



**T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SIGLEC14 KAYBI İLE  
KOAİ  
(KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI)  
ALEVLENME RİSKİ ARASINDAKİ İLİŐKI**

**Dr. ESİN TAŐTEKİN  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŐMAN  
Prof. Dr. MUKADDER ÇALIKOĞLU**

**MERSİN-2016**



**T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SIGLEC14 KAYBI İLE  
KOAİ  
(KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI)  
ALEVLENME RİSKİ ARASINDAKİ İLİŐKI**

**Dr. ESİN TAŐTEKİN  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŐMAN  
Prof. Dr. MUKADDER ÇALIKOĞLU**

**MERSİN-2016**

## TEŐEKKÜR

Eđitimimde ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında; çalıŐma sűresince ve yazım aŐamasında sabrını, hoŐgűrűsűnű, bilgisini, yapıcı ve bilimsel eleŐtirilerini esirgemeyen hocam Prof.Dr Mukadder alıkođlu'na, asistanlık eđitimim boyunca ilgisi ve sevgisini sűrekli yűređimde hissettiđim hocalarım Prof.Dr. Bahar UlubaŐ, Prof.Dr Cengiz Őzge, Prof. Dr. Sibel Naycı'ya, Doç. Dr. Eylem Sercan Őzgűr'e ve rotasyonlarım sırasında eđitimime katkılarından dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Radyoloji Anabilim Dalı, Gűđűs Cerrahisi Anabilim Dalı, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı hocalarıma sonsuz teŐekkűrlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasına olan katkılarından dolayı Biyoistatistik anabilim dalından Prof. Dr. E. Arzu Kanık, ArŐ.Gűr.Dr. Didem Derici ve ArŐ.Gűr.Dr. Merve Tűrkegűn'e, teŐekkűrűmű sunarım.

Asistanlık hayatım boyunca pek çok acı-tatlı olayı birlikte yaŐadıđım sevgili asistan arkadaşlarıma ve hastane personeline teŐekkűr ederim.

Bu gűnlere gelmemde en bűyűk pay sahibi olan aileme; ilk űđretmenlerim ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, hep yolumu aydınlatan annem ve babama, hep koŐulda yanımda olan ablam ve kardeŐime, tűm dostlarıma teŐekkűr ederim.

**Dr. Esin TaŐtekin**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET .....	5
ABSTRACT .....	6
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	7
2. GENEL BİLGİLER.....	9
2.1. TANIMLAMA VE HASTALIĞA GENEL BAKIŞ .....	9
2.1.1. Tanımlama .....	9
2.1.2. Epidemiyoloji.....	9
2.1.4 Patoloji .....	10
2.1.5 Patogenez.....	10
2.1.6. Risk faktörleri .....	13
2.2. TANI VE DEĞERLENDİRME .....	15
2.2.1 Tanı.....	15
2.2.2. Komorbiditeler .....	18
2.2.3. Hastalığın Değerlendirilmesi .....	19
2.2.4. KOAH'ta Birleşik Değerlendirme .....	21
2.3. KOAH'ta Koruma Çalışmaları .....	23
2.3.1 Hastalığın Gelişiminin Önlenmesi(Birincil Koruma).....	23
2.3.2. Hastalığın Erken Dönemde Teşhisi Ve İlerlemesinin Durdurulması (İkincil Koruma).....	23
2.3.3.Hastalığın Komplikasyonlarının Gelişiminin Önlenmesi(Üçüncül Koruma) .....	24
2.4. KOAH'ta Tedavi Yaklaşımları .....	24
2.4.1. Stabil KOAH'ta İlaç Tedavileri .....	24
2.4.2.Stabil KOAH'ta İlaç Dışı Tedaviler.....	27
2.5.KOAH Alevlenmeler ve Tedavisi.....	28
2.5.1. Alevlenme tanımı .....	28

2.5.2. Etiyoloji.....	30
2.5.3. Alevlenmenin Değerlendirilmesi .....	34
2.5.4. KOAH Alevlenmelerinde Tedavi Yaklaşımı .....	35
2.5.5. KOAH'ta Alevlenmelerin Önlenmesi.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	39
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIşMA.....	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	64
KAYNAKLAR.....	65
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	74
şEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ.....	78
TABLolar DİZİNİ .....	79

## ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) gen-çevre etkileşimi sonucu ortaya çıkan, kompleks, heterojen, alevlenmelerle seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. NTHi (tiplendirilemeyen Haemophilus influenza) KOAH alevlenmesinin bilinen majör sebeplerindedir ve lipooligosakkaritler içeren siyalik asit eksprese eder. Siyalik asit bağlayan lektinlerden (SIGLEC) biri olan SIGLEC14'ün, NTHi ile etkileşiminin immun hücrelerin inflamatuvar yanıtlarını artırdığı ve daha sık KOAH alevlenmesine yol açtığı yönünde iddialar vardır.

Bizim çalışmamızda KOAH hastalarında SIGLEC14 gen polimorfizminin alevlenme sıklığı ve şiddeti ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde Haziran 2015 ile Haziran 2016 tarihleri arasında 85 KOAH'lı hasta alındı. Bu gruplarda venöz kanda DNA örneklerinde SIGLEC14 genotipi analiz edildi ve plazmada SIGLEC14 konsantrasyonu ölçüldü ve hastalar 1 yıl boyunca alevlenme bakımından izlendi.

Her iki grupta da SIGLEC14 wild/wild polimorfizmi hakim olup, hasta grubunda SIGLEC14 null/null polimorfizmine rastlanmadı. SIGLEC14 wild/wild polimorfizmine sahip KOAH'lıların alevlenme sayısı SIGLEC14 wild/null polimorfizmine sahip hastalarinkinden anlamlı derecede fazlaydı ( $p=0,041$ ). Ek olarak bu grupta IKS alan hastaların alevlenme sayısı SIGLEC14 wild/null genotipindeki hastalarinkinden anlamlı yüksek idi ( $p=0.012$ ). SIGLEC14 gen ürünü olan serum SIGLEC14 düzeyinin ise her iki polimorfizm grubunda da alevlenmeyi yansıtmadığı görüldü. Sonuçta, SIGLEC14 wild/wild polimorfizmi KOAH'da alevlenmenin bir öngörücüsü olabilir ancak, serum SIGLEC14 düzeyi için aynı şey söylenemez. Ayrıca KOAH'ın bireyselleştirilmiş tedavisinde IKS dışı, patogenetik yollara spesifik antiinflamatuvar tedavilere gereksinimin önemi bir kez daha ortaya koyulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Alevlenme, Haemophilus influenzae, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Sialik asit, SIGLEC14

## ABSTRACT

### Relationship with Loss of SIGLEC14 and The Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Exacerbation

COPD, is a chronic inflammatory disease which usually resulting from gene-environment interaction and complex, heterogeneous and characterized by exacerbations. NTHi (typeable *Haemophilus influenzae*) is the major known cause of COPD exacerbations and express sialic acid which contain lipooligosaccharite. There are some claims that Siglec-14 which is one of the sialic acid binding from lectins, increases immune cells of the inflammatory by interacting with the NTHi and causes more frequently to the exacerbations of COPD.

In our study, it was aimed to determine frequency and severity of exacerbations of SIGLEC-14 gene polymorphism in patients with COPD.

85 COPD patients and for control group 94 healthy which was evaluated by Mersin University of Medicine Faculty Hospital pulmonary clinic with diagnosis of COPD between the dates of June 2015-June 2016 where included in our study. These SIGLEC14 genotype of DNA samples from venous blood and plasma were evaluated in Siglec-14 concentration and the patients monitored for exacerbation during a year.

In both groups, SIGLEC14 wild / wild polymorphism is dominant, in patients group SIGLEC14 null / null polymorphism was not observed. The COPD patients who have SIGLEC 14 wild / wild polymorphism number of exacerbations was significantly greater ( $p = 0.041$ ) than the patients who have SIGLEC14 wild/null genotype. In addition the number of exacerbations in this group of patients receiving ICS was significantly higher than patients in the SIGLEC14 wild / null genotype ( $p=0.012$ ). It is observed that the levels of soluble SIGLEC14, which are gene products of SIGLEC14, didn't reflect the exacerbation in both polymorphism group. Ultimately, SIGLEC14 wild/wild polymorphism may be a predictor of exacerbations in COPD, but the same can not be said for SIGLEC14 serum levels. Once more this status reveals that, the importance of the need for specific anti inflammatory treatment to non- ICS new and pathogenetic pathways in the individualized treatment of COPD.

**Keywords:** exacerbation, chronic obstructive pulmonary disease, *Haemophilus influenzae*, sialic acid, SIGLEC14

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

KOAH zararlı gaz ve partiküllere karşı havayolları ve akciğerin artmış kronik inflamatuvar yanıtı ile birlikte ve genellikle ilerleyici özellikteki kalıcı hava akımı kısıtlaması ile karakterize, yaygın, önlenbilir ve tedavi edilebilen bir hastalıktır. Alevlenmeler ve komorbiditeler hastalığın şiddetine katkıda bulunur (1).

KOAH, tüm dünya ülkelerinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre KOAH, en çok ölüme neden olan hastalıklar sıralamasında 3. Sıradadır (2). 2004 yılı Sağlık Bakanlığı "Ulusal Hastalık Yüğü (UHY)" çalışmasına göre de Türkiye'de 3. ölüm nedenidir (1).

KOAH gibi karmaşık hastalıklar genellikle gen-çevre etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. KOAH'ta en iyi bilinen genetik risk faktörü AAT eksikliğidir ve hastaların %1-2'sinde görülür (1). Hastalık gelişimi ile ilgili olabilecek birçok aday gen yaygın şekilde araştırılmıştır. TNF-alfa (Tumor Necrosis Factor), MMP-9 (Matrix metallopeptidase 9), alfa 1-antikimotripsin (SERPINA 3), glutasyon s-transferaz (GST), vitamin D bağlayan protein, mikrozomal epoxide hidrolaz (mEH) en çok araştırılan genlerdir. Fakat farklı çalışmalarda birbiriyle tutarsız sonuçlar elde edilmiştir (3). Genetik polimorfizmler ve KOAH duyarlılığını ilişkilendiren birçok çalışma mevcutken, alevlenmelerin incelendiği çalışmalar kısıtlıdır (4-8).

Alevlenmeler KOAH'a bağlı en önemli hastaneye yatış, mortalite ve sık acil başvurusu nedenidir, hastalığın klinik ve sosyoekonomik yükünün büyük kısmının nedenini açıklar (9-11). Sık alevlenmeler hastanın yaşam kalitesinin daha da bozulmasına ve hastalığın prognozunun kötüleşmesine yol açmaktadır (1). KOAH alevlenmelerinde en sık etyolojik neden trakeobronşiyal solunum yolu enfeksiyonlarıdır. En sık bakteriyel enfeksiyonlar bunlardan da Haemophilus influenza en sık görülenlerdendir (1). Aşılama güncel enfeksiyöz tetikleyicilerin riskini azaltabilirken, alevlenmeler için olan tedavi seçenekleri kısıtlıdır ve böylece yeni tedaviler büyük önem kazanacaktır (12).

NTHi, KOAH alevlenmesinin bilinen majör sebeplerinden biri olan gram negatif bakteriyel patojen (13), lipooligosakkaritler içeren siyalik asit eksprese



eder (14,15). Sialik asitler omurgalı glikanlarının terminal pozisyonlarında ama aynı zamanda nadiren de olsa patojenik bakterilerde de bulunabilen asidik şekerlerdir (16). SIGLEC'ler başlıca doğuştan gelen immün hücrelerde eksprese edilen bir "sialik asit bağlayan lektinler" ailesidir (17,18). Bu ailenin bir üyesi olan ve aktive edici bir sinyalizasyon özelliğine sahip SIGLEC14 granüositlerde ve monositlerde eksprese edilirken, SIGLEC14 ile geniş bir dizi benzerliğine sahip bir inhibitör olan SIGLEC5 (N-ucunda 250'den fazla aminoasit bulunur) granüositler ve B-lenfositlerde bulunur (19,20). İnsanlarda vahşi tip (doğal) SIGLEC gen grubu SIGLEC14 VE SIGLEC5 genlerini birlikte bulundururken, türetilmiş bir alel (SIGLEC14-null) tek bir SIGLEC14/5 füzyon genini barındırır. Bu füzyon geni ürünü, aminoasit düzeyinde vahşi tip SIGLEC5 ile aynıdır (20).

SIGLEC14'ün NTHi ile etkileşime girdiği ve bir doku kültür modelinde immün hücrelerin proinflamatuvar yanıtları artırdığı gösterilmiş. SIGLEC14 eksprese eden KOAH hastalarının myeloid hücrelerinin NTHi ile oluşan hava yolu enfeksiyonuna daha güçlü bir inflamatuvar yanıt vereceği ve daha sık KOAH alevlenmesine yol açacağı yönünde iddialar vardır (21).

Bizim çalışmamızda KOAH hastalarında SIGLEC14 gen polimorfizminin alevlenme sıklığı ve şiddeti ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TANIMLAMA VE HASTALIĞA GENEL BAKIŞ

#### 2.1.1. Tanımlama

KOAH; zararlı gaz ve partiküllere karşı havayolları ve akciğerin artmış kronik inflamatuvar yanıtı ile ilişkili ve genellikle ilerleyici özellikteki kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize, yaygın, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Alevlenmeler ve komorbiditeler hastalığın şiddetine katkıda bulunur (1). Hastalığın en sık görülen semptomları, kronik öksürük, nefes darlığı ve kronik balgam çıkarmadır. Hastalığın tanısı için spirometri zorunludur. Kronik semptomları ve risk faktörlerine maruziyet öyküsü bulunan orta-ileri yaştaki yetişkinlerde spirometrik incelemede yerleşik hava akımı obstrüksiyonu saptanması (post bronkodilatör FEV1/FVC<%70) tanıyı doğrular (1). KOAH, farklı tedavilere farklı yanıtlar veren, fakat henüz çok iyi anlaşılabilen fenotiplere sahiptir. Bu nedenle, bir sendrom olarak da değerlendirilebilir. Buna ek olarak, KOAH genellikle komorbiditelerle birlikte görülür. Kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar ve akciğer kanseri en sık görülen komorbiditelerdir. Genellikle kış aylarında oluşan, semptomlarda artış ve akciğer fonksiyonlarında azalma ile kendini gösteren alevlenmeler, komorbiditeler gibi hastalığın sonuçları üzerinde büyük etkiye sahiptirler (1).

Hastalık genellikle yavaş bir ilerleme gösterir ve bu nedenle KOAH'lı hastalar erken dönemdeki semptomlarını genellikle sigara içiminin veya yaşlanmanın doğal sonucu olarak görürler, ancak semptomları, özellikle nefes darlığı çok belirgin hale gelince, hastalığın ileri evrelerinde doktora başvururlar (1).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Tütün, fiziksel inaktivite, obezite, mesleki riskler, hava kirliliği gibi risk faktörleri, kronik hastalıklar (Kalp-damar hastalıkları, kanserler, kronik solunum hastalıkları ve diyabet), en büyük mortalite ve morbidite nedeni haline gelmişlerdir (1).

2010 yılında kronik solunum hastalıkları yüzünden gerçekleşen 3,8 milyon ölümün 2.9 milyonunun nedeni KOAH'dır (2). KOAH, tüm dünyada önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir. Mortalite, morbidite ve prevalansı ülkeler

arasında ve aynı ülke içindeki değişik gruplarda büyük farklılıklar göstermektedir (1).

Mortalite: ABD'de yaşa uyarlanmış KOAH mortalite hızları 1970-2002 arasında ikiye katlanırken, son çalışmalar bazı gelişmiş ülkelerde (Avustralya, İspanya) KOAH mortalite hızlarında azalma başladığını göstermektedir (22-24). Bu durumun, sigara içme prevalansında ve hava kirliliğindeki azalma ile ilişkili olduğu raporlanmıştır. Günümüzde tüm dünyada 3. ölüm nedeni haline gelen KOAH, tüm ölümlerin de %5,5'inden sorumludur (2). KOAH, erken mortaliteden, yüksek ölüm hızlarından ve sağlık sistemine ciddi maliyetten sorumludur (1).

Morbidite: Küresel Hastalık Yüğü çalışmasına göre 2010 yılında küresel hastalık yüküne en çok katkıda bulunan hastalıklar sıralamasında KOAH, 9. sırada yer almaktadır (1).

#### **2.1.4 Patoloji**

İnhalasyon yoluyla alınan zararlı gaz ve partiküller KOAH gelişen hastaların akciğerlerinde abartılı bir inflamatuvar yanıtı neden olurlar. Oluşan kronik inflamatuvar yanıt, parankimal doku harabiyetine (amfizem) ve normal doku tamir ve savunma mekanizmalarında bozulmaya (küçük hava yollarında fibrozis) yol açabilir. Bu patolojik değişiklikler de hava hapsine ve ilerleyici hava akımı kısıtlanmasına neden olur. Bu değişiklikler de hava hapsine ve ilerleyici hava akımı kısıtlamasına neden olur (1).

KOAH'a özgü patolojik değişiklikler hava yollarında, akciğer parankiminde ve pulmoner damarlarda gözlenir. Bu patolojik değişiklikler; akciğerin farklı bölgelerinde sayıları artmış özel inflamatuvar ve tekrarlayan zedelenme ve tamir süreçleri sonunda gelişen yapısal değişikliklerdir. Genel olarak bakıldığında, hava yollarındaki inflamatuvar ve yapısal değişiklikler hastalık ilerledikçe artar ve sigara içiminin bırakılmasına rağmen devam eder (1,25)

#### **2.1.5 Patogenez**

KOAH'ın temel özelliği, tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanmasıdır. Küçük hava yollarının yeniden yapılanması ve parankimin amfizematöz yıkımı sonucu elastik geri çekim gücünün (recoil) azalması, FEV1'in ilerleyici azalmasına, akciğerlerin ekspirasyonda yeterince boşalamamasına

ve sonuçta statik ve dinamik hiperinflasyona neden olur. Küçük hava yolu duvarının kalınlaşması ve akciğer doku harabiyetine yol açan mekanizmalar çok iyi bilinmemektedir. Fakat, sürecin karmaşık genetik belirleyiciler, akciğer büyümesi ve çevresel uyaranlar zemininde birbiriyle etkileşim halindeki çok faktörlü patobiyolojik bir süreç olduğu düşünülmektedir.

KOAH patogenezindeki karmaşıklık, kendini büyük farklılıkları olan klinik fenotipler şeklinde gösterir (1,25). KOAH patogenezinde rol oynadığı düşünülen mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir.

***Kronik inflamasyon:*** KOAH'ın karakteristik özelliği, sigara dumanı inhalasyonuna yanıt olarak, sigara içen fakat akciğer hastalığı olmayan kişilerle karşılaştırıldığında, akciğerde abartılı bir kronik inflamasyonun gelişmesidir. Genetik duyarlılık, epigenetik değişiklikler gibi konakçı faktörleri ve oksidatif stres gibi faktörler inflamasyonun şiddetlenmesine katkıda bulunurlar (22). KOAH daki inflamasyonun en önemli özelliği nötrofil ağırlıklı ve kortikosteroidlere büyük oranda dirençli olmasıdır. Bu da hastalığın yönetimi ve özellikle tedavisi konusunda ciddi sorunlara neden olmaktadır.

***Proteaz-antiproteaz dengesizliği:*** En genel ifade, ile amfizem proteazlarla antiproteazlar arasındaki dengesizlikten oluşur ve bu dengesizlik durumu akciğer parankiminde yıkımla sonuçlanır. Klasik örnek olan alfa-1 antitripsin eksikliğinde erken yaşlarda, proteinaz-antiproteinaz dengesizliği nedeniyle proteolitik aktivitenin artması, amfizem gelişimine yol açar. Sigara dumanı veya biomass maruziyeti, akut pulmoner yanıtı tetikleyerek alveoler makrofajları aktive eder ve nötrofillerin akciğerlere girişini sağlar. Buna ek olarak endojen antiproteazları inaktive edebilir. Sigara dumanına maruziyet devam eder ve kronikleşirse, akciğerlerde makrofaj, nötrofil ve CD8+T hücrelerinin birikimi devam eder. Makrofaj ve nötrofiller birçok proteaz (nötrofil elastaz, proteinaz-3, matriks metalloproteinazlar (MMP) ve kathepsinlerin salınmasına neden olurlar. Bu proteazlar birbirlerini aktive ederek veya onların endojen inhibitörlerini inhibe ederek birbirlerini desteklerler (1).

***Oksidan-antioksidan dengesizliği:*** KOAH'lı hastaların akciğerlerinde oksidan-antioksidan dengesizliği aşırı oksidatif strese neden olur. Oksidatif stres sigara

içicilerde sadece hava yolu inflamasyonunu şiddetlendirmez, aynı zamanda akciğer yapısal hücrelerinin (özellikle alveoler epitelyum ve endotel hücreleri) ölümünü (apoptozis) uyarır. Akciğerde yapısal hücrelerin ölümü ve yenilenmesi arasındaki dengenin bozulması, alveoler septumun yıkımına katkıda bulunur ve amfizeme yol açar (1).

**Yaşla ilgili değişiklikler ve hücresel yaşlanma (senescence):** Yaşla ilgili değişiklikler ve hücresel yaşlanma, akciğerlerin tekrarlayıcı sigara dumanı maruziyetine bağlı zedelenmelerine yanıt olarak gelişen doku tamirini ileri derecede bozar.

**Otoimmünite:** İlerlemiş KOAH'lı hastalarda B-hücre lenfoid folliküllerinin varlığı ve bir grup KOAH'lı hastanın serumunda farklı otoantikörlerin saptanması, KOAH'ın otoimmün bir hastalık olarak değerlendirilmesine neden olmuştur. Bazı çalışmalarda KOAH'lı hastalarda amfizem şiddeti ile korelasyon gösteren antielastin antikörler ve Th1 yanıtın varlığı gösterilmiştir.

**KOAH ve enfeksiyonlar:** Solunum sistemi enfeksiyonları KOAH'ın seyrini ve patogenezi en az iki şekilde etkiler:

(a) Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar alevlenmelerin en önemli nedenidir. Hava akımı obstrüksiyonu ilerledikçe, alevlenmelerin sıklığı da büyük oranda artar.

(b) Alt solunum yollarının solunumsal patojenlerle kolonizasyonu ve kronik enfeksiyonu stabil KOAH'lı hastalarda inflamasyonun şiddetlenmesine ve sürmesine neden olabilir. Hastalık şiddetlendikçe, kronik bakteriyel kolonizasyon ve enfeksiyonun sıklığı artar (2).

**İmmün düzenlemede bozulma:** Düzenleyici T lenfositler (Treg) immün yanıtın hafifletilmesi, kontrolsüz inflamasyonun gelişimini önler. KOAH'lı hastaların akciğerlerinde ise bu hücrelerin azaldığı gösterilmiştir. Buna karşın proinflamatuvar T-helper-17 hücreleri artar. Bu durum KOAH'ta immün düzenlemenin bozulduğunu düşündürmektedir.

**Tamir mekanizmalarında bozulma:** Akciğer homeostazının sürdürümü için hücresel apoptozis ve matriks yıkımı sürekli olarak hücresel yenilenme ve matriks tamiri ile kompanse edilir. KOAH'ta hiperinflasyon ve dispne tamiri ile

kompanse edilir. Akciğerdeki yerleşik stem hücreler epitel hasarı ile aktive olurlar. Fakat sigara dumanı alveoler tamiri sınırlar, fibrozise neden olan transforming büyüme faktörü-beta'nın da dahil olduğu tamir sürecinin yönetimini bozar.

#### **2.1.6. Risk faktörleri**

KOAH, genetik duyarlılıkla, çevresel uyaranlara maruziyet arasında karşılıklı etkileşim sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır (26). Aktif sigara içimi hastalığın en önemli nedenidir. Ancak, mesleki maruziyet ve iç ortam hava kirliliği de önemli risk faktörleridir. Bunlara ek olarak, yoksulluk, yetersiz beslenme ve fiziksel inaktivite gibi diğer risk faktörleri ise hastalık gelişimi ve prognozla, daha dolaylı ilişkilere sahiptir. Çevresel tütün dumanına maruziyet ve dış ortam hava kirliliği KOAH gelişiminde daha az önemli görünürken, hastalığın kötüleşmesine katkıda bulunurlar.

**Genler:** KOAH'ta en iyi bilinen genetik risk faktörü AAT eksikliğidir ve hastaların %1-2'sinde görülür. Sigara içiminin eşlik etmesi durumunda, AAT eksikliği panlobuler amfizem gelişme riskini artırır. KOAH gibi karmaşık hastalıklar genellikle gen-çevre etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle hastalık gelişimi ile ilgili olabilecek birçok aday gen yaygın şekilde araştırılmıştır. TNF-alfa, MMP-9, alfa 1-antikimotripsin (SERPINA 3), glutatyon s-transferaz (GST), vitamin D bağlayan protein, mikrozomal epoxide hidrolaz (mEH) en çok araştırılan genlerdir. Fakat farklı çalışma populasyonlarında birbiriyle tutarsız sonuçlar elde edilmiştir (3). Günümüzde en iyi senaryoda bile raporlanan gen ilişkilerinin KOAH ve akciğer kanseri gelişiminin sadece %5-10'unun açıklanmasından sorumlu olabileceğine inanılmaktadır. Çünkü, gen ifadesi çevresel faktörler ve ırksal temel gibi birçok faktör tarafından değiştirilebilmektedir. Bu durum, KOAH'ın çok yönlü bir hastalık olduğunu, sadece genetik faktörlerden değil, aynı zamanda epigenetik faktörlerden de etkilendiğini ve sonuçta hastalığın karmaşık genetik-epigenetik etkileşimin sonucu geliştiğini düşündürmektedir (1).

**Yaş ve cinsiyet:** Yaş, KOAH için bir risk faktörüdür. Son yıllarda erkek ve kadınların sigara dumanına duyarlılığının büyük olasılıkla hormonal nedenlerden ötürü farklı olduğunu işaret eden çalışmalar yayınlanmıştır (27,28).

**Akciğer büyüme ve gelişmesi:** Akciğer büyümesi, gebelikte başlayan, doğumdan sonra devam eden, çocukluk ve adolesan dönemlerdeki maruziyetlerden etkilenen bir süreçtir. Ulaşılan maksimum akciğer fonksiyonunun (spirometri ile ölçülen) azalması, KOAH gelişimi için artmış riske sahip bireyleri belirlemede yardımcı olabilir (1).

**Partiküllere maruziyet:** KOAH gelişimi için tüm dünyada en yaygın görülen risk faktörü sigara dumanıdır. Sigara içiciler, içmeyenlere göre, daha yüksek solunumsal semptom prevalansına ve akciğer fonksiyon anormalliğine, daha büyük yıllık FEV1 azalmasına ve daha yüksek KOAH mortalitesine sahiptirler. İyi havalanmayan evlerde, iyi çalışmayan sobalar veya açık ateşte yakılan odun, tezek, bitki kökleri ve kömürden kaynaklanan çok yüksek düzeylerde iç ortam hava kirliliği gelişebilmektedir. Mevcut kanıtlar, biyomas yakıt veya kömürden kaynaklanan iç ortam hava kirliliğinin KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (29). Dış ortam hava kirliliğinin KOAH gelişimindeki rolü iyi bilinmemektedir, fakat sigara dumanı ile karşılaştırıldığında bu riskin düşük olduğu görülmektedir (30).

**Yoksulluk ve eşitsizlik:** Yoksulluk pek çok risk faktörüne maruziyet olasılığını artırdığı için KOAH gelişiminde çok önemlidir (31).

**Astım/Bronşiyal hiperreaktivite:** Astım KOAH gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Fakat mevcut kanıtlar henüz bu ilişkiyi kesinleştirmiş değildir. Yapılan çalışmalarda astımlı hastaların yaklaşık %20'sinde geri dönüşümsüz hava akımı obstrüksiyonu geliştiği ve difüzyon kapasitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (22). Klinik olarak astım tanısı olmadan da bronşiyal hiperreaktivite (BHR) bulunabilir. BHR, hem genel populasyonda KOAH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü işlevi görebilir, hem de hafif KOAH'lı hastalarda aşırı FEV1 azalması için bir risk göstergesi olabilir (29).

**Kronik Bronşit:** Fletcher ve arkadaşlarının çalışmasında kronik bronşit varlığının akciğer fonksiyonlarındaki azalma ile ilişkili olmadığı bildirilmesine rağmen, daha sonra yapılan çalışmalarda mukus hipersekresyonu ile FEV1 'deki azalma arasında bir ilişki bulunduğu ve kronik bronşit varlığının KOAH gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (1,33).

**Enfeksiyonlar:** Çocukluk döneminde geçirilen solunum sistemi enfeksiyonlarının, erişkin dönemde akciğer fonksiyonlarında azalma ve solunumsal semptomlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Daha önce tüberküloz geçiren kişilerin %26- 68'inde hava akımı obstrüksiyonu geliştiği, tüberkülozun hava akımı obstrüksiyonu gelişme riskini 2-6 kat artırdığı bildirilmiştir (34,35).

## 2.2. TANI VE DEĞERLENDİRME

### 2.2.1 Tanı

Nefes darlığı, kronik öksürük veya balgam çıkarma yakınması olan ve risk faktörlerine maruziyet öyküsü bulunanlarda KOAH düşünülmeli, tanı spirometre ile doğrulanmalıdır. Kırk yaş üzerindeki bir kişinin eğer kronik, ilerleyici, özellikle egzersiz sırasında artış gösteren nefes darlığı, kronik, bazen aralıklı olarak öksürük veya balgam çıkarma yakınmaları varsa, sigara içiyorsa, evde ısınma ve pişirme amaçlı kullanılan biyomas yakıtların dumanına, mesleki olarak toz ve kimyasallara maruz kalma öyküsü varsa KOAH olma olasılığı artmaktadır (1,36).

KOAH tanı ve değerlendirmesinde spirometre gereklidir. KOAH düşünülen hastada bronkodilatör sonrası 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacmin (FEV1), zorlu vital kapasiteye (FVC) oranı;  $FEV1 / FVC < \%70$  ise hastada hava akımı kısıtlanmasının varlığı doğrulanır ve hasta KOAH olarak değerlendirilir (1). Postbronkodilatör spirometrik ölçüm, tanı ve hastalık ağırlığının derecelendirilmesinde gereklidir, ancak reverzibilite testi (reverzibilite düzeyinin ölçülmesi) önerilmemektedir (35).

KOAH'ta yetersiz tanı tüm dünyada önemli bir sorundur ve hastaların %60-85'i halen tanı almamış durumdadır. Türkiye'de yapılan bazı çalışmalarda ortaya çıkan bulgular, ülkemizde hastaların tanı ve takibinde spirometrinin yeterince kullanılmadığını, yapılan spirometride ise ciddi nitelik sorunu bulunduğunu işaret etmektedir (38).

Hava akım kısıtlanmasını tanımlamak için sabit FEV1 /FVC oranı kullanımı, normalin alt sınırı ölçütü (LLN) kullanımı ile karşılaştırıldığında; yaşlılarda daha fazla KOAH tanısı konulmasına (39) ve 45 yaşın altındaki kişilerde ise daha az tanı konulmasına yol açmaktadır. Normalin alt sınırı



değerleri normal dağılıma dayalı olarak, sağlıklı popülasyonda ölçülen değerlerin alt %5'ini anormal olarak sınıflandırmaktadır. Spirometre eğer FEV1 /FVC için LLN değerlerinin kullanılmasına uygun ise havayolu obstrüksiyonunun yanlış tanımlanmasını azaltabilir (40-42).

### **Semptomlar**

KOAH'ta semptomlar kronik progresif nefes darlığı, öksürük ve balgamdır. Semptomlar gün içinde ve günden güne değişkenlik göstermekte ve gün içinde en fazla sabah saatlerinde hissedilmektedir (43,44). Risk faktörlerine maruz kalan kişilerde kronik öksürük ve balgam çıkarma hava akım kısıtlanması gelişiminden yıllar önce ortaya çıkabilir.

#### Nefes darlığı

Kronik ve ilerleyici nefes darlığı en önemli semptomdur (1).

#### Öksürük

KOAH etyolojisindeki zararlı gaz ve partiküllere hava yolunun ilk cevabı öksürüktür, önce aralıklı ve non-produktif iken sonra hergün olabilir. Kronik ve produktif özellik kazanabilir (1).

#### Balgam çıkarma

KOAH hastalarında balgam genellikle yapışkan, mukoid, çıkartılması zor özelliktedir. Hava akım kısıtlanması olmaksızın birbirini izleyen 2 yıl ve kış aylarında 3 ay ya da daha fazla süreyle balgam çıkarma ve öksürüğün varlığı klinik olarak "kronik bronşit" olarak tanımlanır (45). Pürülan balgam olması bakteriyel enfeksiyonu düşündürülebilir (1).

#### Hışıltılı solunum ve göğüste sıkıntı hissi

Hışıltılı solunum ve göğüste sıkıntı hissi değişkenlik gösteren semptomlardır. Hışıltılı solunum üst solunum yollarından kaynaklanabilir ve oskültasyonda bir bulgu saptanmayabilir veya oskültasyonda yaygın olarak inspiratuvar ve ekspiratuvar ronküsler duyulabilir. Göğüste sıkışma hissi genellikle efor sonrası ortaya çıkar, hasta bu hissin yerini tam olarak tanımlayamayabilir (1).

#### Diğer yakınmalar

Yorgunluk, iştahsızlık ve kilo kaybı hastalığın ileri döneminde görülebilir. Bu bulgular prognostik olarak önem taşır (46), ve başka hastalıkları da (akciğer kanseri, tüberküloz vb.) işaret edebilir. Bacaklarda şişlik olması sağ kalp

yetersizliği (kor pulmonale) geliştiğini gösteren ilk bulgu olabilir. Depresyon ve/veya anksiyete semptomları mutlaka dikkate alınmalıdır, nk KOAH'lı hastalarda bu semptomlar sık görülmektedir (47).

## **yk**

1. Semptomlar erişkin dönemde ortaya çıkar, nefes darlığı, öksürük, balgam çıkarma, sık veya uzamış soğuk algınlığı semptomları sorgulanmalıdır.
2. Alevlenme veya daha önce hastaneye yatış öyküsü kaydedilmelidir.
3. Hastalığın hastanın yaşamına etkileri; aktivitenin kısıtlanması, ekonomik etkiler, günlük yaşama etkileri, depresyon, anksiyete belirtileri, cinsel yaşama etkileri renilmelidir.
4. Komorbiditeler; kalp hastalıkları, osteoporoz, maligniteler, uyku bozuklukları metabolik sendrom, diyabet, anemi, anksiyete-depresyon, osteoporoz gibi ek hastalıklar sorgulanmalı ve tanı konulmamış ek hastalıkların belirtileri yönünden dikkatli olunmalıdır.
5. Risk faktörlerine maruziyet; sigara, diğer tütün ürünlerinin kullanımı, pasif içicilik, iç ortam/dış ortam hava kirliliğine maruziyet ve mesleksenel, vresel maruziyet sorgulanmalıdır (48).
6. Hastalığın sosyal belirteçleri (doğduğu, yaşadığu, alıştığu, yaşlandığu koşullar, eğitimi, işi, gelir durumu, insanlarla ilişkileri, hayata bakışı, sağlıkla ilgili inanışları, sosyal ve aile desteği, nitelikli sağlık hizmetlerine ulaşım olanakları ve sorunları) sorgulanmalıdır.
7. zgemiş; hastaya astım, allerji, sinüzit, nazal polip, çocukluk çağında solunum yolu enfeksiyonları sorulmalıdır.
8. Soygeçmiş; ailede KOAH veya diğer kronik solunum sistemi hastalıkları varlığu renilmelidir.

## **Fizik Muayene**

Hastaların değerlendirilmesinde önemli bir basamaktır. Solunum fonksiyonlarında belirgin bozulma oluncaya kadar, hava akım kısıtlanmasına ait fizik muayene bulguları ortaya çıkmaz (49,50).

İnspeksiyonda; göğüs ön- arka çapında artma, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, büyük dudak solunumu, alt kostalarda paradoksik hareket, pretibial ödem, boyun venöz dolgunluğu, kaşeksi, siyanoz görülebilir. Palpasyonda; hepatojüguler reflü, perküsyonda hipersonorite saptanabilir. Oskültasyonda; solunum seslerinin şiddetinde azalma, ekspiryumda uzama, ciddi hava yolu obstrüksiyonunda sessiz akciğer, hışıltılı solunum, ronkus ve raller duyulabilir (51).

### **Spirometrik Değerlendirme**

Spirometre zorlu vital kapasite(FVC), bu manevranın 1. Saniyesinde ekshale edilen hacmi (FEV1) ölçmeli ve FEV1/FVC oranı hesaplanmalıdır. Spirometrik ölçümler yaş, boy, cins ve ırka göre belirlenen referans değerlerler karşılaştırılarak değerlendirilir (1,52,53). Salbutamol (400 mcg), ipratropium (160 mcg) veya her ikisinin kombinasyonu verilir. FEV1 kısa etkili beta-2 agonist verildikten 15 dakika sonra veya kısa etkili antikolinergik ya da kısa etkili beta-2 agonist-kısa etkili antikolinergik verildikten kombinasyonu uyguladıktan 30-45 dakika sonra ölçülür. Postbronkodilatör olarak ölçülen FEV1 /FVC <%70 olması hava akım kısıtlaması olduğunu gösterir.

### **Diğer Tetkikler**

Akciğer grafisi, arteriyel kan gazları(AKG), kompleks akciğer fonksiyon testleri kullanılabilir.

### **Ayırıcı tanı;**

Ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken hastalık astımdır. Kardiyovasküler hastalıklar, pulmoner tromboemboli, obezite, anemi, interstisyel akciğer hastalıkları ve nöromuskuler hastalıklar da düşünölmelidir.

### **2.2.2. Komorbiditeler**

Kardiyovasküler hastalıklar; en sık görölen komorbiditelerdir. Osteoporoz, anksiyete ve depresyon, akciğer kanseri, metabolik sendrom ve diyabet, uyku bozuklukları diğör görölen komorbiditelerdir.

### 2.2.3. Hastalığın Değerlendirilmesi

KOAH'ta değerlendirme; hastalık şiddetini, hastalığın sağlık durumu üzerine etkilerini, gelecekteki riskleri (alevlenmeler, hastaneye yatış, ölüm) belirlemeyi amaçlamaktadır. Değerlendirmenin sonucuna göre tedaviye yön verilmesi gerekir. Bu nedenle değerlendirme; semptomların mevcut düzeyi (semptom ile ilgili genellikle mMRC (tablo 1) ve CAT skorlaması (tablo 2) kullanılmaktadır, spirometrik olarak hastalık ağırlığı, alevlenme riski ve komorbiditelerin varlığının belirlenmesini içermelidir (1).

**Tablo1.**Nefes darlığının şiddetini değerlendiren mMRC nefes darlığı skalası (1)

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

**Tablo 2.** KOAH Değerlendirme Testi “CAT” (1)

Değerlendirilen parametreler	Derecelendirme	Değerlendirilen parametreler
Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum
Akciğerlerimde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu
Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma 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 çıkmaya hiç çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden çıkmaya hiç 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

### **Alevlenme riskinin değerlendirilmesi**

Alevlenme; hastanın solunum yolu semptomlarında günlük gözlemlenen normal değişikliğin ötesinde ve ilaç değişikliğine yol açan bir kötüleşme ile karakterize akut olay olarak tanımlanmaktadır. Hastalar arasında alevlenme sıklığı değişim gösterir. Sık alevlenmenin (yilda 2 veya daha fazla alevlenme) başlıca belirleyicisi daha önce tedavi edilen alevlenmelerdir. Hava akım kısıtlanmasında artış; alevlenme sıklığı ve mortalite riskini artırmaktadır. KOAH alevlenme nedeniyle hastane yatışı mortalite riskinde artmaya yol açmaktadır (56).

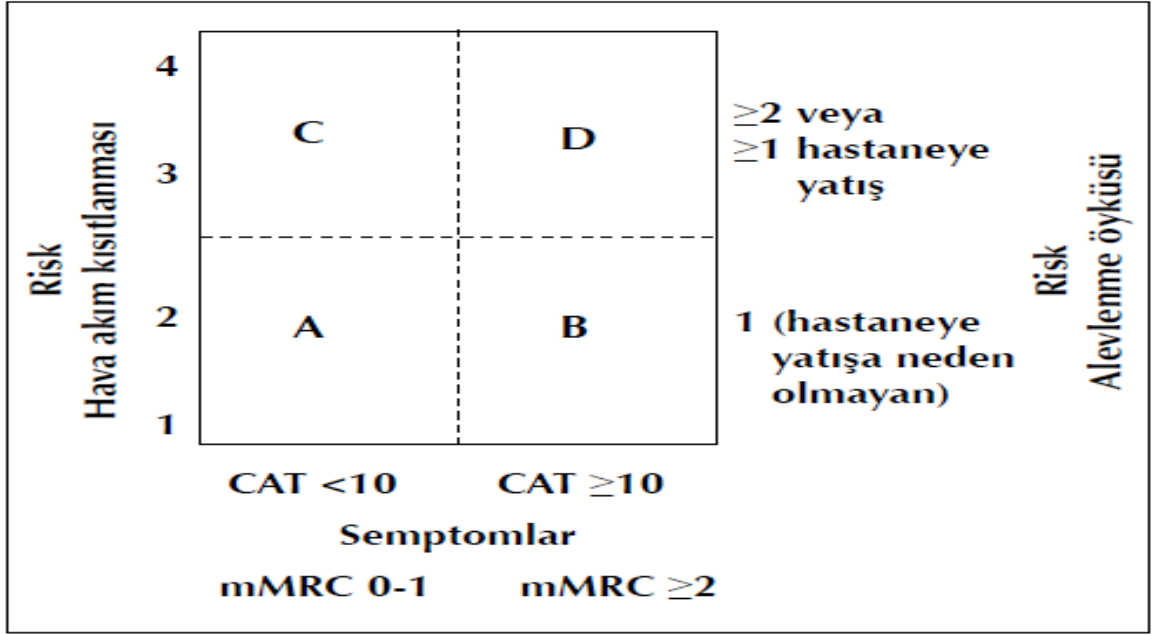
GOLD spirometrik sınıflandırmasına göre hava akım kısıtlanması arttıkça alevlenme, hastaneye yatış ve mortalite artış göstermektedir (1). GOLD Evre 2 hastaların yaklaşık %20'si antibiyotik ve/veya sistemik steroid tedavisi gerektiren sık alevlenme gösterebilir (57). Hastalık şiddeti ile alevlenme sıklığı arasındaki tartışmalar sürmektedir. Geniş hasta popülasyonlarını temsil eden ECLIPS (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) hasta kohortundan elde edilen verilerle göre GOLD evreleri ile alevlenme şiddeti arasında pozitif bir ilişki olmakla beraber, GOLD A ve B gibi hastalık şiddetinin daha düşük olduğu gruplarda da sık alevlenmelerin olabileceği, bunun şiddetten bağımsız bir fenotip olabileceği konusu üzerinde

durulmaktadır (58). Benzer sonuçlar Hurst ve arkadaşları tarafından da tartışılmaktadır (57).

#### 2.2.4. KOAH'ta Birleşik Değerlendirme

**Tablo 3.** KOAH'ın Birleşik Değerlendirmesi (1)

Degerlendirilecek özellik	GOLD 2011-2015 raporlarında önerilen degerlendirme yöntemleri
Semptomlar	<b>a.</b> mMRC dispne ölçegi veya <b>b.</b> KOAH degerlendirme testi (CAT) veya <b>c.</b> Klinik KOAH Anketi (CCQ)
Hava akımı kısıtlamasının derecesi	<b>a.</b> Hafif ( $FEV_1 > \%80$ beklenenin) <b>b.</b> Orta ( $\%50 < FEV_1 < \%80$ beklenenin) <b>c.</b> Ağır ( $\%30 < FEV_1 < \%50$ beklenenin) <b>d.</b> Çok ağır ( $FEV_1 < 30$ beklenenin)
Alevlenme riski	<b>a.</b> Bir önceki yıl iki ve daha fazla alevlenme geçirme öyküsü, veya <b>b.</b> $FEV_1 < \%50$ (beklenenin) veya (55,56) <b>c.</b> Bir önceki yıl alevlenme nedeniyle hastanede bir veya daha fazla yatış
4. Komorbiditeler	Komorbiditeleri belirle ve uygun şekilde tedavi et. En sık görülen komorbiditeler: kardiyovasküler hastalıklar, depresyon ve osteoporozdur



**Şekil 1.**KOAH Birleşik Değerlendirmesi (1)

**“A grubu”:** Düşük Risk, Az Semptom

GOLD 1 veya 2 (hafif veya orta derecede hava akım kısıtlanması), ve/veya 0-1 alevlenme /yıl ve alevlenmeye bağlı hastaneye yatış yok, CAT<10 veya Mmrc 0-1

**“B grubu”:** Düşük Risk, Fazla Semptom

GOLD 1 veya 2 (hafif veya orta derecede hava akım kısıtlanması), ve/veya 0-1 alevlenme /yıl veya hastaneye yatışa neden olan alevlenme yok, CAT ≥10 veya mMRC≥2

**“C grubu”:** Yüksek Risk, Az Semptom

GOLD 3 veya 4 (ağır veya çok ağır hava akım kısıtlanması), ve/veya ≥2 alevlenme yıl veya ≥1 hastaneye yatışa neden olan alevlenme, CAT<10 veya Mmrc0-1

**“D grubu”:** Yüksek Risk, Fazla Semptom

GOLD 3 veya 4 (ağır veya çok ağır hava akım kısıtlanması), ve/veya ≥2 alevlenme yıl veya ≥1 hastaneye yatışa neden olan alevlenme, CAT ≥10 veya mMRC≥2

## **2.3. KOAH'ta Koruma Çalışmaları**

### **2.3.1 Hastalığın Gelişiminin Önlenmesi (Birincil Koruma)**

Temel hedeftir. Birincil koruma ile KOAH gelişimi en azından %80 oranında engellenir (1). Hastalığın gelişiminin önlenmesi için yapılması gerekenleri şu şekilde sıralayabiliriz;

1-Yoksulluğun ve sağlıkta eşitsizliğin iyileştirilmesi

2-Risk Faktörlerinin Azaltılması

a-Tütün kullanımının önlenmesi ve bırakılması

b-İç-dış ortam hava kirliliğinin önlenmesi

c-Mesleki maruziyetin önlenmesi

3-Düzenli fiziksel aktivite ve uygun diyet

### **2.3.2. Hastalığın Erken Dönemde Teşhisi Ve İlerlemesinin Durdurulmasının (İkincil Koruma)**

Esas olarak erken tanı ve hastalığın ilerlemesinin önlenmesine yönelik çalışmaları içerir.

1-Kamuoyu ve sağlık görevlileri arasında KOAH konusunda farkındalık yaratılması

2-Risk faktörlerinin azaltılması

3-Taramalar

4-Hasta eğitimi

5-Aşılama

İnfluenza aşısı KOAH'lı hastalarda hastaneye yatışı gerektiren alt solunum yolu enfeksiyonlarını ve ölümleri azaltabilmektedir (Kanıt A) (1).

Polisakkarid pnömokok aşısı 65 yaş ve üzerindeki olgularda ve genç yaşta olmasına rağmen özellikle kardiyak hastalık gibi komorbid hastalığı olan olgularda önerilmektedir (1).



Ayrıca aşının, yaşı <65 ve FEV1'i %40'ın altında olan olgularda, toplumda gelişen pnömoni insidansını azalttığı gösterilmiştir (Kanıt B) (1)

### **2.3.3.Hastalığın Komplikasyonlarının Gelişiminin Önlenmesi (Üçüncül Koruma)**

#### **1- Risk faktörlerinin azaltılması**

Hastalığın ilerlemesinin önlenmesi, alevlenmelerin azaltılması, mortalitenin azaltılmasıyla ilişkilidir (1). Bu çalışmalar;

a- Sağlığın sosyal belirleyicilerinin/sağlıkta eşitsizliğin iyileştirilmesi

b- Risk faktörlerinin uzaklaştırılması/iyileştirilmesi

-sigara içiminin bırakılması

-iç-dış ortam hava kirliliğinin iyileştirilmesi

-işyeri ortamının iyileştirilmesi

c- Günlük fiziksel aktivitenin teşviki

d- Aşılama

## **2.4. KOAH'ta Tedavi Yaklaşımları**

### **2.4.1. Stabil KOAH'ta İlaç Tedavileri**

Etkili bir KOAH tedavisinde başlıca amaçlar; hastanın semptomlarının ve gelecekteki risklerinin azaltılmasıdır. İlaç ve ilaç dışı yaklaşımlardan oluşur.

KOAH'ta ilaç tedavisi; semptomları, alevlenme sıklığı ve şiddetini azaltmak, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini artırmak için kullanılır. Günümüzde var olan ilaçların akciğer fonksiyonlarındaki kaybı ve hastalık gelişimini önlemediği birçok çalışma ile gösterilmiştir (59-62).

### **KOAH Tedavisinde Kullanılan İlaçlar**

## **a) Bronkodilatörler**

### **Beta-2 agonistler:**

Kısa etkili olanlar: Salbutamol, Terbutalin, Formoterol, Levalbuterol

Uzun etkili olanlar: Formoterol, Salmeterol, İndacaterol, Arformoterol, Tulobuterol

### **Antikolinergikler:**

Kısa etkili olanlar: Ipratropium bromide, exitropium bromide

Uzun etkili olanlar: Tiotropium, Acridinium bromide, Glycopyrronium bromide, Umeclidinium

### **Tek inhaler içinde kısa etkili beta-2 agonist ve kısa etkili antikolinergik kombinasyonu:**

Fenoterol/Ipratropium, Salbutamol/Ipratropium

### **Tek inhaler içinde uzun etkili beta 2-agonist ve uzun etkili antikolinergikkombinasyonu:**

Formoterol/acridinium, İndacaterol/glycopyrronium, Vilanterol/umeclidinium

### **Meteksantinler:**

Aminofilin, teofilin (SR)

## **b) Kortikosteroidler**

KOAH'da sistemik kortikosteroidlerin, stabil dönemde yararlı olmaması ve yan etkiler nedeni ile uzun süreli kullanımı önerilmemektedir. Alevlenmeler sırasında kısa süreli olarak kullanılabilir. İnhaler kortikosteroidlerin KOAH'da antiinflamatuvar etkinliği, astımdaki kadar güçlü değil, hatta inflamasyonun patogenetik özelliği birçok hastada kortikosteroid direnci söz konusudur. KOAH'da tek başına kullanımları önerilmemektedir. FEV1 beklenenin %60'ın altında stabil ve sık alevlenme öyküsü olan KOAH'ta uzun etkili bir bronkodilatöre eklenen İKS'lerin düzenli kullanımı semptomları, akciğer fonksiyonlarını, yaşam kalitesini iyileştireceği ve alevlenme sıklığını azaltacağı yönünde bilgiler vardır (59-61). Ancak son yıllarda çok merkezli, geniş hasta katılımlı ve farklı İKS ler ile yapılan çalışmalarda KOAH lı hastalarda İKS kullanımının pnömoni gelişim riski ile ilişkisi gösterilmiştir (63).

**İnhale kortikosteroidler:**

Beclomethasone, Budesonide, Fluticasone

**Tek inhaler içinde uzun etkili beta-2 agonist ve inhale kortikosteroid kombinasyonu:**

Formoterol/Budesonide, Formoterol/Mometasone, Salmeterol/Fluticasone, Vilanterol/Fluticasone furoate

**Sistemik kortikostreoidler:**

Prednisone, Metilprednisolone

**c) Fosfodiesteraz-4 İnhibitörleri;**

Roflumilast; ikinci kuşak spesifik bir FDE-4 (fosfodiesteraz-4) inhibitörü olup, oral yoldan günde 1 kez uygulanmaktadır (64-66). GOLD raporunda roflumilastın ağır ve çok ağır KOAH'lılarda kullanımının steroid ile tedavi edilmesi gereken ciddi alevlenmeleri Kanıt A düzeyinde azalttığı bilgisi yer almıştır ve Roflumilastın fenotip olarak kronik bronşit ve sık alevlenme geçiren ağır ve çok ağır KOAH'lı hastalarda kullanılması önerilmiştir (67,68).

**d) Diğer İlaç Tedavileri**

Mukolitik (mukokinetik, mukoregülatör) ve antioksidan ajanlarimmunregülatör ilaçlar ve vazodilatörlerle yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edildiğinden stabil KOAH tedavisinde rutin kullanılmaları önerilmemektedir. Alfa-1 antitripsin tedavisi, ciddi herediter alfa-1 antitripsin eksikliği olan, amfizemli genç hastalarda uygulanabilir (67,68).

Antibiyotikler sadece alevlenme döneminde kullanılmalıdır.

**Tablo 4. Stabil KOAH'ta Farmakolojik Tedavi Seçenekleri (GOLD 2015)**

KOAH kategorisi	Önerilen ilk seçenek ilaçlar	Alternatif seçenek ilaçlar	Diğer olası tedaviler
<b>A</b>	SAMA (gerektiğinde) veya SABA (gerektiğinde)	LAMA veya LABA veya SAMA+SABA	Teofilin**
<b>B</b>	LAMA veya LABA	LAMA ve LABA	LAMA ve/veya LABA Teofilin**
<b>C</b>	İKS+LABA veya LAMA	LAMA+LABA veya LAMA+FDE4 inh # veya LABA+FDE4-inh #	LAMA ve/veya LABA Teofilin**
<b>D</b>	İKS+LABA ve/veya LAMA	İKS+LABA ve LAMA veya İKS+LABA ve FDE-inh # veya LAMA+LABA veya LAMA ve FDE-inh #	Karbosistein* ** LAMA ve/veya LABA Teofilin**

SAMA: Kısa etkili antikolinergik  
SABA: Kısa etkili beta 2 agonist  
LAMA: Uzun etkili antikolinergik  
LABA: Uzun etkili beta 2 agonisti  
İKS: İnhalasyon kortikosteroid,

FDE4-inh: Fosfodiesteraz 4 inhibitörü

Kutucuklar içindeki ilaçların seçiminde bir öncelik sırası yoktur.

Tüm gruplar için düzenli tedaviye ilave olarak gerektiğinde kullanılmak üzere SABA veya SAMA veya bunların kombinasyonu önerilebilir.

#Fosfodiesteraz 4 inhibitörleri: FEV1<%50 olan olgularda, kronik bronşit bulguları olan ve yılda 2'den fazla hastaneye yatış gerektiren alevlenmesi olan olgularda diğer tedavilere ilave olarak uygulanabilir.

\*Diğer olası tedaviler ilk iki sütündeki ilaçların piyasada olmadığı durumlarda ya da hastanın bu ilaçları alacak maddi yetersizliği olduğu durumda yazılabilir.

\*\*Teofilin: Bronkodilatasyon için kullanıldığında kan teofilin düzeyi 8-12 mg/dl olmalıdır.

\*\*\*Karbosistein:1 yıllık biri çalışmada 1500 mg/gün dozda oral olarak kullanıldığında alevlenme sayısını azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle bronkodilatatör ilaçlara ek olarak kullanılması önerilir.

#### 2.4.2.Stabil KOAH'ta İlaç Dışı Tedaviler

A-Pulmoner rehabilitasyon

B-Uzun Süreli Oksijen Tedavisi(USOT)

C-Uzun Süreli Mekanik Ventilasyon(USMV)

D-Cerrahi Tedavi

- Büllektomi
- Akciğer Volüm Azaltıcı Cerrahi(AVAC)
- Akciğer Transplantasyonu
- Bronkoskopik Volüm Azaltıcı Cerrahi Yaklaşımları

## 2.5.KOAH Alevlenmeler ve Tedavisi

### 2.5.1. Alevlenme tanımı

KOAH alevlenmesi; farklı gruplarda farklı şekilde tanımlanmıştır. TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health)'un alevlenme tanımı; antibiyotik, sistemik kortikosteroid kullanımı, hastaneye yatış ya da bunların kombinasyonunu gerektiren semptomatik bozulmadır. UPLİFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium)'in alevlenme tanımı; 3 gün ya da daha uzun süren yeni gelişen ya da artış ile seyreden öksürük, pürülan balgam, dispne ve wheezing karakterize antibiyotik ya da sistemik kortikosteroid gerektiren olaydır. GOLD'a göre; hastanın solunumsal semptomlarının normal günlük değişkenliğinin ötesinde ve tedavide değişikliğe yol açacak boyutta akut olarak bozulmasıdır. ECLİPS (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) çalışmalarında; antibiyotik, kortikosteroid veya ikisini birden gerektirecek durumlar ya da hastaneye yatış gerektirecek kötüleşme durumu olarak tanımlanmaktadır (58). Biz çalışmamızda ECLİPS çalışmalarındaki tanımlamayı kullandık.

KOAH 'ın kronik ve ilerleyici seyri, öksürük, dispne ve balgamda artışla karakterize, genellikle kısa süreli (en az 48 saat) alevlenmelerle şiddetlenir.

Bazı hastalar çok az veya hiçbir alevlenme geçirmezken, bazıları sık alevlenme geçirirler. Temel alınan kriter bazal nefes darlığı, öksürük ve/veya balgam çıkarma semptomlarındaki artışlardır. KOAH alevlenmeleri, sık hastane yatışlarına, nökslere ve yeniden hastaneye yatışlara neden olurken, hastanede yatarken veya taburculuktan kısa bir süre sonra gerçekleşen ölümlere katkıda bulunur, yaşam kalitesini dramatik olarak azaltır, KOAH'ın temel özelliği olan

akciğer fonksiyonlarındaki ilerleyici azalmayı hızlandırır, sağlık hizmetlerinin kullanımında artışa ve ciddi ekonomik yüke neden olur (1).

KOAH alevlenmeleri kardiyovasküler olaylarla, özellikle myokard infarktüsü ile yakından ilişkilidir. KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar, özellikle alevlenmenin ilk beş gününde, iskemik olaylara duyarlıdırlar. Sık alevlenme geçirenlerde bu risk daha fazladır. Buna ek olarak, hastaneye yatmayı gerektiren her yeni şiddetli alevlenme, daha sonraki, alevlenme riskini artırır ve her yeni şiddetli alevlenme mortalite riskini artırır, birinci hastaneye yatışla karşılaştırıldığında 10. yatışta bu risk 5 kata kadar artar. Hastanın bir önceki yıl geçirdiği alevlenme sayısı, daha sonraki yıllarda geçireceği alevlenme sayısının en güçlü göstergesi niteliğindedir. Sık alevlenme geçirenlerin (bir önceki yıl alevlenme sayısı  $\geq 2$ ), seyrek alevlenme geçirenlere göre daha ağır hava akımı obstrüksiyonuna ve daha yüksek semptom skoruna sahip olduğu bildirilmiştir (1)

KOAH alevlenmesi ile hastaneye yatırılan hastalarda kötü prognozu (mortalite, invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi ve uzamış hospitalizasyon) belirleyen en önemli parametrelerin; ileri yaş, erkek cinsiyet, FEV1 veya mMRC dispne skalasına göre altta yatan KOAH' ın ağırlığı, önceden KOAH alevlenme nedeniyle sık hastane yatışlarının olması, sigara içmeye devam edilmesi, klinik bulguların ağırlığı, eşlik eden hastalık varlığı (diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, kronik karaciğer yetmezliği, vb.), sepsis varlığı ve çoklu organ yetmezliği, kan gazı ph ve oksijen saturasyon düşüklüğü, daha yüksek APACHE II skoru, serum albümin düzeyi düşüklüğü, hastanede solunum hastalıkları konusunda uzmanlaşmış ekibin yetersizliği ve rehberlere uyum eksikliği gibi olanakların eksikliği olduğu bildirilmiştir(69-71).

Alevlenmeler aniden başlayabileceği gibi, tedrici, yavaş yavaş da gelişebilir. Ani başlayan alevlenmeler daha çok solunumsal semptom ve bakteriyel semptom (pürülan balgam) sahipken, daha kısa sürede iyileşirler. Geç iyileşmede ( $\geq 8$  gün) en önemli faktörlerin ileri yaş, sık alevlenme öyküsü, mevcut alevlenmenin tipi, daha önce hastaneye yatış öyküsü ve kardiyak komorbidite olduğu bildirilmiştir.

## 2.5.2. Etiyoloji

KOAH alevlenmesi nedeniyle, hastaneye başvuran hastaların %70' inde trakeobronşiyal enfeksiyonlar (viral/bakteriyel veya her ikisi birlikte) ve hava kirliliği sorumlu iken, %30' unda etyoloji belirlenmemektedir (72). Enfeksiyöz alevlenmeye sahip olanlarda, enfeksiyöz olmayan (hava kirliliği gibi) alevlenme geçirenlere göre akciğer fonksiyonlarında daha belirgin bozulma ve daha uzun süre hastanede kalış gözlenmiştir.

KOAH 'ta alevlenme nedenleri

- Enfeksiyonlar

Bakteriler (*haemophilus influenzae*, *streptococcus pneumoniae*, *moraxella catarrhalis*, daha az sıklıkla gram negatif *entrobacteriaceae*, *pseudomonas aeruginosa*, *staphylococcus aureus*, *chlamydia pneumoniae*)

Virüsler (*rhinovirus*, *respiratuar sinsityal virüs*, *influenza*, *adenovirus*, *parainfluenza*, *coronavirus*)

- Enfeksiyon dışı nedenler

*Çevresel etkiler*

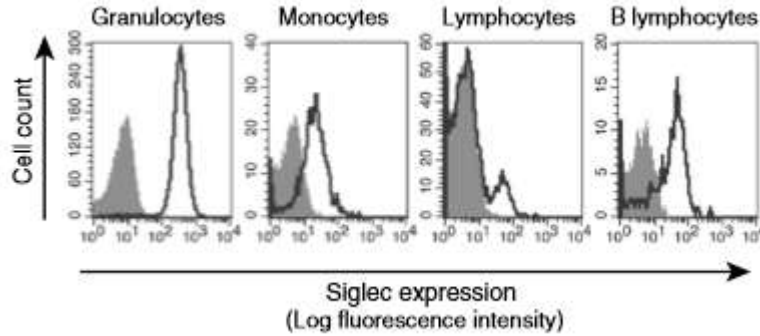
İç ve dış ortam hava kirliliği

KOAH alevlenmelerinin büyük çoğunluğu solunumsal viral enfeksiyonlarca, özellikle de rinovirüslerce (%58) tetiklenir. Moleküler teknikler kullanıldığında, alevlenmelerin %60 'ına yakınında solunumsal virüsler saptanabilir. Bakterilerin stabil KOAH 'lı hastalarda hava yollarında kolonize oldukları bilinmektedir. Her ne kadar alevlenmelerde hava yolu bakteriyel yükü artsa da, günümüzde bakterilerin genellikle alevlenmenin primer enfeksiyöz nedeni olmadığı, bir viral tetikleyiciden sonra ikincil olarak hava yollarını istila ettiği düşünülmektedir. Fakat havayollarına yeni bir bakteriyel süşun eklenmesi veya mevcut bakterilerdeki antijenik değişiklikler de alevlenmeyi başlatabilmektedir.

KOAH'ta en iyi bilinen genetik risk faktörü AAT eksikliğidir ve hastaların %1-2'sinde görülür. Sigara içiminin eşlik etmesi durumunda, AAT eksikliği panlobuler amfizem gelişme riskini artırır. KOAH gibi karmaşık hastalıklar genellikle gen-çevre etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle hastalık gelişimi ile ilgili olabilecek birçok aday gen yaygın şekilde araştırılmıştır. TNF-alfa, MMP-9, alfa 1-antikimotripsin (SERPINA 3), glutatyon s-transferaz (GST),

vitamin D bağlayan protein, mikrozomal epoxide hidrolaz (mEH) en çok araştırılan genlerdir. Fakat farklı çalışma popülasyonlarında birbiriyle tutarsız sonuçlar elde edilmiştir (3). Günümüzde en iyi senaryoda bile raporlanan gen ilişkilerinin KOAH ve akciğer kanseri gelişiminin sadece %5-10'unun açıklanmasından sorumlu olabileceğine inanılmaktadır. Çünkü, gen ifadesi çevresel faktörler ve ırksal temel gibi birçok faktör tarafından değiştirilebilmektedir. Bu durum, KOAH'ın çok yönlü bir hastalık olduğunu, sadece genetik faktörlerden değil, aynı zamanda epigenetik faktörlerden de etkilendiğini ve sonuçta hastalığın karmaşık genetik-epigenetik etkileşimin sonucu geliştiğini düşündürmektedir (1).

NTHi, KOAH alevlenmesinin bilinen majör sebeplerinden biri olan gram negatif bakteriyel patojen (13), lipooligosakkaritler içeren siyalik asit ekspres eder (14,15). Siyalik asitler omurgalı glikanlarının terminal pozisyonlarında ama aynı zamanda nadiren de olsa patojenik bakterilerde de bulunabilen asidik şekerlerdir (16). SIGLEC'ler başlıca doğuştan gelen immün hücrelerde ekspres edilen bir "siyalik asit bağlayan lektinler" ailesidir (17,18). Bu ailenin bir üyesi olan ve aktive edici bir sinyalizasyon özelliğine sahip SIGLEC14 granüositlerde ve monositlerde ekspres edilirken, SIGLEC14 ile geniş bir dizi benzerliğine sahip bir inhibitör olan SIGLEC5 (N-ucunda 250'den fazla aminoasit bulunur) granüositler ve B-lenfositlerde bulunur (19,20). (şekil 2).



**Şekil 2.** SIGLEC14/5 füzyon geni ürününün ekspresyonu.

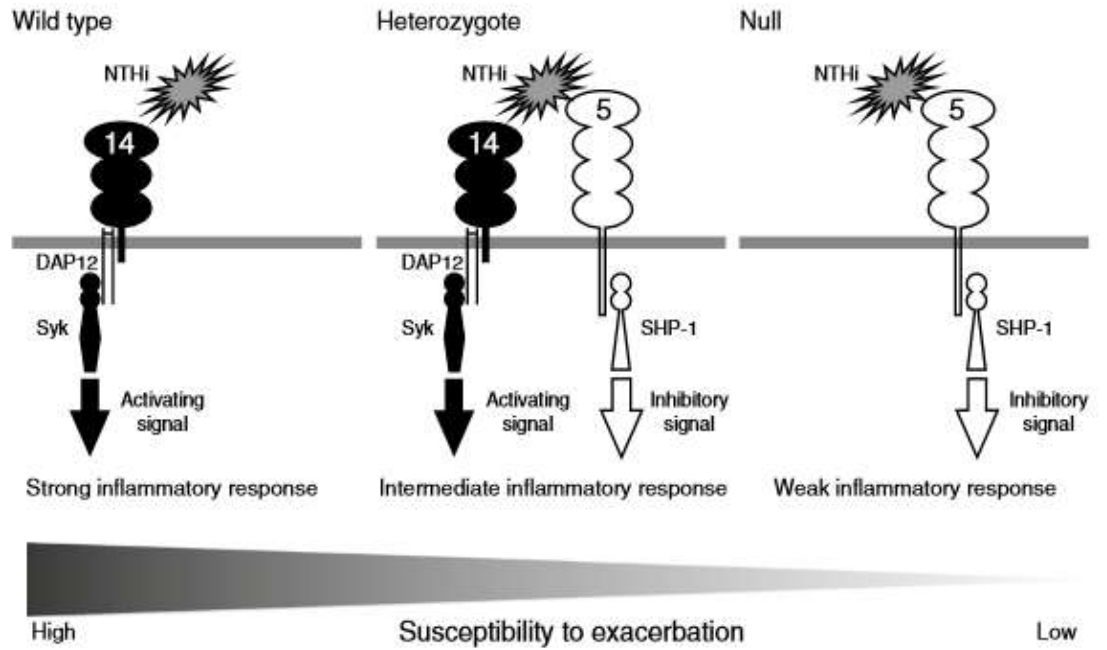
SIGLEC14 null/null bireylerden alınan periferik kan lökositleri flow sitometri ile analiz edildi. Gri gölgeli alanlar: bir negatif kontrol antikoru ile işaretli hücreler. Koyu çizgiler: SIGLEC5 ve SIGLEC14'ün her ikisini de tanıyabilen antikarla işaretli hücreler. SIGLEC5'in aminoasit dizisiyle aynı olan SIGLEC14/5



füzyon geni ürünü granüositler, monositler ve B-lenfositlerde eksprese edilir (20).

İnsanlarda vahşi tip (doğal) SIGLEC gen grubu SIGLEC14 VE SIGLEC5 genlerini birlikte bulundururken, türetilmiş bir alel (SIGLEC14-null) tek bir SIGLEC14/5 füzyon genini barındırır. Bu füzyon geni ürünü, aminoasit düzeyinde vahşi tip SIGLEC5 ile aynıdır (20-21)

SIGLEC14'ün NTHi ile etkileşime girdiği ve bir doku kültür modelinde immun hücrelerin proinflamatuvar yanıtları artırdığı gösterilmiş. SIGLEC14 eksprese eden KOAH hastalarının myeloid hücreleri NTHi ile oluşan hava yolu enfeksiyonuna daha güçlü yanıt verir ve KOAH alevlenmesine yol açacak inflamatuvar hücreleri güçlendiren inflamatuvar sitokinleri daha büyük miktarlarda üretirler. Syk tirozin kinaz inhibitörleri bu cevabı suprese etmektedir (şekil 3).

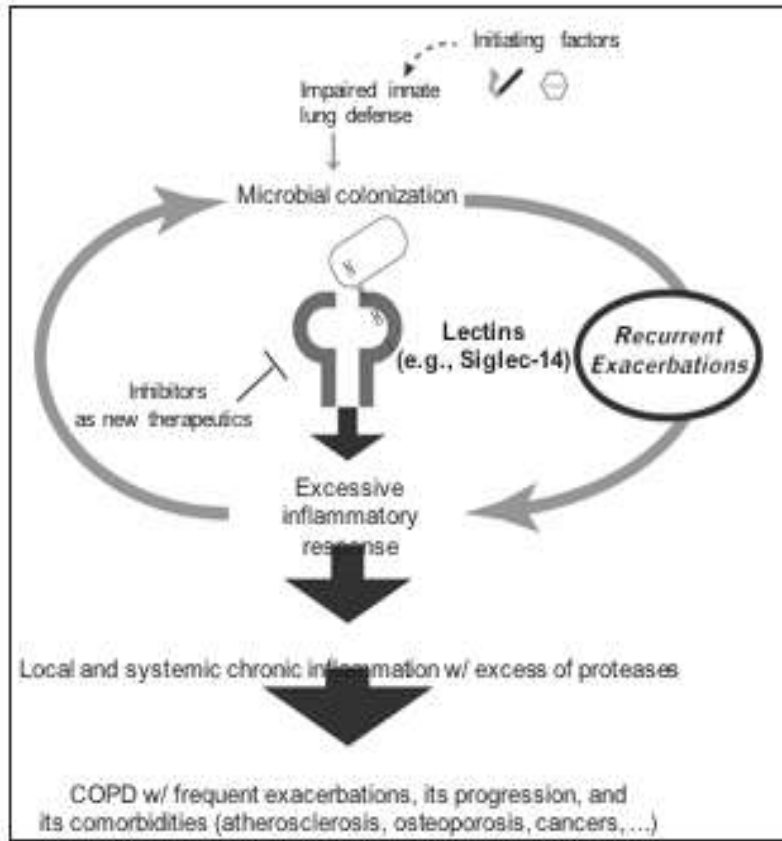


**Şekil 3.** SIGLEC14 genotipi ile KOAH alevlenme arasındaki muhtemel mekanizma (21).

(SIGLEC14 wild alleli, monositlerde SIGLEC14'ün ekspresyonuna neden olurken, SIGLEC14 null aleli (SIGLEC14/5 füzyon) SIGLEC5'in ekspresyonuna neden olur. SIGLEC14 wild/wild bireylerin monositleri yalnız SIGLEC14, heterozigot bireylerin monositleri hem SIGLEC14 hem SIGLEC5, SIGLEC14 null/null bireylerin monositleri de yalnızca SIGLEC5 eksprese eder. SIGLEC14, bağlantı üzerindeki hücre aktive edici sinyali dönüştürmek için adaptör protein DAP12 ve tirozin kinaz Syk ile işbirliği yapar. Diğer yandan SIGLEC5, bir hücre-inhibitör sinyalini dönüştürmek için tirozin fosfataz SHP-1 ile işbirliği yapar. Wild tip alel taşıyan bireylerin myeloid hücreleri enfeksiyöz işaretlere güçlü yanıtlar verirken, SIGLEC14 null/null bireylerin

myeloid hücreleri zayıf yanıtlar verir. KOAH hastalarındaki aşırı proinflatuar yanıtlar alevlenmeye yol açmaktadır (21)).

Yapılan bazı çalışmalarda hem antibakteriyel hem proinflatuvar bir lektin olan SIGLEC14'ün KOAH'da "sık alevlenmeli fenotip"e neden olan kronik ve tekrarlayan inflamasyon ve aşırı inflamatuvar yanıttan sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Bu fenotipin sonucu olarak ortaya çıkan lokal ve sistemik kronik inflamasyonun (MMP-9 and MMP-12 gibi antiproteazların çok fazla olması sonucu), komorbiditelerle birlikte KOAH'ın ortaya çıkması ve progresyonunda önemi vurgulanmıştır (73) (şekil 4).



**Şekil 4.** Antibakteriyel ve proinflatuvar olduğu savunulan Siglec-14'ün KOAH patogenezine sistemik etkisi (73)

KOAH alevlenmesi düşünülen bir hastada önce tanının doğruluğu, ardından bu alevlenmenin enfeksiyon ya da enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olup olmadığının belirlenmesi gerekir. Önceden KOAH'ı olduğu bilinen hastalar; alevlenmelerin sık görüldüğü sonbahar-kış aylarında nefes darlığı nedeniyle acil servise başvurduğunda, çoğu kez KOAH alevlenmesi olarak ele alınırken,

enfeksiyon dışı nedenler (pnömoni, pulmoner tromboemboli, pnömotoraks, plörezi, kot kırıkları/ göğüs travması, sedatif ajanların, narkotiklerin ve beta blokerlerin uygunsuz kullanımı, sağ ve/veya sol kalp yetersizliği ya da aritmiler, uzun süreli oksijen tedavisi ile ilgili sorunlar) gözden kaçabilir (74,75).

Potansiyel olarak patojen bakteriler; hafif alevlenmelerde balgam kültürlerinde %30 oranında saptanırken, solunum desteği gereken alevlenmelerde %70 oranında saptanmaktadır (76).

### **2.5.3. Alevlenmenin Değerlendirilmesi**

Alevlenmelerin tanımında daha çok hastanın klinik durumundaki değişiklikler ön planda olup, özgül bir tanı yöntemi yoktur. Nefes darlığında artış, hırıltılı solunum, göğüste sıkışma hissi, öksürük ve balgamda artış, balgamın renginde koyulaşma ve ateş en sık görülen semptomlardır. Buna ek olarak, alevlenmenin şiddeti ile ilişkili olarak taşikardi, takipne, kırıklık, uykusuzluk, uyuklama hali ve konfüzyon da görülebilir. KOAH alevlenmelerinde fizyolojik değişiklikler (örneğin PEF ve FEV1 de azalma) genellikle küçüktür ve alevlenmeleri öngörmede veya izlemede yararlı değildir.

KOAH alevlenmesi şiddetinin değerlendirilmesinde, farklı öneriler vardır. ATS/ ERS (European Respiratory Society- Avrupa Solunum Derneği) tarafından hafiften ağıra doğru düzey I, II ve III olarak gruplandırılma, tanısız işlemlerin ve tedavi yerinin seçiminde yol göstermektedir. Diğer bir sınıflama önerisi, Anthonisen ve arkadaşlarınca yapılmıştır. Buna göre ciddi alevlenmelerde nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansında artış şeklinde üç temel özellik varken (Grup 1), orta derecede bir alevlenmede (Grup 2) bunlardan ikisi yer alır. Hafif bir alevlenmede (Grup 3) ise, bu üç özellikten birine eşlik eden, yakın zamanda üst solunum yolu enfeksiyonu veya ateş veya “hırıltılı solunum, öksürük, solunum hızı veya nabız hızında artma” gibi özelliklerden en az biri söz konusudur. Bu sınıflama antibiyotik tedavi endikasyonunun belirlenmesinde kullanılmaktadır (77).

Son yıllarda, Türkçe validasyonu da yapılmış olan CAT testinin, alevlenmenin şiddetinin değerlendirilmesinde güvenilir bir araç olabileceği öne sürülmektedir (78,79)

Alevlenmenin şiddetini belirlemede, hastalığın alevlenme öncesi tıbbi öyküsü, ek hastalıklar, semptom ve fizik muayene bulguları, arteriyal kan gazı ölçümleri ve diğer laboratuvar tetkikleri (tam kan sayımı, akciğer grafisi, EKG-elektrokardiyogram, biyokimyasal testler vb.) yardımcı olur. Kan gazı ölçümünde PaO<sub>2</sub> nin <60 mmhg ve/ veya SaO<sub>2</sub>' nin <%90 olması solunum yetmezliğini gösterir. Solunum yetmezliği bulunan bir hastada orta-ağır asidoz (ph<7,36) ve birlikte hiperkapni (PaCO<sub>2</sub>> 45-60 mmhg) bulunması mekanik ventilasyon uygulaması için bir göstergedir. EKG sağ kalp hipertrofisi, aritmi ve iskemik kalp hastalığının tanısında yardımcı olur. Balgam kültürü ve antibiyogram ise, ilk ampirik antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen hastalarda ve hastaneye yatırılan hastalarda uygulanmalıdır (1).

#### **2.5.4. KOAH Alevlenmelerinde Tedavi Yaklaşımı**

Evde tedavi: Tedaviye başlamadan önce, alevlenme tanısının doğruluğu, alevlenmenin enfeksiyon ya da enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olup olmadığı ve alevlenmenin şiddeti (düzey 1: evde tedavi edilen, düzey 2: hastanede tedavi edilen, düzey 3: yoğun bakımda tedavi edilen alevlenme) bilinmelidir.

Alevlenme sırasında hastanın önceden kullanmakta olduğu bronkodilatör ilaçların, tercihen inhaler kısa etkili beta agonistlerin (SABA) dozu ve sıklığı artırılır. Semptomların durumuna göre inhaler kısa etkili antikolinerjik (SAMA) ilaç eklenir ya da dozu artırılır (80). Ağır alevlenmelerde ve yeterli inhalasyon yapamayacak durumda olan hastalarda, nebulize form tercih edilmelidir (81).

KOAH alevlenmesinde tedavi; kısa aralarla yüksek doz kısa etkili bronkodilatörler, sistemik glukokortikosteroidler (beş gün boyunca 30-40 mg prednizolon/gün), gerektiğinde antibiyotik, oksijen tedavisi ve mekanik ventilasyon uygulamasını içerir. Sistemik kortikosteroidler, KOAH alevlenmelerinde iyileşme süresini kısaltır, akciğer fonksiyonlarını ve hipoksemiye düzeltir (1). Ayrıca erken nüks riskini ve tedavi başarısızlığını azaltır.

Alevlenmelerde mukolitik kullanımına ilişkin yapılan çok sınırlı çalışmada, objektif yararlarının olmadığı gösterilmiştir (1).

Hastanede Tedavi: Hastanede yatış gerektiren KOAH alevlenme kriterleri tablo 5 'de verilmiştir.

**Tablo 5.** KOAH alevlenmelerinde yatış endikasyonları (1)

- Yeni ortaya çıkan fizik muayene bulgularının (siyanoz, periferik ödem, bilinç düzeyinde bozulma, aritmi vb.) saptanması
- KOAH'ın şiddetli olması veya halen evde uzun süreli oksijen tedavisi alıyor olması
- Alevlenmelerin başlangıçtaki ilaç tedavisine yanıt vermemesi
- Yüksek risk oluşturan akciğer (pnömoni vb.) veya akciğer dışı eşlik eden hastalık durumunun (kalp hastalığı, diabetes mellitus vb.) olması
- Sık alevlenmelerinin olması
- Yeni ortaya çıkan aritmilerin olması
- Tanıda belirsizlik
- İleri yaş
- Evde tedavi koşullarının olmaması, yalnız yaşama, hastalıkla başa çıkamama veya evde yeterli destek olmaması
- Arteriyel kan gazlarında pH <7.35 veya PaO<sub>2</sub> <60 mmHg veya SaO<sub>2</sub> <%90 bulunması
- Genel durum veya aktivite seviyesinin kötü olması veya yatağa bağlı bulunması
- İstirahat halinde ani nefes darlığı gelişmesi ya da yaşamsal bulgularda değişiklik gibi semptomların yoğunluğunda belirgin bir artış

KOAH Alevlenmelerinde Antibiyotik Kullanımı: Enfeksiyöz alevlenmelerde üç temel semptomu (dispne, balgam miktarında ve balgam pürülansında artma) sahip hastalarda (grup 1) antibiyotik tedavisine başlanması, iki semptomu olanlarda (grup 2), bu iki semptomdan biri balgam pürülansında artış ise, antibiyotik verilmesi, tek bir semptomu olan alevlenmelerde (grup 3) ise antibiyotik verilmemesi önerilmektedir.

Bakteriyel alevlenmelerden en sık sorumlu olan bakteriler H. influenza, S. Pneumoniae ve M. catarrhalis'tir. Ancak; ciddi hava yolu obstrüksiyonu,

hipoksemisi, malnütrisyonu, sık hastaneye yatış ve/veya antibiyotik kullanım öyküsü ve komorbiditesi olan olgularda enterik gram (-) bakteriler ve *Pseudomonas aeruginosa* artan sıklıkta izole edilmektedir (82-87).

Son yıllarda *Chlamydia pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae*' nin KOAH alevlenmelerinin önemli bir bölümünden (%4-34) sorumlu olabileceğine ilişkin çalışmalar yayımlanmış olmakla birlikte, tüm bu çalışmalarda tanı serolojik yöntemlerle konulmuştur. İzleyen dönemde PCR kullanılan araştırmalarda atipik bakteriler saptanmamıştır (88). Ayrıca, alevlenmelerde atipik bakterilere yönelik antibiyotik kullanımının klinik sonuçları değiştirmedeği gözlenmiştir (89,90).

Artmış öksürük ve pürülan balgamla seyreden KOAH alevlenmelerinde antibiyotiklerin etkinliğini araştıran çalışmaların derlendiği bir meta-analizde; antibiyotiklerin mortaliteyi %77 ve tedavi başarısızlığı oranını %53 azalttığı, ancak diyare insidansında küçük bir artışa neden olduğu belirlenmiştir (91).

#### **2.5.5. KOAH'ta Alevlenmelerin Önlenmesi**

KOAH alevlenmelerini önlemede hasta eğitimi, sağlıklı yaşam ve yaşam kalitesi için gerekli koşullarının sağlanması önemlidir. KOAH alevlenmeleri genellikle önlenemez. Sigara içiminin bırakılması, influenza ve pnömokok aşılı, doğru inhaler tekniğinin bilinmesi, uzun etkili bronkodilatörler (inhale kortikosteroidlerle birlikte veya değil), muhtemelen fosfodiesteraz-4 inhibitörleri alevlenmeleri ve hastaneye yatışları azaltır. Taburculuk sonrası yapılan erken pulmoner rehabilitasyon, üç ayda egzersiz kapasitesi ve sağlık durumunda iyileşme sağlar. Hastalar düzenli günlük fiziksel aktivite yönünden teşvik edilmeli, depresyon, anksiyete, ekonomik ve sosyal sorunları ve evde bakım koşulları hasta ve yakınları ile tartışılmalı ve iyileştirme için gerekli girişimlerde bulunmalıdır (1).

Alevlenmeler KOAH'a bağlı en önemli hastaneye yatış, mortalite ve sık acil başvurusu nedenidir, hastalığın klinik ve sosyoekonomik yükünün büyük kısmının nedenini açıklar (9-11). Sık alevlenmeler hastanın yaşam kalitesinin daha da bozulmasına ve hastalığın prognozunun kötüleşmesine yol açmaktadır (1). KOAH alevlenmelerinde en sık etyolojik neden trakeobronşiyal solunum

yolu enfeksiyonlarıdır. En sık bakteriyel enfeksiyonlar bunlardan da Haemophilus influenza en sık görülenlerdendir (1). Aşılama güncel enfeksiyöz tetikleyicilerin riskini azaltabilirken, alevlenmeler için olan tedavi seçenekleri kısıtlıdır ve böylece yeni tedaviler büyük önem kazanacaktır (12).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### Çalışma Grupları

Mersin Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 25/06/2015 tarihli 2015/198 sayılı kararla etik kurul onayı alındıktan sonra Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde Haziran 2015-Haziran 2016 tarihleri arasında değerlendirilen KOAH hastaları çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul edenlerden yazılı onayları alındı. Hastalara KOAH tanısı güncel GOLD KOAH rehberine göre konuldu (postbronkodilatör sonrası bakılan FEV1/FVC<70%). KOAH alevlenme tanısı, GOLD 2015 raporunda tanımlanan semptomlara göre konuldu. Hastalar 40 yaş ve üzeriydi, KOAH dışında bilinen kronik akciğer hastalıkları (interstisyel akciğer hastalığı, astım, akciğer kanseri vb.) yoktu.

Yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, biyomass maruziyeti, solunum fonksiyon testi değerleri, evde uzun süreli oksijen ve NIMV kullanımı, ek hastalıkları, kullandıkları tedavi, alevlenme nedeniyle kortikosteroidlerin ve antibiyotiklerin kullanımı kaydedildi.

Hastaların takip süresi çalışmaya dahil edilmelerinden itibaren 1 yıl olarak planlandı. Bu süre mevsimsel etkilere olanak vermek ve alevlenme sıklığını kesin olarak belirlemek için yeterliydi.

10 paket/yıl ve daha fazla sigara öyküsü olanlar sigara içiyor, sigarayı 1 yıl ve daha uzun süredir bırakanlar sigarayı bırakmış olarak kabul edildi.



Hastaların alevlenme değerlendirmesi Anthonisen ve arkadaşlarının yaptığı sınıflama ile yapılmıştır. Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Anthonisen ve arkadaşlarının yaptığı alevlenme sınıflaması (1)

Alevlenme grubu	Semptomlar
Grup 1 (ciddi alevlenme)	1) nefes darlığı 2) balgam miktarında artış 3) balgam pürülansında artış
Grup 2 (orta alevlenme)	3 özellikten 2'si vardır.
Grup 3 (hafif alevlenme)	3 özellikten 1'i vardır Yakın zamanda üst solunum yolu enfeksiyonu veya Ateş veya Hışıltılı solunum, öksürük, solunum hızı ve nabzında artma gibi Özelliklerinden en az birisi söz konusudur.

Hastaların 1 yıl boyunca geçirdikleri toplam alevlenme sayıları kaydedildi. Alevlenme şiddeti açısından tablo 7'deki gibi sınıflandırıldı.

**Tablo 7.** Alevlenme şiddeti sınıflaması

Alevlenme şiddeti	
0	Alevlenme geçirmeyen veya herhangi bir sağlık kuruluşna başvırmaması, ek tedavi alması gerekmeyen hafif ve kısa süreli kötüleşme yaşayan hastalar
1	Antibiyotik ve/veya steroid kullanmadan ve herhangi bir sağlık kuruluşunda ayaktan alevlenme tedavisi görenler
2	Antibiyotik ve/veya steroid kullanan ve ayaktan alevlenme tedavisi görenler
3	Hastanede yatış gereken ancak yoğun bakım ihtiyacı olmayanlar (Antibiyotik ve steroid kullanan)
4	Yoğun bakım ihtiyacı olan/mekanik ventilatör ihtiyacı olan ve/veya exitus olanlar (Antibiyotik ve steroid kullanan)

Yine atak şiddetini değerlendirmek için hasta grubu; hastanede yatarak tedavi görenler (3 ve 4) ve ayaktan tedavi görenler (0, 1 ve 2) şeklinde değerlendirildi.

Hastalar tedavi gruplarına göre İKS içeren tedavi alanlar (LABA+LAMA+İKS, LAMA/LABA+İKS) ve İKS'siz tedavi alanlar (LABA/LAMA, LABA+LAMA) şeklinde sınıflandırıldı. Yine bazı değerlendirmelerde LABA+LAMA+İKS, LABA/LAMA+İKS, LABA/LAMA, LABA+LAMA olarak 3 tedavi grubunda sınıflandırıldı.

Sağlıklı grup, herhangi bir nedenle Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran, 40 yaş ve üzeri akciğer hastalığı olmayan kişilerden oluşturuldu. Bunların yaş, cinsiyet, sigara öyküsü ve ek hastalıkları kaydedildi. Çalışmaya katılmayı kabul edenlerden yazılı onayları alındı.

Hasta ve sağlıklı grup, biyokimyasal yöntemlerle gen polimorfizmlerine göre gruplandırıldı.

## **Serum SIGLEC14 Düzeylerinin ve SIGLEC14 Gen Polimorfizminin ve Saptanması**

Hasta ve kontrol grubundan etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) içerikli tüplere ve serumları ayrılmak üzere ise içeriksiz biyokimya tüplerine periferik venöz kanları alındı. Hasta ve kontrol gruplarından SIGLEC 14 gen polimorfizmi saptamak için EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri DNA izolasyonu için çalışma gününe kadar +4 °C'de saklandı. SIGLEC düzeyleri için içeriksiz tüplere alınan periferik venöz kan örnekleri ise 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve çalışma gününe kadar -20 °C'de saklandı.

### SIGLEC14 Gen Polimorfizminin Saptanması:

DNA İzolasyonu:Tetraasetik asit (EDTA) içerikli tüplere alınan kan örneklerinden DNA izolasyonu High Pure PCR Template Preparation Kiti (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) kullanılarak yapılmıştır.

SIGLEC14 Gen Polimorfizmi İçin Genotipleme: Laura M Miggins ve arkadaşlarının yaptığı çalışma referans alınarak primer dizaynı yapıldı. SIGLEC 14, SIGLEC 5 ve SIGLEC 14/5 füzyon genlerine spesifik amplifikasyonu yapılan ve kullanılan primerler aşağıdaki gibidir:

Sig F-24098a (5'-CCTACCTATGCCGTTCTGA-3'),

Sig R-25669a (5'- AGCTGGACAAGCCTCACATC-3'),

Sig R-del25970a (5'- GGGGACCACATCTCTTGA-3').

Bu üçlü primer seti ile genlerin amplifikasyon sonucu; homozigot SIGLEC 14/5 füzyon ürünü (null/null), homozigot SIGLEC 14 ve SIGLEC 5 (wild/wild), heterozigot SIGLEC 14 ve 5 ve SIGLEC 14/5 füzyon ürünü (wild/null) şeklinde değerlendirildi.

Total 20 µL olan her bir PCR reaksiyon tüp içeriği aşağıdaki malzemelerden oluşturuldu:2 µL genomik DNA (~ 10 ng),2 µL 10x PCR tamponu,0.4 µL dNTP çözeltisi (10 mM),0.2 µL Platinum® Taq DNA Polimeraz,0.6 µL magnezyum klorür (50 mM), her bir primerden 0.2 µL ve 14.2 µL Steril H<sub>2</sub>O.

Kullanılan termal döngü protokolu:94°C 2 dakika; (94°C 20 saniye, 56°C 30 saniye, 72°C 100 saniye) × 30 döngü, 72°C 7 dakika, 4°C bekletildi.

Tamamlanan PCR örneklerinden, agaroz jelde kullanılmak üzere, her bir örnek için yeni bir tüpte 3 uL Bromophenol mavi boya ve 8 uL PCR ürünü karıştırıldı. Agaroz jel, 0.6 g agaroz, 50 ml 1X TAE tamponu, 1 uL etidyum bromür bir araya getirilmesiyle hazırlanmıştır. Sonuçlar DNA standartlarına (marker) göre değerlendirildi.

#### Serum SIGLEC14 Düzeylerinin Saptanması:

Hasta grubunda içeriksiz biyokimya tüplerine periferik venöz kanlarından serum Siglec düzeyi ELISA yöntemi ile Human SIGLEC 14 ELISA Kit (MBS9332583, MYBIOSOURCE, San Diego, California, USA) kiti kullanılarak DSX™ Four-Plate Automated ELISA Processing System mikroELISA cihazında (Dynex Technologies, Virginia, USA) ölçüldü. Standartların absorbanları ve konsantrasyonları ile oluşturulan eğriye göre örneklerin içerdiği serum SIGLEC miktarı hesaplandı.

#### **İstatistiksel Metot**

Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Dağılım varsayımı sağlanmadığı durumda sürekli değişkenler medyan[25.Persentil-75.Persentil] şeklinde, sağlandığı durumda ise ortalama±standart sapma cinsinden özetlenmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde cinsinden özetlenmiştir. Populasyonun dengede olup olmadığı Hardy Weinberg testi ile sınanmıştır. Çapraz tabloların analizinde Ki kare testinden yararlanılmış olup, anlamlı sonuçlar için ikili oran karşılaştırmaları yapılmıştır. İki nominal değişken arasındaki ilişki Phi katsayısı ile hesaplanmıştır. İki'den fazla grup karşılaştırmasında dağılım varsayımı sağlanmadığından Kruskal Wallis testinden yararlanılmıştır. Gruplar arasındaki farklılığın kaynağını bulmak için post hoc testlerden dunn testi uygulanmıştır. İkili grup karşılaştırmalarında dağılım varsayımı sağlandığı durumda Student t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney U testinden yararlanılmıştır. Geçmişe dönük risk faktörlerini tespit etmek için çoklu lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Tüm karşılaştırmalar için istatistiksel önem seviyesi (p) 0.05 kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Haziran 2015- Haziran 2016 tarihleri arasında KOAH tanısı ile Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde değerlendirilmiş olan 85 hasta ve 94 sağlıklı birey olmak üzere toplam 179 kişi alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen KOAH'lı hasta sayısı 85 idi. Hastaların genel yaş ortalaması  $65,18 \pm 9,6$  yıl idi. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde 76 'sı (%90) erkek, 9'u (%10) kadın hastaydı. Seksenbeş hastanın 25'i (%29,4) SIGLEC14 wild/null, 60'ı (%70,6) SIGLEC14 wild/wild polimorfizmine sahipti.

Çalışmaya dahil edilen sağlıklı gruptaki kişi sayısı 94 idi. Genel yaş ortalaması  $56,73 \pm 11,76$  yıl idi. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde 39'u (%41,5) erkek, 55'i (%58,5) kadındı. 94 sağlıklı kontrolün 5'i (%5,3) SIGLEC14 null/null, 22'si (%23,4) SIGLEC14 wild/null, 67'si (%71,3) SIGLEC14 wild/wild polimorfizmine sahipti.

Hasta grubu ve sağlıklı grup arasında yaş bakımından anlamlı farklılık vardı ( $p < 0,001$ ).

Hasta grubunda kontrolden farklı olarak SIGLEC 14 nul/null genotipine rastlanmadı. Kontrol grubunda ise oransal olarak az (%5,3) olmakla beraber 5 kişi vardı (0,029) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Hasta ve sağlıklı grubun yaş, cinsiyet ve SIGLEC14 gen dağılımı bakımından karşılaştırılması

		Hasta grubu(n=85)	Sağlıklı grup(n=94)	p değeri
Yaş		65,18±9,6	56,73±11,76	<0,001
Cinsiyet	Erkek	76(%89,4)	39(%41,5)	<0,001
	Kadın	9(%10,6)	55(%58,5)	
SIGLEC14 gen polimorfizmi	Wild/Wild	60(%70,6)	67(%71,3)	0,029
	Wild/Null	25(%29,4)	22(%23,4)	
	Null/Null	0	5(%5,3)	

Hasta grubunda SIGLEC14 wild/wild ve wild/null polimorfizmine sahip olanların sigara öyküleri benzerdi ( $p=0,316$ ). Hastaların sigara içme durumları; hiç sigara içmeyen, sigara içmiş bırakmış ( $\geq 10$  paket/yıl sigara öyküsü olan ve son 1 yıldır sigara içmeyen) ve halen aktif sigara içicisi olanlar şeklinde sınıflandırıldı. Her iki grupta da en fazla oranı sigara içip bırakmış hastalar oluşturuyordu (Wild/Wild grubunda %58,3, Wild/Null grubunda %52, toplamda %56,5). Hastaların evrelemesi GOLD birleşik evreleme sistemine göre yapıldı. SIGLEC14 wild/wild polimorfizmine sahip hastaların çoğunun (yaklaşık %71,6) GOLD evresi D idi. SIGLEC14 wild/null polimorfizmine sahip hastaların ise %72'si GOLD A, B, C evrelerindeki hastalardan oluşuyordu, bu polimorfizm grubundan GOLD D evresinde olan hasta oranı ancak %28 idi. İki polimorfizm grubu arasında bu bakımdan anlamlı fark vardı ( $p=0,002$ ). Toplam hasta grubunda da en fazla oranda (%58,8) GOLD evresi D olan hastalar yer alıyordu. Hastaların aldıkları tedavi rejimleri hem LABA+LAMA+IKS, LABA/LAMA veya IKS, IKS'siz olarak 3 grupta hem de IKS'siz ve IKS'li tedaviler olmak üzere 2 gruba ayrılarak incelendi. Her iki grubunda aldıkları tedavi rejimleri arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,091$  ve  $p=0,198$ ). Hastaların yaklaşık %78,3'ünün Toraks BT'si sistemde mevcuttu. SIGLEC14 wild/wild ve wild/null polimorfizmine sahip hastaların Toraks BT'sinde alevlenme ile ilişkili olabilecek bronşiektazi

oranı benzerdi (sırayla %11, %8). Bütün hastaların Toraks BT'sinde ise yine en fazla oranda amfizem bulguları izlendi (%35,2). Her iki grupta da Toraks BT bulguları açısından anlamlı bir fark izlenmedi (p=0,804) (Tablo 9).

**Tablo 9.** KOAH'lı hasta grubunun genel özellikleri ve SIGLEC14 gen dağılımı

	SIGLEC14 Polimorfizm grupları			p değeri
	Wild/Wild(n=60)	Wild/Null(n=25)	Toplam(n=85)	
Yaş	65,33±8,4	64,80±12,1	65,18±9,6	0,842
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	55(%91,6)	21 (%84)	76(%89,4)	0,439
Kadın	5(%8,3)	4(%16)	9(%10,6)	
<b>Sigara</b>				
Hiç içmemiş	0(%0)	2(%8)	2(%2,4)	0,316
Bırakmış	35(%58,3)	13(%52)	48(%56,5)	
Aktif içici	25(%41,6)	10(%40)	35 (%41,2)	
Paket/yıl	49,75±28,2	47,17±35,0	47,73±30,8	
Postbronkodilatör %FEV1	53,18±21,6	59,28±20,5	54,98±21,4	0,250
Alevlenmesayısı	4,37±4,9	2,36±1,9	3,78±4,3	<b>0,041</b>
GOLD evresi				
A	9 (%15)	9 (%36)	18 (%21,2)	<b>0,002</b>
B	3 (%5)	5 (%20)	8 (%9,5)	
C	5 (%8,3)	4 (%16)	9 (%10,5)	
D	43 (%71,7)	7 (%28)	50 (%58,8)	
<b>İKS'li tedaviler</b>				
LABA+LAMA+İKS veya LAMA/LABA+İKS	54(%90)	19(%76)	73(%85,9)	0,091
<b>İKS'siz tedaviler</b>				
LABA/LAMA veya LABA+LAMA	6(%10)	6(%24)	12(%14,1)	
LABA+LAMA+İKS LABA/ LAMA +İKS LABA/LAMA veya LABA+LAMA	41(%68,3) 13(%21,7) 6(%10,0)	13(%52) 6(%24) 6(%24)	54(%63,5) 19(%22,4) 12(%14,1)	0,198
Serum SIGLEG14 düzeyi(ng/ml)	133,89±45,1	125,37±50,5	131,39±46,6	0,464
Toraks bt yok Amfizem bulguları Bronşiektazi Amfizem+bronşiektazi	12(%20) 23(%38,3) 7(%11,6) 1(%1,6)	6(%24) 7(%18) 2(%8) 1(%4)	18(%21,7) 30(%35,2) 9(%10,5) 2(%2,3)	0,804
Komorbiditesi + Komorbiditesi-	50(%79,2) 12(%20)	15(%23,8) 8(%34,8)	65 (%100) 20 (%20)	0,015

KOAH'lı hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, Hardy Weinberg Denge kontrolüne göre gruplar allel frekansları bakımından dengede bulundu. Her iki grupta da SIGLEC14 wild/wild genotipinin hakim olduğunu ve oransal olarak değerlerinin yakın olduğunu gördük. Hasta grubunda kontrolden farklı olarak SIGLEC 14 null/null genotipine rastlanmadı. Kontrol grubunda ise oransal olarak az (%5,3) olmakla beraber 5 kişi vardı. (Tablo 10)

**Tablo 10.** Hasta ve sağlıklı gruptaki SIGLEC14 gen polimorfizmi dağılımı

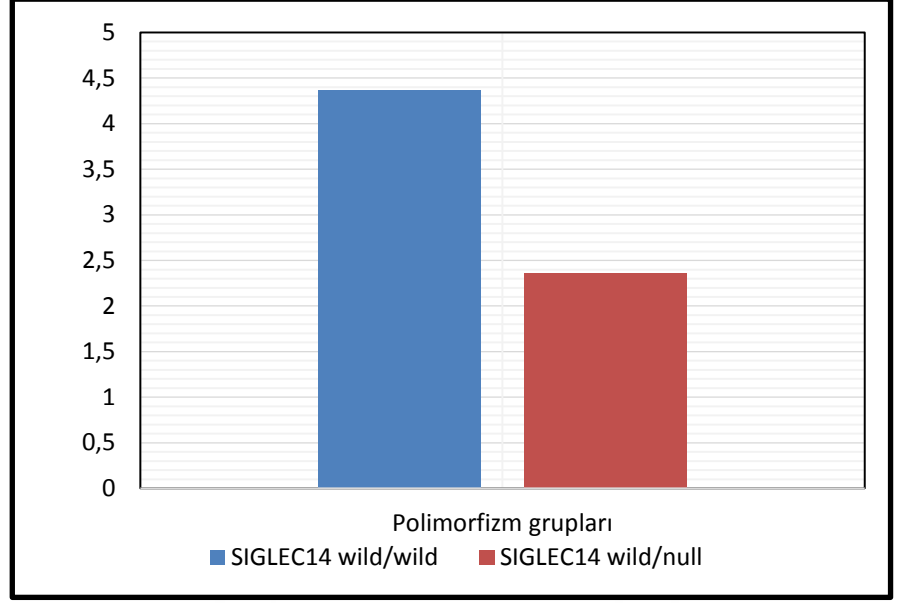
	Genotipler	Gözlenen değer	Beklenen değer	p değeri
Hasta	Wild/Wild	60 (%70,5)	61,84	0,112
	Wild/Null	25 (%29,5)	21,32	
	Null/Null	0 (%0)	1,84	
Kontrol	Wild/Wild	67 (%71,2)	64,72	0,096
	Wild/Null	22 (%23,4)	26,55	
	Null/Null	5 (%5,3)	2,72	

### **SIGLEC14 gen polimorfizm grupları arasında son 1 yılda geçirilen ortalama alevlenme sayısı karşılaştırılması**

SIGLEC 14 wild/wild polimorfizmine sahip KOAH hastalarının toplam alevlenme sayıları ( $4,37 \pm 4,9$ ), SIGLEC14 wild/null polimorfizmine sahip hastaların alevlenme sayılarına ( $2,36 \pm 1,9$ ) göre anlamlı derecede fazlaydı ( $p=0,041$ ) (Şekil 5).



1 yılda geçirilen  
ortalama alevlenme  
sayısı



**Şekil 5.**Polimorfizm grupları ile alevlenme sayısının karşılaştırılması

#### **Alevlenme sıklığı ile GOLD evreleri arasındaki ilişki**

Hastalarımızda her iki polimorfizm grubunda da alevlenme sıklığı ile GOLD evresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0,464$ ). Bu bulgu yaş, cins, sigara öyküleri dikkate alınarak polimorfizm grupları eşleştirildiğinde de değişmedi ( $p=0,286$ ).

#### **Yaş, cins, sigara öyküleri dikkate alınarak polimorfizm grupları eşleştirildiğinde tedavi rejimlerinin son 1 yılda geçirilen alevlenme sayısı arasındaki ilişki**

Triple tedavi alan (LABA+LAMA+IKS) hastalarımız yaş, cins, sigara özellikleri açısından eşleştirildikten sonra SİGLEC14 wild/wild polimorfizmine sahip olanlarda 1 yıllık alevlenme sayısı ( $6,07 \pm 6,3$ ) SİGLEC14 wil/null genotipine sahip hastaların alevlenme sayıları ( $2,31 \pm 1,9$ ) ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı yüksek idi ( $p=0.012$ ). IKS almayan grupta hasta sayılarımız

az olmakla beraber gen polimorfizmi ve alevlenme sıklığı bakımından bir fark yoktu ( $p=0,265$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Yaş, cins, sigara öyküleri dikkate alınarak polimorfizm grupları eşleştirildiğinde tedavi rejimleri ile son 1 yılda geçirilen alevlenme sayısı arasındaki ilişki

Tedavi rejimi	Alevlenme sayısı		p değeri
	Wild/Wild	Wild/Null	
LABA+LAMA+İKS (n=40)	6,07±6,3 (n=27)	2,31±1,9 (n=13)	<b>0,012</b>
LABA veya LAMA+İKS (n=13)	4,43 ± 3,9 (n=7)	3,00 ± 2,0 (n=6)	0,665
LABA+LAMA ya da LABA veya LAMA (n=10)	0,50 ± 0,5 (n=4)	1,83±1,9 (n=6)	0,265

**Hasta grubunda yaş, cinsiyet ve sigara öyküleri eşleştirildikten sonra benzer genetik özelliğe sahip hastalarda tedavinin alevlenme sayısı üzerine etkisi**

Hastalardan yaş, cinsiyet, sigara öyküleri olarak benzer gruplar oluşturulmuştur. SIGLEC14 wild/wild olan gruptan 38 kişi, wild/null olan gruptan 25 kişi alınmıştır. Alevlenmeyi etkileyen diğer faktörler açısından gruplardan benzer özellikler oluşturulduğunda bile İKS'li tedavi rejimi alan (LABA+LAMA+İKS ve LAMA/LABA+İKS) SIGLEC14 wild/wild polimorfizm grubunun son 1 yılda geçirdiği ortalama alevlenme sayısı İKS'siz tedavi rejimi alan (LABA/LAMA ve LABA+LAMA) SIGLEC14 wild/wild polimorfizm grubunun alevlenme sayısına göre anlamlı derecede yüksektir ( $p=0,013$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12.** Hasta grubunda yaş, cinsiyet ve sigara öyküleri eşleştirildikten sonra benzer genetik özelliğe sahip hastalarda tedavinin alevlenme sayısı üzerine etkisi

SIGLEC14 gen polimorfizmi	Tedavi grupları		p değeri
	LABA+LAMA+İKS veya LAMA/LABA+İKS	LABA/LAMA veya LABA+LAMA	
Wild/Wild(n=38)	5,74±5,9v(n=34)	0,50±0,5 (n=4)	<b>0,013</b>
Wild/Null(n=25)	2,53±1,9(n=19)	1,83±1,9(n=6)	0,35

### Hastalarda alevlenme şiddeti sınıflaması

Hasta grubunda alevlenme şiddeti, hastaların alevlenme sırasında bir sağlık merkezine başvuruları, orada uygulanan tedavileri, hastane veya yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi görmeleri veya alevlenmeye bağlı mortalite durumları dikkate alınarak sınıflandırıldı ve tablo 7’de izlenmektedir (Tablo 7).

**Tablo 7.** Alevlenme şiddeti sınıflaması

Alevlenme şiddeti	
0	Alevlenme geçirmeyen veya herhangi bir sağlık kuruluşna başvurması, ek tedavi alması gerekmeyen hafif ve kısa süreli kötüleşme yaşayan hastalar
1	Antibiyotik ve/veya steroid kullanmadan ve herhangi bir sağlık kuruluşunda ayaktan alevlenme tedavisi görenler
2	Antibiyotik ve/veya steroid kullanan ve ayaktan alevlenme tedavisi görenler
3	Hastanede yatış gereken ancak yoğun bakım ihtiyacı olmayanlar (Antibiyotik ve steroid kullanan)
4	Yoğun bakım ihtiyacı olan/mekanik ventilatör ihtiyacı olan ve/veya exitus olanlar (Antibiyotik ve steroid kullanan)

## **Hasta grubunda SIGLEC14 gen polimorfizmi ile alevlenme şiddeti arasındaki ilişki**

Hastaların alevlenme şiddeti tablo 7'deki gibi sınıflanmıştı. SIGLEC14 gen polimorfizm ile alevlenme şiddeti arasındaki ilişkiye bakıldı. SIGLEC14 wild/wild polimorfizmine sahip olan hastaların %41,7'si alevlenme şiddeti 4 sınıfında, %23,3'ü alevlenme şiddeti 3 sınıfında, %25'i alevlenme şiddeti 2 sınıfında, %3,3'ü alevlenme şiddeti 1 sınıfında ve %6,7'si alevlenme şiddeti 0 sınıfında bulunuyordu. SIGLEC14 wild/null polimorfizmine sahip olan hastaların %24'ü alevlenme şiddeti 4 sınıfında, %20'si alevlenme şiddeti 3 sınıfında, %40'ı alevlenme şiddeti 2 sınıfında, %4'ü alevlenme şiddeti 1 sınıfında ve %12'si alevlenme şiddeti 0 sınıfında bulunuyordu.

SIGLEC14 wild/wild polimorfizmine sahip olan hastaların en yüksek oranda (%41,7) 4 şiddetinde alevlenme geçirirken, SIGLEC14 wild/null polimorfizmine sahip olan hastaların ise en yüksek oranda (%40) 2 şiddetinde alevlenme geçirdiği belirlendi. Ancak SIGLEC14 gen polimorfizmi ile alevlenme şiddeti arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,086$ ). (Tablo 13)

Alevlenme şiddetini hastanede yatarak tedavi görenler ve ayaktan tedavi görenler olarak sınıflandırdığımızda da, SIGLEC14 wild/wild polimorfizmine sahip olanların büyük oranının (%65) hastanede yatarak tedavi gördüğü, SIGLEC14 wild/null polimorfizmine sahip olanların büyük oranının (%56) ise ayaktan tedavi gördüğü belirlendi. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,073$ ) (Tablo 14).

**Tablo 13.** Alevlenme şiddeti sınıfı ile SIGLEC14 gen dağılımı arasındaki ilişki

Alevlenme şiddeti sınıfı	Polimorfizm		Toplam	p değeri
	SIGLEC14 Wild/Wild	SIGLEC14 Wild/Null		
<b>0</b> Alevlenme geçirmeyen veya herhangi bir sağlık kuruluşna başvırmaması, ek tedavi alması gerekmeyen hafif ve kısa süreli kötüleşme yaşayan hastalar	4 (%6,7)	3 (%12)	7 (%8,2)	0,086
<b>1</b> Antibiyotik ve/veya steroid kullanmadan ve herhangi bir sağlık kuruluşunda ayakta alevlenme tedavisi görenler	2 (%3,3)	1 (%4)	3 (%3,5)	
<b>2</b> Antibiyotik ve/veya steroid kullanan ve ayakta alevlenme tedavisi görenler	15 (%25)	10 (%40)	25 (%29,4)	
<b>3</b> Hastanede yatış gereken ancak yoğun bakım ihtiyacı olmayanlar(Antibiyotik ve steroid kullanan)	14(%23,3)	5 (%20)	19 (%22,3)	
<b>4</b> Yoğun bakım ihtiyacı olan/meکانik ventilatör ihtiyacı olan ve/veya exitus olanlar (Antibiyotik ve steroid kullanan)	25(%41,7)	6(%24)	31 (%36,4)	
<b>Toplam</b>	60 (%100)	25 (%100)	85 (%100)	

**Tablo 14.** Alevlenme şiddeti sınıfı (hastane yatışına göre) ile SIGLEC14 gen dağılımı arasındaki ilişki

Alevlenme şiddeti (Hastane yatışına göre)	Polimorfizm		Toplam	p değeri
	SIGLEC14 Wild/wild	SIGLEC14 Wild/null		
Hastanede yatanlar	39(%65)	11(%44)	50(%58,8)	0,073
Hastanede yatmayanlar	21 (%35)	14 (%56)	35(%41,2)	
<b>Toplam</b>	<b>60 (%100)</b>	<b>25 (%100)</b>	<b>85 (%100)</b>	

**Tablo 15.** Hastalar benzer özelliklerine göre eşleştirildikten sonra (yaş, cins, sigara) SIGLEC14 gen polimorfizm gruplarındaki hasta sayıları

Alevlenme şiddet sınıflaması	Polimorfizm	
	SIGLEC14 Wild/Wild hasta sayısı	SIGLEC14 Wild/Null hasta sayısı
<b>0</b> Alevlenme geçirmeyen veya herhangi bir sağlık kuruluşuna başvırmaması, ek tedavi alması gerekmeyen hafif ve kısa süreli kötüleşme yaşayan hastalar	3	3
<b>1</b> Antibiyotik ve/veya steroid kullanmadan ve herhangi bir sağlık kuruluşunda ayaktan alevlenme tedavisi görenler	1	1
<b>2</b> Antibiyotik ve/veya steroid kullanan ve ayaktan alevlenme tedavisi görenler	8	10
<b>3</b> Hastanede yatış gereken ancak yoğun bakım ihtiyacı olmayanlar (Antibiyotik ve steroid kullanan)	9	5
<b>4</b> Yoğun bakım ihtiyacı olan/mekanik ventilatör ihtiyacı olan ve/veya exitus olanlar (Antibiyotik ve steroid kullanan)	17	6
<b>Toplam</b>	<b>38</b>	<b>25</b>

**Hastalar benzer özelliklerine göre eşleştirildikten sonra (yaş, cins, sigara) alevlenme şiddeti sınıfı (hastane yatışına göre) ile SIGLEC14 gen dağılımı arasındaki ilişki**

Hastalar yaş, cins ve sigara öykülerine göre eşleştirildikten sonra alevlenme şiddeti ile SIGLEC14 gen polimorfizm ilişkisine tekrar bakıldı. Alevlenme sırasında hastanede yatarak tedavi gören KOAH hastalarının %70,2'si SIGLEC14 wild/wild polimorfizmine sahipken, %29,8'i SIGLEC14 wild/null polimorfizmine sahipti. Ayaktan alevlenme tedavisi gören hastaların %46,2'si SIGLEC14 wild/wild polimorfizmine sahipken, %53,8'i SIGLEC14 wild/null polimorfizmine sahipti ( $p=0,05$ ). Bu istatistiksel olarak sınırda anlamlıydı (Tablo 16).

**Tablo 16.** Hastalar benzer özelliklerine göre eşleştirildikten sonra (yaş, cins, sigara) alevlenme şiddeti sınıfı (hastane yatışına göre) ile SIGLEC14 gen dağılımı arasındaki ilişki

Alevlenme şiddeti (Hastane yatışına göre)	Polimorfizm		Toplam	p değeri
	SIGLEC14 Wild/wild	SIGLEC14 Wild/null		
Hastanede yatanlar	26(%70,2)	11(%29,8)	37(%100)	<b>0,05</b>
Hastanede yatmayanlar	12 (%46,2)	14(%53,8)	26(%100)	
Toplam	38	25	63	

**Polimorfizm gruplarında alevlenme şiddeti ile GOLD evresi arasındaki ilişki**

Hastalarımızda her iki polimorfizm grubunda da alevlenme şiddeti ile GOLD evresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p= 0,464$ ). Bu bulgu yaş, cins, sigara öyküleri dikkate alınarak polimorfizm grupları eşleştirildiğinde de değişmedi ( $p=0,286$ ).

## SIGLEC14 polimorfizm gruplarında hava yolu kısıtlılığının karşılaştırılması

Solunum fonksiyon parametrelerinden stabil dönemde postbronkodilatör % FEV1 ölçümleri ile SIGLEC14 gen polimorfizmi arasında bir ilişki bulunmadı ( $p=0.25$ ) (Tablo 17a).

Tüm hasta grubunda yaş, cins, sigara öyküsü özellikleri eşleştirildikten sonra da aradaki fark açılmakla beraber hava yolu kısıtlılığı ile SIGLEC14 gen polimorfizmi arasında ilişki bulunamadı ( $p=0,129$ ) (Tablo 17b).

**Tablo 17a.** Yaş, cinsiyet ve sigara içme özellikleri eşleştirilmeden önce

	Polimorfizm grupları		
	Wild/Wild	Wild/Null	p değeri
Postbronkodilatör % FEV1	53,18±21,6(n=60)	59,28±20,5(n=25)	0,250

**Tablo 17b.** Yaş, cinsiyet ve sigara içme özellikleri eşleştirildikten sonra

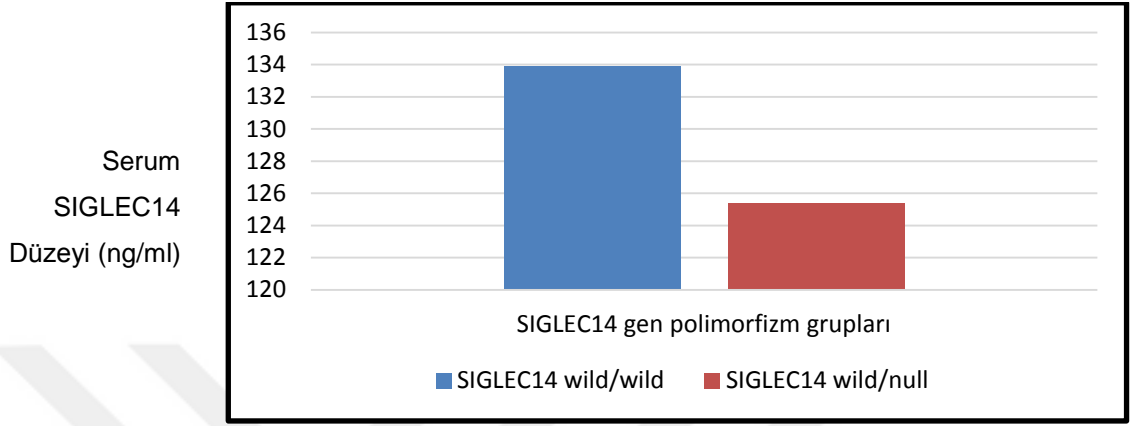
	Polimorfizm grupları		
	Wild/Wild	Wild/Null	p değeri
Postbronkodilatör % FEV1	51,05±20,9 (n=38)	59,28±20,5 (n=25)	0,129

## SIGLEC14 gen polimorfizm gruplarının serum SIGLEC14 düzeyleri arasındaki ilişki

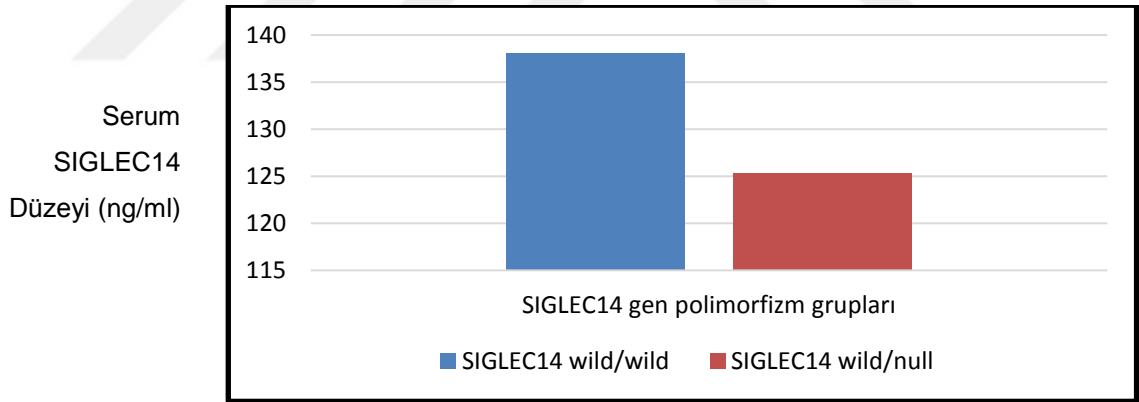
Hasta grubunda alevlenme sırasında ölçülen serum SIGLEC14 düzeyi, SIGLEC14 wild/wild polimorfizmine sahip hastalarda istatistiksel anlamlılık



göstermemekle beraber hafif yüksekti ( $p=0.464$ ) (şekil 6). Tüm hasta grubunda yaş, cins, sigara öyküsü özellikleri eşleştirildikten sonra da serum SIGLEC14 konsantrasyonu ve SIGLEC14 polimorfizm dağılımı arasında yine anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0.423$ ) (şekil 7).



**Şekil 6.** SIGLEC14 gen polimorfizm grupları ile serum SIGLEC14 düzeyi ilişkisi



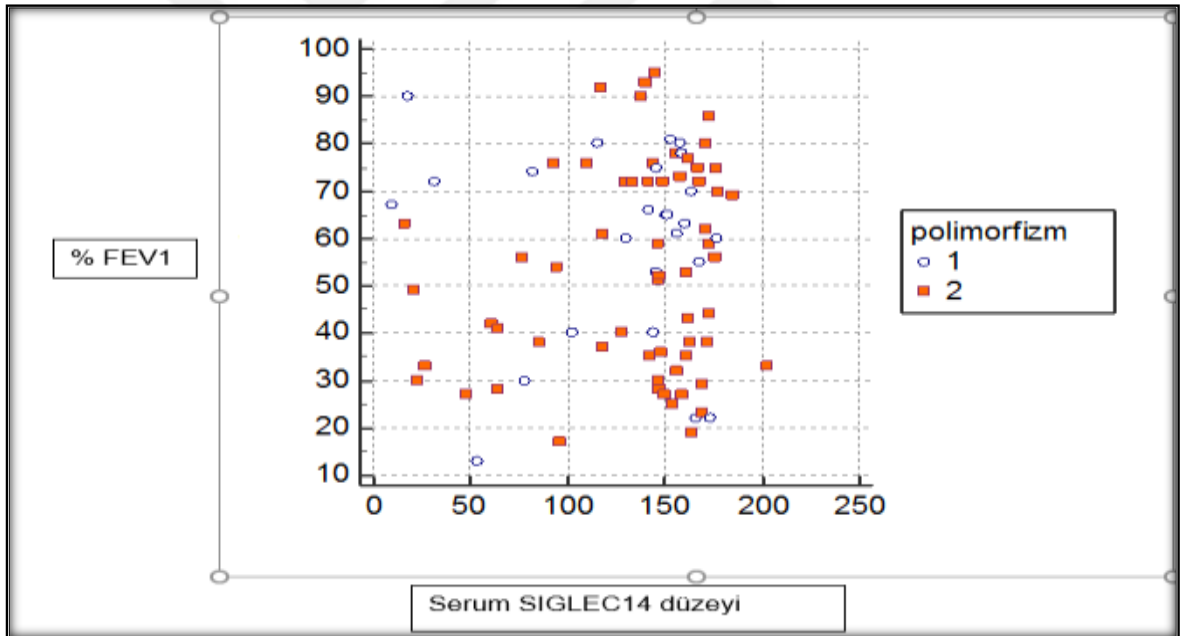
**Şekil 7.** SIGLEC14 gen polimorfizm ile serum SIGLEC14 düzeyi ilişkisi (yaş, cinsiyet ve sigaraya göre eşleştirildikten sonra)

### **Serum SIGLEC14 düzeyi ile alevlenme sıklığı arasındaki ilişki**

Hastalarda serum SIGLEC14 düzeyi ile son 1 yılda geçirdikleri ortalama alevlenme sayıları arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0,086$ ). Gruplar yaş, cins, sigara öyküsü özelliklerine göre eşleştirildiğinde bu ilişki daha da azaldı ( $p=0,947$ ).

### Serum SIGLEC14 düzeyi ile hava yolu kısıtlılığının karşılaştırılması

Hastalarda serum SIGLEC14 düzeyi stabil dönemdeki postbronkodilatör % FEV1 ölçümleri ile ilişkili bulunmadı ( $r=0.086$ ,  $p=0.433$ ). SIGLEC14 wild/null polimorfizmine sahip grupta serum düzeyi ile % FEV1 ilişkisi sıfıra yakın iken, SIGLEC14 wild/wild polimorfizmine sahip grupta bu ilişki anlamlı olmamakla beraber daha belirgindi ( $r=0.17$ ,  $p=0.189$ ). Gruplar yaş, cins, sigara öyküsü özelliklerine göre eşleştirildiğinde bu ilişki daha da azaldı (SIGLEC14 wild/wild genotipi için  $p=0.748$ ,  $r=0,054$  ve SIGLEC14 wild/null genotipi için  $p=0.733$   $r=0,054$ ).



**Şekil 8:** Serum SIGLEC14 düzeyi ile hava yolu kısıtlılığının karşılaştırılması (1: SIGLEC14 wild/null, 2: SIGLEC14 wild/wild)

## 5. TARTIŞMA

KOAH kompleks bir etyolojiye sahip multifaktöriyel bir hastalıktır. Patogeneizde tütün içiciliği ana rolü oynarken, bazı genetik (alfa1 antitripsin eksikliği) ve bazı nongenetik (latent adenovirüs enfeksiyonu) faktörlerde işin içine girer. KOAH ın temelinde genetik faktörlerle beraber çevresel maruziyetler yani epigenetik etkileşimin ve kişisel duyarlılığın da yeri ve önemi büyüktür (1). Sigara içen KOAH hastalarının %25-30'unun KOAH oluyor olması kuşkusuz bilinen kişisel ve çevresel faktörlerin dışında genetik faktörlerin; hastalığın gelişmesinde, progresyonunda ve progresyona en önemli katkıyı sağlayan alevlenmelerin etyolojisinde önemini araştırmayı gerektirmektedir. KOAH patogenezinin etkileyen genetik faktörler üzerinde birçok çalışma mevcutken, KOAH alevlenmeleri ile yapılanlar nispeten daha sınırlı (4-8) olmakla beraber gelecekteki alevlenme riskini öngörmek için inflamatuvar biyomarkerlerle ilgili bazı çalışmalar mevcuttur. KOAH'ta son zamanlarda yapılan çalışmalarda tanımlanan "sık alevlenmeli fenotip" ile ilişkili genlerin hem alevlenmeleri öngörmede hem de KOAH'ın patogenezinde önemli gelişmelere yol açacağı ve bu fenotipin hastalığın şiddetinden bağımsız olduğu düşünülmüştür (92). MBL2, SFTPB, CCL1 ve HHIP gibi genler yine alevlenme etyolojisine yönelik diğer çalışılan genlerdir (3).

Biz bu çalışmada, KOAH hastalarında ve sağlıklılarda SIGLEC14 gen dağılımını ve hasta grubunda alevlenme sıklığı ve şiddeti ile ilişkisini belirlemeyi hedefledik. Bizim çalışmamızda KOAH'lı hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, Hardy Weinberg Denge kontrolüne göre gruplar allel frekansları bakımından dengede bulundu. Her iki grupta da SIGLEC14 wild/wild genotipinin hakim olduğunu ve oransal olarak değerlerinin yakın olduğunu gördük. Hasta grubunda kontrolden farklı olarak SIGLEC 14 nul/null genotipine rastlanmadı. Kontrol grubunda ise oransal olarak az (%5,3) olmakla beraber 5 kişi nul/null genotipine sahipti. Bizim bulgularımızda SIGLEC14 wild/wild polimorfizmi her iki grupta da fazla idi. Oysa Japonya'dan yayımlanan ve yine Asya ırkını temsil eden bir çalışmada KOAH'lı hastalarda SIGLEC 14 wild/null hakimiyetinden söz ettikleri bilinmektedir (21). Bu görüş Yamanaka ve arkadaşları tarafından da desteklenmiştir (20). Çalışmamızın verileri ise önceki çalışmalarda Asya ırkına ait oldu ileri sürülen (20,21) SIGLEC14 null allel

hakimiyetinin varlığı görüşünü desteklemiyordu. Bu durum Asya ırkının çok geniş bir genetik faklılığa sahip olmasından kaynaklanabileceği gibi, çalışmaya alınan hastaların kökenlerinin benzer olduğu varsayımına karşın ırksal saflığın olmadığı konusunu da akla getirebilir. Üstelik Angata ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada sağlıklı grupta SIGLEC14 gen polimorfizmine bakılmamıştı.

Angata ve arkadaşları yaptığı çalışmada, SIGLEC14 eksprese eden KOAH hastalarının myeloid hücrelerinin NTHi ile oluşan hava yolu enfeksiyonuna daha güçlü yanıt verdiğini ve KOAH alevlenmesine yol açacak inflamatuvar hücreleri uyaran inflamatuvar sitokinleri daha büyük miktarlarda üretildiğini rapor etmişlerdir (21). Böylece artmış bir konak cevabı ve istenmeyen oranda inflamasyon oluştuğunu görmüşlerdir. Burdan yola çıkarak SIGLEC14 wild/wild tip allelere sahip KOAH hastalarının SIGLEC14 wild/null ve null/null hastalardan daha sık alevlenme geçirdiğini öne sürmüşlerdir (21).

Bizim çalışmamız da SIGLEC14 wild/wild genotipi ile alevlenme sıklığı ilişkisi konusunda benzer sonuçlar bulundu (SIGLEC14 gen polimorfizmleri ile 1 yılda geçirilen toplam alevlenme sayısını karşılaştırdığımızda SIGLEC14 wild/wild genotipli hastaların daha fazla alevlenme geçirdikleri görüldü ( $p=0,041$ ).

Çalışmalarda SIGLEC14 ve SIGLEC8'in 19q13,3-4 kromozomu üzerinde bulunduğu saptanmıştır (93). Silverman ve arkadaşları da bu gen bölgesinin erken başlangıçlı KOAH'la ilişkili olduğunu öne sürmekle beraber (94), bu ilişkiyi göstermek için daha geniş hasta popülasyonuna ihtiyaç duyulduğu söylenmiştir (95).

Ishii ve Kida yaptıkları çalışmada, bir antibakteriyel ve proinflamatuvar molekül olan SIGLEC14'ün lokal/ sistemik kronik inflamasyona ve aşırı inflamatuvar yanıtı neden olduğunu ve ortaya çıkan bu kısır döngünün tekrarlayan KOAH alevlenmesine yol açtığını öne sürmüşlerdir. Böylece kronik, tekrarlayan ve aralıklı inflamasyonun komorbiditelerle beraber KOAH'da sık alevlenmeli fenotipin ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmüştür. Aynı çalışmada SIGLEC14'ün sadece hastalığın progresyonunda ve alevlenmede değil, patogeneizde de rol oynadığı iddia edilmiştir (92).

Angata ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; Anthonisen ve arkadaşlarının alevlenme tanımlaması kullanılarak SIGLEC14 genotipinin bakteriyel alevlenmelerin insidansı ile ilişkisine bakılmış ve SIGLEC14 wild/wild polimorfizmine sahip olanların bakteriyel alevlenmelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (21). Biz de çalışmamızda Anthonisen ve arkadaşlarının alevlenme tanımlamasını kullandık. Hastalarımızı alevlenme etyolojisi bakımından Anthonisen kriterlerine göre sınıfladığımızda 75 hastanın bakteriyel alevlenme, 10 hastanın bakteriyel olmayan alevlenme geçirmiş olduğu belirlendi. Bakteriyel alevlenme geçiren hastaların oranı tüm hasta popülasyonunun %88,2 idi. Bakteriyel alevlenme olmadığı kabul edilen 10 hasta ise SIGLEC 14 wild/wild ve wild/null polimorfizmine sahip hasta gruplarına eşit olarak dağılmıştı. Buna dayanarak bakteriyel alevlenmelerin hakim olduğu hasta grubumuzda SIGLEC14 wild/wild genotipi ile bakteriyel alevlenme sıklığı arasında pozitif bir ilişkiden söz edilebileceğini düşünmekteyiz.

Alevlenmeyi öngörmede genetik ve genetik olmayan birçok çalışma mevcuttur. Mackay ve arkadaşları yaptıkları çalışmada CAT skorunun sadece yaşam kalitesini belirlemek için değil alevlenme sıklığını ve sık alevlenmeli fenotipi belirlemek için de kullanılması gerektiğini ortaya koymuşlardır (96). Moy ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada 6 dakikalık yürüme testi, KOAH alevlenme nedeni ile hastaneye yatış, günlük adım sayısının alevlenme sıklığını belirlemede kullanılabilirliğini öne sürmüşlerdir (97). Motegi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada üç boyutlu değerlendirme sistemlerinin (BODE indeksi (vücut kitle endeksi, hava yolu kısıtlanması, dispne, egzersiz), DOSE indeksi (dispne, hava yolu kısıtlanması, sigara içme durumu, alevlenme), ADO indeksi (yaş, dispne, hava yolu kısıtlanması)) alevlenmeyi öngörmedeki sonuçları karşılaştırılmış ve DOSE indeksinin KOAH alevlenmeleri için diğerlerinden daha iyi bir belirteç olduğu ortaya koyulmuştur (98). Foreman ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada C-tipi lektinler ve surfaktan protein D'nin KOAH patogenezi ve KOAH alevlenme üzerine etkileri olduğu tartışılmıştır (99).

Bizim çalışmamızda SIGLEC14 wild/wild polimorfizm grubundaki hastalarımızın büyük çoğunluğu GOLD C veD evresindeydi (%80). SIGLEC14

wild/null polimorfizmine sahip hastaların ise %56'sı GOLD A ve B evrelerindeki hastalardan oluşuyordu, bu polimorfizm grubundan GOLD D evresinde olan hasta oranı ancak %28 idi. İki polimorfizm grubu arasında bu bakımdan anlamlı fark vardı ( $p=0,002$ ). Hastalarımızda her iki polimorfizm grubunda da alevlenme sıklığı ile GOLD evresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bu bulgu yaş, cins, sigara öyküleri dikkate alınarak polimorfizm grupları eşleştirildiğinde de değişmedi. SIGLEC14 wild/wild polimorfizmine sahip hastaların alevlenme sıklığının fazla olması bu gruptaki hastaların çoğunluğunun GOLD evre C ve D olmasından bağımsız olarak yorumlanabilir. ECLIPS çalışmalarında da hastaların alevlenme sıklığının GOLD evresinden bağımsız olabileceği ve gruplar arasında ciddi bir heterojenitenin olduğu ortaya koyulmuştur (58).

Aynı hasta gruplarında yaş, cinsiyet, sigara (paket/yıl olarak) öyküleri bakımından gruplar eşleştirildiğinde LABA+LAMA+İKS tedavisi alan SIGLEC14 wild/wild polimorfizmine sahip hastaların SIGLEC14 wild/null olanlara göre alevlenme sayısının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ( $p=0,12$ ). Tedaviye eklenen İKS lerin alevlenmeyi azalttığı yönündeki yaygın görüşe rağmen bu hastalardaki yüksek alevlenme sıklığı bu polimorfizmin alevlenme üzerindeki etkisinin önemini gösterebilir. SIGLEC14 genotipini bilmek hastaların KOAH alevlenmelerini öngörmeye bir biyobelirteç olabilir. Yine hastalar yaş, cinsiyet, sigara (paket/yıl olarak) öyküleri bakımından gruplar eşleştirildiğinde İKS'li tedavi rejimi alan (LABA+LAMA+İKS ve LAMA/LABA+İKS) SIGLEC14 wild/wild polimorfizm grubunun son 1 yılda geçirdiği ortalama alevlenme sayısı İKS'siz tedavi rejimi alan (LABA/LAMA ve LABA+LAMA) SIGLEC14 wild/wild polimorfizm grubunun alevlenme sayısına göre anlamlı derecede yüksektir ( $p=0,013$ ). Bütün bu sonuçlarla SIGLEC14 wild/wild hastalardan İKS alanların, İKS almayanlara göre ve İKS alan hastalardan SIGLEC14 wild/wild olanların wild/null olanlara göre anlamlı biçimde fazla alevlenme geçirdiği göze çarpmıştır. Bu bulgular alevlenmeler üzerinde SIGLEC14 wild/wild polimorfizmi ve İKS tedavisinin sinerjik negatif etkisini düşündürmektedir. Yine KOAH'da kullanılan İKS'lerin enfeksiyon riskini artırdığı bilgisinden yola çıkarak, İKS kullanımında bakteriyel kolonizasyonun artması (özellikle en sık kolonize olan etkenlerden birisinin de H. İnfluenza

olması dikkate alındığında) SIGLEC14 wild/wildpolimorfizimli hastalarda enfeksiyon-inflamasyon-alevlenme aksınının indüklenmesi ile sonuçlanabilir.

Bizim çalışmamızda hastaların alevlenme şiddetinin de genotipik özelliklerinden etkilenip etkilenmeyeceği araştırıldı. Hasta grubunda alevlenme şiddeti, hastaların alevlenme sırasında bir sağlık merkezine başvuruları, orada uygulanan tedavileri, hastane veya yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi görmeleri veya alevlenmeye bağlı mortalite durumları dikkate alınarak sınıflandırıldı. SIGLEC14 gen polimorfizmi ile alevlenme şiddeti arasındaki ilişkiye hem şiddet derecesi, hem de hastanede yatış gerektiren/gerektirmeyen alevlenme açısından bakıldığında anlamlı bir ilişki bulunamadı (sırayla; şiddet derecesi  $p=0,086$ , hastane yatışına göre şiddet sınıflamasında  $p=0,073$ )

Hastalar yaş, cins ve sigara öykülerine göre eşleştirildikten sonra alevlenme şiddeti ile SIGLEC14 gen polimorfizm ilişkisine tekrar bakıldı. Hastanede yatarak alevlenme tedavisi gören hastaların büyük oranı (%70,2) SIGLEC14 wild/wild polimorfizmine sahipti ( $p=0,05$ ). Buna göre SIGLEC14 wild/wild polimorfizmine sahip hastaların daha şiddetli alevlenme geçirme olasılığına sahip oldukları öngörülebilir. GOLD evresinin polimorfizm gruplarında alevlenme şiddeti üzerinde de etkisinin olmadığı görüldü. Bu sonuç yine SIGLEC14 wild/wild polimorfizimli hastalarda alevlenme sırasında daha abartılı bir inflamatuvar sürecin varlığını düşündürülebilir.

Angata ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada SIGLEC14 wild tip allellerin sayısı ile postbronkodilatör %FEV1 değerleri arasında negatif bir korelasyon tespit edilmiş, bu korelasyon yaş, cinsiyet, sigara (paket/yıl) değişkenleri dikkate alınarak düzeltilmesinden sonrada anlamlı bulunmuş (21). Bizim çalışmamızda solunum fonksiyon parametrelerinden stabil dönemde postbronkodilatör % FEV1 ölçümleri ile SIGLEC14 gen polimorfizmi arasında bir ilişki saptanmadı ( $p=0,25$ ). Tüm hasta grubunda yaş, cins, sigara öyküsü özellikleri eşleştirildikten sonra da aradaki fark açılmakla beraber % FEV1 ile SIGLEC14 gen polimorfizmi arasında ilişki bulunamadı ( $p=0,129$ ).

Çalışmamızda KOAH hastalarının serum SIGLEC14 düzeylerine alevlenme sırasında bakıldı. SIGLEC14 gen ürünü olarak kabul edilen çözünür

SIGLEC14 serum protein düzeyinin alevlenme ile ilişkisi araştırıldığında, her ne kadar wild/wild olanların serum SIGLEC14 konsantrasyonları ( $133,89 \pm 45,1$ ) wild/null olanlara ( $125,37 \pm 50,2$ ) göre daha yüksek de olsa anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,464$ ). Tüm hasta grubunda yaş, cins, sigara öyküsü özellikleri eşleştirildikten sonra da serum SIGLEC14 konsantrasyonu ve SIGLEC14 polimorfizm dağılımı arasında yine anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0,423$ ). Sonuç olarak SIGLEC14 genotipini bilmek hastaların KOAH alevlenmelerini ve şiddetini öngörmede bir biyobelirteç olabilir, ancak daha kolay bir yöntem olan serumda SIGLEC14 gen ürünü soluble SIGLEC14 düzey ölçümünün gen dağılımını yansıtmadığı görülmüştür.

Benzer bir çalışma da da çözünür SIGLEC14 serum konsantrasyonunun SIGLEC14 genotipi ile KOAH alevlenmesi ilişkisine bakılmıştır. Hasta grubunun küçük bir kısmında hem stabil dönem hem de alevlenme sırasında ölçülen serum SIGLEC14 konsantrasyonunda anlamlı farklılık gözlenmemiş. Ancak, SIGLEC14 düzeyinin wild/wild ve wild/null bireylerin serumlarında mevcut olduğunu ve bunun konsantrasyonunun bu bireydeki wild tip allellerin sayısını yansıttığını öne sürmüşlerdir (21). Aynı çalışmada serum SIGLEC14 düzeyi arttıkça alevlenme sayısının da arttığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise alevlenme sayısı ve serum SIGLEC14 düzeyi arasında bir ilişki bulunmadı ( $p=0,086$ ). Tüm hasta grubunda yaş, cins, sigara öyküsü özellikleri eşleştirildikten sonra da serum SIGLEC14 konsantrasyonu ve alevlenme sayısı arasında yine anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0,947$ ).

Bizim çalışmamızda, hastalarda serum SIGLEC14 düzeyi ile hava yolu kısıtlılığı ilişkisine bakıldı. Hastalarda her iki polimorfizm grubunda da serum SIGLEC14 düzeyi postbronkodilatör % FEV1 ölçümleri ile anlamlı korelasyon göstermedi (w/n için:  $r=0,086$ ,  $p=0,433$ ; w/w için:  $r=0,17$ ,  $p=0,189$ ). Gruplar yaş, cins, sigara öyküsü özelliklerine göre eşleştirildiğinde bu ilişki daha da azaldı (SIGLEC14 wild/wild  $p=0,748$ ,  $r=0,054$  ve SIGLEC14 wild/null için  $p=0,733$   $r=0,054$ ). Angata ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise % FEV1 değeri ile serum SIGLEC14 konsantrasyon düzeyine bakılmış ve ters bir ilişki saptanmıştı (21).



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Birçok çalışmanın sonucu, KOAH'ın ortaya çıkmasında, progresyonunda ve progresyona en önemli katkıyı sağlayan alevlenmelerin etyolojisinde kuşkusuz bilinen çevresel faktörlerin dışında genetik faktörlerin de araştırılması gerçeğini ortaya koymaktadır. Elde edilen veriler; tedavinin bireyselleştirilmesi, prognozun tayini, alevlenme, komorbidite gelişimi ve mortalite gibi önemli risklerin öngörülmesi konularında yol gösterici olabilir.

Bizim çalışmamızda, SIGLEC14 wild/wild genotipine sahip KOAH'lılarda alevlenme sıklığının heterozigot tipe göre daha yüksek olduğu görüldü. SIGLEC 14 wild/null olan hastalardaki gen kaybı KOAH da inflamasyonun şiddetini sınırlayan koruyucu bir özellik olarak düşünülebilir.

Ek olarak bu genotipe sahip hastalarda tedavide rejiminde IKS varlığının alevlenme sıklığını beklenenin tersine arttırdığı gözlemlendi. Bu sonuç wild/wild genotipindeki hastalarda abartılı inflamatuvar süreç ve IKS lerin enfeksiyona yatkınlığı arttırması ile ilişkilendirilebilir. Bu durum, KOAH'ın bireyselleştirilmiş tedavisinde IKS dışı yeni ve patogenetik yollara spesifik antiinflamatuvar tedavilere (tirozin kinaz inhibitörleri gibi) gereksinimin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Hastaların SIGLEC14 gen polimorfizmini temsil edebilecek bir ürünün serum düzeyini saptamak KOAH alevlenmelerini öngörmede pratikte kullanılabilir biyobelirteç olabilirdi. Ancak, bizim çalışmamızda SIGLEC14 gen ürünü olan soluble SIGLEC14 düzeyinin wild/wild polimorfizmi ile ilişkililevlenmeyi yansıtmadığı görülmüştür.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları; hasta sayısının az olması, alevlenme ile ilgili verilerin hasta beyanına dayalı olması, bakteriyel alevlenme tanımının laboratuvar ile desteklenmemiş olması sayılabilir. Yukarıda belirtilen kısıtlılıkların giderildiği prospektif, geniş hasta katılımlı çalışmalar ile KOAH'da önemli morbidite, mortalite ve maddi kayıplara neden olan alevlenmeler ile ilgili yeni verilere ulaşılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2015 update [www. goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
- 2) Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128.
- 3) Foreman MG, Campos M, Celedón JC. Genes and chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 2012;96:699-711.
- 4) Ganrot PO, Laurell CB, Eriksson S (1967) Obstructive lung disease and trypsin inhibitors in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 19:205–208.
- 5) Ishii T, Matsuse T, Teramoto S, Matsui H, Miyao M, Hosoi T, Takahashi H, Fukuchi Y, Ouchi Y (1999) Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 54:693–696.
- 6) Molfino NA (2004) Genetics of COPD. *Chest* 125:1929–1940.
- 7) Hersh CP, Demeo DL, Lange C et al (2005) Attempted replication of reported chronic obstructive pulmonary disease candidate gene associations. *Am J Respir Cell Mol Biol* 33:71–78.
- 8) Pillai SG, Ge D, Zhu G et al (2009) A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet* 5:e1000421.
- 9) Chenna PR, Mannino DM (2010) Outcomes of severe COPD exacerbations requiring hospitalization. *Semin Respir Crit Care Med* 31:286–294.
- 10) Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ (2011) Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax* 66: 585–590.
- 11) Decramer M, Nici L, Nardini S, Reardon J, Rochester CL, Sanguinetti CM, Troosters T (2008) Targeting the COPD exacerbation. *Respir Med* 102(Suppl 1):S3–S15.

- 12) Barnes PJ (2002) New treatments for COPD. *Nat Rev Drug Discov* 1:437–446.
- 13) Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF (2002) New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 347:465–471.
- 14) Hood DW, Makepeace K, Deadman ME, Rest RF, Thibault P, Martin A, Richards JC, Moxon ER (1999) Sialic acid in the lipopolysaccharide of *Haemophilus influenzae*: strain distribution, influence on serum resistance and structural characterization. *Mol Microbiol* 33:679–692.
- 15) Mandrell RE, McLaughlin R, Aba Kwaik Y, Lesse A, Yamasaki R, Gibson B, Spinola SM, Apicella MA (1992) Lipooligosaccharides (LOS) of some *Haemophilus* species mimic human glycosphingolipids, and some LOS are sialylated. *Infect Immun* 60:1322–1328.
- 16) Angata T, Varki A (2002) Chemical diversity in the sialic acids and related alpha-keto acids: an evolutionary perspective. *Chem Rev* 102:439–470.
- 17) Varki A, Angata T (2006) Siglecs – the major subfamily of I-type lectins. *Glycobiology* 16:1R–27R.
- 18) Crocker PR, Paulson JC, Varki A (2007) Siglecs and their roles in the immune system. *Nat Rev Immunol* 7:255–266.
- 19) Angata T, Hayakawa T, Yamanaka M, Varki A, Nakamura M (2006) Discovery of Siglec-14, a novel sialic acid receptor undergoing concerted evolution with Siglec-5 in primates. *FASEB J* 20:1964–1973.
- 20) Yamanaka M, Kato Y, Angata T, Narimatsu H (2009) Deletion polymorphism of SIGLEC14 and its functional implications. *Glycobiology* 19:841–846.
- 21) Angata T, Ishii T, Motegi T, *et al*. Loss of Siglec-14 reduces the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Cell Mol Life Sci* 2013; 70:3199–3210.
- 22) Decramer M, Janssen W, Miravitlis M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2012; 379: 1341-51.
- 23) Abramson M. Declining COPD mortality: is the epidemic over. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17:1-3.

- 24) Lopez-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Soriano JB. Mortality trends in chronic obstructive pulmonary disease in Europe, 1994– 2010: a joinpoint regression analysis. *Lancet Respir Med* 2014; 2:44-53.
- 25) Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014; 35: 71-86.
- 26) Hooper R, Burney P, Vollmer WM, et al. Risk factors for COPD spirometrically defined from the lower limit of normal in the BOLD Project. *Eur Respir J* 2012; 39:1343-53.
- 27) Kamil F, Pinzon I, Foreman MG. Sex and race factors in early onset COPD. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 140-4.
- 28) Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. COPD and gender differences: an update. *Trans Res* 2013, May 15 [Epub ahead of print].
- 29) Lopez AD, Mathers CD, Ezatti M. Global burden of disease and risk factors. Washington, DC: World Bank, 2006.
- 30) Grigg J. Particulate matter exposure in children: relevance to chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6:564-69.
- 31) Gershon AS, Dolmage TE, Stephenson A, Jackson B. Chronic obstructive pulmonary disease and socioeconomic status: a systematic review. *COPD* 2012; 9:216-26.
- 32) De Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:891-7.
- 33) Salvi S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014; 35: 17-27.
- 34) Brashier BB, Kodgule R. Risk factors and pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Assoc Physicians India* 2012; 60:17-21.
- 35) Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factor, prevalence and future trends. *Lancet* 2007; 370: 765-73.
- 36) Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest

Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011; 155:179-91.

37) Albert P, Agusti A, Edwards L, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012; 67:701-8.

38) Roberts CM, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, Hartl S; on behalf of the European COPD Audit team. European hospital adherence to GOLD recommendations for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation admissions. *Thorax* 2013; 68:1169-71

39) Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, et al. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002; 20:1117-22.

40) Swanney MP, Ruppel G, Enright PL et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax* 2008; 63: 1046-51.

41) Celli BR, Halbert RJ: Point: should we abandon FEV1/ FVC 0.70 to detect airway obstruction? No. *Chest* 2010; 138:1037-43.

42) Enright P, Brusasco V: Counterpoint: should we abandon FEV1/ FVC 0.70 to detect air- way obstruction? Yes. *Chest* 2010; 138: 1040-4.

43) Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European crosssectional study. *Eur Respir J* 2011; 37:264-72

44) Kuyucu T, Güçlü SZ, Saylan B, et al. Turkey SUNRISE Study Group. A cross-sectional observational study to investigate daily symptom variability, effects of symptom on morning activities and therapeutic expectations of patients and physicians in COPD-SUNRISE study. *Tuberk Toraks* 2011; 59:328-39.

45) American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema, a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85:762-8.

46) Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1791-7.

- 47) Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 604-11.
- 48) Gershon AS, Dolmage TE, Stephenson A, Jackson B. Chronic obstructive pulmonary disease and socioeconomic status: a systematic review. *COPD* 2012;9: 216-26.
- 49) Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993; 104:254-8.
- 50) Loveridge B, West P, Kryger MH, Anthonisen NR. Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:930-4.
- 51) Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2010; 11:Ek 1.
- 52) Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319-38.
- 53) Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26:948-68.
- 54) Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham 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: 581-6.
- 55) Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121:1434-40.
- 56) Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, P. RS, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:925-31.
- 57) Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1128-38.
- 58) Agustí A., Calverley PMA, Celli B. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Research* 2010;11:122
- 59) Burge PS. EUROSCOP, ISOLDE and Copenhagen City Lung Study. *Thorax* 1999; 54: 287-8.

- 60) Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272:1497-505.
- 61) Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; 10:59.
- 62) Celli BR, MacNee W. 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.
- 63) Cheng SL, Su KC, Wang CH, et al. Chronic obstructive pulmonary disease treated with inhaled medium- or high-dose corticosteroids: a prospective and randomized study focusing on clinical efficacy and the risk of pneumonia. *Drug Des Devel Ther*. 2014; 8: 601–607.
- 64) Hatzelmann A, Morcillo EJ, Lungarella G, et al. The preclinical pharmacology of roflumilast selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 235-56.
- 65) Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM, et al. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax* 2007; 62:1081-7.
- 66) Yan JH, Gu WJ, Pan L. Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2014; 27:83-9.
- 67) Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2011 available from [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
- 68) Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2014 available from
- 69) Roche N, Rabbat A, Zureik M, Huchon G. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in emergency departments: predictors of outcome. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 112-7.

- 70) Afessa B, Morales IJ, Scanlon PD, Peters SG. Prognostic factors, clinical course, and hospital outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2002; 30: 1610-5.
- 71) Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124:459-67.
- 72) Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations 2: Aetiology. *Thorax* 2006; 61:250-8.
- 73) Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2355–2365.
- 74) Vestbo J. Clinical assessment, staging, and epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:252-6.
- 75) Gunen H, Gulbas G, In E, et al. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2010; 35: 1243-8.
- 76) Siddiqi A, Sethi S. Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations. *International J COPD* 2008; 3:31-44.
- 77) Erdinç E, Polatlı M, Kocabaş A. ve ark. Türk Toraks derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2010; 11:1-64.
- 78) Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, et al. Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:1218-24.
- 79) Yorgancıoğlu A, Polatlı M, Aydemir Ö, et al. Reliability and validity of Turkish version of COPD assessment test. *Tuberk Toraks* 2012 ;60: 314-20.
- 80) National Clinical Guideline Centre. Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. [Çevrimiçi] 2010. [Alıntı Tarihi: 25 01 2012.] <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49425/49425.pdf>. 20.
- 81) Roisin RR. COPD exacerbations 5: Management. *Thorax* 2006; 61: 535-44.



- 82) Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007498.
- 83) Sayiner A, Polatlı M, Çöplü L. Türk Toraks Derneği Akut Bronşit ve KOAH ve Bronşektazi Alevlenmelerinde Antibiyotik Tedavisi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10:3-7.
- 84) Eller J, Ede A, Schaberg T, et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542-8.
- 85) Sayiner A, Okyay N, Ünsal İ, Çolpan N. Infective exacerbations of COPD. *Chest* 1999; 115: 1481.
- 86) Miravittles M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 1999; 116: 40-6.
- 87) Incalzi RA, Corsonella A, Pedone J, et al. Use of antibiotics in elderly patients with exacerbated COPD: The OLD-Chronic Obstructive P.
- 88) Diederens BMW, van der Valk PDLPM, Kluytmans JAWJ, et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 30: 240-4
- 89) Başoğlu ÖK, Sayiner AA, Zeytinoğlu A, Sayiner A. The role of atypical bacteria in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *TRJ* 2005 ;6: 22-7.
- 90) Wedzicha JA. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:115-20.
- 91) Antibiotics for exacerbations of COPD. European Lung Foundation (ELF). [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 4 3 2014.] <http://www.european-lung-foundation.org/571-antibiotics-for-exacerbations-of-copd.htm>.
- 92) Ishii T, Kida K, 2014, predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Pulmonary medicine*. 2014; 20:138-145.
- 93) Angata T, Varki A. Cloning characterization, and phylogenetic analysis of siglec-9, a new member of the CD33-related group of siglecs. Evidence for co-evolution with sialic acid synthesis pathways. *J Biol Chem* 2000; 275:22127–22135.

94) Silverman EK, Mosley JD, Palmer LJ, *et al.* Genome-wide linkage analysis of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease: airflow obstruction and chronic bronchitis phenotypes. *Hum Mol Genet* 2002; 11:623–632.

95) Cho MH, Castaldi PJ, Wan ES, *et al.* A genome-wide association study of COPD identifies a susceptibility locus on chromosome 19q13. *Hum Mol Genet* 2012; 21:947–957.

Genes for most siglec are clustered on chromosome 19q13.3–4, and this region is relatively adjacent to a susceptibility locus on early-onset COPD, as shown by linkage and also by this genome-wide association study with a larger COPD population.

96) Mackay AJ, Donaldson GC, Patel ARC, *et al.* Usefulness of the chronic obstructive pulmonary disease assessment test to evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:1218–1224.

97) Moy ML, Teylan M, Weston NA, *et al.* Daily step count predicts acute & exacerbations in a US Cohort with COPD. *PLoS ONE* 2013; 8:e60400.

This article supports the rationale to promote physical activity as part of exacerbation-prevention strategies, independent of pulmonary function.

98) Motegi T, Jones RC, Ishii T, *et al.* A comparison of three multi-dimensional indices of COPD severity as predictor of future exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8:259–271.

99) Foreman MG, Kong X, DeMeo DL, *et al.* Polymorphisms in surfactant protein-D are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012; 44:316–322.

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AAT</b>	: Alfa 1 Antitripsin
<b>ADO</b>	: Yaş, dispne, hava yolu kısıtlanması
<b>APACHE</b>	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
<b>ATS</b>	: American Thoracic Society-Amerikan Toraks Derneği
<b>AVAC</b>	:Akciğer Volüm Azaltıcı Cerrahi
<b>BODE</b>	: Vücut kitle endeksi, hava yolu kısıtlanması, dispne, egzersiz
<b>BOLD</b>	: Burden of Obstructive Lung Disease
<b>BNP</b>	:Brain Natriuretic Peptid
<b>CAT</b>	:COPD Assessment Test-KOAH Değerlendirme Anketi
<b>CCQ</b>	:KOAH Kontrol anketi
<b>COPD</b>	:Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)
<b>CRP</b>	:C- reaktif Protein
<b>DOSE</b>	: Dispne, hava yolu kısıtlanması, sigara içme durumu, alevlenme
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>ECLIPS</b>	:Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints
<b>EDTA</b>	: Tetraasetik asit
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyogram
<b>ELISA</b>	:Enzym-Linked ImmunoSorbent Assay)
<b>ERS</b>	: European Respiratory Society- Avrupa Solunum Derneği

<b>FEV1</b>	:Forced Ekspirataur Volume-Zorlu ekspiryumun 1. saniyesinde atılan volüm
<b>FDE-4</b>	:Fosfodiesteraz-4
<b>FRC</b>	:Functional residual capacity
<b>FVC</b>	:Forced Vital Capacity-Zorlu Vital Kapasite
<b>GOLD</b>	: Global İnitative for Chronic Obstructive Lung Disease- kronik obstruktif akciğer hastalığına karşı küresel yaklaşım
<b>GST</b>	:Glutasyon s-transferaz
<b>Hct</b>	: Hematokrit
<b>IMV</b>	:İnvaziv Mekanik Ventilator
<b>İKS</b>	:İnhaler Kortikosteroid
<b>KOAH</b>	:Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
<b>LABA</b>	:Long Acting Beta Agonist- Uzun Etkili Beta 2 Agonist
<b>LAMA</b>	:Long Acting Antimuscarinic Agent - Uzun Etkili Antikolinerjik
<b>LLN</b>	:Normalin Alt sınırı Ölçütü
<b>mEH</b>	:Mikrozomal Epoxide Hidrolaz
<b>mmhg</b>	:Milimetre Civa
<b>mMRC</b>	:Modified Medical Research Council, Değiştirilmiş İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi
<b>MMP-9</b>	:Matrix metallopeptidase 9
<b>NIMV</b>	:Noninvaziv Mekanik Ventilator
<b>NIPPV</b>	:Noninvaziv Pozitive Pressure Ventilator-Noninvaziv Pozitif Basıncılı Ventilator
<b>NTHi</b>	:Tiplendirilemeyen Haemophilus influenzae

<b>PaCO<sub>2</sub></b>	: Kanda Bulunan Karbondioksit Miktarı
<b>PaO<sub>2</sub></b>	: Kanda Bulunan Oksijen Miktarı
<b>PCR</b>	: Polimeraze Chain Reaction- Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>PCT</b>	: Prokalsitonin
<b>PEF</b>	: Peak Expiratory Flow – Zirve Akım Hızı
<b>Ph</b>	: Power of Hydrogen
<b>PSI</b>	: Pneumonia Severity Index -Pnömoni Ciddiyeti İndeksi
<b>RSV</b>	: Respiratuar Sinsisyal Virüs
<b>SABA</b>	: Short Acting Beta Agonist- Kısa Etkili Beta 2 Agonist
<b>SAMA</b>	: Short Acting Muscarinic Antagonist-Kısa Etkili Antikolinergik
<b>SERPINA 3</b>	: Serpin Family A Member 3
<b>SIGLEC</b>	: Sialic Acid Binding Ig-like Lectins
<b>SO<sub>2</sub></b>	: Oksijen Saturasyonu
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for Social Sciences- İstatistiksel Veri Analiz Programı
<b>TNF-alfa</b>	: Tumor Necrosis Factor
<b>TLC</b>	: Total Lung Capacity
<b>TORCH</b>	: TOwards a Revolution in COPD Health
<b>UHY</b>	: Ulusal Hastalık Yüğü
<b>UPLİFT</b>	: Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium
<b>USMV</b>	: Uzun Süreli Mekanik Ventilator
<b>USOT</b>	: Uzun Süreli Oksijen Tedavisi

**Wild/Wild** :W/W

**Wild/Null** :W/N



## ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa
<b>Şekil 1.</b> KOAH Birleşik Değerlendirmesi .....	22
<b>Şekil 2.</b> SIGLEC14/5 füzyon geni ürününün ekspresyonu. ....	31
<b>Şekil 3.</b> SIGLEC14 genotipi ile KOAH alevlenme arasındaki muhtemel mekanizma (21). ....	32
<b>Şekil 4.</b> Antibakteriyel ve proinflamatuvar olduğu savunulan Siglec-14'ün KOAH patogenezi sistemik etkisi (73) .....	33
<b>Şekil 5.</b> Polimorfizm grupları ile alevlenme sayısının karşılaştırılması .....	48
<b>Şekil 6.</b> SIGLEC14 gen polimorfizm grupları ile serum SIGLEC14 düzeyi ilişkisi .....	56
<b>Şekil 7.</b> SIGLEC14 gen polimorfizm ile serum SIGLEC14 düzeyi ilişkisi (yaş, cinsiyet ve sigaraya göre eşleştirildikten sonra) .....	56
<b>Şekil 8:</b> Serum SIGLEC14 düzeyi ile hava yolu kısıtlılığının karşılaştırılması..	57
(1: SIGLEC14 wild/null, 2:SIGLEC14 wild/wild).....	57

## TABLULAR DİZİNİ

### Sayfa

<b>Tablo 1.</b> Nefes darlığının şiddetini değerlendiren mMRC nefes darlığı skalası..	19
<b>Tablo 2.</b> KOAH Değerlendirme Testi “CAT” (1) .....	20
<b>Tablo 3.</b> KOAH'nın Birleşik Değerlendirmesi(1).....	21
<b>Tablo 4.</b> Stabil Koah'da Farmakolojik Tedavi Seçenekleri(GOLD 2015) .....	27
<b>Tablo 5.</b> KOAH alevlenmelerinde yatış endikasyonları (1) .....	36
<b>Tablo 6.</b> Anthonisen ve arkadaşlarının yaptığı alevlenme sınıflaması (1).....	40
<b>Tablo 7.</b> Alevlenme şiddeti sınıflaması .....	41
<b>Tablo 8.</b> Hasta ve sağlıklı grubun yaş, cinsiyet ve SIGLEC14 gen dağılımı bakımından karşılaştırılması .....	45
<b>Tablo 9.</b> KOAH'lı hasta grubunun genel özellikleri ve SIGLEC14 gen dağılımı	46
<b>Tablo 10.</b> Hasta ve sağlıklı gruptaki SİGLEC14 gen polimorfizmi dağılımı .....	47
<b>Tablo 11.</b> Yaş, cins, sigara öyküleri dikkate alınarak polimorfizm grupları eşleştirildiğinde tedavi rejimleri ile son 1 yılda geçirilen alevlenme sayısı arasındaki ilişki.....	49
<b>Tablo 12.</b> Hasta grubunda yaş, cinsiyet ve sigara öyküleri eşleştirildikten sonra benzer genetik özelliğe sahip hastalarda tedavinin alevlenme sayısı üzerine etkisi.....	50
<b>Tablo 7.</b> Alevlenme şiddeti sınıflaması .....	50
<b>Tablo 13.</b> Alevlenme şiddeti sınıfı ile SIGLEC14 gen dağılımı arasındaki ilişki	52
<b>Tablo 14.</b> Alevlenme şiddeti sınıfı (hastane yatışına göre) ile SIGLEC14 gen dağılımı arasındaki ilişki .....	53
<b>Tablo 15.</b> Hastalar benzer özelliklerine göre eşleştirildikten sonra (yaş, cins, sigara) SİGLEC14 gen polimorfizm gruplarındaki hasta sayıları .....	53
<b>Tablo 16.</b> Hastalar benzer özelliklerine göre eşleştirildikten sonra (yaş, cins, sigara) alevlenme şiddeti sınıfı (hastane yatışına göre) ile SIGLEC14 gen dağılımı arasındaki ilişki .....	54
<b>Tablo 17a.</b> Yaş, cinsiyet ve sigara içme özellikleri eşleştirilmeden önce .....	55
<b>Tablo 17b.</b> Yaş, cinsiyet ve sigara içme özellikleri eşleştirildikten sonra .....	55