anlamlıydı ($\rho=-0,29$ $p=0,03$).

Kontrol viziti yapılabilen 31 hastanın GOLD evrelemesine göre inflamatuvar belirteç düzeylerine bakıldı. Kruskal Wallis analiziyle değerlendirme sonrası post-hoc test yapıldı. Stabil dönemde ölçülen inflamatuvar belirteç düzeyleri ile hastaların GOLD evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görüldü. Atak döneminde değerlendirilen tüm hastalarda ise A grubunda IL-6¹ düzeylerinin B, C ve D grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı ($p=0,03$, post-hoc test için A grubu çıkarıldıktan sonra $p=0,53$). Şekil 4.7'da hastaların evrelerine göre atak döneminde tedavi öncesi alınan kanda bakılan IL-6¹ değerleri gösterilmiştir.



Şekil 4.7. Tüm hastalarda GOLD gruplarına göre atak dönem IL-6¹ ortanca ve ortalama değerleri (pg/ml)

Hastalar, atakta inflamasyon belirteçleri düzeylerine göre, sadece 1 belirteç yüksekliği olanlar (n=16), birden fazla belirteçte yüksekliği olanlar (n=25) ve herhangi bir inflamasyon belirtecinde yükseklik saptanmayanlar (n=12) olarak sınıflandırıldı. Sadece IL-6 yüksekliği bulunan hasta yoktu (IL-6 yüksekliği ortalama değer olan 49,2 pg/mL değerinin üstü kabul edilmiştir), sadece CRP yüksekliği olan 13, sadece lökosit yüksekliği olan 3 hasta vardı. Herhangi bir inflamasyon belirteci yüksekliği olmayan hastalar ile en az 1 inflamasyon belirtecinde yükseklik saptanan hastalar karşılaştırıldığında en az 1 belirteç yüksekliği olan hastalarda atak dönem CAT skorları istatistiksel olarak anlamlı farklı ve yüksekti (en az bir belirteç yüksekliği olanlarda atak dönem CAT skoru=26,2±9,1, hiç belirteç yüksekliği olmayanlarda atak dönem CAT skoru=19,3±9,4 $p=0,03$). İnflamatuvar belirteç yüksekliğine göre atak dönemi CAT skorları Şekil 4.8’de gösterilmiştir. Atak döneminde birden çok belirteç yüksekliği olan hastalarda atak dönem CAT skorları, hiçbir belirtecinde yükseklik saptanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklı ve yüksekti (belirteç yüksekliği olmayanlarda atak dönem CAT skoru= 20,1±8,7 ve en az bir belirteç yüksekliği olanlarda atak dönem CAT skoru=30,5±6,8 $p=0$).



Şekil 4.8. Atakta inflamasyon belirteci yüksekliğine göre atak CAT skoru karşılaştırması

5. TARTIŞMA

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tüm dünyada kronik morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerinden biri olan önlenemez, tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH'ta güncel yaklaşım, hastaya sadece spirometri sonuçları ile yaklaşımın yetersiz kalacağı yönündedir. Bu nedenle yenilenen GOLD rehberinde hastanın, spirometri sonuçları yanında, güncel semptom durumu, atak riski ve komorbiditelerin varlığının mutlaka göz önüne alınması önerilmektedir. KOAH'lı hastaların semptom skorlaması için GOLD, mMRC anketi ve/veya KOAH değerlendirme testi CAT'in kullanımını önermektedir. Hastalığın ağırlığının derecelendirilmesinde de bu ölçeklerden birinin mutlaka kullanımı gerekmektedir (3).

KOAH'ın doğal seyri, tekrarlayıcı semptomlar ve ataklar ile karakterizedir. KOAH atağı “ hastalığın doğal seyri sırasında, günlük olağan değişim ötesinde, nefes darlığı, öksürük, ve/veya balgamdaki değişikliklerle karakterize olan, tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin, akut olaylar” olarak tanımlanır (3). Ataklar genellikle sonbahar- kış aylarında görülür. Atakların morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etkileri vardır. Hastalık ilerlediğinde alevlenmeler daha sık ve şiddetli olmaktadır (115).

KOAH'ta atak tanısı hastaların kliniği ve verdikleri subjektif anamnez bulgularıyla konulmaktadır. Bu nedenle atak tanısının kesin olarak nasıl konulacağı henüz netleşmemiştir (116). Atak tanısı için henüz objektif bir belirteç olmamakla birlikte, fizik muayene bulguları ve inflamasyon belirteçlerindeki artış klinik uygulamada çoğu zaman yol gösterici olmaktadır. Ancak her atakta inflamasyon belirteçleri tanı anında henüz yükselmemiş olabilir (75). Her iyileşmede de kandaki inflamatuvar belirteçler tam olarak düzelmemiş olabilir. Bu durum, atağın sistemik inflamasyondan ziyade akciğerlerdeki lokal inflamasyondaki artış ile başlamasına bağlanabilir (117). Lokal inflamasyondaki artış, zamanla taşma etkisi yaparak sistemik inflamasyona katkıda bulunacaktır. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda karaciğerden IL-6 uyarısı üzerine sentezlenen akut faz proteini CRP'nin atak dönemi tanısında diğer inflamatuvar belirteçlere göre daha kullanışlı olduğu gösterilmiştir (74,118-121).

İl-6 ve CRP genel inflamasyon belirteçleri olduğundan KOAH için yeterince özgün değildir. Bu belirteçlerin başka tetkik ya da ölçeklerle desteklenmesi KOAH atak tanısının objektif parametrelerle gösterilmesine ve tanınmasına yardımcı olacaktır.

Çalışmamızda, atak döneminde hastaneye başvuran KOAH hastalarının CAT skorları ve inflamasyon belirteçleri, stabil dönemlerindeki CAT skorları ve inflamasyon belirteçleri ile karşılaştırıldı. Böylece, KOAH'lı hastaların CAT skorlarının atak ve stabil dönem ayrımında kullanılıp kullanılmayacağı değerlendirilmeye çalışıldı. Ayrıca, hastaların atak ve stabil dönemdeki CAT skorunda olabilecek değişikliğin daha önceden kabul görmüş inflamasyon belirteçleri ve genel sağlık anketi SF-36 ile olan korelasyonu incelendi.

Literatürde atak ve stabil dönemde inflamatuvar belirteçlerin düzeyleri arasındaki karşılaştırmalara yönelik çeşitli çalışmalarda yer almaktadır (84). CAT'in atak değerlendirmesindeki kullanımı hakkındaki çalışma sayısı ise sınırlıdır. Bu çalışmada; akut alevlenmede CAT skorlarının stabil döneme göre yüksek olacağını ve bu kolay uygulanabilir anketin stabil döneme geçişte, iyileşmeyi gösteren bir belirteç olarak kullanılabilceğini göstermeyi hedefledik.

KOAH'lı hastalarda ileri evre olgularda atak geçirme ve hastaneye başvuru sayısı hafif evre olgulara göre daha yüksek orandadır (122). Hoogendoorn ve arkadaşlarının KOAH'lı hastalarda yaptığı bir çalışmada, FEV₁ değeri ile hastane başvurusu ve atak sayısının ilişkisi incelenmiştir. Bu amaçla literatürde yayınlanmış ve çalışmanın hedefine yönelik randomize, kontrollü ve kohort çalışmalar MEDLINE, EMBASE, ve the Cochrane veritabanlarından taranmış, sonuçta, otuz yedi araştırma makalesi incelenmeye uygun bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, KOAH'lı hastalarda atak sayısının GOLD'a göre çok ağır evrede, hafif evre ve diğer evrelere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen olguların da çoğunluğunun (%37,7 ve n=20) GOLD evreleme kriterlerine göre D grubunda yer alması, literatür ile uyumlu olarak ileri evre KOAH'lı hastaların daha sık atak geçirmeleri ile açıklanabilir.

KOAH'lı hastalarda hastaneye yatış ileri evre olgularda daha siktir. Garcia-Aymerich ve arkadaşlarının 172 hastada yaptığı çalışmada KOAH'ta hastane yatışı için değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri değerlendirilmiş ve FEV₁'e göre yapılan KOAH sınıflamasının hastane yatışını etkileyen bir faktör olduğu gösterilmiştir (123). Vaz Fragaso ve arkadaşları ise 65 yaş üzeri 3563 KOAH'lı hastada yaptıkları çalışmada hastaneye yatış risk faktörlerini değerlendirmiştir. Bu çalışmada 5 yıl içinde, 276 hastanın hastane yatışı olduğu ve bunların 102'sinde ciddi, 18'inde orta 13'ünde hafif havayolu obstrüksiyonu saptandığı, 39 unda ise eşlik eden restriktif paternin olduğu gösterilmiştir (124). Bizim çalışmamızda ise, KOAH atak tanısı konularak çalışmamıza dahil edilen 53 hastanın % 34'ünün (n=18) hastaneye yatırılarak tedavi edildiği %66'sının ise ayaktan

tedavi ile yönetildiği görülmüştür. Hastaneye yatırılan hastalardan D grubunda yer alan 20 hastanın 5'ine, C grubunda yer alan 8 hastanın 5'ine, B grubunda yer alan 11 hastanın 3'üne ve A grubunda yer alan 14 hastanın 5'ine hastaneye yatırılarak tedavi verilmişti. (Şekil 4.3). Ayaktan tedavi gören 35 hastanın %42,9'u (n=15) GOLD evreleme kriterlerine göre D grubunda yer almaktaydı. Ayaktan tedavi verilen hastaların büyük çoğunluğunun D grubunda yer alması beklenen bir sonuç değildi. Bu durum KOAH atak nedeni ile hastanemize başvuran hastalara yatış endikasyonu bulunmasına rağmen hastaya bağlı sosyal nedenler ve merkezimizde hizmet veren yatak sayısının kısıtlılığı ile açıklanabilir. Çalışmamıza aldığımız hastaların ilk başvurudaki medikal bilgilerini incelediğimizde bu görüşümüzle uyumlu olarak D grubu KOAH'lı hastaların 15'ine (%75) semptomların ağırlığında belirgin artış, yeni gelişen muayene bulguları, ilaç tedavisine yanıt alamama (n=3) gibi nedenlerle yatış önerildiği ancak merkezimizde boş yatak olmaması (n=7 hasta) ya da hastanın yatışı kabul etmemesi (n=3) nedenleri ile ayaktan tedavi programının uygulandığı görülmüştür.

Lee ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada, KOAH'lı hastalarda CAT anketinin atak riskini belirlemede kullanışlı olduğu belirtilmiştir (125). Miravitless ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise 476 KOAH'lı hastada atak ve iyileşme döneminde CAT anketi uygulanmış ve anketin atak dönemi ile iyileşme dönemini saptamada kullanışlı olduğu belirtilmiştir (126). Bizim çalışmamızda da benzer olarak atak ve atak sonrası stabil dönem kontrol dönemlerinde değerlendirilen 31 hastanın atak sonrası stabil dönemdeki CAT anket skorları, atak dönemindeki skora göre istatistiksel olarak anlamlı farklı ve düşüktü ($p<0,01$). Bu sonuca dayanarak, CAT anketinin KOAH'lı hastaların atak dönemlerini değerlendirmede kullanılabileceğini düşündük.

CAT, KOAH'ta sağlık durumunu ölçen dünya genelinde pek çok dilde geçerlilik ve güvenilirliği sağlanarak kullanılan bir ölçektir. Bu ölçeğin çok iyi ölçüm özellikleri bulunduğu ve hastalığındaki durum değişikliklerine çok duyarlı olduğu bildirilmektedir (96). Bu ölçeğin semptomlarla, yaşam kalitesiyle yüksek düzeyde ilişkili olduğu bir çok çalışmada saptanmıştır (3,127). Atak döneminde yaşam kalitesindeki düşüşün hastaların CAT skorlarına yansıdığı bizim çalışmamızda da gösterildi.

Literatürde atak döneminden stabil döneme geçişte CAT'in, yine KOAH'a özgü olan St. George solunum anketi (SGRQ) ve klinik KOAH anketi (CCQ) ile olan anlamlı korelasyonu gösterilmiştir (126,128). Ancak, literatürde genel bir sağlık anketi olan SF-36 ile CAT anketi arasındaki ilişkiyi atak ve stabil dönemde değerlendiren yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ülkemizden yapılan çok merkezli bir çalışmada 40-75 yaş arasında 321

KOAH'lı hastada CAT anketi ile SF-36 ve SGRQ anketi değerlendirilmiş ve aralarındaki ilişki incelenmiş ve hastaların SF-36 skorları ile CAT skorları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunduğu belirtilmiştir (129). Çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada çok daha fazla hasta örnekleme yapılmasına karşın (n:321) hastaların stabil dönem verileri değerlendirildiğinden atak dönemine ait veri içermemektedir. Çalışmamızda, hastaların atak dönemine göre stabil dönem SF-36 fiziksel sağlık skorlarında da anlamlı bir düzelme olduğu görüldü ($p < 0,05$). Ancak, atak dönemi CAT skorları ile atak dönemi SF-36 skorları arasında bir korelasyon bulunamadı (SF-36 mental skor için $\rho = -0,25$ ve $p = 0,73$, SF-36 fiziksel skor için $\rho = -0,20$ ve $p = 0,15$). Her iki anketin de atak dönemini göstermesi ile birlikte çalışmamızdaki olgu sayısının az olması nedeni ile aralarında ilişki bulunamayabileceğini düşündük.

Hastaların stabil dönem CAT skoru ile son bir yılda atak nedeniyle yapılan hastane başvuru sayısı arasındaki korelasyon Spearman testi ile hesaplandı ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($\rho = 0,41$ $p = 0,02$). Bu sonuca dayanarak, hastaların stabil dönemdeki semptom bildirimini kabul edilebilecek stabil dönem CAT skorunun, hastaların yıl boyu hastalığa bağlı kötüleşme ve hastane başvurusunun yoğunluğu ile hastalığın semptomlarının kontrolsüzlüğünü yansıttığı öne sürülebilir. Stabil dönemdeki CAT skorlarının yıllık atak sayısı ile ilişkisini gösteren çalışmalar literatürde yer almaktadır (125). Ancak bu görüşümüzü destekleyecek daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızda son bir yılda hastaların atak nedeniyle olan hastane başvurusu sayısı ile SF-36 fiziksel ve mental sağlık skorları arasında ise anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p = 0,4$, $p = 0,5$). SF-36 değerlendirmesinin CAT'in aksine sadece KOAH'a özgü olmaması, semptomlar dışında genel sağlık durumu ve mental durumu da içermesi ve bu nedele semptomların yoğunluğunu yansıtmaması ile açıklanabilir.

Atak ve atak sonrası stabil dönemde değerlendirilen 31 hastanın IL-6, CRP, lökosit, MPV düzeyleri her iki dönemde ölçüldü. Bu değerlerin karşılaştırılmasında, lökosit, IL-6 ve CRP'de istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler izlenirken MPV değerleri atak ve stabil dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi ($p = 0,09$). Literatürde, KOAH'ın atak döneminde hastaların MPV değerlerinin stabil döneme göre düşük olduğu gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (10, 88). Bizim çalışmamızda ise atak dönemi değerlerinin ortalaması (ort. MPV atak= $8,7 \pm 0,2$ fL) stabil döneme göre (ort. MPV stabil= $9,1 \pm 0,3$ fL) düşük bulunmasına rağmen bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Wang ve arkadaşlarının 70 hastada yaptığı çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak antikoagülan, statin, ACE inhibitörü, teofilin kullanımı olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır (88).

Ayrıca, Ulaşlı ve arkadaşlarının yaptığı ve atak dönemi MPV düzeylerinin düşük saptandığı diğer bir çalışmada hasta sayısı 47'dir (10). İlaç kullanımı ve hipoksemi bu çalışmada da bizim çalışmamızdan farklı olarak bir dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir ve atak döneminden 12 hafta sonraki değerler stabil dönem kontrolü olarak alınmıştır. Proinflamatuvar sitokinlerdeki artış atak döneminde, megakaryopoezi uyararak kemik iliğinden küçük plateletlerin prematür salınımına neden olmaktadır. Ayrıca, ilaç kullanımı, hipoksi, komorbiditeler gibi birçok durum da megakaryopoezi etkilemektedir. Yukarıda bahsedilen çalışmalar ile sonuçlarımız arasındaki farklılığın, çalışmamızdaki dışlama kriterlerinin farklılığından, diğer bir deyişle hasta popülasyonumuzdan kaynaklanan değiştirici faktörlerden kaynaklanabileceği görüşündeyiz. Ayrıca çalışmamızdaki hasta sayısı, yukarıda bahsedilen çalışmalardan daha azdır. Bu nedenle çalışmamızdaki literatürden farklı sonuçların hasta sayımızın diğer çalışmalara göre az olmasından kaynaklanabileceği görüşündeyiz. Sonuç olarak, KOAH ataklı hastalarda atak ve stabil dönemde CAT anketi ve MPV ilişkisinin incelendiği daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Bir diğer tam kan sayımı parametresi olan lökosit düzeylerinin hastaların atak ve stabil dönem karşılaştırılmasında stabil dönemdeki lökosit düzeylerinin atak dönemine göre daha düşük olduğunu saptadık ($p<0,01$). Literatürde de bu bulguyla uyumlu olarak atakta verilen tedavi sonrası lökosit değerlerindeki düşmeyi gösteren (130), atak dönemindeki nötrofil lökosit yüksekliğini gösteren (131) çalışmalar bulunmaktadır.

Hastalarımızda serum CRP düzeylerini atak ve atak sonrası stabil dönemde karşılaştırdığımızda, atak döneminde ölçülen değerlerin stabil dönemde düştüğü belirlendi ($p<0,01$). Literatürde, atak döneminde en kullanışlı inflamatuvar belirtecin CRP olduğunu belirten çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (74,118,121). Ayrıca, stabil KOAH'ta da yüksek CRP düzeylerinin kötü yaşam kalitesi ile olan ilişkisi gösterilmiştir (132). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaları destekleyecek şekilde hastaların ataktaki kötüleşmeleri sırasındaki yüksek CAT skorları ile atak CRP düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur ($\rho=0,45$ $p= 0,01$).

Çalışmamızda hastaların stabil dönemdeki ve atak dönemine göre daha düşük olan (ort.CAT atak= $23,2\pm 1,7$, ort.CAT stabil= $15,0\pm 1,0$) CAT skorları ile stabil dönem CRP düzeyleri arasında ise korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Broekhuizen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların ($n=102$) stabil dönem CRP düzeyleri ile yaşam kalitesi anketi skorları karşılaştırılmış ve anlamlı korelasyon bulunduğu belirtilmiştir. Araştırmacıların yaptığı bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak CRP yerine

hsCRP ölçülmüş, yaşam kalitesi değerlendirmesi olarak da SGRQ anketi kullanılmıştır (132). Bu nedenle sonuçlarımız arasındaki farklılığın kullanılan anket ve inflamasyon belirtecinin farklılığına bağlı olabileceğini düşündük. Diğer bir yandan, çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların komorbiditeleri de kronik inflamatuvar sürecin stabil KOAH'a göre beklenenin daha üzerinde devam etmesine neden olmuş olabilir. Böyle bir durumda KOAH atağının tetiklediği semptomlar gerilediği için KOAH'a özgü olan CAT skorlarında iyileşme saptanırken inflamatuvar belirteç düzeylerinin beklenenden az düşmesi korelasyonun bozulmasına neden olabilir. Ancak çalışmamızda, stabil dönemdeki CRP değerleri ile genel sağlık anketi (SF-36 fiziksel sağlık skoru alt birimi) sonuçları da korelasyon göstermemiştir. Hastaların komorbiditeleri arasında sistemik inflamasyona yol açmayacak depresyon, demans gibi hastalıkların olması SF-36 (fiziksel sağlık skoru alt birimi) skorlarını CRP'den bağımsız olarak etkileyeceğinden kontrol dönemi CRP ve SF-36 skorlarının korelasyonun da bununla ilişkili olarak bozulduğu düşüncesindeyiz.

CRP, ucuz, hızlı ve erişilebilir bir tetkik olması nedeniyle klinik uygulamada sıkça kullanılan bir tetkiktir. Ancak daha önce de bahsedildiği gibi, CRP genel bir inflamasyon belirteci olduğundan KOAH için yeterince özgün değildir. Bu nedenle KOAH'ta sık rastlanan komorbiditelerin hem CRP üzerine hem de yaşam kalitesi anketlerine etki etmesi beklenen bir durumdur. Ayrıca atakta inflamasyonun lokal başlangıcı tanı anında serum CRP düzeylerinin henüz yükselmemiş olmasına neden olabilir (117). Bu nedenle CRP kullanımını KOAH atak tanı ve tedavisinde yönlendirici bir tetkik olmakla birlikte yüksek CRP düzeylerinin tanı koydurmayacağını bildiğimiz gibi normal değerlerinin de atak tanısını dışlatamayacağını akılda tutmak yararlı olacaktır.

Çalışmamızda, hastaların atak dönemlerinde ve stabil dönemlerinde ölçülüp değerlendirilen diğer bir inflamatuvar belirteç ise IL-6 idi. KOAH atak nedeniyle hastanemize başvuran hastalarımızdan, tedavi öncesi alınan kan örneklerinde çalışılan IL-6¹ değerinin atak sonrası stabil dönemde alınan kan örneğinden (IL-6³) anlamlı düzeyde farklı ve yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$). KOAH'lı hastalarda inflamatuvar yükün arttığı atak döneminde bir inflamatuvar sitokin olan IL-6'nın yüksek saptanması beklenen bir durumdur (133). Ancak KOAH'ın kronik sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğu ve bu nedenle vücutta sürekli inflamatuvar bir uyarıya neden olduğu da unutulmamalıdır (38,133). Sistemik hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde ise IL-6 seviyeleri çoğu zaman ölçülemeyecek kadar düşük düzeylerde (134). Çalışmamıza dahil edilen hastalarımızın stabil dönem IL-6 ortalamaları ise $14,9 \pm 8,7$ pg/mL bulunmuştur. Bu durum çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların büyük çoğunluğunun ($n=39$) KOAH dışında sistemik

hastalıklarının da olması ile açıklanabilir. Ayrıca, KOAH atak döneminde balgamda artmış IL-6 düzeylerinin nezle semptomları ön planda olan bireylerde daha da yüksek olduğu saptanmış ve deneysel rhinovirus enfeksiyonu ile sağlıklı bireylerde dahi balgam IL-6 düzeylerinde artış gösterilmiştir (135). KOAH atak olarak kabul ettiğimiz hastalarımızın büyük çoğunluğunda (n:17, %.32) üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü de olduğundan atak döneminde IL-6 düzeylerinde olan bu artışın, etyolojisi saptanamamış viral bir enfeksiyona ikincil olabileceği görüşüne vardık. Bu durumda viral enfeksiyonun iyileşmesi sonrası, stabil dönemde baktığımız IL-6³ seviyelerindeki düşme beklenen bir durum olarak değerlendirilebilir.

KOAH'ta artmış IL-6 düzeylerinin kötü klinik durum (egzersiz intoleransı, atak sayısında artış, solunum fonksiyonlarında kötüleşme) ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (43, 44). Bizim çalışmamızda ise, atak döneminde ve atak sonrası stabil dönemde ölçülen IL-6 seviyeleri atak sayısı, atak nedeniyle olan hastane yatışı sayısı ya da FEV₁ düzeyleri ile ilişkili bulunmamıştır. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hasta sayısının az olması, SFT'ye kooperasyon sağlayabilen hasta sayısının ise daha da az (n=21 %39,6) olmasının bu sonuçlara neden olabileceğini düşündük. Bununla birlikte, Ferrari ve arkadaşları tarafından yapılan, KOAH tanılı 53 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hem IL-6 hem de CRP'nin stabil dönemdeki düzeyleri ile atak sayıları arasında bizim çalışmamızla benzer olarak, ilişki saptanmamıştır (77). Aynı çalışmada, İL-6'nın KOAH'lı hastalarda 3 yıllık bir süreç sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği ancak 3 yıl sonunda CRP'de anlamlı bir artışın olmadığı gösterilmiştir. Ferrari ve arkadaşları bu sonuç üzerine, IL-6'nın bir atak belirteci olmaktan çok kronik inflamasyonu yansıtan bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise atak döneminde belirgin artış gösteren IL-6 düzeylerinin stabil dönemde anlamlı bir düşüş göstermesi IL-6'nın bir atak belirteci de olabileceğini göstermiştir.

Çalışmamızda, atak döneminde ölçülen serum IL-6¹ düzeylerindeki yüksekliğin literatür ile uyumlu olarak atak döneminde ölçülen CRP düzeyleri ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır ($\rho=0,53$ $p<0,001$). Ancak atak sonrası stabil dönemde (4-6.hafta) ölçülen IL-6³ düzeyleri ile kontrol CRP düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. IL-6, çeşitli akut ve kronik inflamatuvar durumlarda artabilen bir sitokindir. Makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller, B lenfositler, bazı CD4 T lenfositler, endotel hücreleri, fibroblastlar, epitel hücreleri, astrositler ve bazı malign hücrelerden salgılanabilir. Bu hücrelere gelen birçok uyarı IL-6 salınımını tetikleyebilir ancak, bu hücrelerden IL-6 salınımına neden olan en yaygın uyarı hücre hasarıdır. Serumda IL-6 düzeyindeki artışa birçok inflamatuvar

hastalıkta rastlanabilir (38). KOAH'ta ise IL-6 patogeneizde rol oynayan, sistemik infalamsyonu ve epitel hasarını da yansıtan bir belirteç olarak kabul edilmektedir (40-42). Yarılanma ömrü 6 saatten daha kısadır. KOAH'lı hastalarda atak dönemi ve stabil dönemde farklılıklar göstermekle birlikte yüksek olarak saptanmaktadır. Normalde oldukça düşük değerde olan bu sitokin, çalışmamıza aldığımız hastalarımız gibi sistemik hastalığı olanlarda normale dönemez ve genellikle normalden yüksek seyreder. Bizim çalışmamıza aldığımız olguların atak sonrası stabil dönemde ölçülen serum IL-6³ düzeyi atakta ölçülen IL-6¹ düzeyine göre daha düşük olmakla birlikte hala normal değerden yüksekti. Bu yüksekliğin, KOAH'lı hastalarımızın sistemik inflamatuvar yüküne bağlı olabileceğini düşündük (136). CRP ise, yaklaşık 19 saatte yarılanan ve KOAH atak da dahil olmak üzere birçok akut inflamatuvar durumun değerlendirilmesinde kullanılan bir belirteçtir. KOAH'lı hastalarda stabil dönemde de yüksek seyredebileceği az sayıda araştırmada belirtilmekle birlikte (73) bizim çalışmamızdaki hastalarda stabil dönemde normal seviyelere yakın ölçülmüştür (atak döneminde $26,4 \pm 6,5$ ve stabil dönemde $6,6 \pm 1,0$). Bu bilgiler ışında, atak döneminde IL-6 ile CRP arasındaki korelasyonun atak sonrası stabil dönemde CRP'nin IL-6'dan farklı olarak normale dönmeyişi nedeniyle saptanamadığı görüşüne vardık.

İl-6 polimorfizminin incelendiği bir çalışmada, farklı IL-6 genotiplerinin farklı düzeylerde CRP salınımına yol açıp açmadığı değerlendirilmiştir. Ancak, IL-6 gen polimorfizminin CRP düzeylerini etkilediği gösterilememiştir (137). Bununla birlikte, Ferrari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da uzun dönemde IL-6 artışına rağmen CRP'deki artış anlamlı bulunmamıştır, yani IL-6 CRP'ye göre yıllar içerisinde daha fazla bir artış göstermiştir (77). İl-6 düzeylerinin artması ile CRP sentezinde artış beklentisinin Ferrari ve arkadaşlarının çalışmasında da sağlanamadığı söylenebilir. Ayrıca, literatürde sigara içiminin IL-6 düzeyini, aynı zamanda CRP ve diğer sitokinler ile korelasyonunu değiştirebileceğini gösteren çalışmalar vardır (138,139). Bu nedenle, çalışmamızda kontrol viziti yapılabilen 31 hastadan 5'inin halen sigara kullanımının olması 2'sinin yoğun pasif maruziyetinin devam etmesinin de bu sonuca katkısı olabileceği görüşündeyiz.

Çalışmamızda, hastaların tedavi öncesi ölçülen IL-6¹ değerleri ile atak dönemi CAT skorları arasında korelasyon olmasına karşın, akut atak nedeniyle başvurdukları günden 48 saat sonra alınan kan örneklerinde çalışılan IL-6² ile atak dönemi CAT skorları arasında korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda, KOAH atak tanısı konulan 53 hastadan 35'ine başvuru anında i.v prednizolon yapıldığı görülmüştür. Ayrıca, İl-6²'nin IL-

6¹ ile karşılaştırılmasında tedavi sonrası bir değer olan IL-6² de istatistiksel olarak anlamlı bir düşme olduğu da görülmüştür ($p<0,05$). Bu nedenlerle, atak tanısı konularak tedavi başlandıktan 48 saat sonra alın kan örneklerindeki IL-6² ile atak dönemi CAT skorları arasında korelasyon bulunmayışının hastaya atak tedavisi başlandıktan sonra (iv antibiyotik, iv sistemik kortikosteroid) inflamasyonda azalma olmasına bağlı olabileceği sonucuna vardık.

Çalışmaya dahil edilen ve atak döneminde değerlendirilen 53 hastanın tamamında atak dönemi CAT skorları ile yine atak döneminde elde edilen CRP düzeyleri arasında korelasyon olduğu belirtilmişti ($\rho=0,45$ $p= 0,01$). Aynı şekilde atak döneminde herhangi bir tedavi verilmeden önce ölçülen lökosit ve IL-6¹ değerlerinin de atak dönemi CAT skorları ile korelasyon içinde olduğu görüldü (IL-6¹ için $\rho=0,45$ $p= 0,01$ ve lökosit için $\rho=0,30$ $p=0,03$). Bu durum, hastanın kendi subjektif yorumuna dayanan CAT anketinin, sistemik inflamasyonu objektif olarak gösteren belirteçlerle uyumlu olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda atak dönemi ve stabil dönemdeki düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmayan MPV değerleri ile atak dönemi CAT skorları arasındaki korelasyon da değerlendirildi. Ancak yine 53 hastanın, atak döneminde ölçülen MPV değerleri ile atak dönemi CAT skorları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Hastalarımızın atak ve stabil dönemdeki MPV değerleri arasında da anlamlı ilişki bulunamadığından, hastalarımızın MPV ölçümlerinin eşlik eden komorbid hastalıklara bağlı olarak normalden farklı olabileceği ve bu nedenle bu karşılaştırmanın ek hastalığı olmayan KOAH'lı hastalarda ve daha fazla sayıda olguda yapılmasının gerektiğini düşündük.

Thomsen ve arkadaşları, stabil dönemdeki KOAH'lı hastalarda inflamatuvar belirteçlerin, atak sayı ve şiddeti ile olan ilişkisini incelemiş; yüksek belirteç sayısı ile yıllık atak sayısı arasında ilişki bulmuştur. CRP, fibrinojen ve lökosit düzeylerinin aynı anda yüksek saptandığı hastalarda, hiçbir belirteçte yükseklik saptanmayanlara göre, atak riskinin belirgin artmış olduğunu göstermişlerdir (84). Bizim çalışmamızda ise stabil dönemde yüksek inflamatuvar belirteç sayısı ile son 1 yılda geçirilen atak sayısı arasında ilişki saptanmadı. Bu durum, çalışmamızda stabil dönemdeki hasta sayısının kısıtlı olmasından kaynaklanmış olabilir (n=31). Ancak, inflamatuvar belirteç yüksekliğinin, sistemik inflamasyon düzeyinin bir göstergesi olduğunu göz önünde bulundurarak atak döneminde de hastaların klinik durumlarına yansıtacağını düşündük. Çalışmamızda atak döneminde birden çok belirteç yüksekliği olan hastalarda atak dönem CAT skorları, hiçbir

belirtecinde yükseklik saptanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklı ve yüksekti (belirteç yüksekliği olmayanlarda atak dönem CAT skoru= 20,1±8,7 ve en az bir belirteç yüksekliği olanlarda atak dönem CAT skoru=30,5±6,8 $p=0$). Bu sonuca dayanarak, atak dönemindeki inflamatuvar yükün, KOAH'a özgü bir değerlendirme olan CAT'e yansıdığını öne sürebiliriz. Ancak stabil dönem değerleri için CAT skorları ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi değerlendirecek daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşüdeyiz.

Çalışma grubumuzda atak döneminde ölçülen FEV₁ değerlerinin de stabil dönem kontrolünde artmıştı. Kontrol viziti yapılabilen 31 hastanın SFT kooperasyonlarını değerlendirildiğimizde, atak döneminde 15 hasta (%48,4), kontrol dönemindeyse 21 hastanın (%67,7) SFT'ye kooperasyon sağladığını gördük. Atak döneminde 1,69 lt olan FEV₁ ortalamasının kontrol döneminde 1,93 L'ye yükseldiğini saptandı ($p<0,05$). Ancak, atak döneminde ölçülen FEV₁ değerleri ile atak dönemi CAT skorları arasında da anlamlı bir korelasyon saptamadık. CAT, öksürük, balgam, göğüs semptomları, yorgunluk ve evden ayrılmada güveni içeren bir testtir. Hastanın hayatına bu faktörlerin hepsinin etkisini yansıtır. CAT ve MRC'yi ayıran önemli bir özellik, mMRC'nin bir dispne skorlaması oluşudur. 1999'da Bestall ve arkadaşları mMRC skalası ile yürüme mesafesi ve SGRQ ve CRQ skorları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ancak FEV₁ ile ilişkisi olmadığını göstermiştir (140). ECLIPSE kohortunda yapılan başka bir çalışmada ise FEV₁'in mMRC ile ilişkisi gösterilmiş ancak skorların bireysel düzeyde değerlendirildiğinde aynı FEV₁ değerlerinin farklı mMRC skorlarına neden olabileceği, çakışan değerlerin olduğu belirtilmiştir. Agusti ve arkadaşlarının 2164 KOAH'lı hastada yaptığı çalışmada mMRC ve FEV₁ korele bulunmuştur (141).

Diğer dispne skorlamalarına baktığımızda, 1988'de Mahler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 91 KOAH'lı hastanın BDI (baseline diyspnea index) skoru ile FEV₁ değerleri arasında güçlü korelasyon olduğu gösterilmiştir (142). Stoller JK ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 32 KOAH'lı hastada MDI (Modified dyspnea index) kullanılmış ve FEV₁ ile ilişkili bulunmuştur (143). Bizim çalışmamızda hastaların CAT skoru ile FEV₁ değerleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı. Bu sonuç, çalışmamızda kullandığımız CAT'in BDI ve MDI'nın aksine dispneye spesifik bir skala özelliğinin olmayışından kaynaklanabilir. Bununla birlikte, çalışmamıza dahil edilen az sayıda hasta bu sonuca neden olabilir. Aynı zamanda, CAT'in sadece dispneyi değerlendirmede göz ardı edilirse de Agusti ve arkadaşlarının çalışmasında aynı FEV₁

değerlerinin farklı mMRC skorlarına neden olması gibi bizim çalışmamızda da farklı solunum fonksiyon düzeyleri hastalar tarafından farklı yorumlama ile açıklanabilir.

Çalışmamızda atak sonrası stabil dönemde kontrol viziti yapılabilen 31 hastanın GOLD evrelemesine göre inflamatuvar belirteç düzeylerine bakıldı. Stabil dönemde ölçülen inflamatuvar belirteçlerden hiçbirinin düzeyinde GOLD evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durum stabil dönemde değerlendirilen hasta sayısının yetersiz olmasına bağlanabileceği gibi hasta grubunda diyabet, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı gibi ek hastalıkların olmasına da bağlanabilir.

Yeni GOLD evrelemesi mortalite tayini açısından çelişkili özellikleri olmasına rağmen mortaliteden çok gelecek atakların değerlendirilmesinde başarı gösteren bir evrelemedir. Zaten yeni GOLD sınıflamasında amaç mortalite tayininden çok atak sayısının tahmin edilip atakların önlenmesine yönelik tedavi planı yapmaktır (3). Yeni GOLD evrelemesinin eski evreleme (evre I,II,III ve IV) olan örtüşmesinin incelendiği çalışmalar yapılmıştır. Agusti ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde mortalitenin evre III'te evre II'ye göre daha fazlayken yeni sınıflandırmada bu grupların yer değiştirdiği yani B grubunda mortalitenin C grubundan daha fazla olduğu ya da bu grupların mortalite oranı açısından kesiştiğinden bahsedilmiştir (144). Aynı çalışmada, B grubundaki bu mortalite fazlalığı incelendiğinde sistemik inflamasyonun ve komorbiditelerin B grubunda C'ye göre ve hatta diğer tüm gruplara göredaha fazla olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da şekil 4.7'de gösterildiği gibi B ve D gruplarında atak dönemi IL-6 düzeyleri diğer iki gruba oranla fazla bulunmuştur. Yine Agusti ve arkadaşları tarafından yapılan metaanalizde belirtilen verilere uygun olarak A grubunda atak dönemi IL-6 düzeyi diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,03$, post-hoc test için A grubu çıkarıldıktan sonra $p=0,53$).

Çalışmamızın temel kısıtlayıcı yönleri şunlardı; 1. Hedeflediğimiz hasta sayılarına ulaşamadık, 2. KOAH, 40 yaş üzerinde ve sigara içenlerde daha sık görülen bir hastalıktır. İleri yaş ve sigara içimi olan kişilerde KOAH dışında hipertansiyon ve dislipidemi gibi ek hastalıklar sıklıkla bulunmaktadır. Bu durum KOAH'a bağlı stabil dönem ve atak dönemindeki sistemik inflamasyonu değerlendirme sürecimizde çalışmamıza aldığımız hastaların inflamasyon yükünde bu ek hastalıkların etkisinde olabileceği olasıdır, 3. Çalışmamıza dahil edilen olguların hastaneye yatış ve ayaktan tedavi durumları açısından yaptığımız değerlendirme, merkezimizdeki yatak sayısının kısıtlılığından olumsuz yönde etkilenmiş olabilir.

6. SONUÇ

KOAH'ın doğal seyri, tekrarlayıcı semptomlar ve ataklar ile karakterizedir (3). Bu ataklar, solunum fonksiyonlarına olan etkileriyle hastalığın prognozunu ve yaşam kalitesini etkilemektedir.

Çalışmamızda atakların yaşam kalitesine olan bu etkilerini göz önünde bulundurarak CAT'in atak tanısında ve atak sürecinde kullanılabilirliğini göstermeyi hedefledik.

Çalışmamız sonucunda;

1. Hastaların atak sonrası stabil dönemdeki CAT skorları, atak dönemi CAT skorlarına göre daha düşüktür. Aynı şekilde SF-36 fiziksel sağlık skorlarında da atak sonrası stabil dönemde, atak dönemine göre iyileşme olduğu gösterilmiştir.
2. Atak döneminde yüksek seyreden CAT skorları, yine atak döneminde ölçülen ve sistemik inflamasyonun objektif göstergeleri olan IL-6, CRP ve lökosit ile korele bulundu.
3. Atak döneminde hiçbir inflamatuvar belirteçte yükseklik saptanmayan hastaların CAT skorları, en az bir belirteçte yüksekliği olan hastalara göre daha düşüktü.
4. Atak döneminde ölçülen inflamatuvar belirteçlerin GOLD evreleri ile olan ilişkisi incelenmiştir. GOLD'a göre A grubunda bulunan hastaların atak dönemindeki IL-6 düzeyleri, B,C ve D gruplarına göre daha düşüktü.
5. Atak sonrası stabil dönemde ölçülen inflamatuvar belirteç düzeyleri ile GOLD evreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu durum çalışmaya dahil edilen hastaların komorbiditeleri ile ilişkili olabilir.
6. Atak sonrası stabil dönem CAT skorları ile son 1 yılda atak nedeniyle yapılan hastane başvurusu sayısı arasında korelasyon saptanmıştır. Bu sonuca dayanarak, stabil dönem CAT skorlarının gelecek atak riskini yansıttığı söylenebilir.

Çalışmamızın sonucunda CAT skorlarının CRP ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçlerle olan korelasyonuna dayanarak atak tanısında yol gösterici olduğunu öne sürebiliriz. İnflamatuvar cevap ile seyreden komorbiditelerin varlığı nedeniyle biyobelirteçler ile değerlendirmenin zor olduğu hastalarda atak tanısını destekleyen bir parametre olabilir. Ayrıca atak sürecinin takibinde noninvaziv ve maliyetsiz bir tetkik olarak kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2000; 1 (ek 1):1-25.
2. Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23:932-46.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2013.
4. C. Bauseweina, Farquhara M, Booth S, Gysels M, Higginson IJ. Measurement of breathlessness in advanced disease: A systematic review. Respiratory Medicine (2007) 101, 399–410.
5. Guyatt GH, Berman BL, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease Thorax 1987; 42:773-778.
6. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. Respir Med 1991; 85(suppl B):25-31 Respir Med 1991.
7. Aitken RCB. Measurement of feelings using visual analogue scales. Proc Roy Soc Med. 1969 October; 62(10): 989–993.
8. Jones PW, Brusselle G, Dal Negro MW, et al. Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study. Eur Respir J 2011; 38: 29–35.
9. Maclay JD, McAllister DA, Johnston S, Raftis J, McGuinness C, Deans A, Newby DE, Mills NL, MacNee W. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. Thorax. 2011 Sep;66(9):769-74. Epub 2011 Apr 20.
10. Ulasli SS, Ozyurek BA, Yilmaz EB, Ulubay G. Mean platelet volume as an inflammatory marker in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Pol Arch Med Wewn. 2012;122(6):284-90. Epub 2012 May 11.
11. Fabbri LM, Luppi F, Beghé Band Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. Eur Respir J 2008; 31:204-12.
12. Miller MR, Hankison J, Brusasco V, Burgos F, et al. Series “ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing” Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005; 26: 319–338.
13. Klimathianaki M, Mitrouska I, Georgopoulos D. Management of end-stage chronic obstructive pulmonary disease. In: Siafakas NM, ed. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Eur Respir Mon 2006; 38:430-50

14. Mathers C, Loncar D, Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PloS Medicine* 2006, e442.
15. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. *Türk Toraks Dergisi*. İstanbul: Aves yayıncılık, 2010;11:13-5.
16. Tudor RM, Janciauskiene SM, Petrache I. Lung Disease Associated with Alpha1-antitrypsin deficiency. *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7(6): 381-386.
17. Shapiro SD, Snider GL. Obstructive diseases. Nadel JA, Murray JF. *Textbook of Respiratory Medicine*.4. Ed., Philadelphia: Curtis Center 1115-1153, 2005.
18. Senior R, Shapiro S. Epidemiology, pathophysiology and pathogenesis. Fishman A. Eds. *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*.3rd Ed., Newyork: McGraw-Hill Co 659-681, 1998.
19. Bozbaş ŞŞ, Kronik obstrüktif akciğer hastalığında risk faktörleri, *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (Ulubay G, Yıldız Ö), 1'inci baskı*. Ankara, Rotatıp Kitabevi, 35-45, 2013.
20. Lawor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta – analysis. *Thorax* 2005;60:851-8.
21. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007;370:758-64.
22. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance- United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1-16.
23. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, et al. Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. *Eur J Intern Med*. 2008;19:499-504.
24. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007;370:751-7.
25. Mathers CD, Salomon JA, Ezzatti M, et al. Sensitivity and Uncertainty Analysis for Burden of Disease and Risk Factor Estimates. In: Lopez AD, Mathers CD, Ezzatti M, Jamison DT, Murray CJL, editors. *Global Burden of Disease and Risk Factors*. Washington (DC): World Bank 2006. Chapter 5.
26. Grigg J. Particulate matter exposure in children: relevance to chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6:564-9
27. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991;303:671-5.

28. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Hearth Study. *Eur Respir J* 1999;13:1109-14
29. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)*. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:891-7
30. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2009;4;360(23):2445-54.
31. Braman SS, Chronic obstructive pulmonary disease, ACCP Pulmonary Medicine Board Review. 26th edition Northbrook, IL: American College of Chest Physicians, 77, 2012.
32. Ulubay G. KOAH Patogenez ve Patofizyolojisi. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (Ulubay G, Yıldız Ö.)*, 1'inci baskı. Ankara, Rotatıp Kitabevi, 47-63, 2013.
33. Samurkaşoğlu B. Güncel bilgiler ışığında kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Saryal SB, Acıcan T. *Epidemiyoloji ve risk faktörleri*, Ankara: Bilimsel Tıp Kitapevi 2003;12-32.
34. Chung KF. Cytokines as targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Current Drug Targets* 2006;7:541-5.
35. Broekhuizen R, Grimble RF, Howell WM, Shale DJ, Creutzberg EC, Wouters EF, Schols AM. Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile and interleukin 1b-511 single nucleotide polymorphisim. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1059-64.
36. Takabetake N, Nakamura H, Abe S, Inoue S, Hino T, Saito H, Yuki H, Kato S, Tomoike H. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the TNF- α system in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1179-84.
37. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J, TNF- α levels and weight loss in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1453-5
38. Ferrari R, Tanhi ES, Caram MOL, Correa C, Correa RC, Godoy I. Three year follow up of interleukin 6 and CRP in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2013 Feb 20;14:24. doi: 10.1186/1465-9921-14-24.
39. Kishimito T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int. Immunol*. 2010;22:347-52.
40. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest*. 2005;128:1995-2004.
41. Eickmeier O, Huebner M, Herrmann E, Zissler U, Rosewich M, Baer PC, et al. Sputum biomarker profiles in cystic fibrosis (CF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and association between pulmonary function . *Cytokine*. 2010; 50:152-7.

42. Grubek-Jaworska H, Paplinska M, Hermanowicz- Salamon J, Induced Sputum of COPD and Asthma Patients: Correlation with Respiratory tests. *Respiration* 2012; 84(2):101-7.
43. Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1065-72.
44. Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PloS One*. 2012; 7: e37483.
45. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21(2):347-360.
46. Lee W, Thomas PS. Oxidative stress in COPD and its measurement through exhaled breath condensate. *Clin Transl Sci*. 2009 Apr;2(2):150-5
47. Bazeghi N, Gerds TA, Budtz-Jorgensen E. Exhaled nitric oxide measure using multiple flows clinically relevant subgroups of COPD. *Respir Med*. 2011 Sep;105(9):1338-44.
48. Fens N, de Nijs SB, Peters S, et al. Exhaled air molecular profiling in relation to inflammatory subtype and activity in COPD. *Eur Respir J*. 2011 Dec;38(6):1301-9.
49. Burrows B, Knudson RJ, Cline M, Lebowitz MD: Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 115:195-205, 1977.
50. Yıldırım N. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kronik solunum yetersizliği döneminin fizyopatolojisi (Sistemik hastalık olarak KOAH). *Solunum*; 1: 56-65, 2002.
51. Daughton DM, Matthews K, Romberger DJ, et al. Smoking cessation reduces lower respiratory tract inflammation in healthy smokers. *Society for Research on Nicotine and Tobacco*; February 19;2004.
52. F. Roisin RR, Mac Nee W. Pathophysiology of Chronic obstructive Pulmonary Disease in ERS Monograph Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2006;38,177-200.
53. Corne S, Anthonisen N. Lung function testing in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Chronic obstructive lung disease*. Voelkel NF, MacNee W (Eds). BC Decker Inc. Hamilton. 2002:257-269.
54. Tantucci C, Modina D. Lung function decline in COPD. *Int J COPD* 2012;7:95-99.
55. Bancalari E, Clausen J. Pathophysiology of changes in absolute lung volume. *Eur Respir J* 1998;12:248-258.
56. Akkoca Ö, Saryal S, Karabıyıköğlü G. KOAH'ta hiperkapnik ve normokapnik olgularda solunum kas gücü. *Tüberküloz Toraks* 1999;47:424-430.

57. Umut S et al. Maximal respiratory pressures in chronic obstructive lung disease and relationship to functional parameters and hyperinflation. *Türk J Med Res* 1992;3:105-109.
58. Bartu Saryal S. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında tanı yöntemleri. In: Umut S, Erdinç E (eds). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Turgut Yayıncılık, İstanbul. 2000:63-82.
59. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. American Thoracic Society/European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Aug 15;166(4):518-624.
60. Saryal BS, Kronik obstrüktif akciğer hastalığında tanı, *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı* (Ulubay G, Yıldız Ö.), 1'inci baskı. Ankara, Rotatıp Kitabevi, 99-101, 2013.
61. Gallagher CG. Exercise limitation and clinical exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1994;15:305-326.
62. Cooper CB. Airflow obstruction and exercise. *Respir Med* 2009; 103:325-334.
63. Crapo RO, Casaburi R, Coates Al, et al. ATS statement: Guidelines for the six minute walk test. 2002;166:111-117.
64. Pinto – Plata VM, Cote C, Cebral H, et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;23:28-33.
65. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, O'Donnell DE, Puente-Maestu L, Schols AM, Singh S, Whipp BJ, Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. ERS Task Force. *Eur Respir J*. 2007 Jan;29(1):185-209.
66. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al. ATS/ERS Task force. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir Dis* 2008;31: 416-468.
67. Vestbo J, Edwards LD, Scalon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Eng J Med* 2011;365:1184-92.
68. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 106: 196–204, 1987.
69. Celi BR, Macnee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 23: 932-46, 2004.
70. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Sep 15;176:532-55.

71. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2004; 59:574-80.
72. Donaldson GC, Seemungal TAR, Patel IS et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 1995-2004.
73. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta analysis. *Thorax* 2004;59:574–580.
74. Hurst JR, Donaldson GC ,. Perera WR, et al. Use of Plasma Biomarkers at Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease *Am J Respir Crrit Care Med*, 2006; 174, pp. 867-74.
75. Weis N, Almdal T. C-reactive protein--can it be used as a marker of infection in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Eur J Intern Med*, 2006;17(2):88-91.
76. Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS, Lewis-Jenkins V, Matthews SB, Griffiths TL, Shale DJ. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164:1414-18.
77. Ferrari R, Tanni SE, Caram LMO, Correa C, Correa CR, Godoy I. Three-year follow-up of IL-6 and CRP in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2013;14:24.
78. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Non-invasive biomarkers in exacerbations of obstructive lung disease *Respir*; 2013; 18(5):874-84.
79. Alessandri C, Basili S, Violi F, et al. Hypercoagulability state in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Obstructive Bronchitis and Haemostasis Group. Thromb Haemost*1994;72:343–6.
80. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1211–18.
81. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med* 2003;114:758–62.
82. Polatli M, Cakir A, Cildag O, et al. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation. *J Thromb Thrombolysis* 2008;26:97–102.
83. Koutsokera A, Kiropoulos TS, Nikoulis DJ, et al. Clinical, functional and biochemical changes during recovery from COPD exacerbations. *Respir Med* 2009;103:919–26.

84. Thomsen M, Ingebrigsten TS, Marott JL, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Jama* 2013; 309(22):2353-61.
85. Dickens JA, Miller BE, Edwards LD, Silverman EK, Lomas DA, Tal-Singer R; ECLIPSE study investigators, COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2011;12:146.
86. Bansal R, Gupta HL, Goel A, et al. Association of Increased Platelet Volume In Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinical Implications. *JACM* 2002; 3: 169-172.
87. Onder I, Topcu S, Dokmetas HS, et al. Platelet aggregation size and volume in chronic obstructive pulmonary disease. *Mater Med Pol.* 1997 Jan-Dec;29(1-4):11-13.
88. Wang RT, Li JY, Cao ZG, Li Y. Mean platelet volume is decreased during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir.* 2013; 8:1244-8.
89. Jones PW, Price D, van der Molen T. Role of clinical questionnaires in optimizing everyday care of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:289-96. Epub 2011 May 26. Review
90. Demir G, Acıcan T. KOAH'ta Klinik Yaklaşım ve Dispnenin Değerlendirilmesi. *Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.* Saryal SB, Acıcan T. (Ed), Ankara, Bilimsel Tıp 2003 Syf: 35-48.
91. Ulaşlı SS, KOAH takibinde kullanılan anketler, *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (Ulubay G, Yıldız Ö), 1'inci baskı.* Ankara, Rotatıp Kitabevi, 287-99, 2013.
92. Jones PW. Quality of life measurement for patients with diseases of the airways. *Thorax* 1991; 461: 676-82.
93. Mahler DA, Mackowiak JL. Evaluation of the short form 36 item questionnaire to measure health related quality of life patients with COPD. *Chest* 1995;107:1585-9
94. Fan V, Curtis JR, MacDowell M, Fihn SD. Using quality of life to predict hospitalizations and death in chronic obstructive lung disease. *Chest* 2002; 122:429-36.
95. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G ve ark. Kısa Form-36'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999; 12:102-106.
96. Yorgancıoğlu A, Polatlı M, Aydemir Ö, Demirci NY, Kırkıl G, Atış SN, Köktürk N, ve ark. KOAH değerlendirme testinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği. *Tuberk Toraks* 2012;60(4):314-320.
97. Guyton, Arthur C. *Textbook of medical physiology eighth edition.* 1991 W.B. Saunder company philadelphia, USA Ch 36 Hemoastasis and blood coagulation p 390 and 397.

98. Novgorodtseva T, Denisenko YK, Zhukova NV, et al Modification of the fatty acid composition of the erythrocyte membrane in patients with chronic respiratory diseases. *Lipids Health Dis.* 2013; 12: 117.
99. De Castro J, Hernandez-Hernandez A, Rodriguez MC, Sardina JL, Llanillo M, Sanchez-Yagüe J. Comparison of changes in erythrocyte and platelet phospholipid and fatty acid composition and protein oxidation in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Platelets.* 2007 Feb;18(1):43-51.
100. Yetkin Ö, Karabıyıkoglu G, Akkoca Ö, Kronik obstrüktif akciğer hastalığında pulmoner hemodinami, solunum fonksiyonları ve hava yolu rezistansı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 1996;50:187-192.
101. John M, Lange A, Hoernig S, et al. Prevalence of anemia in COPD: comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol* 2006;111:365-70.
102. Boutou AK, Stanopoulos I, Pitsiou GG, et al. Anemia of chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study of cardiopulmonary exercise responses. *Respiration* 2011;82:237-103. Guyton, Arthur C. *Textbook of medical physiology* eighth edition. 1991 W.B. Saunders company Philadelphia, USA Ch 36 Hemoastasis and blood coagulation p 390 -397.
104. Park Y, Schoene N, Haris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets.* 2002; 13(5-6): 301-306.
105. Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H, Bolca O, Uyarel H, Eren M, Narin A. The relationship between preprocedural platelet size and subsequent in-stent restenosis. *Acta Cardiol.* 2004; 59(4): 391-395.
106. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, Lakasas G. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets.* 2004;15(8): 475-478.
107. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract.* 2005; 59(8): 981-982.
108. Steiropoulos P, Papanas N, Nena E, et al. Mean platelet volume and platelet distribution width in patients with chronic obstructive pulmonary disease: The role of comorbidities. *Angiology* 2012.
109. Ulaşlı SS, Ozyurek BA, Yılmaz EB, et al. Mean platelet volume as an inflammatory marker in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn* 2012;122:284-90.
110. Varol E, İçli A, Koçyiğit S, et al. Effect of smoking cessation on mean platelet volume. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012.
111. Yarlıoğlu M, Ardıç I, Doğdu O, et al. The acute effects of passive smoking on mean platelet volume in healthy volunteers. *Angiology* 2011.

112. Marin L, Colombo P, Bebawy M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: patho-physiology, current methods of treatment and potential for simvastatin in disease management. *Expert Opin Drug Deliv.* 2011;8:1205-20.
113. European Respiratory Society. Standardized lung function testing. Lung volumes and forced ventilatory flows. 1993 update. *Eur Respir J.* 1993;6 (suppl 16):5-40.
114. Quanjer P, Tammeling Fj, Cotes Je, et al. Standardised lung function testing; lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J.* 1993;6(suppl 16):5-40.
115. Arseven O. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. *Temel Akciğer Sağlığı ve Hastalıkları, Torax kitapları, sayı 13,Ekim 2011;135-145.*
116. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000 May;117 (5 Suppl 2): 398S-401.
117. Muller B, Tamm M Biomarkers in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Among the Blind, the One-Eyed Is King. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Oct 15;174(8):848-9.
118. Nikolakopoulou S, Hillas G, Perrea D, et al. Serum Angiopoietin-2 and CRP Levels During COPD Exacerbations. *COPD.* 2013 Oct 8.
119. Ermis H, Celik MR, Gulbas G, Tavli D, Aytemur ZA. Relationship between serum γ -glutamyltransferase levels and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123(3):85-90.
120. Alavi SA, Soati F, Forghanparast K, Amani H. HsCRP in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Iran Red Crescent Med J.* 2011 Oct;13(10):713-8.
121. Lacoma A, Prat C, Andreo F, Lores L, Ruiz-Manzano J, Ausina V, Domínguez J. Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:157-69.
122. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Al M, Mólken MR. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010 Dec 9;5:435-44.
123. Garcia-Aymerich J, Monsó E, Marrades RM, Escarrabill J, Félez MA, Sunyer J, Antó JM; EFRAM Investigators. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Sep 15;164(6):1002-7.
124. Vaz Fragoso CA, Concato J, McAvay G, Van Ness PH, Gill TM. Respiratory impairment and COPD hospitalisation in older persons: a competing risk analysis. *Eur Respir J.* 2012 Jul;40(1):37-44. doi: 10.1183/09031936.00128711. Epub 2012 Jan 20.
125. Lee SD, Huang MS, Kang J, Lin CH, Park MJ, Oh YM, Kwon N, Jones PW, Sajkov D. The COPD assessment test (CAT) assists prediction of COPD exacerbations in

high-risk patients. *Respir Med.* 2014 Jan 6. pii: S0954-6111(13)00500-3. doi: 10.1016/j.rmed.2013.12.014.

126. Miravittles M, García-Sidro P, Fernández-Nistal A, Buendía MJ, Espinosa de los Monteros MJ, Molina J. Course of COPD assessment test (CAT) and clinical COPD questionnaire (CCQ) scores during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Health Qual Life Outcomes.* 2013 Aug 29;11:147.
127. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34: 648-54.
128. Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, Jones PW, Hurst JR, Wedzicha JA.. Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Jun 1;185(11):1218-24. doi: 10.1164/rccm.201110-1843OC. Epub 2012 Jan 26.
129. Polatlı M, Yorgancıoğlu A, Aydemir Ö, Yılmaz Demirci N, Kırkıl G, Atış Naycı S, Köktürk N, Uysal A, Akdemir SE, Özgür ES, Günakan G. Validity and reliability of Turkish version of St. George's respiratory questionnaire. *Tuberk Toraks.* 2013;61(2):81-7.
130. Dentener MA, Creutzberg EC, Schols AM, Mantovani A, van't Veer C, Buurman WA, Wouters EF. Systemic antiinflammatory mediators in COPD: increase in soluble Interleukin-1 receptor II during treatment of exacerbations. *Thorax.* 2001 Sep;56(9):721-6.
131. Pinto-Plata VM, Livnat G, Girish M, Cabral H, Masdin P, Linarce P, Dew R, Kenney L, Celli BR. Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest.* 2007 Jan;131(1):37-43.
132. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax.* 2006 Jan;61(1):17-22. Epub 2005 Jul 29.
133. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TMA, Sapsford RJ, Müllerova H, Donaldson GC, Wedzicha JA. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007; 29:527-34.
134. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma Concentration of Interleukin-6 and the Risk of Future Myocardial Infarction Among Apparently Healthy Men. *Circulation.* 2000;101:1767-1772.
135. Wedzicha JA. Exacerbations: Etiology and Pathophysiologic Mechanisms. *Chest.* 2002 May;121(5 Suppl): 136-141.
136. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009 May;33(5):1165-85. doi: 10.1183/09031936.00128008.
137. He J-Q, Foreman MG, Shumansky K, et al. Associations of IL-6 polymorphisms with lung function decline and COPD. *Thorax* 2009; 64:698-704.

138. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):1154-9.
139. Helmersson J, Larsson A, Vessby B, Basu S. Active smoking and a history of smoking are associated with enhanced prostaglandin F₂ α , interleukin-6 and F₂-isoprostane formation in elderly men. *Atherosclerosis*, Volume 181, Issue 1, July 2005; 201-207.
140. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Jones PW, Wedzicha JA, Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:581-586.
141. Agusti A, Calverley PMA, Celli B, et al, Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Research* 2010, 11:122.
142. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest.* 1988 Mar;93(3):580-6.
143. Stoller JK, Ferranti R, Feinstein AR. Further specification and evaluation of a new clinical index for dyspnea. *Am Rev Respir Dis.* 1986 Dec;134(6):1129-34.
144. Agusti A, Hurd S, Jones P, Fabbri LM, Martinez F, Vogelmeier C, Vestbo J, Rodriguez-Roisin R. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts. *Eur Respir J.* 2013 Nov;42(5):1391-401.