

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOAH'TA AKUT ATAĞA NEDEN OLAN ENFEKSİYON
AJANLARI, PROKALSİTONİN İLE CRP'NİN
ETYOLOJİ, TEDAVİ VE PROGNOZU BELİRLEMEDE
ROLÜ

Dr. Özlem CEYLAN

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2011

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOAH'TA AKUT ATAĞA NEDEN OLAN ENFEKSİYON
AJANLARI, PROKALSİTONİN İLE CRP'NİN ETYOLOJİ,
TEDAVİ VE PROGNOZU BELİRLEMEDE ROLÜ

Dr. Özlem CEYLAN

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Prof.Dr. İrfan UÇGÜN

ESKİŞEHİR
2011

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Özlem CEYLAN'a ait ''KOAH'ta Akut Atağa Neden Olan Enfeksiyon Ajanları, Prokalsitonin ile CRP'nin Etiyoloji, Tedavi ve Prognozu Belirlemede Rolü'' isimli çalışma jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Muzaffer METİNTAŞ
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. İrfan UÇGUN
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Füsun ALATAŞ
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.../.../.../..Tarih ve/.... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Necmi ATA
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında almış olduğum uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime büyük katkısı olan ve tezimin hazırlanmasında büyük desteğini gördüğüm tez danışmanım, hocam Prof. Dr. İrfan UÇGUN'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım. Ayrıca eğitimimde emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Muzaffer METİNTAŞ, Prof. Dr. Sinan ERGİNEL, Prof. Dr. Emel KURT, Doç. Dr. Füsun ALATAŞ, Doç. Dr. Hüseyin YILDIRIM ve Yrd. Doç. Dr. Güntülü AK'a teşekkür ve saygılarımı sunarım. Tezimin hazırlanması sırasında bana destek olan Doç. Dr. Abdurrahman KİREMİTÇİ'ye ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Ceylan Ö., KOAH'ta Akut Atağa Neden Olan Enfeksiyon Ajanları, Prokalsitonin ile CRP'nin Etiyoloji, Tedavi ve Prognozu Belirlemedeki Rolü. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi; 2011. Çalışmaya 18.02.2009-15.03.2011 tarihleri arasında polikliniğimize ve fakültemiz acil servisine başvuran KOAH akut atak tanılı hastalardan hastaneye yatırılarak takip edilen 60 hasta alındı. KOAH tanısı GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) rehberine göre, atak tanı ve şiddetinin belirlenmesi Anthonisen kriterlerine göre yapıldı. 1 hasta aktif tüberküloz saptanması ve 1 hasta da stabil dönemdeki kontrolde FEV1/FVC oranının %70'in üzerinde saptanması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Hastaların 4'ü kadın (%7), 54'ü (%93) erkekti. Yaş ortalaması 68.1±10.1 idi. Akut atak etiyojisini belirlemek için; balgam ve bronş lavajı örneklerinde gram, ARB bakteri ve TB külürü, serum *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* antikorları, nazofarengeal sürüntüde solunum virüsleri antijenleri çalışıldı. İlk gün ve 1 ay sonraki stabil dönemde serum CRP ve PCT'ni çalışıldı. Hastalar atak şiddetine göre 3 gruba, PCT seviyesine göre (0.2 ng/dl altında ve 0.2 ng/dl üstünde) ve KOAH'ın ağırlığı açısından da (çok ağır KOAH ve çok ağır olmayan KOAH) 2 gruba ayrıldı. 8 hastanın (%39) 16 balgam veya bronş lavajı örneğinde patogen bakteri üredi. En sık saptanan 3 bakteri; 3 (%19) örnekte MRSA, 3 (%19)'ünde *P.auroginosa*, 3 (%19)'ünde *S. Maltophilia* idi. PCT seviyesi yüksek olan grupta APACHE II skoru ve beyaz küre sayısı anlamlı derecede daha yüksekti. 6 (%10.5) hastada mortalite gelişti ve mortalite oranı PCT düzeyi yüksek olan grupta daha yüksekti. Sonuç olarak PCT ve CRP'nin atak etiyojisini ve mikrobiyolojik etkenlerin ayırıcı tanısındaki rolü ve tedaviyi yönlendirmedeki etkinliğinin belirlenmesi için daha geniş hasta gruplarında yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: KOAH akut atak, prokalsitonin, C-reaktif protein

ABSTRACT

Ceylan O. Infectious Agents in Acute Exacerbations of COPD, and the role of Procalcitonin and CRP in Predicting Etiology, Treatment and Prognosis. Eskisehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Pulmonary Diseases, Speciality Thesis, 2011. Sixty patients who admitted to our department and emergency department and hospitalised with the diagnosis of acute exacerbation of COPD were included in the study between 18 February 2009 and 15 March 2011. COPD diagnosis was made according to GOLD guidelines. Diagnosis and determination of the severity of exacerbations were based on the criteria of Anthonisen. Two patients were excluded from the study due to active pulmonary tuberculosis and normal pulmonary function test results in the stable period. Of the patients 4 (%7) were female and 54 (%93) were male. Mean age was 68.1 ± 10.1 . In this study aiming to determine microbiological agents involved in COPD acute exacerbations and investigate the roles of procalcitonin (PCT) and CRP in etiology, prognosis, and guiding the treatment, gram staining, cultures and serology were studied to determine the microbiological agents. For the roles of PCT and serum C-reactive protein (CRP) in determining the etiology, treatment and prognosis, serum CRP and PCT were studied on the first day of exacerbation and then in the stable period at first month. Patients were classified into 3 groups according to severity of exacerbation and into 2 groups according to PCT levels (<0.2 ng/dl and >0.2 ng/dl). Pathogen bacterial growth was positive in total 16 sputum and bronchial lavage samples from 8 (%39) patients. MRSA was found in 3 (%19) samples, *P.auroginosa* in 3 (%19), *Stenotrophomonas maltophilia* in 3 (%19). APACHE II and WBC counts were significantly high in high PCT group. Mortality rate was higher in high PCT group (13.3% vs. 2.5%) In conclusion, to determine the role of both CRP and PCT in the diagnosis, treatment and etiology of acute exacerbation of COPD, we need more study in large patients' groups.

Key words: KOAH akut atak, Prokalsitonin, C-Reactive Protein,

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KOAH Tanımı	2
2.2. KOAH Epidemiyolojisi	2
2.3. KOAH'ta Risk Faktörleri	6
2.4. KOAH'ta Patogenez, Patoloji ve Fizyopatoloji	10
2.4.1. Patogenez	11
2.4.2. Patoloji	19
2.4.3. Fizyopatoloji	21
2.5. KOAH'ta Sistemik İnflamasyon ve Sistemik Etkiler	23
2.5.1. KOAH'ta Sistemik İnflamasyon	23
2.5.2. KOAH'ta Sistemik Etkiler	27
2.6. KOAH'ta Tanı ve Şiddetin Değerlendirilmesi	29
2.6.1. Klinik Özellikler	29
2.6.2. Tanı Yöntemleri	30
2.6.3. KOAH Şiddeti ve Spirometrik Sınıflandırması	32
2.7. KOAH Tedavisi	33
2.7.1. Risk Faktörlerinin Azaltılması	33
2.7.2. Stabil KOAH Tedavisi	33
2.8. KOAH Akut Atak	34
2.8.2. Risk Faktörleri	35

	Sayfa
2.8.3. Akut Atak Şiddetinin Değerlendirilmesi	35
2.8.4. Akut Atak Etiyolojisi	37
2. 8. 5. KOAH Atak Tedavisi	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	83
KAYNAKLAR	87

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAT	Alfa-1 Antitripsin
ATS	American Toracic Society
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease
CD8	Tlenfosit CD8 Proteini
CRP	C-Reaktif Proteini
CXCL1	Kemokin (C-X-C motif) Ligand 1 (Büyüme ile İlişkili Onkojen-alfa)
CXCL7	Kemokin (C-X-C motif) ligand 7 (Nötrofil Aktive Edici Protein 2)
DALY	Sakatlığa Bağlı Kaybedilen Yıllar ve Erken Ölümlere Bağlı Kaybedilen Yılların Toplamı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECP	Eozinofilik Katyonik Protein
EGNB	Enterik Gram Negatif Basiller
ESBL	Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
EPO	Eozinofilik Peroksidaz
ERS	European Respiratory Society
%FEV ₁	1. sn'deki Ekspiratuvar Hacmin Beklenen Değerinin Yüzdesi
FEV ₁ /FVC	1. sn'deki Ekspiratuvar Hacmin Zorlu Vital Kapasiteye Oranı
FVC	Zorlu Vital Kapasite
%FVC	Zorlu Vital Kapasitenin Prediktif Değerinin Yüzdesi
FFM	Yağsız Kitle Kaybı
FRC	Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
FiO ₂	İnspire Edilen Havadaki Oksijen Fraksiyonu
GM-CSF	Granülosit Monosit-Koloni Stimülan Faktör

IL	İnterlökin
IMV	İnvaziv Mekanik Ventilasyon
KKY:	Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LT	Lökotrien
MCP-1	Monosit Kemotraktan Protein-1
Mg	Magnezyum
MMP	Matriks Metalloproteaz
NF-κB	Nükleer Faktör-Kb
NIMV	Non-invaziv Mekanik Ventilasyon
NK	Doğal Katil Hücreler
NO	Nitrik Oksit
OUA	Obstrüktif Uyku Apnesi
PaCO ₂	Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PaO ₂	Parsiyel Oksijen Basıncı
PCT	Prokalsitonin
PG-E2	Prostaglandin E2
pH	Arteriyel Kandaki H ⁺ İyonunun Gücü
RV	Rezidüel Volüm
SaO ₂	Arteriyel Oksijen Satürasyonu
SFT	Solunum Fonksiyon Testi
SLPI	Sekretuar Lökosit Proteinaz İnhibitörü
Sp-D	Süfaktan Protein D
TGF-β	Transforme Edici Büyüme Faktörü β
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TIMPS	Doku Matriks Metalloproteaz İnhibitörü
TFT	Troid Fonksiyon Testleri
YLD	Sakatlık Nedeniyle Kaybedilen Yıllar
YRBT	Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
V/Q	Ventilasyon Perfüzyon Oranı

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. KOAH patogenezindeki inflamatuvar hücreler, mediyatörler, enzimler ve etkileri.	11
2.2. KOAH'ta makrofaj, nötrofil ve epitelyum hücrelerinin TNF- α ve IL-8 aracılığı ile etkileşimi ve TNF- α 'nın IL-8 sentezi üzerine etkisi	16
2.3. KOAH patogenezinde oksidan/antioksidan ve proteaz/antiproteaz denge	18
2.4. Kronik sigara dumanı maruziyeti ile sonucu gelişen amfizem patogenezi	19
2.5. KOAH fizyopatolojisi	21

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
2.1. Dünyada önde gelen ilk 10 ölüm nedeninin 2002-2030 yılları arasında ölüm nedeni sıralamasındaki yer değişimi	5
2.2. Dünyada önde gelen 11 DALY nedeninin 2002-2030 yılları arasındaki sıralamasının yer değişimi	6
2. 3. KOAH'ta risk faktörleri	7
2.4. KOAH şiddetinin spirometrik evrelemesi	32
2.5. Evrelere göre KOAH tedavisi	34
2.6. KOAH akut atak riskini arttıran faktörler	35
2.7. Klinik olarak akut atak şiddetinin sınıflaması	36
2.8. KOAH alevlenmelerinde saptanan mikrobiyolojik etkenler	37
2.9. KOAH akut atak nedenleri	38
2.10. KOAH alevlenmelerinin sağlık hizmetleri ihtiyacına ve tedavinin sürdürüleceği birimin seçimine göre gruplandırılması	39
4.1. KOAH akut atak hastalarının atak şiddetine göre demografik özellikleri ve tıbbi özgeçmişleri	54
4.2. KOAH akut atak hastalarının atak şiddetine göre ayrılan 3 grubundaki vital bulgular, APACHE II skoru, mortalite ve hastanede yatış süreleri	55
4.3. KOAH akut atak hastalarında atak şiddetine göre AKG ve SFT değerleri	56
4.4. KOAH akut atak hastalarının atak şiddetine göre ayrılan 3 grubundaki hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar sonuçları	57
4. 5. KOAH akut atak hastalarında atak şiddetine göre, CRP ve prokalsitonin sonuçları	58
4.6 KOAH akut atak hastalarında serum klamidya ve mikoplazma antikorları	59

4.7. KOAH akut atak hastalarının atak şiddetine göre yoğun bakım takibi, IMV, NIV uygulamaları ve steroid tedavisi	60
4.8. KOAH akut atak hastalarının prokalsitonin değerlerine göre ayrılan 2 grubunun demografik özellikleri ve tıbbi özgeçmişleri	62
4.9. KOAH akut atk hastalarının serum prokalsitonin seviyesine göre APACHE II skoru, hastanede yatış süresi, hastalığın ağırlığı ve mortalite sıklığı	63
4.10. KOAH akut atak hastalarında AKG ve SFT değerlerinin, prokalsitonin seviyesine göre ortalama değerleri	64
4.11: KOAH akut atak hastalarının serum prokalsitonin seviyesine göre ayrılan grubundaki bazı hematolojik ve biyokimyasal test sonuçları	65
4.12: KOAH akut atak hastalarında serum prokalsitonin seviyesine göre atipik mikroorganizmaların serolojik test sonuçları	66
4. 13: KOAH akut atak hastalarında atak şiddetine göre ve prokalsitonin seviyesine göre ayrılan 2 gruptaki balgam ve bronş lavajı kültürlerinde saptanan bakteriyolojik etkenler	67
4.14: KOAH akut atak hastalarının KOAH'ın ağırlığına göre AKG, tam kan sayımı, Mg, TFT, kortizol ve rutin biyokimya tetkikleri	68
4.15: KOAH akut atak hastalarının KOAH'ın ağırlığına göre ayrılan 2 grubundaki, prokalsitonin seviyesi, APACHE II skoru, hastanede yatış süresi, yoğun bakım takibi, steroid tedavi, atak şiddeti ve mortalite oranları	70
4.16: Çok ağır KOAH ve çok ağır KOAH olmayan hastalardaki akut ve stabil dönemde çalışılan C-reaktif proteini ve prokalsitonin değerleri	71

1.GİRİŞ

KOAH tüm dünyada yaygın görülen, ataklarla seyreden önlenemez ve tedavi edilebilir kronik hava yolu hastalığıdır. GOLD 2006'da kısmi ve progresif havayolu obstrüksiyonunun bulunduğu, akciğer dışı sistemlerinde tutulduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (1) Hava yollarının başta sigara olmak üzere zararlı gaz ve partiküllere anormal inflamatuvar yanıtı ile ilişkilidir. Küçük havayolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ve parankim harabiyeti (amfizem) ile seyreder.

Geçmişteki tanı güçlükleri ve değişken KOAH tanımları nedeni ile prevalans, mortalite ve morbiditesi ile ilgili net veriler olmamasına karşın, tüm dünyada yaygın görülen ve önemli mortalite ve morbidite nedeni olan bir hastalıktır. 1990 yılında Global Hastalık Yüku Çalışmasında (Global Burden of Disease Study) dünya ölüm nedenleri arasında 6. sırada iken 2020 yılında 3. sıraya yükseleceği tahmin edilmektedir. Prevalans, mortalite ve morbidite ülkeler arasında ve aynı ülkede bölgeler arasında farklılıklar göstermekle birlikte tütün kullanımı başta olmak üzere odun ve diğer biyokütlelerin yakıt olarak kullanımına bağlı iç ortam hava kirliliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

KOAH'ta yaşam kalitesini ve prognozu etkileyen alevlenmelerin en sık nedeni trakeobronşiyal yapının enfeksiyonu ve hava kirliliği olmakla birlikte şiddetli alevlenmelerin üçte birinde neden bilinmemektedir. Özellikle gelişmiş ülkelerde KOAH alevlenmeleri sağlık sistemi harcamaları üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. Avrupa Birliği Ülkelerinde solunum sistemi hastalıklarına harcanan bütçenin % 56'sının KOAH'a harcandığı bildirilmektedir.

Biz bu çalışmada sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilen ve GOLD 2006'da da sistemik özellikleri vurgulanan KOAH'ta akut alevlenmeler sırasında prokalsitonin ve CRP'nin tanı, tedavi, prognoz ve etiyolojiyi belirlemedeki rolünü araştırdık. Ayrıca alevlenmelerin yaklaşık üçte ikisinin nedeni olarak bilinen enfeksiyon ajanlarının kliniğimizde ve bölgemizdeki dağılımını belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.KOAH Tanımı

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (2). Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir ve başta sigara olmak üzere zararlı partikül ve gazlara karşı pulmoner sistemde oluşan anormal inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir (1). KOAH'ta hava akımı kısıtlılığının temel nedeni 2 mm'den küçük hava yollarındaki değişikliktir. ATS küçük hava yolu hastalığını; terminal ve respiratuar bronşiolde inflamasyon, hava yolu çapında daralma ile birlikte fibrozis ve bronşiyal epitelde goblet hücre metaplazisinin varlığı olarak tanımlamıştır (3). Amfizem ise terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarında, belirgin fibrozis olmaksızın, duvar harabiyeti nedeniyle oluşan anormal ve kalıcı genişleme olarak tanımlanmıştır. GOLD tarafından 2006 yılında önerilen yeni tanımlamada, KOAH'ın sistemik bir hastalık olduğu, ekstrapulmoner sistem etkilerinin ve ek hastalıkların KOAH'ın şiddetini etkilediği vurgulanmıştır (1).

Giderek artan çalışmalarda elde edilen bulgular, KOAH'ın hava akımı obstrüksiyonundan daha fazlasını kapsayan kompleks sistemik bir hastalık olduğunu göstermektedir. KOAH'ın inflamasyon ve/veya onarım mekanizmalarındaki değişikliklerden kaynaklanması nedeniyle, inflamatuvar mediyatörlerin dolaşıma yayılması sistemik belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur. KOAH'taki sistemik inflamasyon, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, osteoporoz, normositik anemi, akciğer kanseri, depresyon ve diyabet gibi komorbid hastalıkları başlatabilir veya kötüleştirebilir (4).

2.2. KOAH Epidemiyolojisi

KOAH tüm dünyada giderek artan bir morbidite ve mortalite nedeni olarak önemini korumaktadır. Buna karşın hastalık yeterince bilinmemekte, yeterince tanı konulamamakta, yanlış tanı konulmakta veya yeterince tedavi edilememektedir. Geçmişte KOAH'ın genel kabul gören bir tanımlamasının bulunmaması, hastalığın prevalansı, morbiditesi ve mortalitesi ile ilgili gerçek bilgilerin elde edilmesini güçleştirmiştir. Fakat 2003 yılında GOLD tarafından KOAH'ın tanısı ve şiddeti

konusunda önerilen spirometrik eşğin yaygın kabul görmesi, 2002 yılında uluslar arası düzeyde KOAH'ın yükünü araştırmada standart bir yöntem geliştiren BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease)'un kurulması, KOAH'ın doğal seyrini daha iyi tanımlamaya yönelik büyük kohort çalışmalarının planlanması ve GOLD'un 70'ten fazla ülkede KOAH'ın önemi konusunda bilinç yaratma ve hastalık ile ilgili pozitif yargı oluşturma çabaları bu konuda önemli gelişmeler sağlamıştır (5).

Prevalans

KOAH'ta semptomlar ve fizik muayene bulguları ile hastalığın şiddeti arasında zayıf bir ilişki bulunmaktadır. Bu durum hastaların büyük bir kısmının teşhis edilmesini güçleştirmektedir. Nitekim Avrupa ülkelerinde bulunan KOAH'lı hastaların sadece %25'inin bir sağlık kuruluşunda KOAH tanısı aldığı bildirilmiştir (6). KOAH prevalansını değerlendirmede birçok yaklaşım kullanılmaktadır. GOLD rehberinin yayınlandığı 2003 yılından beri KOAH tanısında spirometriye gereksinim bulunduğu yaygın kabul görmüş ve günümüzde en azından epidemiyolojik çalışmalarda bu yaklaşım altın standart haline gelmiştir. Uluslararası rehberler, KOAH tanısı ve şiddetinin değerlendirilmesinde bronkodilatör sonrası spirometrik ölçümlerin kullanımını önermektedirler. Fakat spirometrik referans değerlerinin henüz geliştirilmemiş olması ciddi bir sorundur. KOAH tanısında hangi spirometrik ölçütün kullanılacağı konusunda hâlâ fikir birliği yoktur. 2001 yılında GOLD tarafından pratik nedenlerle sabit oran ($FEV_1/FVC < \%70$) önerilmiş ve daha sonra ATS/ERS tarafından da kabul edilmiştir. 2005'te ATS/ERS tarafından hava akımı obstrüksiyonu için eşik değer olarak sabit oran yerine istatistiki olarak daha uygun bir yöntem olan Normalin Alt Sınırı (LLN: beklenen değer %5 persantil altında bulunan değer) kullanımı önerilmiştir. Bu öneri birçok çalışma tarafından da desteklenmiştir (7,8). Ancak GOLD 2006 rehberinde post bronkodilatör FEV_1 'i kullanan referans denklemlerine ve LLN kullanımının geçerliliğini araştırarak longitudinal çalışmalara gereksinim olduğu ve bu yapıya kadar sabit oranın kullanımını önerilmiştir (1).

1990-2001 yılları arasında yayınlanan toplum tabanlı 32 prevalans çalışmasının meta-analizinde 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %8-10 olduğu bildirilmiştir (9). Son yıllarda yapılan iki uluslar arası çalışma bu konuda

daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Bunlardan biri, Güney Amerika'da yapılan PLATINO çalışmasıdır (10). Diğeri ise BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) girişimi ile 18 ülkede yapılan çalışmadır (11). KOAH prevalansını ve hastalığın sosyal ve ekonomik yükünü ölçmek amacıyla standart metotların kullanıldığı bu çalışmalarda, 40 yaş üstü yetişkinlerde sabit oran ($FEV_1/FVC < 70$) kullanıldığında KOAH prevalansının %20'ler düzeyinde olduğu gösterilmiştir.

Türkiye'de Prevalans

1976'da Ankara kırsal alanında spirometrik ölçüm kullanılarak yapılan bir çalışmada 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansı yüzde 13.6 (erkeklerde %20.1, kadınlarda %8.2) olarak bildirilmiştir (12) BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) rehberliğinde Adana'da 2004 yılında, $FEV_1/FVC < 70$ sabit oranı kullanılarak yapılan çalışmada 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansı %19.1 olarak saptanmıştır (13,14).

Mortalite

Eski çalışmalarda KOAH terminolojisinin farklı kullanımları, genel kabul gören tanısal standartların bulunmaması, KOAH'ın yeterince bilinmemesi ve yeterince teşhis edilememiş olması nedenleriyle mortalite verileri güvenilirlikten uzaktır ve gerçek değerlerin altında sonuçlar bildirildiği düşünülmektedir (15,16,3). İngiltere'de yapılan bir çalışmada KOAH'lı hastaların ölüm kayıtlarının sadece %57'sinde KOAH'ın birincil ölüm nedeni veya ek hastalık olarak belirtildiği bildirilmiştir (17). DSÖ'ye göre 2000 yılında tüm dünyada KOAH mortalitesi yaklaşık 2.75 milyon kişi olarak bildirilmiştir. Bu ölümlerin yarısının Batı Pasifik Ülkeleri'nde olduğu, gelişmiş ülkelerde ise yılda yaklaşık 300 bin kişinin KOAH nedeniyle öldüğü (tüm ölümlerin %10'u) bildirilmiştir (18). DSÖ, KOAH'ın 2030 yılında mortalite nedenleri arasında 4. sırada yer alacağını tahmin etmektedir (Tablo 2.1) (19).

Son 30-40 yılda KOAH'a bağlı ölümler giderek artmaktadır. Buna karşı bazı Avrupa ülkelerinde KOAH mortalitesinde azalmalar başlamıştır. KOAH'a bağlı ölümlerdeki artışa, sigara içme oranındaki artış ve toplumun yaş yapısındaki değişiminin büyük katkısı bulunmaktadır. Sigara içme yaygınlığı ile yakın ilişkili

olan KOAH'ın mortalitesi sigara içme yaygınlığını 20-30 yıl geriden takip etmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde erkeklerde hâlâ daha yaygın olan KOAH'ın ABD'de mortalitesinin 2000 yılında ilk kez kadınlarda daha fazla olduğu saptanmıştır.

Tablo 2.1 Dünyada önde gelen ilk 10 ölüm nedeninin 2002-2030 yılları arasında ölüm nedeni sıralamasındaki yer değişimi (19)

Hastalık	2002 sırası	Tahmini 2030 sırası
İskemik kalp hastalığı	1	1
Serebrovasküler hastalık	2	2
Alt solunum yolu enfek.	3	5
HIV/AIDS	4	3
KOAH	5	4
Perinatal durumlar	6	9
Diyare ile ilişkili hastalıklar	7	16
Tüberküloz	8	23
Trakea, bronş, akciğer kanserleri	9	6
Trafik kazaları	10	8

Morbidite

Morbidite ile ilgili değerlendirmede genellikle poliklinik sayıları, acil servis başvuruları, hastaneye yatışlar gibi ölçütler kullanılmaktadır. Fakat morbiditeyi değerlendirmede kullanılan ölçütler, hastane yatak sayısı, sağlık kuruluşları arasındaki sevk zinciri vb. dış faktörlerden etkilenmeye eğilimli oldukları için, mortalite verilerinden daha az güvenilirdir. DSÖ tarafından morbiditeyi veya hastalık yükünü değerlendirmede “sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar” (YLD) ve “sakatlığa bağlı kaybedilen yıllar ve erken ölümlere bağlı kaybedilen yılların toplamı” (DALY) ölçütleri kullanılmaktadır. Günümüzde önemli bir morbidite nedeni olan KOAH'ın gelecekte daha da önemli hale geleceği beklenmektedir (Tablo 2. 2.) (19).

Tablo 2. 2. Dünyada önde gelen 11 DALY nedeninin 2002 ve 2030 yıllarındaki sıralamasının yer değişimi (19)

Hastalık	2002	Tahmini 2030 sırası
Perinatal durumlar	1	1
HIV/AIDS	2	2
Unipolar depresif hastalıklar	3	5
Diyare ile ilgili hastalıklar	4	3
İskemik kalp hastalıkları	5	4
Serebrovasküler hastalıklar	6	9
Trafik kazaları	7	16
Malarya	8	23
Tüberküloz	9	6
KOAH	10	8

DALY: Sakatlığa bağlı kaybedilen yıllar ve erken ölümlere bağlı kaybedilen yılların toplamı

2.3. Risk Faktörleri

KOAH gelişiminde genetik ve çevresel birçok faktör rol almasına karşın, bazı faktörlerin KOAH gelişimi üzerine etkileri hâlâ tam olarak bilinmemektedir. Üç risk faktörünün KOAH gelişimindeki rolü çok iyi bilinmektedir. Bunlar; 1) sigara içimi, 2) mesleki/çevresel toz ve duman maruziyeti ve 3) kalıtsal alfa-1 antitripsin eksikliğidir (20). Ayrıca bazı risk faktörlerinin de KOAH gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu olası risk faktörleri; hava kirliliği, pasif sigara içimi, viral enfeksiyonlar, sosyoekonomik faktörler, alkol, yaş, cinsiyet, ailesel veya genetik faktörler ve hava yolu hiperreaktivitesi gibi etkenlerdir. Tablo 2.3'te (21) risk faktörleri özetlenmiştir. Aynı çevresel risk faktörlerine eşit derecede maruz kalan bireylerde KOAH gelişimi aynı oranda olmamaktadır. Bu durum, çevresel ve genetik faktörlerin karşılıklı etkileşimiyle KOAH'a neden olduklarını düşündürmektedir.

KOAH gelişimiyle ilişkisi en iyi gösterilmiş risk faktörü sigaradır. Gelişmiş ülkelerde KOAH için en önemli risk faktörü sigara iken, gelişmekte olan ülkelerde

sigara içimi yaygın bir risk faktörü olmasına karşın, KOAH'ın sigara içmeyen kişiler arasında da yaygın olduğu gözlenmektedir. Sigara dışındaki çevresel/mesleki faktörlerin bu ülkelerde KOAH gelişiminde daha büyük rol oynadığı düşünülmektedir.

Tablo 2. 3. KOAH'ta risk faktörleri

Çevresel faktörler	Kişiyeye ait faktörler
Sigara İçimi Aktif sigara içimi Pasif sigara içimi Annenin sigara içim Mesleki karşılaşmalar Hava kirliliği Dış ortam İç ortam Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk Diyetle ilgili faktörler Yüksek tuzlu diyet Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı	Alfa-1 antitripsin eksikliği Genetik faktörler Aile öyküsü Etnik faktörler Yaş Hava yolu aşırı cevaplılığı, b.astım Atopi Düşük doğum ağırlığı Semptomlar (aşırı mukus yapımı vb.)

Genler

KOAH'ta ailesel ve genetik yatkınlığın olduğuna ilişkin kanıtlar bulunmakla birlikte aktif ve pasif sigara içimi ve diğer çevresel faktörlerden bağımsız etkilerini ayır etmede güçlük bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı genetik faktörlerin KOAH gelişimine yatkınlığı artırabileceği veya azaltabileceği gösterilmiştir. Bunlardan en iyi ve kesin ilişkisi gösterilene α -1 antitripsinin (AAT) ağır kalıtsal eksikliğidir. Ancak KOAH'lı hastaların sadece %1-3'ünde eksikliği görülmektedir. KOAH poligenik bir hastalıktır ve gen-çevre etkileşimi ile oluşmaktadır (1,15). Bazı çalışmalarda vitamin D bağlayan protein geni, kistik fibrozis transmembran düzenleyici gen, ABO kan grubu, α -1 antikimotripsin, mikrozomal epoksid hidrolaz, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), matriks metalloproteinaz gibi genlerin KOAH gelişimiyle ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Fonksiyonel genetik değişiklikler AAT dışında tam olarak belirlenememiştir.

Sigara Dumanı

Bugüne kadar KOAH gelişimiyle ilişkisi en iyi gösterilen risk faktörü sigara dumanıdır. Sigara içicilerde yıllık FEV₁'deki azalma hızı, respiratuvar semptomlar ve sorunlar daha sık görülmektedir. Sigaranın etkileri içilen sigara yoğunluğu (günlük tüketilen sigara miktarı ve süre; paket/yıl) ile ilişkilidir. Sigara içicilerin %50'sinde kronik bronşit gelişirken %20'sinde KOAH gelişmektedir. Bu durum sigara dumanına karşı duyarlılıkta kişisel farklılıkların olduğunu düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda çevresel sigara dumanına maruziyetin de KOAH gelişimini arttırdığı bildirilmektedir. Yine intrauterin dönemdeki maruziyetin akciğer büyümesi ve gelişimi ve muhtemelen immün sistem üzerine olan etkileriyle riski arttırdığı düşünülmektedir.

Mesleki Toz ve Kimyasallar

İşyeri ortamında organik-inorganik toz, duman ve gazlarla karşılaşan işçilerde KOAH daha sık görülmektedir. Genellikle toz veya dumana maruziyetin bulunduğu birçok iş kolunun (kömür tozu, silika, kadmiyum, hayvan yemi ve toz, duman veya eritici madde maruziyeti) KOAH gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Sigara içicilerdeki KOAH'ın %15-19'u mesleki maruziyete bağlanabilir (20). Sigara öyküsü olmayanlardaki KOAH'ın %30'unun mesleksel maruziyetle ilişkili olduğu bildirilmektedir (1).

İç Ortam Hava Kirliliği

Ev ortamında çeşitli amaçlar için yakıt olarak kullanılan bitkisel ve hayvansal kaynakların (odun, kömür, kurutulmuş bitkiler, tezek vb.) neden olduğu iç ortam hava kirliliğinin KOAH gelişimi için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Özellikle az gelişmiş ülkelerdeki kadınlarda KOAH gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (20). Çin'de yapılan bir çalışmada kapalı mekan hava kirliliği ile KOAH arasında bir ilişki raporlanmıştır; KOAH prevalansı, kırsal alanlarda yaşayan kadınlarda (%7.4), kentsel alanlarda yaşayanlara (%2.5) göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma yemek pişirmede biyokütle yakıt kullanımının KOAH için önemli bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (20). Yine Pakistan'da yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (20).

Buna karşın kentlerdeki yüksek düzeydeki dış ortam hava kirliliğinin KOAH gelişimindeki rolü belirgin değildir. Ancak şehirlerde araba egzozlarından salınan gazların solunum fonksiyonlarında bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Akciğer Gelişimi ve Büyümesi

Akciğer büyümesi, intrauterin dönem, doğum ve çocukluk dönemi ile ilişkili bir süreçtir. Bu süreçteki olumsuz olaylar, akciğerlerin büyümesini etkileyerek ulaşılması gereken maksimal akciğer fonksiyon kapasitesini etkilerler (15). İntrauterin dönemde sigara maruziyeti, beslenme, genetik eğilim, doğum ağırlığı, aktif ve pasif sigara içimi, bronşiyal hiperreaktivite, atopi, eozinofili, yoksulluk gibi faktörler akciğer gelişimini etkileyebilir.

Cinsiyet

Cinsiyetin KOAH için risk faktörü olduğuna ilişkin çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Önceki yıllarda KOAH prevalansı ve mortalitesinin erkeklerde daha yüksek olduğu bildirilmesine karşı, son çalışmalarda gelişmiş ülkelerde KOAH mortalite verilerinin kadın ve erkeklerde eşitlendiği görülmüştür. Gelişmiş ülkelerdeki kadınlarda sigara içme oranının artması, az gelişmiş ülkelerde ise iç ortam hava kirliliğine maruziyetin kadınlardaki risk artışından sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Enfeksiyonlar

Çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyonların yetişkin dönemde KOAH gelişimi ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır, fakat bu ilişkinin nedensel olup olmadığı netleşmemiştir (15). Mevcut kanıtlar, akciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın bir sonuç değil, hastalığın nedeni olduğunu düşündürmektedir.

Sosyoekonomik Durum

Sosyoekonomik durumun KOAH üzerine etkilerini belirlemek çok güçtür. Çünkü zaten sosyoekonomik durum pek çok risk faktörünü içinde bulundurmaktadır. Bazı çalışmalarda KOAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve düşük sosyoekonomik düzeye sahip popülasyonlarda akciğer fonksiyonlarının düşük olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Ancak bu konuda fikir birliği yoktur.

Hava yolu Hiperreaktivitesi ve Astım

Çocukluk çağından itibaren bronş aşırı duyarlılığı öyküsü olan veya astım nedeni ile tedavi görenlerde KOAH riskinin de artmış olduğu yönünde görüşler vardır (20). Son yıllarda yapılan geniş tabanlı ve prospektif epidemiyolojik çalışmaların verilerine göre, astım veya BHR (bronş hiperreaktivitesi) bulunanlarda, bulunmayanlara göre KOAH riski 12.5 kat arttığı bildirilmektedir (20). Astımlı hastalarda yıllar içerisinde ortaya çıkan KOAH oranı rastlantısal olarak ortaya çıkabilecek astım-KOAH birlikteliği oranından daha yüksektir (20).

2.4. KOAH'ta Patogenez, Patoloji ve Fizyopatoloji

Temel patoloji solunum yollarının gaz ve partiküllere maruziyetine bağlı anormal ve kronik inflamasyon sonucu gelişen mukus hipersekresyonu, fibrozis ve doku destrüksiyonudur. KOAH tek bir hastalıktan ziyade hava akımında kısıtlılığa yol açan tüm durumları; kronik bronşit, amfizem ve obstrüktif bronşioliti kapsar (22,23). Kronik bronşit ve obstrüktif bronşiolitte, inflamasyon, fibrozis ve düz kas proliferasyonu hava yollarındaki direnç artışından sorumludur. Amfizemdeki alveol bütünlük kaybı ve parankim hasarı elastisitenin kaybına ve geri çekilme gücünde azalmaya yol açar. KOAH'ın farklı morfolojik tipleri olan kronik bronşit, amfizem ve obstrüktif bronşiolitte ortak etken sigara içimi olduğundan bu değişiklikler çoğunlukla aynı hastada farklı oranlarda bulunabilir.

Son yıllardaki çalışmalar, KOAH'taki temel bozukluğun solunum sistemi olmakla birlikte KOAH'ın sistemik, kompleks bir hastalık olduğunu göstermektedir. Hem KOAH'a bağlı hem de KOAH'tan bağımsız mekanizmalar önemli sistemik olaylara neden olmaktadır. Hava akımı obstrüksiyonunun kardiyak fonksiyon ve gaz değişimi üzerinde sistemik sonuçlara neden olan önemli etkileri vardır. Ayrıca inflamasyondan ve/veya onarım mekanizmalarındaki değişikliklerden kaynaklanan KOAH'ta, inflamatuvar mediyatörlerin dolaşıma "yayılması", hastalığın önemli sistemik belirtilerine neden olabilir (4).

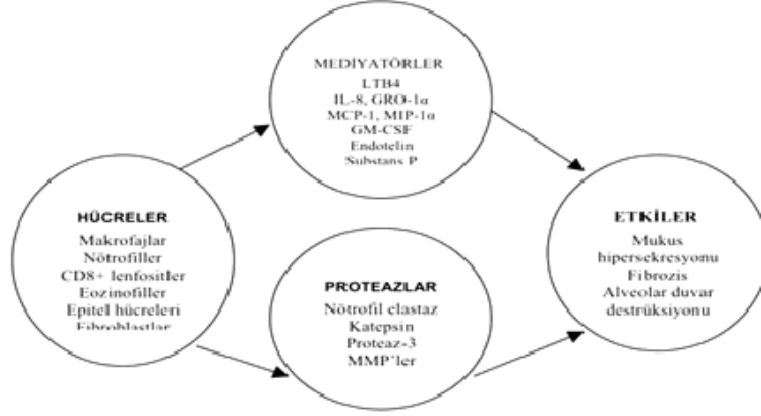
2.4.1. KOAH Patogenezi

Patogenezde Akciğer İnflamasyonu

KOAH'taki temel fizyopatolojik mekanizma olan hava yollarının kronik inflamasyonu, sigara ve benzeri iritanlara verilen aşırı inflamatuvar yanıtla bağlıdır. Sigara içicilerinde de benzer inflamatuvar değişiklikler olmakla birlikte KOAH'a göre çok daha hafiftir. KOAH'lı hastalardaki bu aşırı inflamatuvar yanıtın nedeni açık değildir.

KOAH'ta inflamatuvar hücreler karakteristik olarak alt solunum yollarına yerleşmiştir. Başta makrofajlar, CD8+ T (sitotoksik) lenfositler ve nötrofiller olmak üzere birçok inflamatuvar hücre bu süreçte rol alır. İnflamatuvar hücre sayısındaki artışın yanı sıra yaşam süreleri ve aktiviteleri de artar. Hücreler, salgıladıkları mediatörler aracılığı ile etkileşime girerek kompleks bir inflamatuvar yanıt oluştururlar. Bu inflamasyon, akciğerlerin koruyucu ve tamir mekanizmaları ile ortadan kaldırılamazsa, doku hasarına neden olmaktadır. Sigara ve diğer iritanların inhalasyonu havayolu epitel hücrelerini ve makrofajları uyarmakta ve bu da büyük olasılıkla aktive makrofajlardan, epiteloid hücrelerden ve CD8+T lenfositlerden nötrofil kemotaktik faktörler salınmasına yol açmaktadır. Makrofajların, hem nötrofil kemotaktik faktörler ve mediyatörler [interlökin-8 (IL-8, TNF- α , lökotrien-B4 (LT-B4) gibi], hem de proteolitik enzimler (matriks metalloproteinazlar) üreterek, KOAH'ta anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Kemotaktik faktörlerce hava yollarına çekilen nötrofiller, nötrofil elastaz ve diğer proteazları salgılayarak parankim harabiyetine katkıda bulunmakta, çeşitli sitokinlerin salınımını artırmakta ve mukus sekresyonunda artışa neden olmaktadır (24). T lenfositlerin salgıladıkları enzimler ve sitokinler (perforin, garanzim, TNF- α) ile hücre hasarına katkıda buldukları ve inflamasyonun devamlılığında sorumlu oldukları düşünülmektedir. Eozinofillerin ise KOAH patogenezindeki rolleri tam olarak ortaya konamamış fakat atak sırasında hava yollarında eozinofil aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (23). KOAH'ta ayrıca hava yolu epitel hücrelerinin de doğal bronkodilatatör (nitrik oksit ve prostasiklin E2 gibi) salgılamalarının azaldığı, bronkokonstrüktörlerin salınımını artırarak ve kemotaktik sitokinler (IL-2 ve 8) serbestleştirerek hava akımı kısıtlanmasına ve hücre hasarına katkıda buldukları düşünülmektedir (25). KOAH

patogenezinde rol oynayan inflamatuvar hücre ve mediyatörler şekil.2.1'de (26) gösterilmiştir.



Şekil 2.1. KOAH patogenezindeki inflamatuvar hücreler, mediyatörler, proteolitik enzimler ve etkileri (26)

Patogenezinde Rolü Olan İnflamatuvar Hücreler

Nötrofiller

Nötrofillerin KOAH'taki rolü konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Başta nötrofil elastaz olmak üzere, proteinaz 3 ve matris metalloproteinaz (MMP) gibi enzimler sekrete ederek doku yıkımına neden olurlar. Bunlar aynı zamanda kuvvetli mukus sekresyonu stimülanıdır (27).

Nötrofillerin kronik bronşit ve amfizemin patogenezinde önemli bir role sahip olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. Bazı çalışmalar nötrofil kaynaklı enzimlerin sigara ile ilişkili KOAH'ın pek çok özelliğini direkt yolla ortaya çıkarabildiğini göstermiştir. Örneğin; nötrofil elastaz, proteinaz-3 ve katepsin B'nin deney hayvanlarında amfizematöz lezyonlar oluşturabildiği; nötrofil elastaz, katepsin G ve katepsin B'nin bronşial hastalık oluşturduğu gösterilmiştir. Bunlardan özellikle nötrofil elastaz önemlidir.

KOAH'lılarda nötrofillerin standart bir kimyasal uyarana karşı artmış bir kemotaktik yanıt gösterdiği ve her hücrenin hem bazal durumda hem de up-regüle edildiğinde bağ dokusunu sindirime uğratma yeteneğinin daha fazla olduğu ve bu değişikliklerin artmış reseptör ekspresyonuyla ilgili olduğu gösterilmiştir. Bu yıkımın AAT tarafından azaltılabileceği, ancak tamamen ortadan kaldırılamadığı

gösterilmiştir. AAT eksikliğinde gerçek bir proteaz/antiproteaz dengesizliği mevcuttur (28). Bronş biyopsilerinde ve balgamda saptanan nötrofil sayısı ile hastalığın ciddiyeti ve akciğer fonksiyonlarındaki düşme hızı arasında da korelasyon bulunmaktadır. Farklı çalışmaların sonuçlarına göre KOAH'ın ciddiyeti arttıkça, bronşial inflamasyonun paterni değişmekte ve nötrofillerin daha baskın olduğu bir tablo ortaya çıkmaktadır (29).

Makrofajlar

Pek çok dokuda olduğu gibi makrofajlar akciğerlerin temel savunma hücreleridir. Patogenezdeki rolleri hâlâ tartışmalı olsa da makrofajların KOAH'ın patofizyolojisinde temel rol oynadığı; bir orkestra şefi gibi davrandıkları düşünülmektedir. KOAH'ta büyük ve küçük hava yollarında, akciğer parankiminde makrofaj sayısında artış (5-10 kat fazla) bulunduğu gösterilmiştir. Temel olarak makrofajlar da sigara içenlerde amfizematöz değişikliklerin (alveolar destrüksiyonun geliştiği) ilk görüldüğü yer olan respiratuar bronşiollerde bulunmaktadır. Sigara dumanı ile aktive olan makrofajlardan TNF- α , IL-8 ve LTB₄ gibi çeşitli inflamatuvar mediyatörler ve reaktif oksijen radikalleri serbestleştirilmektedir. Alveolar makrofajlar aynı zamanda MMP 2,9 ve 12, katepsin K, L, S ve nötrofil elastaz gibi elastolitik enzimler de salgılamaktadırlar. Bu inflamatuvar proteinlerin büyük kısmının up-regülasyonunda KOAH'lı hastaların makrofajlarında aktive olan, transkripsiyon faktörü nükleer faktor- κ B (NF- κ B) rol oynamaktadır. Sonuçta, makrofajlar KOAH'ta nötrofilik inflamasyonun oluşumunda yönetici rolü oynamaktadırlar (29).

Yapılan çalışmalarda, hava yolundaki makrofaj sayısı ile KOAH'ın ciddiyeti (amfizem ve küçük hava yolu obstrüksiyonu) arasında korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Hastalığın yavaş progresyonu ve kronik seyri de makrofajların kronik artışı ile paralellik göstermektedir (29).

T Lenfositler

Santral, periferik havayolları ve akciğer parankiminde CD8+T lenfositler ağırlıklı olmak üzere T-lenfositlerin total sayısı artmıştır (30,31,32). Salgıladıkları mediyatörler ile inflamasyonun süregenliğini sağladıkları, epitel hasarı ve Tip1 alveoler hücre apoptozisinden sorumlu oldukları düşünülmektedir (33).

İnflamasyonun T hücre sayısı ile alveoler destrüksiyon ve havayolu kısıtlanmasının ciddiyeti arasında korelasyon vardır (30,31). Ancak T hücre patofizyolojisi ile ilgili netlik olmamakla beraber CD8+T lenfositlerin perforin, granzyme-B, TNF- α salınımı ile alveolar epitel hücrelerinin sitoliz ve apoptozise uğradığı bilinmektedir.

Eozinofiller

Eozinofillerin patogenezdaki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, stabil KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde eozinofil sayısında artış görülmezken eozinofilik katyonik protein (ECP) ve eozinofilik peroksidaz (EPO) düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu durum eozinofillerin degranüle olarak ışık mikroskopunda görülememelerine bağlanmaktadır. Eozinofil degranülasyonundan, nötrofil elastazın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Atak sırasında hava yollarında eozinofillerin arttığı gösterilmiştir (34).

Mast Hücreleri

KOAH patogenezinde rolü olduğuna dair görüşler bulunmaktadır. Hava yollarında arttığı ve bronş lavajında da mast hücre mediatörlerinin bulunduğu gösterilmiştir (35).

Epitel Hücreleri

KOAH'ta hava yolu epitel hücreleri ve mezankimal hücrelerin de mediyatörler salgılayarak inflamasyona katkıda buldukları düşünülmektedir. Epitel hücrelerinin salgıladıkları mediyatörler (TNF- α , IL8 ve GM-CSF) ile makrofajlarla birlikte inflamasyonda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Epitelyal kaynaklı TNF- α , IL-1 β , Granülosit Monosit-Koloni Stimulan Faktör (GM-CSF) ve IL-8 gibi çeşitli mediyatörler inflamatuvar hücre farklılaşmasında, kemotaksisinde ve aktivasyonunda görev alırlar. Özellikle küçük hava yolu epitel hücre hücrelerinden kaynaklanan Transforme Edici Büyüme Faktörü β (TGF- β) fibrozis gelişiminde etkili bir mediyatördür. Bunun dışında epitel hücreleri tarafından salgılanan doğal bronkodilatatör etkili nitrik oksit (NO) ve prostaglandin E2 (PG-E2) ve antiinflamatuvar bir stokin olan IL-10 KOAH'ta azalmaktadır (36).

Tüm bu inflamatuvar hücreler KOAH'lı olmayan sigara içicilerinde de birikebilir. Tam olarak bilinmeyen faktörler bu inflamatuvar yanıtı şiddetlendirerek KOAH'a yol açmaktadır.

İnflamatuvar Mediyatörler

KOAH'ta inflamatuvar hücre göçüne neden olan aktif proinflamatuvar mediyatörler salgılanır. Bu mediyatörler makrofaj, nötrofil, lenfosit, eozinofil, mast hücresi, epitel, endotel, düz kas hücresi ve fibroblast kaynaklıdır (37). LTB₄, IL-8, TNF- α ve IL-6 özellikle önemlidir. Çünkü bu mediyatörlerin akciğer yapılarına zarar verebilme ve/veya nötrofilik inflamasyonu devam ettirebilme yetenekleri bulunmaktadır. KOAH'luların balgamlarında başlıca nötrofil kemotaktik faktörler olan IL-8 , TNF- α , Kemokin (C-X-C motif) ligand 1 (CXCL1) ve monosit kemotraktan protein-1 (MCP-1) bulunur (38). Bronş lavajı ve doku biyopsilerinde de kemokinler, kemotaktik faktörler ve bunların reseptörlerinde zamanla artış olduğu gösterilmiştir.

LTB₄

LTB₄ güçlü bir nötrofil kemoatretan faktördür. KOAH'luların bronkoalveoler lavaj (BAL) ve balgam örneklerinde LT-B₄ düzeyinde artış bulunmakta olup, büyük oranda alveolar makrofaj kaynaklı olduğu düşünülmektedir. İnflamasyon alanına göç eden nötrofillerden salınan nötrofil elastaz, AAT eksikliğinde yetersiz bir şekilde inhibe olur.

IL-8

IL-8 güçlü, selektif bir nötrofil kemoatraktan sitokindir ve nötrofil aktivasyonunda da görev almaktadır. Makrofaj, nötrofil ve hava yolu epitelinden salgılanmaktadır. Sigara içenlerde ve KOAH'lı hastaların balgam ve BAL (Bronkoalveoler lavaj) örneklerinde, IL-8 seviyesi yükselmiş ve akciğerlerde nötrofil sayısı artmıştır. IL-8 aynı zamanda eozinofil aktivasyonunda da temel rol almakta ve hava yolundaki inflamasyon ciddiyetinin belirleyicisi olarak kullanılabilir. Ataklar sırasında balgamda IL-8 seviyesindeki artışın daha belirgin olduğu gösterilmiştir (32).

TNF- α

TNF- α önemli bir inflamasyon tetikleyicisidir ve KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde yüksek konsantrasyonda bulunur. Aktifleştiği NF- κ B yardımıyla epitel hücrelerinde ve makrofajlarda IL-8 genini aktive etmektedir. Ayrıca antiinflamatuvar bir stokin olan IL-10'un da salgılanmasını azaltarak inflamasyonu artırır. Şekil 2. 2'de makrofaj, nötrofil ve epitelyum hücrelerinin TNF- α ve IL-8 aracılığı ile etkileşimi, TNF- α 'nın IL-8 sentezi üzerine etkisi gösterilmektedir (39).

IL-6

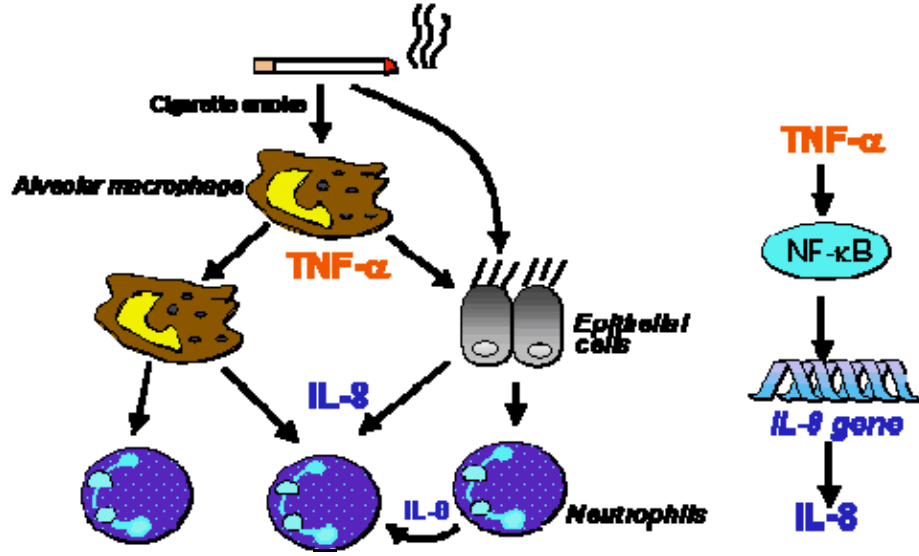
Kronik inflamatuvar proseste rol oynayan IL-6, önemli inflamatuvar hücrelerin ve proteazların sayılarını ve aktivitelerini modüle eder (40). IL-6 sigara ve benzeri çevresel strese yanıt olarak havayolu epitelinde, makrofajlarda ve diğer birçok inflamatuvar hücrede sentezlenir (41,42). Kronik olarak çok az miktarda salınımında dahi IL-6'nın akut faz yanıtta major sistemik etkisi vardır (39).

Transforme edici Büyüme Faktörü- β (TGF- β)

KOAHlı hastaların küçük hava yollarında ve alveolar epitelyum hücrelerinde arttığı gösterilen TGF- β , peribronşiyal fibroziste rol alır (43).

Endotelin-1 (ET-1)

Özellikle ataklar sırasında olmak üzere KOAH'lı hastaların balgamında artış gösterir. Şiddetli pulmoner hipertansiyonda pulmoner remodellingde rolü olabileceği düşünülmektedir (44).



Şekil 2.2. KOAH'ta makrofaj, nötrofil ve epitelyum hücrelerinin TNF- α ve IL-8 aracılığı ile etkileşimi, TNF- α 'nın IL-8 sentezi üzerine etkisi (39).

Patogeneizde Proteinaz/Antiproteinaz Dengesizliği

KOAH patogenezinden sorumlu tutulan en önemli hipotez ‘‘proteinaz/antiproteinaz dengesizliği’’ hipotezidir. KOAH'ta hem inflamasyon ve oksidatif stresin etkisi ile hem de başta nötrofiller olmak üzere aktive olmuş inflamatuvar hücrelerden salgılanan proteolitik enzimler nedeni ile proteolitik aktivite artmıştır (26). Sigara içenlerde ve KOAH'lılarda kazanılmış gelişebilir ve denge lokal nötrofil elastaz lehine bozulur (45) KOAH patogenezinde rolü olan başlıca proteazlar; başta nötrofil elastaz, proteinaz 3, katepsin G, sistein proteazlar ve MMP'dır. Bunlardan en önemlisi nötrofil elastazdır ve hedefi alveol duvarının en önemli yapıtaşısı olan elastindir. MMP'lar 20'den fazla endopeptidenden oluşan bir grup proteolitik enzimdir ve ekstraselüler matriksin tüm komponentlerini (elastin, kollagen, proteoglikan, laminin, fbronektin) parçalarlar (36) Buna karşılık başta AAT olmak üzere α -2 makroglobulin, sekretuar lökosit proteinaz inhibitörü (SLPI), ve TIMPS (doku matriks metalloproteaz inhibitörü) gibi antiproteazların aktivitesinde azalma mevcuttur (27).

Patogenezde Oksidan/Antioksidan Dengesizliği

KOAH gelişiminde öne sürülen hipotezlerden biri de oksidan/antioksidan dengesizliğidir. KOAH'ta artmış oksidan aktivitenin kaynağı, sigara dumanı ve aktifleşmiş nötrofil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücrelerden salınan oksidan maddelerdir (25, 46). Normal bireylerde akciğerlerde bulunan süperoksit dismutaz, glutatyon, vitamin C gibi antioksidanlar oksidatif stresten organizmayı korurlar. Ancak KOAH'ta artmış oksidan stres ve antioksidan seviyelerinde de azalma olduğu gösterilmiştir (47). KOAH'lı hastalarda periferik kanda, ekspiryum havasında ve indüklenmiş balgam incelemelerinde hidrojen peroksit, 8-izoprostan, nitrik oksit gibi oksidatif stres belirteçlerinin arttığı, bu artışın ataklarda daha belirgin hale geldiği ortaya konmuştur (46). Oksidanlar, lipid ve nükleik asit gibi çeşitli biyolojik moleküller ile reaksiyona girerek hücre hasarına ve disfonksiyonuna yol açarlar. Bunun yanı sıra MMP gibi proteazları aktive ederek ve SLPI gibi antiproteazları inaktive ederek proteaz/antiproteaz dengesizliğine yol açarak hücre hasarına neden olurlar (Şekil 2.3) (46). Ayrıca çeşitli inflamatuvar genlerin transkripsiyonunu arttırarak inflamasyonun devamını kolaylaştırdıkları gibi direkt bronkokonstrüktör etkileri ile de hava akımı kısıtlanmasına katkıda bulunurlar (26). Alt solunum yolları değişik antioksidan sistemleri içerir. Oksidan ürünlere karşı akciğerleri koruyan antioksidan sistemlerde başlıca; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi enzimler, serum kaynaklı albümin, laktoferrin, transferin, müsin, A, C, E vitaminleri ve sistein gibi kofaktörler bulunur.



Şekil 2.3. KOAH patogenezinde inflamasyon, oksidan/antioksidan ve proteaz/antiproteaz denge (46).

2.4.2 KOAH Patolojisi

Büyük Hava Yolları

Havayollarındaki patolojik değişiklikler; mukus üretiminde artış, epitelyal değişiklikler, inflamasyon, düz kas hipertrofisi ve submukozal glandlarda hiperplazi şeklinde özetlenebilir (22,24) Mukus üretimindeki artış başlıca 2-4 mm çaplı intermedier bronşlarda olur (48). Mukus üretimindeki artışın esas nedeni bronşlardaki mukus salgılayan glandların boyutlarındaki artıştır (24) Bu artış, müköz gland tabakası kalınlığının, epitel ve kıkırdak arasındaki duvar kalınlığına oranı (Reid indeksi) ile saptanabilir (48,49). Hipersekresyondan başta sigara olmak üzere diğer toksik gazlara maruziyet sonucu epidermal growth faktör reseptörü (EGFR) yolağının aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır (22,48).

Mikroskopide, bronş lümeninde mukus tıkaçları ile goblet hücrelerinde hiperplazi izlenir. İnflamasyon mukozayı, submukozal gland tabakasını ve kas dokusunu etkiler. Düz kas hipertrofisi, obstrüktif bronşiolitte daha belirgin bir özelliktir (22).

Küçük Hava Yolları Değişikleri

Çapı 2 mm'in altında olan küçük ve periferik hava yollarının inflamasyonu karakterlidir. Mukus içeren kollabe lümenler tipik morfolojik özelliğidir. Küçük hava yollarında seröz ve clara hücrelerinin yerini goblet hücrelerinin alması mukusun

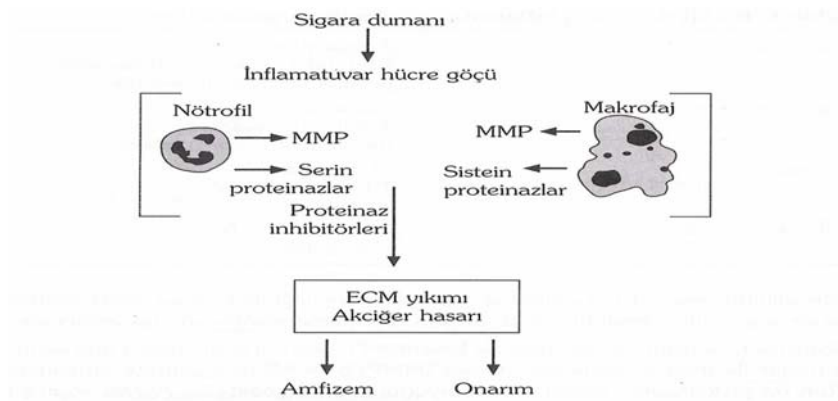
süfaktandan daha fazla üretilmesine yol açar (50). Sonuçta bronşiollerde yüzey gerilimi artar ve kollabe olurlar.

Histopatogeneizde, küçük havayollarının epiteli altında proliferen fibroblast ve myofibroblastlar ile artmış miktarda hücreler arası matriks maddesi saptanır. Bu durumdan büyük olasılıkla yara iyileşmesindeki benzer bir mekanizma sorumludur (51). Proliferen fibroblastlar ve myofibroblastlar tekrarlayan hasarların onarımı sonucu gelişen skar dokusuna benzetilebilir (52). Küçük havayollarının yeniden yapılanması (remodeling) lümenin daralmasına ve sonuçta periferel havayollarında direncin artmasına yol açar (51).

Sigara dumanı gibi çevresel etkenler, mesleki maruziyetler ve kronik enfeksiyonlar büyüme faktörlerini uyararak fibrozisi tetikler (48). Düz kas hipertrofisi obstrüktif bronşiolitteki ana bulgulardan biridir (23).

Parankimal Değişikler

Amfizem “terminal bronşiyol distalindeki hava boşluklarının anormal kalıcı genişlemesi” olarak tanımlanmaktadır (22,49). Belirgin fibrozisin eşlik etmediği havayolu duvar harabiyeti vardır ve KOAH’ta gözlenen temel parankim değişikliğidir. Aşağıda kronik sigara maruziyetine bağlı akciğerlere inflamatuvar hücre göçü sonucu meydana gelen proteinaz/antiproteinaz denge bozukluğu ve parankim harabiyeti gelişimi görülmektedir (Şekil 2.4.5) (38).



Şekil 2.4 Kronik sigara dumanı maruziyeti sonucu gelişen amfizem patogenezi (38).

Vasküler Değişikler

KOAH'ta inflamasyonun sadece hava yollarına sınırlı olmadığı, damar yatağında var olan lenfositten zengin inflamasyonun endotel disfonksiyonuna ve intimada fibrozise yol açarak damar lümeninde daralmaya ve sonuçta pulmoner hipertansiyona yol açtığı gösterilmiştir.

2.4.3. KOAH Fizyopatolojisi

KOAH'ta meydana gelen fizyopatolojik değişiklikler; hava akımı kısıtlanması ve hava hapsi, gaz değişim anormallikleri, siliyer disfonksiyon ve mukus hipersekresyonu, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ve sistemik bulgular olarak sıralanabilir (şekil 2.4.5) (46). Bu fizyopatolojik değişiklikler KOAH'lı hastalarda nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkarma, egzersiz performansında azalma, hipoksemi, hiperkapni, kilo kaybı ve depresyon gibi semptom ve bulguların ortaya çıkmasına neden olur.

Hava Akımı Kısıtlanması ve Hava Hapsi

KOAH'ta tespit edilen en temel fizyopatolojik değişiklik, progresif ve geri dönüşsüz hava akımı kısıtlanmasıdır. Hava yolu inflamasyonu, ödem, fibrozis, parankim harabiyeti nedeniyle hava yolu açıklığının korunamaması ve ekspiratuar itici gücün azalması hava akımı kısıtlanmasına katkıda bulunur. Havayolu darlığı, alveollerin hava yoluna uyguladıkları elastik geri çekim basıncında (elastik recoil) ve ekspiratuar itici güçte azalma inspirasyonla alınan havanın ekspiryumda tamamıyla dışarı atılamamasına, hava hapsine neden olur. Hava hapsi, egzersiz başta olmak üzere solunum frekansının arttığı durumlarda daha belirgin hale gelir (dinamik hiperinflasyon). Hava hapsinin KOAH'lı hastalarda erken dönemde geliştiği ve egzersiz dispnesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (45,46,56,57,63). İleri dönem KOAH'ta aşırı artmış rezidüel volüm (RV) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) nedeniyle, diyafragma disfonksiyonu meydana gelir ve inspiratuar akımlarda da kısıtlanma tespit edilebilir (53).

Gaz Değişimi Anomalileri

KOAH olgularında hipokseminin en önemli nedeni ventilasyon perfüzyon (V/Q) dengesizliğidir. Periferik hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle azalmış

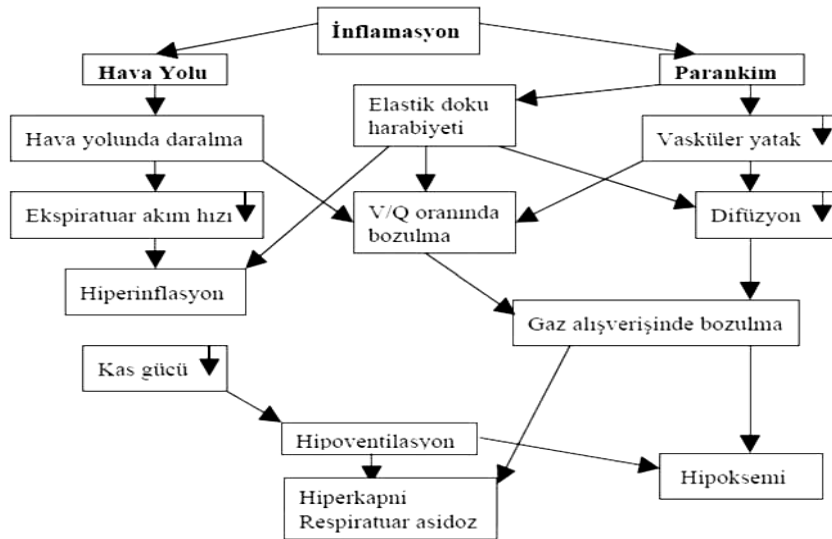
ventilasyon, vasküler yatakta destrüksiyon, aşırı havalanmış alveollerin mekanik basısı ve hipoksemik vazokonstrüksiyon nedeniyle azalmış perfüzyon, V/Q dengesizliğinin başlıca nedenleri olarak sayılabilir (53). İlerlemiş hastalarda, solunum kas güçsüzlüğü nedeniyle meydana gelen alveoler hipoventilasyon ise hiperkapninin en önemli nedenidir (46).

Mukus Hipersekresyonu

Sigara dumanı ve diğer iritanlara bağlı olarak submukozal bezlerde genişleme ve goblet hücre sayısındaki artış mukus hipersekresyonuna neden olur. Hastalarda kronik öksürük ve balgam çıkarma yakınmasının bulunduğu kronik bronşit ile ilişkilidir ve her zaman hava yolu kısıtlanması olmayabilir.

Pulmoner Hipertansiyon ve Kor Pulmonale

KOAH'ta pulmoner arter basıncını arttıran birçok faktör vardır. Ancak bunlardan en önemlisi hipoksemiye sekonder gelişen pulmoner vazokonstrüksiyondur. KOAH'ta inflamasyonun sadece hava yollarına sınırlı olmadığı, damar yatağında var olan lenfositten zengin inflamasyonun endotel disfonksiyonuna ve intimada fibroze yol açarak damar lümeninde daralmaya ve sonuçta pulmoner hipertansiyona yol açtığı gösterilmiştir (Şekil 2.5) (26).



Şekil 2.5 KOAH fizyopatolojisi (26)

2.5. KOAH'ta Sistemik İnflamasyon ve Sistemik Etkiler

KOAH'ta, özellikle hastalık şiddetli olduğunda ve alevlenmeler sırasında, dolaşımdaki sitokin, kemokin ve akut faz proteinlerindeki artış veya dolaşımdaki hücrelerin anormallikleri gibi sistemik inflamasyona ait kanıtlar vardır (4). Sistemik inflamasyon belirteçlerinin akciğer periferindeki inflamasyonun bir yayılımı mı, paralel anormallikler mi yoksa akciğer üzerinde daha sonra etki gösteren bir komorbid hastalıkla mı ilişkili olduğu hâlâ açık değildir.

2.5.1. Sistemik İnflamasyon

Sistemik Dolaşımdaki İnflamatuvar Belirteçler

IL-6

İnterlökin-6 (IL-6), sistemik dolaşımda özellikle alevlenmeler sırasında artmaktadır. Karaciğerden akut faz proteinlerinin sekresyonunu arttıran IL-6 KOAH hastalarında C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz proteinlerinin dolaşımda artmasına neden olabilir (4).

TNF- α

KOAH'lılarda serum tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve çözünür reseptörü artmaktadır (4). Sistemik TNF- α artışının KOAH'lılardaki kaşeksi, iskelet kas atrofisi ve güçsüzlüğüne neden olan mekanizmada temel rol oynadığı düşünülmektedir.

IL-1

IL-1 de kaşeksi ile ilişkilendirilmiştir, ancak KOAH ile IL-1 β gen polimorfizmi arasında bir ilişki olmasına rağmen, KOAH hastalarında plazma konsantrasyonlarında artış veya endojen antagonisti olan IL-1 reseptör antagonisinin konsantrasyonlarında bir düşüş bulunmamıştır (4).

CXCL8

KOAH hastalarında nötrofil ve monositlerin toplanmasında önemli rol oynamaktadır. KOAH'lılarda CXCL8 konsantrasyonları artmakta olup, kas güçsüzlüğü ile ilişkilidir (4).

Leptin

Enerji dengesinde önemli rol oynayan bir adipokin olan leptinin KOAH'lılarda plazma konsantrasyonları düşük olma eğilimindedir ve normal diürenal varyasyon kaybolmaktadır (4)

Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin (PCT) 1990'ların başında sepsis ve enfeksiyonlu hastaların plazmasında yükselen bir protein olarak saptanmıştır (54). 116 amino asid içeren, 13-kDA ağırlığında, fizyolojik şartlarda tiroid bezinin C hücrelerinde ve akciğerin nöroendokrin hücrelerinde sentezlenen, vücut kalsiyum dengesinde görev alan kalsitoninin öncül proteindir (55). Kardiyojenik şokta elde edilen PCT düzeylerinin septik şoka göre çok daha düşük olması prokalsitonin artışının organ perfüzyon bozulması sonucu değil, inflamatuvar yanıt sonucu geliştiğini göstermektedir. Enfeksiyöz bir uyarı sonrası makrofajlardan hangi mekanizma ile sentez ve salınımına etki ettiği bilinmemektedir. Deneysel olarak PCT endotoksin enjeksiyonundan 3-6 saat sonra yükselmeye başladığı, 24 saat değişmeden yüksek kaldığı gösterilmiştir. Serum PCT düzeyleri sağlıklı kontrollerde genellikle 0.1 ng/ml'nin altındadır (56). Sepsis, ağır bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar serum PCT seviyesinde belirgin artışa neden olur (57). Bakteriyel lipopolisakkaridlerin PCT salınımının güçlü bir şekilde uyarması ile, serum seviyesi kalsitoninden bağımsız olarak yükselir. İnflamasyon ve sepsis durumlarında prokalsitoninin tam olarak nerede sentezlendiği bilinmemektedir, fakat karaciğer başta olmak üzere, akciğer ve barsak nöroendokrin hücrelerinde, lökositlerde, özellikle de periferik kandaki mononükleer hücrelerce sentezlendiği gösterilmiştir (58). PCT ayrıca proinflamatuvar, sitokin benzeri bir mediyatördür (59). PCT'in olası siklooksijenaz enzim inhibisyonu ile lenfositlerde prostaglandin ve tromboksan sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (60).

Klinik gözlemler, TNF α , IL-6 ve IL-2'nin de PCT yapımını uyardığını göstermektedir. Endotoksinde sonra en güçlü uyarıcı TNF α 'dır (61). Sıcak çarpması, akut yanıklar ve ağır travma sonrasında bakteriyel endotoksin olmaksızın PCT'nin yükselmesi bunu desteklemektedir (62). Viral hastalıklar, otoimmün hastalıklar, malign hastalıklar, lokal ve sınırlı enfeksiyonlar ise PCT artışına neden

olmazlar (61). Bu nedenle, PCT en çok bakteriyel hastalıklar ile bakteriyel olmayan hastalıkları ayırmak için kullanılmaktadır.

C-reaktif protein (CRP)

Bir akut faz proteini olan CRP; enfeksiyonun, travmanın, inflamatuvar, romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren belirteçtir (63). Salınımı başlıca karaciğerde, inflamasyonlu dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile gerçekleşir. Sağlıklı bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 1 mg/lt'dir. Sağlıklı bireylerin %80'inde CRP<3.0 mg/lt olarak saptanır (64). CRP inflamasyonu çok iyi kantite eder. Dolaşımdaki CRP'nin hemen tamamı hepatositlerden salgılanır. İnflamasyondan sonra kısa sürede yükselmeye başlayıp, 6 saat sonra CRP düzeyi >5 mg/l olur. CRP 48 saatte maksimuma ulaşır. Yarı ömrü 19 saat kadardır (65). Hastalıklı ve sağlıklı kişilerde yarı ömrü değişmez. İnflamatuvar neden ortadan kalktığında düzeyinde, diğer akut faz proteinlerinden daha hızlı bir düşüş gözlenir. Yaşla bir miktar yükselmekle birlikte mevsimsel değişiklik, diüurnal varyasyon olmaz, açlık ve toklukla düzeyi değişmez. Ayrıca eritrositlerin şekil ve sayısından, immunoglobulin seviyelerinden, renal fonksiyondan etkilenmez. Ancak karaciğerden sentezlendiğinden, karaciğer yetmezliği olanlarda beklenenden daha az yükselebilir (66). Tek yumurta ikizlerinde benzer CRP düzeyleri saptanmaktadır. Bu nedenle sağlıklı bireyler arasında görülen farkların genetik yapı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (67). Çok sayıda araştırmaya rağmen, CRP'nin in vivo biyolojik fonksiyonu ve önemi hala tam olarak anlaşılamamıştır. İn vitro deneylerin sonuçlarına dayanarak, konak savunmasında ve doku onarımında rolü olduğu sonucuna varılabilir. CRP viral enfeksiyonlarda genellikle hafif yükselir. Bakteriyel enfeksiyonlarda genellikle belirgin yüksektir. Erişkinde CRP>100 mg/lt ise, %80-85 olasılıkla bakteriyel enfeksiyonu vardır (68). Bu nedenle antibakteriyel tedavinin etkinliğini izlemede kullanılan iyi bir belirteçtir.

CRP, KOAH hastalarının plazmasında, özellikle akut enfektif alevlenmeler sırasında artan bir akut faz proteindir. Stabil KOAH'ta plazma konsantrasyonları şiddetli ve çok şiddetli hastalarda olmasa da hafif-orta derecedeki KOAH hastalarında mortalite ile ilişkilidir veya mortaliteye neden olmaktadır (4). CRP yüksekliği ayrıca sağlık durumu ve egzersiz kapasitesi ile ilişkilidir ve vücut kitle

indeksinin (VKİ) önemli bir prediktörü olduğu düşünülmektedir (4). CRP ayrıca viral veya bakteriyel nedenlerle ortaya çıkan KOAH alevlenmelerinde artmaktadır (4) ve bir alevlenmeden 2 hafta sonra CRP konsantrasyonunun yüksek olması rekürren alevlenme olasılığını düşündürür (4).

Fibrinojen

Fibrinojen yüksek molekül ağırlıklı (340.000) heterotrimer yapıda bir proteindir. Bir akut faz reaktanı ve pıhtılaşma faktörü olan fibrinojen hepatositlerden IL-6 stimülasyonu ile büyük miktarlarda kan dolaşımına salınır (39). Bu nedenle fibrinojenin, havayolu inflamasyonu ve akciğer doku harabiyetini ölçmede noninvazif ölçüm olabileceğini iddia eden çalışmalar vardır (39). Travma, postoperatif, miyokard infarktı, enfeksiyon, kanser, stres, oral kontraseptif kullanımı gibi durumlarda artar (69,70,71). Yaşın ilerlemesiyle arttığı, yüksek fibrinojen düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (69,72,73).

Sürfaktan protein D (Sp-D)

Sp-D, tip II pnömositlerden salgılanan ve enfeksiyona karşı savunmada rolü olan bir glikoproteindir. KOAH'lılarda serumda artar ve CRP'ye göre hastalık şiddeti ve semptomlar ile daha fazla ilişkilidir (4). Sadece akciğer dokusundan kaynaklanması, akciğer inflamasyonunun sistemik dolaşımda inflamatuvar değişikliklere yol açabileceğini göstermektedir.

Sistemik Dolaşımdaki İnflamatuvar Hücreler

KOAH'lı hastaların periferik kanlarında lökositlerde çeşitli anormallikler olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Sistemik inflamatuvar sürecin en önemli parçası, lökositlerin ve trombositlerin dolaşıma salınmasına neden olan kemik iliği aktivasyonudur. Büyük toplum tabanlı bir çalışmada kandaki lökosit sayısının sigara içiminden bağımsız olarak toplam mortalitenin bir prediktörü olduğu saptanmıştır (4).

Monositler

Dolaşımdaki monositler CXCL1 gibi kemotaktik faktörler tarafından akciğer içinde toplanır ve burada makrofajlara dönüşürler (4). KOAH hastalarının monositleri CXCL1 ve CXCL7'ye artmış kemotaktik yanıtı vardır. Bu durum,

KOAH'lıların monositlerinde, akciğere daha çok monosit göçüne ve daha çok makrofaj birikimine yol açabilecek içsel bir anormallik olabileceğini düşündürmektedir (4).

Nötrofiller

KOAH hastalarında dolaşımdaki nötrofil sayısı artmamaktadır ve dolaşımdaki nötrofil sayısı ile FEV₁ arasında ters bir korelasyon vardır (4). Sigara içenlerde nötrofillerin döngüsü artmış olabilir

Lenfositler

Dolaşımdaki lenfositlerde meydana gelen değişiklikleri yorumlamak zordur çünkü dolaşımdaki lenfositlerin akciğerler içine toplanmasını yansıtır olabilirler. Bazı çalışmalarda KOAH hastalarının toplam T-hücre popülasyonunda bir değişiklik olmadığı ancak B-lenfositlerinde artış olduğu gösterilmiştir (4). Ayrıca KOAH hastalarının periferik T-lenfositlerinde apoptoz artışı ile TNF- α ve TGF- β ekspresyonunda artış vardır (4). Daha yeni bir çalışmada CD8+T hücrelerinin apoptozunda artış olabileceğini gösteren sonuçlar elde edilmiştir (4).

Doğal Katil Hücreler (NK)

Dolaşımdaki NK hücrelerin sitotoksik ve fagositik fonksiyonunda azalma olduğu bildirilmiştir ancak bu gözlemin anlamı net değildir (4).

2.5.2. KOAH'ta Sistemik Etkiler

Periferik Damar Değişiklikleri

KOAH'ta periferik damarlarda, pulmoner damarlara benzer değişiklikler meydana gelmektedir. Aterom plakları, trombotik lezyonlar, intima, media ve adventisyada değişiklikler (CD8 T lenfosit infiltrasyonu, düz kaslarda hipertrofi ve hiperplazi), endotelde geçirgenlik artışı, adezyon molekül artışı gözlenebilir. Pulmoner arteriel hipertansiyon KOAH'ın önemli bir bulgusudur.

Koroner Arter Hastalığı (KAH) ve Ateroskleroz

KOAH ve KAH'nın her ikisi de yaygın olup sigara dumanı maruziyeti, ileri yaş ve sedanter hayat gibi ortak risk faktörlerini paylaşmaktadır. KOAH hastalarında

sigara içme durumundan bağımsız olarak fatal miyokart infarktüsü riski yüksektir (4).

Kalp Yetmezliği

KOAH ve konjestif sol ventrikül yetmezliği arasındaki ilişki açısından az çok kanıt mevcuttur. Ancak KOAH'ı ortak inflamatuvar bir zemini paylaşan bir hastalıklar grubu olarak sunan teorinin merkezinde, KOAH hastalarındaki azalmış sol ventrikül fonksiyonunun gerçek prevalansı büyük oranda bilinmemektedir ve klinik olarak tam tanımlanmamıştır. Bir çalışma daha önce tanı almamış KOAH hastalarında sol ventrikül yetmezliği prevalansının yaklaşık %20 olduğunu göstermiştir (4).

Çizgili Kas Değişiklikleri

İskelet kası güçsüzlüğü, KOAH'ın en temel sistemik etkilerinden birisidir ve sıklıkla buna yağsız kitle kaybı (FFM) eşlik etmektedir (4). Ancak kas güçsüzlüğü genel kaşeksiden önce görülebilir (4).

Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Solunum işine daha fazla enerji harcama, TNF- α artışı, dispne ve depresyon nedeniyle kalori alımının azalması nedenler arasında sayılabilir (4).

Normositer Anemi

Yaygın kabulün aksine yeni çalışmalar KOAH hastalarında, özellikle şiddetli hastalıkta anemi prevalansının yüksek olup %15-30 arasında değişirken, polisiteminin (eritrositoz) nispeten nadir (%6) olduğunu göstermektedir (4).

Osteoporoz

Bazı çalışmalar KOAH hastalarında, hastalığın hafif evrelerinde bile osteoporoz ve düşük kemik mineral dansitesi (KMD) prevalansının çok yüksek olduğunu göstermiştir (4).

Diyabet

KOAH'ın tüm evrelerinde diyabet prevalansının arttığı (rölatif risk 1.5-1.8) gösterilmiştir (4).

Obstrüktif Uyku Apnesi (OUA)

Epidemiyolojik çalışmalar obstrüktif uyku apnesi olan hastaların yaklaşık %20'sinde ayrıca KOAH olduğunu ve KOAH'lı hastaların yaklaşık %10'unda hastalık şiddetinden bağımsız olarak OUA olduğunu göstermiştir (4).

2.6. KOAH'ta Tanı ve Şiddetin Değerlendirilmesi

Hafif KOAH'ta, olguların temel semptomları kronik öksürük ve balgam çıkarmadır. Bu semptomlar, hava akımı kısıtlılığı gelişiminden yıllar önce başlamış olabilir ve genellikle hastalar tarafından önemsenmez. Orta şiddette KOAH'ta, hava akımı kısıtlılığı belirginleştiği için hastalar sıklıkla günlük aktivitelerini etkileyen nefes darlığından yakınır. Olgular genellikle bu evrede semptomlarının belirginleşmesi nedeniyle doktora başvurur ve KOAH tanısı alır.

2.6.1 Klinik Özellikler

Hikaye

KOAH'lı hastaların hikayelerinde semptomların başlamasından önce %80-90'ında en az 20 yıl süre sigara içimi vardır. KOAH'ın hastayı doktora getiren yakınması dispnedir. Ancak iyi sorgulandığında dispneden önce hastanın çok önemsemediği öksürük ve ekspektorasyon yakınması mevcuttur.

Nefes darlığı, bronş komponentinin hakim olduğu olgularda hışırtılı-hırıltılı solunumla birlikte dir. Komplikasyonların geliştiği ve sistemik hale geldiği hastalarda ayaklarda şişme, kilo kaybı, iştahsızlık eklenir. Efor dispnesi çoğunlukla 60-70'li yaşlarda gelişir. Hastalık ilerlediğinde hipoksemi, hiperkapni, eritrositoz gelişir. Sabahları olan baş ağrısı çoğunlukla hiperkapniyi gösterir.

Fizik Muayene

Başlangıçta fizik muayene bulguları belirsizdir. Ancak öksürük manevrası gibi zorlu ekspiryumdan sonra ekspiryum uzamış olabilir ve ekspiratuar wheezing duyulabilir. Muayene bulguları hava yolu obstrüksiyonunun derecesi ve kan gazlarındaki bozulmayla korelasyon göstermektedir. Ekspirasyon uzar ve zorlu ekspirasyonda hava akımında kısıtlanma ilerleyince, hiperinflasyon belirginleşir,

göğüs ön-arka çapı artar. Diyafragma hareketleri ve solunum sesleri azalır (sessiz akciğer), kalp sesleri derinden gelir. Bazalarda raller duyulabilir.

Son dönem KOAH'ta dispne çok belirginleşir. Hastalar öne doğru eğik ve elleriyle oturduğu yere tutunup, omuz ve kollarını sabitleştirir ve yardımcı solunum kaslarını kullanacağı bir postür alır. Böylece diyafragmanın düzleşmesi ve aşağı pozisyonu ile paradoksal solunum ve inspiyumun interkostal ve skalen kaslara bağlı olarak devamı sağlanır.

Kor pulmonale geliştiğinde siyanoz, boyun venlerinde dolgunluk, hepatomegali, periferik ödem sık görülür. Kor pulmonale olmaksızın da ekspiryumda toraks içi basınç artışı ile boyun venlerinde dolgunluk oluşur (74).

2.6.2. Tanı Yöntemleri

Göğüs Radyolojisi

KOAH'ı değerlendirmede, duyarlılığı fazla olmasa da çoğunlukla kullanılan yöntemlerden biri direkt akciğer grafileridir. KOAH tanısında akciğer radyolojisi tanı koydurucu değil, tanıyı destekleyicidir. Amfizem anatomik bir tanımlama olduğundan tanıda radyolojik bulgular önemlidir. Bilateral diyaframda düzleşme, kalp gölgesinin dar ve uzun olması (damla kalp), damar gölgelerinde azalma, özellikle apekslerde büllerin oluşu ve retrosternal alanda genişleme aşırı havalanma bulguları olup amfizeme özgüdür (74).

Kronik bronşit klinik bir tanımlamadır. Bu nedenle çok özgül bir radyolojik görünümü yoktur. Hastaların %47'sinde akciğer grafisi normaldir. Bronkovasküler dallanmada artış "kirli akciğer" görülebilir (75).

Pulmoner hipertansiyon gelişince hiler damar bölgelerinde belirginlik oluşur. Sağ inen pulmoner arter çapının 18 mm'den fazla olması pulmoner hipertansiyonun göstergesidir.

Bilgisayarlı Tomografi

KOAH tanısında özellikle yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) hassas ve özgüdür. Ama rutin takipte önerilmemektedir.

Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)

SFT hastalığın tanı, takibinde, şiddetin değerlendirilmesinde yararlıdır. Risk faktörleri ile karşılaşma öyküsü olan (sigara, mesleki maruziyet vb.) bir kişide semptomlar olsun ya da olmasın spirometrik trasede akım kısıtlanmasının varlığı KOAH tanısı konması için yeterlidir. En belirgin bulgu ekspiratuar akım hızlarında azalmadır ve zorlu vital kapasite (FVC) manevrasıyla ortaya konulur. Tanıda, 2001 yılında GOLD tarafından pratik nedenlerden dolayı sabit oran ($FEV_1/FVC < \%70$) önerilmiştir.

Hastaları, hastalığın erken dönemlerinde saptayabilmek için, dispne yakınması olmasa bile, kronik öksürük, balgam yakınması olan ve risk faktörlerine maruz kalma öyküsü bulunan tüm hastalara spirometri yapılmalıdır. KOAH'lı hastalarda tipik olarak hem FEV_1 hem de FVC düşüktür. $FEV_1/FVC < 70$ ile birlikte post bronkodilatör $FEV_1 < \%80$ (beklenenin), tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı sınırlanmasının varlığını gösterir. Tek başına $FEV_1/FVC < \%70$ olması, FEV_1 değeri normal sınırlar içinde kalan ($FEV_1 > \%80$ beklenenin) hastalarda hava akımı sınırlanmasının erken bir göstergesi olarak kabul edilir (76).

AKG

Hastalığın başlangıcında hiperkapni olmaksızın hafif-orta şiddette hipoksemi vardır. FEV_1 değeri $\%50$ 'nin altına inmedikçe hipoksemi görülmez. Çoğunlukla FEV_1 1 litrenin altına düştüğünde hiperkapni ortaya çıkar. Kan gazı anormallikleri akut ataklar sırasında daha da kötüleşirken, stabil dönemde de uyku ve egzersiz sırasında bozulur (77).

Elektrokardiyografi (EKG)

KOAH'a özgü EKG değişiklikleri yoktur. Sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu bulguları olabilir. Aşırı havalanmanın EKG'de sebep olduğu düşük voltaj, miyokard enfarktüsü ile karıştırılabilir (77).

Hemogram

KOAH'lılarda ve SFT'de belirgin obstrüksiyon saptanmayan sigara içenlerde, eritrositoz görülebilir. KOAH'ta arteriyel oksijen desatürasyonuna sekonder olarak, özellikle parsiyel oksijen basıncı (PaO_2) 55 mmHg'nin altında olanlarda, yetersiz

doku oksijenizasyonu sebebiyle eritrositoz gelişir. Hematokrit değerinin kadınlarda %47, erkeklerde %52'nin üzerinde olması polisitemi olarak kabul edilir (74).

Balgam İncelemesi

Stabil kronik bronşitte balgam mukoid olup, mikroskobik olarak makrofaj hakimiyeti vardır. Akut atakta ise balgam pürülan hale gelir ve nötrofil sayısı artar.

2.6.3. KOAH Şiddeti ve Spirometrik Sınıflandırması

Hastalığın ağırlığının değerlendirilmesinde; semptomların ağırlığı, hava akımı kısıtlılığının şiddeti, alevlenme sıklığı, komplikasyonların ve eşlik eden hastalıkların varlığı, solunum yetmezliğinin varlığı, hastanın genel sağlık durumu ve KOAH için kullanılan ilaçların sayısı dikkate alınır. GOLD 2006'da basit bir spirometrik değerlendirmeye göre KOAH'ın 4 evreye ayrılması önerilmektedir (Tablo 2.6.1) (78). Spirometri tanıda başlıca dayanaktır ve değişikliklerin şiddetini değerlendirmede değerli ve basit bir yöntemdir.

Tablo 2.4. KOAH Şiddetinin Spirometrik Evrelemesi (78)

Evre	KOAH şiddeti	FEV ₁ /FVC	FEV ₁
1	Hafif KOAH	<%70	FEV ₁ ≥ %80
2	Orta KOAH		50 ≤ FEV ₁ < %80
3	Ağır KOAH		%30 ≤ FEV ₁ < %50
4	Çok ağır KOAH		FEV ₁ ≤ %30 veya FEV ₁ > %50 ve *kronik solunum yetmezliği veya sağ kalp yetmezliği

*PaO₂ < 60 mmHg ve PaCO₂ > 50 mmHg

2. 7. KOAH'ta Tedavi

Yıllarca KOAH'ın geri dönüşümsüz hava yolu obstrüksiyonu olarak tanımlanması ve hastaların çok büyük çoğunluğunun sigara kullanması, hekimlerde KOAH'a karşı kötümser bir tavır oluşmasına yol açmıştır. Son yıllarda hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması ve güncel bilgi birikimi, KOAH tedavisinin daha başarılı olmasını sağlamış; erken tanı ve uygun tedaviyle hastalığın seyrinin düzelebileceği gerçeği, hekimlerin KOAH'a bakışını olumlu yönde etkilemiştir. Günümüzde KOAH, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

KOAH'ta tedavinin hedefleri; hastalığın ilerlemesini önlemek, semptomları azaltmak, egzersiz toleransını arttırmak, yaşam kalitesini arttırmak, komplikasyonlarını önlemek ve tedavi etmek, mortaliteyi azaltmaktır. Tedavi programı; risk faktörlerinin azaltılması, stabil KOAH'ın tedavisi ve alevlenmelerin tedavisini kapsamaktadır.

2.7.1. Risk Faktörlerinin Azaltılması

Akciğer fonksiyonlarındaki düşüşün engellenmesinde tek etkili girişim sigara içiminin bırakılmasıdır. Bunun yanında mesleki, ev içi ve dış ortam risk faktörlerine maruziyet önlenmelidir.

2.7.2. Stabil KOAH'ın Tedavisi

Stabil KOAH tedavisi hasta eğitimi ile başlamalıdır. KOAH'ın tedavi edilebilir bir hastalık olduğu hastaya mutlaka anlatılmalıdır. Hastalığın özellikleri, tedavide kullanılacak ilaçların etkileri, cihazların kullanılışı, hasta hekim iletişiminin önemi, atak tablosunun özellikleri, kendi başına yapması gerekenler, doktora ne zaman başvurması gerektiği, egzersizin önemi ve hastalığın seyrinde oluşabilecek komplikasyonlar konusunda bilgilendirilmelidir. Semptomları önlemek ve kontrol etmek, atak sıklığı ve şiddetini azaltmak, hastalık durumunu iyileştirmek ve egzersiz toleransını arttırmak için farmakolojik tedavi kullanılmaktadır. Var olan hiçbir ilaç tedavisi, akciğer fonksiyonlarındaki azalma üzerine uzun süre etkili değildir. Bronkodilatatörler, havayolu düz kas tonusunu değiştirerek FEV₁'de artışa ve ekspiratuar akımda iyileşmeye neden olurlar. Bu iyileşme; hava yollarının genişlemesine bağlı oluşur ve akciğerin elastik recoilinde oluşan herhangi bir

değişiklikle ilişkili değildir. Bu ilaçlar, akciğerlerin ekspiryum sırasında boşalmasını sağlayarak dinlenme ve egzersiz esnasındaki dinamik hiperinflasyonu azaltırlar. Böylece egzersiz kapasitesini arttırırlar. Bronkodilatatör ilaçlar; β_2 -agonistler, antikolinerjikler ve metilksantinleri içerir. İnhal ve oral glikokortikosteroidlerin KOAH'taki etkileri astımda olduğu kadar iyi değildir ve stabil KOAH'ta kullanımları spesifik endikasyonlar ile sınırlıdır. Oral glikokortikosteroidlerin faydaları konusundaki kanıtların yetersizliği ve yan etkileri konusundaki kanıtlardan dolayı KOAH'ta uzun süre kullanımları önerilmemektedir. İnhal glikokortikosteroid tedavisinin düzenli kullanımı, uzun dönemde FEV₁'deki düşüş üzerine etkili değildir. Sadece FEV₁<%50 (beklenenin) ve tekrarlayan atakları olan KOAH hastalarına önerilmektedir. Bu tedavinin, atak sıklığını azalttığı ve sağlık durumunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Diğer farmakolojik tedaviler; aşılar, α_1 -antitripsin güçlendirici tedavi, antibiyotikler, mukolitik ajanlar, antioksidan ajanlar, immünomodülatörler, antitusifler, vazodilatörler ve narkotikleri kapsar. Stabil KOAH tedavisi, Tablo 5'de özetlenmiştir (78).

Tablo 2.5. Evrelere Göre KOAH Tedavisi (78)

Evre1	Evre2	Evre3	Evre4
Risk faktörlerinden kaçınma, influenza aşısı FEV ₁ <%40 ve / veya 65 yaş üzeri olgularda pnömokok aşısı Gerektiğinde kısa etkili bronkodilatatörler,			
Pulmoner rehabilitasyon Semptomları kısa etkili bronkodilatatörler ile kontrol edilemeyenlerde bir veya daha fazla uzun etkili bronkodilatatör			
± Gerekirse Teofilin eklenebilir			
Kronik solunum yetmezliği varsa uzun süreli oksijen tedavisi, Gerekirse cerrahi tedavi			

2.8. KOAH Akut Atak

2.8.1 Tanım

GOLD, alevlenme tanımını yaparken, geçmişte yapılmış tanımlamaları da göz önünde bulundurarak, alevlenme tanımını "hastalığın doğal seyri esnasında, günlük olağan değişimlerin ötesinde, nefes darlığı, öksürük ve/veya balgamdaki

değişiklikle karakterize olan, tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin akut olaylar” olarak tanımlanmaktadır (79). Alevlenmelerin tanımında daha çok hastanın klinik durumundaki değişiklikler ön planda olup, özgül bir tanı yöntemi yoktur.

Alevlenmenin semptomlar bazında tanımlanması ilk kez 1987’de Anthonisen ve ark. (80) tarafından yayınlanan, KOAH alevlenmelerinde antibiyotiklerin etkinliğini tanımlamak üzere tasarlanmış olan çalışmada yapılmıştır. Buna göre kabul edilen 3 alevlenme kriteri; dispnede artış, balgam pürülansında artış ve balgam miktarında artıştır.

2. 8. 2. Risk Faktörleri

KOAH hastalarındaki akut atak sıklığı hastalar arasında eşit değildir. Bazı faktörlerle akut atak sıklığı arasında doğru orantılı bir ilişki vardır. Tablo 2.7.1’de atak riskini arttıran faktörler görülmektedir (79,81).

Tablo 2.6. KOAH Akut Atak Riskini Arttıran Faktörler (79,81)

<ol style="list-style-type: none"> 1. Tedavi öncesi düşük FEV₁ değerleri, 2. Artmış bronkodilatatör veya kortikosteroid kullanım ihtiyacı, 3. Önceki 2 yılda 3 ya da daha fazla alevlenme öyküsü, 4. Önceden antibiyotik kullanım öyküsünün olması, 5. Konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kronik böbrek veya karaciğer yetmezliği gibi ek hastalıkların olması

2 .8. 3. Akut Atak Şiddetinin Değerlendirilmesi

Hastanın akut ataktan önceki durumuna

Semptomlar ve fizik muayene bulgularına

Laboratuvar incelemelerine göre değerlendirilir

Anamnez ve Fizik Muayene ile Akut Atak Değerlendirmesi

Şiddetin belirlenmesinde ilk yapılması gereken, detaylı bir anamnez ile hastanın atak öncesi durumunun anlaşılmasıdır. Böylece atak öncesi ve atak sırasındaki günlük aktivasyon sınırları ve semptomların kıyaslanması gerçekleştirilebilir. Ayrıca atağın süresi, semptomların progresyon şiddeti, son günlerde aldığı düzenli tedavi, uyku ve beslenme özellikleri sorgulanmalıdır.

Öksürük, balgam miktarı ve rengi, günlük aktivite durumu atak şiddetini belirleyen semptomlardır. Öksürük ve balgamın özelliği akut atak sırasında değişmeyebilir. Çünkü atağın sebebi hava yolunun enfeksiyonu olmayabilir. Diğer taraftan dispne en yaygın semptomdur ve istirahatta mevcut olduğunda ciddi atak işaretidir.

Yardımcı solunum kaslarının kullanımı, paradoksal göğüs duvarı hareketleri, santral siyanozda kötüleşme, ödem, hemodinamik instabilite ve kor pulmonale bulguları, bilinç değişikliği ciddi atak bulgularıdır. Koma, kalp ve/veya solunum durması, yoğun bakım gerektiren, yaşamı tehdit eden durumlardır. Vücut ısısının 38,5°C üstünde, solunum sayısının 25/dk'nın üstünde ve kalp hızının 110/dk'nın üstünde olması ciddi atağa işaret etmektedir. Tablo 2.72'de Anthonisen'in atak şiddeti sınıflaması görülmektedir (80).

Tablo 2.7. Klinik Olarak Akut Atak Şiddetinin Sınıflaması (80)

Tip1 (Şiddetli)	3 semptomun varlığı
Tip2 (Orta celi)	2 semptomun varlığı
Tip3 (Hafif Dereceli) Atak	Semptomlardan 1'ine aşağıdakilerden en az 1'inin eşlik etmesi: Son beş gün içinde üst solunum yolu enfeksiyonu, başka bir nedeni olmayan ateş, hırıltıda artış, artmış öksürük, solunum hızında veya kalp hızında bazale göre %20

Solunum Fonksiyon Testleri ile Akut Atak Değerlendirmesi

Solunum fonksiyonlarının ve kan gazlarının stabil ve akut dönemdeki değerlerinin karşılaştırılması faydalıdır. Akut atak sırasında solunum fonksiyon testlerini yapmak zordur. Ancak tepe akım hızı (PEF) ve FEV₁ atak şiddetini belirlemede yararlıdır. PEF<100lt ve FEV₁<1lt ciddi alevlenme işaretidir.

Kan Gazları ile Akut Alevlenme Değerlendirmesi

Oda havasında PaO₂'nin 60mmHg, SaO₂'nun %90'ın altında olması solunum yetmezliğini gösterir.

Diğer Değerlendirmeler

Akciğer filmleri, EKG, tam kan, balgam gram boyama/kültürü ve rutin biyokimya ciddi atak değerlendirme için yapılmalıdır. Bunlar ayırıcı tanıda yararlıdır. Direkt akciğer grafisi; pnömoni, KKY, pnömotoraks, plevral effüzyonu

ayırmak için yararlıdır. EKG; sağ kalp hipertrofisi, aritmiler ve iskemik epizodların tanısında yardımcıdır. Ayrıca pulmoner emboli bulguları olabilir.

2.8.4. Akut Atak Etiyolojisi

Akut atak bulgu semptomları ile başvuran hastalarda öncelikle atak etiyolojisi araştırılmalı, pulmoner tromboemboli, konjestif kalp yetmezliği, tedavi uyumsuzluğu, pnömotoraks vb. durumlar ekarte edilmelidir. En sık görülen alevlenme nedenleri trakeobronşiyal enfeksiyonlar (özellikle bakteriyel ve viral) ve hava kirliliğidir (81). Tablo 2.7.3'te KOAH alevlenmelerinde saptanan mikrobiyolojik etkenler özetlenmiştir (79).

Tablo 2.8. KOAH alevlenmelerinde saptanan mikrobiyolojik etkenler (79)

Alevlenmelerde Enfeksiyon Etkenleri			
Etken tipi	Enfeksiyöz alevlenmelerdeki oran	Enfeksiyöz Etkenler	Enfeksiyöz Etken %'si
Bakteriyel	%40-50	Tiplendirilemeyen Haemophilus influenzae Streptococcus pneumoniae Moraxella catarrhalis Pseudomonas spp* ve Enterobacteriaceae* Haemophilus parainfluenzae Haemophilus hemolyticus Staphylococcus aureus	%30-50 %15-20 %15-20
Viral	%30-40	Rhinovirus Parainfluenza Influenza RSV Coronavirus Adenovirus	%40-50 %10-20 %10-20 %10-20 %10-20 %5-10
Atipik bakteriler	%5-10	Chlamydia pneumoniae Mycoplasma pneumoniae	%80-95 %5-10

*Çok ağır KOAH, bronşektazinin eşlik ettiği, tekrarlayan alevlenmeleri olan KOAH'lılarda daha sıklıkla izole edilirler.

Hava Kirliliği

Özellikle egzozlardan ve endüstriden kaynaklanan (sülfür dioksit ve nitrojen dioksit) ve partikül çapı 10 mikrondan küçük partiküllere bağlı hava kirliliği, alevlenmelerin başlıca nedenidir. Hava kirliliğinin KOAH alevlenmelerine yol açarak, doktora başvurma oranında ve erken ölümlerde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Hava kirliliği KOAH alevlenmelerinin yaklaşık %5'inden sorumludur (82).

Pulmoner Emboli

Diğer önemli bir alevlenme nedeni pulmoner embolidir. Sistolik basınç düşük veya düşme eğilimindeyse ve oksijen tedavisine rağmen hipoksemi devam ediyorsa pulmoner emboliden şüphelenilmelidir.

Tablo 2.7.4'te KOAH akut atağın primer ve sekonder nedenleri gösterilmiştir (83).

Tablo 2.9. KOAH akut atak nedenleri (83).

Primer nedenler
Trakeobronşiyal sistemin enfeksiyonu Hava kirliliği
Sekonder nedenler
Pnömoni Sağ veya sol kalp yetersizliği veya aritmiler Pulmoner emboli Spontan pnömotoraks Uygun olmayan O ₂ tedavisi İlaçlar (hipnotikler, trankilizanlar, diüretikler) Metabolik hastalıklar (diyabet, elektrolit bozukluğu vs.) Beslenme bozukluğu Diğer hastalıklar (gastrointestinal kanama v.s) Son dönem solunum sistemi hastalığı (solunum kas yorgunluğu v.s.)

2. 8. 5. KOAH Atak Tedavisi

KOAH akut atak semptomları ile başvuran hastalar atağın ağırlığı açısından hızlıca değerlendirilip hastanın nerede tedavi edilmesi gerektiğine ve enfeksiyonlar dışındaki olası atak nedenleri ekarte edilmelidir. Hafif şiddetteki akut atakların büyük bir kısmı evde tedavi edilebilmektedir. Tablo 2.7.5'te hastaların sağlık hizmeti ihtiyacı düzeyine göre sınıflandırılması gösterilmektedir (79).

Tablo 2.10. KOAH alevlenmelerinin sağlık hizmeti ihtiyacına ve tedavinin sürdürüleceği birimin seçimine göre sınıflandırılması (79)

Klinik öykü	Düzyey I (Evde)	Düzyey II (Hastanede)	Düzyey III (Yoğun Bakımda)
Ek hastalık #	+	+++	+++
Sık alevlenme öyküsü	Yok	++	+++
KAH'ın şiddeti	Hafif/ Orta/	Orta/ağır	Ağır
Hemodinamik değerlendirme	Stabil	Stabil	Stabil/anstabil
Yardımcı solunum kaslarının kullanımı, takipne, paradoksal solunum, siyanoz	Yok	++	+++
Bilinç düzeyinde değişiklik	Yok	Yok	Var
Sağ kalp yetersizliği bulguları	Yok	++	+++
Başlangıç tedavisinden sonra semptomların sürmesi	Hayır	++	++

+: muhtemelen yok, ++: olması olası, +++: büyük olasılıkla var, #: alevlenmelerde kötü prognozla ilişkili en yaygın ek hastalıklar; kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, karaciğer ve böbrek yetmezliği

Evde Atak Tedavisi

Alevlenme sırasında hastanın önceden kullanmakta, kısa etkili β_2 agonistlerin dozu artırılır veya inhaler kısa etkili antikolinerjik eklenir (79). Hastanın uzun etkili bronkodilatatör kullanmıyorsa tedaviye eklenebilir. Sistemik kortikosteroidler, KOAH alevlenmelerinde iyileşme süresini kısaltır, akciğer fonksiyonlarını ve hipoksemiye düzeltir. Ayrıca erken nüks riskini ve tedavi başarısızlığını azaltır. Hastanın başlangıç FEV1 değeri %50'nin altında ise, bronkodilatatörler yanında 7-10 gün boyunca 30-40 mg/gün prednizolon önerilmektedir.

Hastanede Akut Atak Tedavisi

Yaşamı tehdit edici nitelikte alevlenmeler yatırılarak izlenmelidir. Ciddi KOAH alevlenmelerinde hastaya öncelikle oksijen desteği sağlandıktan sonra hasta invaziv/noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ve yoğun bakım takibi açısından süratle değerlendirilmelidir. Hastanede tedavi edilen KOAH alevlenmelerinde kısa etkili bronkodilatatörler kullanılır. Hastanede tedavi edilen hastanın önceden almakta olduğu kısa etkili bronkodilatatörlerin dozu ve/veya sıklığı arttırılır. Stabil KOAH'ta kısa etkili antikolinergik ve β_2 agonistlerin kombine kullanımının, FEV₁ artışı üzerine sinerjik etki yaptığı saptanmıştır (79). Teofilinin KOAH alevlenmelerindeki rolü tartışmalıdır. Tedaviye yanıt alınamayan hastalarda teofilin alternatif olarak eklenebilir. Sistemik kortikosteroidlerin (tercihen oral prednizolon) 7-10 gün, 30-40 mg/gün dozda önemli kontrendikasyon yoksa kullanılması önerilmektedir. Daha uzun süreli kullanımın olumlu etkisinin olmadığı, aksine yan etki riskinin arttığı bildirilmektedir (79). İnhaler kortikosteroidlerin ağır ve çok ağır KOAH'ta alevlenme sıklığını azalttığı bilinmektedir. Alevlenmelerin tedavisinde nebulizasyonla uygulanan yüksek doz budesonid'in (4x1500mcg) kısa ve uzun dönem etkinliğinin sistemik alevlenmelerde sistemik steroidlere bir alternatif olabileceği bildirilmektedir (79). Venöz tromboemboli profilaksisi, gastrik mukoza profilaksisi ve kalp yetmezliği bulguları varsa diüretikler tedaviye eklenmelidir.

KOAH akut atak hastalarında hastaneye yatış endikasyonları ve yoğun bakım tedavi endikasyonları aşağıda maddeler halinde özetlenmiştir.

KOAH Akut Atak Hastalarında Hastaneye Yatış Endikasyonları (79)

1. Yeni ortaya çıkan fizik bakı bulgularının (siyanoz, periferik ödem, bilinç düzeyinde bozulma, aritmi vb.) varlığı
2. KOAH'ın şiddetli olması veya evde uzun süreli oksijen tedavisi alıyor olması
3. Başlangıçtaki ilaç tedavisine yanıt vermemesi
4. Yüksek risk oluşturan akciğer (pnömoni vb.) veya akciğer dışı eşlik eden hastalıkların (kalp hastalığı, diabetes mellitus vb.) olması
5. Sık alevlenmelerin olması
6. Yeni ortaya çıkan aritmilerin olması

7. Tanıda belirsizlik
8. Genel durum ve aktivite seviyesinin kötü olması/yatağa bağlı bulunması
9. İstirahat halinde ani nefes darlığı/vital bulgularda değişiklik

Alevlenmelerde Yoğun Bakım Tedavi Endikasyonları (79)

1. Başlangıçtaki acil tedaviye yeterli yanıt vermeyen şiddetli nefes darlığı
2. Mental durum değişiklikleri (konfüzyon, letarji, koma)
3. Oksijen desteğine ve NIMV'ye rağmen yanıt alınamayan belirgin hipoksemi ($\text{PaO}_2 < 40 \text{ mmHg}$) ve/veya şiddetli/ağırlaşan hiperkapni ($\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$) ve/veya şiddetli/ağırlaşan solunumsal asidoz ($\text{pH} < 7.25$)
4. IMV gereksinimi
5. Vazopressör uygulaması gerektiren hemodinamik dengesizlik

KOAH akut ataklarında noninvaziv ve invaziv mekanik ventilasyon endikasyonları aşağıda maddeler halinde özetlenmiştir.

KOAH Ataklarında Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon Endikasyonları (79)

1. Orta-ciddi dispne, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve paradoksal solunum olması
2. Orta-ciddi asidoz ($\text{pH} < 7.35$) ve /veya hiperkapni ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) olması
3. Solunum sayısı 25 /dk'nın üzerinde olması

KOAH Akut Ataklarında İnvaziv Mekanik Ventilasyon Endikasyonları (79)

1. Solunum arresti, samnolans, mental durumda bozulma
2. Ciddi dispne, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve paradoksal solunuma ek olarak aşağıdakilerden biri:
 - a. Solunum sayısının 35/dk'nın üzerinde olması
 - b. Hayatı tehdit eden hipoksemi ($\text{PaO}_2 < 40 \text{ mmHg}$ veya $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$), ciddi asidoz ($\text{pH} < 7.25$) ve hiperkapni ($\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$)
 - c. Kardiyovasküler komplikasyonlar (hipotansiyon, kalp yetmezliği)
 - d. Diğer komplikasyonlar (metabolik anormallikler, pnömoni, sepsis, pulmoner emboli, barotravma, masif plevral efüzyon)

- e. NİMV başarısızlığı olan (veya gereksinime rağmen kontrendikasyon nedeniyle NİMV uygulanamayan) hastalar entübe edilerek yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir.

KOAH Alevlenmelerinde Antibiyotik Kullanımı

Solunum patojenlerinin; hastalığın stabil döneminde de solunum yollarında kolonize olarak bulunmaları nedeniyle, enfeksiyon etkenlerinin alevlenmelerdeki rolü tartışmalıdır. Ancak bronkoskopik çalışmalarda, hastaların yaklaşık yarısında alevlenme sırasında, alt solunum yollarında bakteriler stabil döneme göre daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur (79).

KOAH alevlenmelerinde antibiyotik kullanımı, alevlenmelerin %20-35'inin enfeksiyon dışı etkenlerle olması nedeniyle tartışmalıdır. Antibiyotik endikasyonunu belirleme açısından en sık referans alınan araştırma, 1987'de yayınlanan Anthonisen'in çalışmasıdır (80). Bu çalışmada hafif derecede alevlenmelerde (Grup 3) antibiyotik ve plasebo alanlarda klinik olarak bir fark olmazken, orta derecede alevlenmelerde (Grup 2) klinik olarak sınırlı, ancak istatistiksel olarak anlamsız, ciddi alevlenmelerde ise (Grup 1) klinik ve istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmiştir. Aynı konuda yapılan bir başka çalışmada, antibiyotik endikasyonunu belirleyen temel kriterin balgam pürülansı olduğu gösterilmiştir (79).

Bu nedenle, üç semptomun tümüne sahip hastalara antibiyotik tedavisi başlanması, iki semptomu olanlarda antibiyotik seçeneğinin dikkate alınması, bu iki semptomdan biri balgam pürülansı ise, antibiyotik verilmesi önerilmektedir. Diğer bir anlatımla, tek bir semptomu olan ve balgam pürülansı olmayan hastalarda antibiyotik kullanılmamalı, enfeksiyon dışı nedenler gözden geçirilmelidir. Aşağıda KOAH alevlenmelerinde atağın ağırlığına göre olası enfeksiyon etkenleri ve tercih edilmesi gereken antibiyotikler özetlenmiştir (79).

KOAH Alevlenmelerinde Olası Enfeksiyon Etkenleri ve Antibiyotik seçimi

1. Hafif / Basit Alevlenme (Grup A)

Klinik Özellikler

Solunum yetmezliği olmayan

Ciddi obstrüksiyonu olmayan

Komorbiditesi olmayan

Son 1 yılda 3 ve daha fazla alevlenme öyküsü olmayan

Son 3 ayda antibiyotik kullanım öyküsü olmayan hastalar

Olası Mikrobiyolojik Etkenler

H. influenzae

S.pneumoniae

M.catarrhalis

C.pneumonia

Viruslar

İlk Seçenek Oral Antibiyotikler

Amoksisilin

β -laktam/ β -laktamaz inhibitörü penilinler

2.kuşak sefalosporinler

Makrolidler

2. Orta Ağır Şiddette Alevlenme (GrupB)

Klinik Özellikler

Tedavi başarısızlığı için risk faktörü olan [Komorbiditelerin (özellikle kalp hastalığı) bulunması, ağır KOAH (FEV1<%50), son yıl içinde üçten fazla alevlenme, son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı]

P. aeruginosa için risk faktörü olmayan

Olası Mikrobiyolojik Etkenler

Grup A bakteriler

Blaktamaz üreten gram (-) enterik bakteriler (*EGNB*; *K.pnömonia*, *E.Coli vb.*)

İlk Seçenek Oral Antibiyotikler

β -laktam/ β -laktamaz inhibitörü penilinler

2. ve 3.kuşak sefalosporinler

Diğer Seçenek Antibiyotikler

Solunum yollarına etkili florokinolonlar (Gemifloksasin, levofloksasin, moksifloksasin)

Parenteral Antibiyotikler

β -laktam/ β -laktamaz inhibitörü penislinler

2. ve 3.kuşak sefalosporinler

Solunum yollarına etkili florokinolonlar (Gemifloksasin, levofloksasin, moksifloksasin)

3. Ağır şiddette Alevlenme (GrupC)

Klinik Özellikler

P. aeruginosa için risk faktörü olan hastalar [Son bir ay içinde hastaneye yatış, son 1yıda dört ya da daha fazla kez ya da son bir ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü, ağır (solunum yetmezliğine neden olan) alevlenme, önceki alevlenmede veya stabil dönemde balgamda *P. aeruginosa* saptanması]

Olası Mikrobiyolojik Etkenler

Grup B bakteriler

P. aeruginosa

ESBL(+) *EGNB*

İlk Seçenek Oral Antibiyotik

P. aeruginosa'ya etkili kinolon (siprofloksasin)

Parenteral Antibiyotikler

Antipsödomonal kinolonlar

Antipsödomonal β -laktam antibiyotikler

3. GEREÇ YÖNTEM

Çalışmaya 18/02/2009-18/3/2010 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine ve Acil Servise başvurup, kliniğimize yatırılarak takip edilen KOAH akut atak tanılı 60 hasta alındı. 17/02/2009 tarih ve 02 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra çalışma başlatıldı. Hastalar akut atak nedeniyle servise yatırıldıktan sonraki ilk 24 saat içinde çalışmaya dahil edildiler.

Hasta izlem formu hasta yatağı başında, hasta ve/veya hasta yakını ile görüşülerek dolduruldu. Hasta izlem formuna şu bilgiler kaydedildi; İsim-soyisim, yaş, cinsiyet, dosya no, adres, telefon, hastaneye yatış tarihi, özgeçmiş özellikleri, eşlik eden hastalıklar, sigara öyküsü (paket/yıl), geçirilmiş akciğer hastalıkları, son 1 yıl içindeki influenza aşısı ve son 5 yıl içindeki pnömokok aşısı, KOAH ve diğer hastalıklar için kullandığı ilaçlar ve son 2 aydaki antibiyotik tedavi öyküsü, hastanede yatış öyküsü, immünsüpresif tedavi öyküsü kaydedildi. Atak sırasında öykü, vital bulguları, APACHE II skoru (Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi Skoru), uygulanan antibiyotik ve sistemik steroid tedavisi, mekanik ventilasyon uygulamaları, hastanın taburcu tarihi ve hastaların son durumu kaydedildi.

Tüm hastalar Anthonisen'in kriterleri temel alınarak belirlenen atak şiddetine göre 3 gruba ayrıldı. Prokalsitonin ve CRP'nin KOAH ataklarında etyolojiyi, tedavi ve prognozu değerlendirmedeki rolünü araştırmayı amaçladığımız çalışmamada değerine göre 0.2 ng/ml'nin altında (Grup1) ve 0.2 ng/ml'nin üstünde (Grup2) olmak üzere 2 gruba ayrılarak analiz edildi. Tüm laboratuvar bulguları, solunum fonksiyon testleri, klinik ve radyolojik bulgular gruplara göre tekrar analiz edildi. Ayrıca hastalar mevcut KOAH'ın ağırlığı açısından GOLD evrelemesine göre Evre 4 KOAH ve Evre 1-2-3 KOAH olmak üzere 2 gruba ayrılarak veriler analiz edildi.

3.1. KOAH Akut Atak Tanısı ve Hasta Seçimi

KOAH tanısı için GOLD 2006 rehberi kullanıldı. Kronik dispne, öksürük, balgam yakınması olan ve risk faktörlerine sahip kişilerde (sigara öyküsü, biyokütle

dumanı maruziyeti, mesleksi maruziyet vb.) solunum fonksiyon testlerinde post bronkodilatör FEV₁/FCV değeri %70'in altında olanlar KOAH olarak kabul edildi.

Akut atak tanısı ve atak şiddetinin belirlenmesinde Anthonisen kriterleri kullanıldı.. Aşağıdaki 3 semptomdan en az 1 tanesinin olması akut atak olarak kabul edildi: 1) dispnede artış, 2) balgam miktarında artış ve 3) balgam pürülansında artış. Bu 3 semptomdan 3'ünün olması şiddetli atak (Tip1), 2'sinin varlığında orta dereceli atak (Tip2), bu semptomlardan birine "yakın zamanda üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olması, ateş veya "hışıltılı solunum, öksürük, solunum hızı veya nabız hızında artma" gibi özelliklerden en az bir semptomun bulunması hafif dereceli atak (Tip3) kabul edildi.

Aktif malignite, aktif akciğer tüberkülozu ve hastane kökenli pnömonisi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Takip sırasında akciğer tüberkülozu ve malignite saptanan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Stabil dönemdeki değerlendirmede solunum fonksiyon testinde postbronkodilatör FEV₁/FVC oranı %70'in üzerinde saptananlar çalışmadan çıkarıldı. Çalışma, uygulama zorluğu ve SGK sınırlamaları nedeniyle sadece hospitalize edilen hastalar üzerinde yapıldı.

3. 2 Laboratuvar

KOAH akut atak tanısı nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların, yatışının ilk günü içinde tam kan sayımı, rutin koagülasyon parametreleri, sedimantasyon hızı, tam biyokimyasal inceleme, TFT (tiroid fonksiyon testleri), kan kortizol ve magnezyum seviyesi, serum CRP ve prokalsitonin seviyesi, idrarda *Legionella* antijeni, serum *Chlamydia pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae* antikorları, nazofarengeal sürüntüde solunum virüsleri (*Influenza A-B*, *Parainfluenza 1-2-3*, *Rhinovirüs*, *Adenovirüs*) antijeni çalışıldı

Serolojik Yöntemler

C-Reaktif Proteini (CRP)

2 ml serum örneğinde highsentitif olarak çalışıldı. Siemens marka kitle BNP Prospec marka cihazda, akut atak döneminde ve en az 4 hafta sonraki stabil dönemde olmak üzere 2 kez çalışıldı. Laboratuvar normal değeri 0.8-3 mg/L idi.

PCT (Prokalsitonin)

2 ml serum örneğinde VIDAS B-R-A-H-M-S PCT marka kitle ELFA (*Enzyme-Linked Fluorescent Assay*) tekniği kullanılarak VIDAS cihazında çalışıldı. 0.2 ng/ml ve altındaki değerler düşük, 0.2 ng/ml üstündeki değerler yüksek kabul edildi.

***Chlamydia Pneumoniae* Antikorları**

Yatışın ilk 24 saati içinde alınan 2 cc serum örneğinde MIF (mikro immünfloresan) yöntemi ile IgM, IgG ve IgA antikorları çalışıldı. *C. pneumoniae* MIF IgM, *C. pneumoniae* MIF IgG ve *C. pneumoniae* MIF IgA kitleri (Focus Diagnostics) kullanılarak çalışıldı. Akut enfeksiyon tanısı IgM'nin 1/10 titrede pozitif saptanması olarak kabul edildi. IgM'nin 1/10'un altındaki titrasyon değerlerinde akut enfeksiyon tanısı dışlandı. *C. pneumoniae* IgA'nın 1/16 ve üzerindeki titrasyonu pozitif, altındaki titrasyon değerleri negatif kabul edildi. IgG'nin 1/512 ve üstündeki titrasyonunda akut enfeksiyon, 1/16 ve 1/512 arası titrasyon değerleri geçirilmiş enfeksiyon, 1/16'nın altındaki titrasyon değerleri negatif olarak kabul edildi.

***Mycoplasma Pneumoniae* Antikorları**

Yatışın ilk 24 saati içinde alınan 2 cc serum örneğinde ELISA yöntemi ile çalışıldı. *M. pneumoniae* IgM antikorları (NovaLisa marka kit ile) ve IgG antikorları (VIROTECH marka kit ile) çalışıldı. *M. pneumoniae* IgM'nin 17 IU/ml ve üzerinde olması pozitif, 13 IU/ml'nin altında olması negatif olarak kabul edildi. *M. pneumoniae* IgG için 30 IU/ml ve üstü pozitif, 20'nin altı negatif olarak kabul edildi. IgA için 14 IU/ml ve üstü değerler pozitif, 10 IU/ml ve altındaki değerler negatif olarak kabul edildi.

Mikrobiyolojik İncelemeler

Hastalardan yatışının ilk günü içinde alınan balgam örneği ve entübe hastalardan alınan bronş lavaj örnekleri ilk bir saat içinde mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Gram boyama ve ARB boyası, bakteri, mantar ve tüberküloz kültürleri çalışıldı. Hastaların tamamından 3 balgam ve/veya bronş lavajı örneği alınması planlandı.

İdrarda *Legionella* Antijeni

İdrarda *Legionella* antijeninin varlığının saptanması amacıyla, tedavi öncesi hastalardan 10 cc idrar örneği alındı. Örneklerin değerlendirilmesinde *Legionella* Antigen Urinary Antigen (Binnax) Enzim Immun Assay (EIA) yöntemi kullanıldı. Testin sonunda sonuçlar EIA okuma cihazı ile otomatik olarak okundu. Sonuçları değerlendirmede hasta absorpsiyonu/negatif absorpsiyon formülü kullanıldı. 0.15 optik dansite (OD)'ün altındaki değerler negatif, 0.15 OD ve üstü değerler pozitif kabul edildi.

Solunum Virüsleri Antijeni

KOAH akut atak etiolojisinde önemli bir yer tutan virüsleri saptamak amacı ile hastaların nazofaringeal sürüntü örneklerinde solunum virüsleri antijenleri (*Influenza A*, *Influenza B*, *Respiratuar Sinsityal Virüs*, *Adenovirüs*, *Parainfluenza 1*, *Prainfluenza 2*, *Parainfluenza 3*) çalışıldı. Hastaların yatışının ilk günü içinde nazofaringeal bölgeden alınan sürüntü örneği 15 dk içinde mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. DFA yöntemiyle DFA Respiratory Virus Screening x ID (Diagnostic Hybrids) kitle çalışıldı.

TFT ve Kortizol

En az 6 saatlik açlık sonrası, ilk 24 saati içinde alınan 3 ml serum örneğinde çalışıldı.

Mg

Tanı anından itibaren ilk gün içinde alınan 2 ml serum örneğinde çalışıldı. Hastanemiz biyokimya laboratuvarının kabul ettiği normal serum magnezyum seviyesi 0.8-1.2 mmol/L idi.

AKG

KOAH akut atak tanısı ile göğüs hastalıkları kliniğine yatışı yapılan hastalara ilk geliş anında ve sonra gerektiğince AKG tetkiki yapıldı. Povidon iodürlü steril spanç ile el bileğinde radial arter üzerinin lokal temizliği yapıldıktan sonra heparinle yıkanmış 1 ml'lik 27 gauge enjektör ile radial artere girilerek 0.2 ml arter kanı örnekleri alındı ve buz kalıpları üzerinde en kısa sürede biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı.

Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testi anabilim dalımıza ait solunum fonksiyonları laboratuvarında ZAN 100 marka cihaz ile yapıldı. Akut ataktan sonraki en az bir aylık stabil dönemde yapılan değerlendirmede, 3 kez tekrarlanan testten en iyi değerlere sahip solunum fonksiyon test sonuçları kullanıldı. Genel durumu SFT yapmaya uygun olmayan, stabil dönemde kontrole gelemeyen veya bu süre içinde kaybedilen hastaların atak öncesi son 6 ay içindeki stabil döneme ait solunum fonksiyon testleri kullanıldı.

PA Akciğer Grafisi

Tüm hastalara akciğer grafisi çekildi. Genel durumu uygun olmayan hastalara veya entübe olanlara yatağında portable akciğer grafisi çekildi. Akciğer grafisi bulgularında havalanma artışı, diyaframlarda düzleşme, bazallerde retiküler görünümelerde artış olması KOAH ile uyumlu değişiklikler olarak kabul edildi. Bronşektazik değişiklikler, sekel fibrotik değişiklikler, pnömonik infiltrasyon varlığı ve kalp büyüklüğü bulgularının varlığı kaydedildi. Pnömonik infiltrasyonu olanlarda üç günde bir radyolojik kontrolleri yapıldı.

3. 3. Takip ve tedavi

KOAH akut atak hastalarının takip ve tedavisi Türk Toraks Derneği KOAH 2010 Uzlaşma Raporu esas alınarak yapıldı. Yeni gelişen siyanoz, periferik ödem, bilinç değişikliği, aritmi vb. fizik muayene bulguları, başlangıçtaki ilaç tedavisine yanıt alınamayan, sık alevlenme öyküsü, ileri yaş, AKG'da $pH < 7.35 / PaO_2 < 60$ mmHg veya $SaO_2 < \%90$ bulunan, hemodinamik instabilitesi olan hastalar serviste takip edildi. Başlangıçtaki acil tedaviye yeterli yanıt vermeyen şiddetli nefes darlığı, mental durum değişiklikleri (konfüzyon, letarji, koma), oksijen desteğine ve NIVM'na rağmen belirgin hipoksemi ($paO_2 < 40$ mmHg) ve/veya şiddetli/ ağırlaşan hiperkapni ($PaCO_2 > 60$ mmHg) ve/veya şiddetli/ağırlaşan solunumsal asidozu ($pH < 7.25$), IMV gereksinimi, vazopressör gerektiren hemodinamik instabilitesi olan hastalar yoğun bakım ünitesinde takip edildi.

NIVM (Noninvaziv Mekanik Ventilasyon)

Orta-ciddi dispne, orta-ciddi asidoz ($pH < 7.35$) ve/veya hiperkapnisi ($paCO_2 > 45$ mmHg) ve solunum sayısı 25/dk'nın üzerinde olması durumunda uygulandı.

NIVM, BiPAP Vision cihazı ile ST modunda veya yoğun bakım tipi ventilatörlerde CPAP + PSV modunda uygulandı. IPAP=10 cmH₂O, EPAP=5 cmH₂O basınç ayarları ile başlandı, hastanın tolere edebildiği ve 4 ml/kg V_T elde edilen en düşük basınca kadar yavaş yavaş arttırıldı. Sedasyon rutin olarak uygulanmadı, ciddi ajitasyonu olan hastalarda haloperidol düşük doz uygulandı. Başlangıçta pH kompanse olmayan hastalarda maksimum sürede gece ve gündüz uygulanırken, pH kompanse olduktan sonra sadece geceleri 7-8 saat kadar uygulandı, PaCO₂<55 mmHg olunca ve solunum sıkıntısı gerileyince NIVM uygulamasına son verildi.

İMV (İnvaziv Mekanik Ventilasyon)

Ciddi dispne, solunum sayısının 35/dk'nın üzerinde olması, hayatı tehdit eden hipoksemi (PaO₂<40 mmHg; PaO₂/FiO₂<200 mmHg), ciddi asidoz (pH<7.25) ve hiperkapni (PaCO₂>60 mmHg), solunum arresti, samnolans, mental durumda bozulma, kardiyovasküler komplikasyonlar (hipotansiyon, şok, kalp yetmezliği vb.), diğer komplikasyonlar (metabolik anormallikler, pnömoni, sepsis, pulmoner emboli, barotravma, masif plevral efüzyon), NIVM başarısızlığı veya gereksinime rağmen kontrendikasyon nedeniyle NIVM uygulanamayan hastalara entübe edilerek uygulandı. İnvaziv ventilasyon amacıyla T-Bird veya Puritan Benneth ventilatörler kullanıldı. Entübe edilen hastalara rutin sedasyon uygulandı.

Medikal Tedavi

Yatırılarak takip edilen hastaların tamamına inhaler nebülize kısa etkili β₂ agonist ve kısa etkili antikolinergik kombinasyonu ile nebülize inhaler steroidler uygulandı. Ayrıca mukolitik ekspektoran, antibiyotik tedavisi, venöz tromboemboli profilaksisi ve gastrik ülser koruyucusu (H1 reseptör blokeri veya proton pompa inhibitörü) başlandı.

Kısa etkili inhaler bronkodilatatörlerden nebülize salbutamol ipratropiyum bromür 0.52 mg kombinasyonu veya salbutamol 2.5 mg/2.5 ml ihtiyaca göre 4-6 saatte bir uygulandı. Antikolinergiklerin kullanımının gerekmediği durumlarda tek başına salbutamol sülfat 2.5 mg / 2.5 ml 4-6 saatte bir uygulandı.

İnhaler steroid olarak tüm hastalara 12 saate bir nebülize budesonid 50 mcg/ml başlandı. Gerektiğinde dozu günde 1500 mcg'a kadar çıkarıldı. İnhaler tedaviden tam fayda görmeyen, şiddetli bronş obstrüksiyonu olan hastalara 5-6 mg/kg yükleme dozunda (en az 20 dk. infüzyon) ve 0.5 mg/kg/saat idame olmak

üzere aminofilin infüzyonu başlandı. Tüm bu tedavilere rağmen takipte solunum sıkıntısı ve bronş obstrüksiyonu devam eden akut atak hastalarına parenteral prednizolon 7-10 gün, 30-40 mg/gün dozda verildi.

Tüm hastalara ilk 4 saatte parenteral antiyotik tedavisi başlandı ve tedavi Türk Toraks Derneği 2010 Uzlaşma Raporuna göre verildi. Hafif/basit alevlenmelerde (solunum yetmezliği, ciddi obstrüksiyonu, komorbid hastalığı, sık alevlenme öyküsü ve son 3 ayda antibiyotik kullanım öyküsü olmayanlar); Amoksisilin, β -laktam+ β -laktamaz inhibitörü penisilinler veya 2. kuşak sefalosporinler veya makrolitler başlandı. Orta-ağır şiddetli alevlenme olup tedavi başarısızlığı için risk faktörü olan (solunum yetmezliği, ciddi obstrüksiyonu, komorbid hastalığı, sık alevlenme öyküsü ve son 3 ayda antibiyotik kullanım öyküsü olanlar) psödomonas için risk faktörü olmayanlara β -laktam/ β -laktamaz inhibitörü penisilinler veya 2. veya 3. kuşak sefalosporinler başlandı. Ağır şiddette atakta olup ve psödomonas riski (son 1 ayda hastanede yatış, son 1 yılda en az 4 kez veya son 1 ayda antibiyotik kullanım öyküsü ve daha önceki alevlenmede balgamda psödomonas saptanmış) olanlara antipsödomonal β -laktam+ β -laktamaz inhibitörü penisilinler veya antipsödomonal etkinliği olan kinolonlar (siprofloksasin) verildi. İlk 72 saatte klinik yanıt alınamayanlarda antibiyotik değişikliği yapıldı.

Venöz tromboemboli profilaksisi (düşük molekül ağırlıklı heparin, 0.6 IU/ml olmak üzere enoxaparin 24 saatte bir), gastrik stres ülser koruyucu tedavi (proton pompa inhibitörleri veya H1 reseptör blokörleri) başlandı. Ödem, boyun venlerinde dolgunluk gibi kalp yetersizliğinin eşlik ettiği durumlarda tedaviye diüretikler eklendi.

Taburculuk Kararı

İnhaler kısa etkili bronkodilatör ihtiyacının 4 saatte 1'den daha az olması, hastanın mobilize olabilmesi, oral beslenme sorununun olmaması, tedavisini evde devam ettirebilecek durumdaki hastalar ile parenteral tedaviden sonraki 12-24 saat içinde genel durumu stabil hastalar 4-6 hafta sonra kontrole gelmek üzere taburcu edildiler.

3. 4. İstatistik

Veriler SPSS 16 istatistik programı kullanılarak bilgisayara kaydedildi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümlerde (cinsiyet, ek hastalık, aşı, antibiyotik kullanım öyküsü gibi) sayı ve yüzde, sürekli ölçümlerde (yaş, sigara kullanım süresi, vital bulgular, vb.) ortalama ve standart sapma değerleri kaydedildi. Kategorik ölçümlerin karşılaştırılmasında Ki Kare ve varyans analizi, sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında t testi varyans analizi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya, kliniğimize yatırılarak takip edilen 60 KOAH akut atak hastası alındı. 1 hasta stabil dönemdeki değerlendirmede SFT (solunum fonksiyon testi)'sinde FEV1/FVC oranının %70'in üzerinde olması ve 1 hasta da takip sırasında ARB pozitifliği saptanması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı.

58 hastanın 4'ü kadın (%7), 54'ü (%93) erkekti. Yaş ortalaması 68.1±10.1 yıl idi. Ortalama sigara kullanım öyküsü 44.1±28.6 paket/yıl ve 5 (%8.6) hastada 20 paket/yıldan azdı.

Hastaların 45'i (%77.5) ek hastalığa sahipti. En sık eşlik eden ilk 4 ek hastalığın dağılımı; hipertansiyon (HT) 24 (%40) hasta, konjestif kalp yetmezliği (KKY) 7 (%12) hasta, diabetes mellitus (DM), 6 (%10) hasta ve koroner arter hastalığı (KAH) 4 (%7) hasta idi. 7 (%12) hastada geçirilmiş akciğer tüberkülozu (TB), 4 (%7) hastada geçirilmiş pnömoni öyküsü mevcuttu. Son 2 ayda KOAH nedeniyle hastanede yatış öyküsü olan 18 (%31) hasta, immüsupressif tedavi öyküsü olan 22 (%38) ve antibiyotik kullanım öyküsü olan 28 (%48) hasta mevcuttu. Tüm hastaların 20'si (%34.5) son 1 yılda influenza aşısı, 3'ü (%5) de son 5 yılda pnömokok aşısı yaptırmıştı (Tablo 4.1).

Hastalar Anthonisen kriterlerine göre 3 atak şiddetine ayrıldığında, üç grup arasında yaş ortalaması, cinsiyet, ortalama sigara kullanım süresi açısından anlamlı fark bulunmadı (p değerleri sırasıyla 0.19, 0.95, 0.28).

Ek hastalıkların akut atak şiddetine göre dağılımı açısından da anlamlı fark yoktu (p değerleri HT için 0.19, KKY için 0.40, KAH 0.89, DM için 0.10). Geçirilmiş akciğer hastalıkları açısından karşılaştırıldığında akciğer TB geçirenlerin tamamı (4 hasta) Tip1(ağır) atak grubunda yer alıyordu ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0.02$). Tüm hastaların 7'sinde (%12.1) geçirilmiş pnömoni öyküsü mevcuttu ve gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p=0.40$). 20 hasta (%34.5) son 1 yılda influenza aşısı ve 3 hasta (%5) da pnömokok aşısı yaptırmıştı. Atak şiddetine göre gruplar arasında aşılama açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (influenza için $p=0.28$, pnömokok için $p=0.32$). Son 1 ay içinde hastanede yatış öyküsü, immüsupressif tedavi öyküsü ve antibiyotik kullanım öyküsü açısından da üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı (sırası ile p değerleri

0.12, 0.60, 0.65). Hastaların atak şiddetine göre demografik özellikleri ve tıbbi özgeçmişleri Tablo 4.1’de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. KOAH akut atak hastalarının atak şiddetine göre demografik özellikleri ve tıbbi özgeçmişleri

	Tüm	Tip1	Tip2	Tip3	<i>p</i>
Sayı (n, %)	58	20 (34)	23 (40)	15(26)	
Yaş (Ort±SD)	68.1±10.0	65.0±7.8	70.4±12.0	69.1±10.3	0.19
Sigara (Ort.±SD)	44.1±28.6	42.8±27.4	44.1±23.3	46.0±38.1	0.95
<i>Cinsiyet (n, %)</i>					
K	4 (6.7)	–	2 (8.7)	2 (13.3)	0.28
E	54 (93.3)	20 (100)	21 (91.3)	13 (86.3)	
<i>Ek hastalıklar (n,%)</i>					
KKY	7 (12.0)	1 (5.0)	3 (13.0)	3 (20.0)	0.40
KAH	4 (7.0)	1 (5.0)	2 (8.7)	1 (6.7)	0.89
HT	24 (40.0)	8 (40.0)	7 (3.4)	9 (60.0)	0.19
DM	6 (10.0)	3 (15.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	0.10
<i>Geçirilmiş akciğer hastalığı (n,%)</i>					
Tüberküloz	4 (6.9)	4 (20,0)	–	–	0.02
Pnömoni	7 (12)	4 (20,0)	2 (8,7)	1 (6,7)	0.40
<i>Aşı öyküsü (n,%)</i>					
İnfluenza(Son 1yıl)	20 (34.5)	8 (40.0)	6 (26.1)	6 (40.0)	0.55
Pnömonokok (Son 5 yıl)	3 (5.2)	2 (10.0)	–	1 (6.7)	0.32
<i>Son 1 aydaki tıbbi öykü (n,%)</i>					
Hastanede yatış	18 (31)	3 (15.0)	8 (34.8)	7 (46.7)	0.12
İmmüsupresif tdv	22 (38)	6 (30.0)	9 (39.1)	7 (46.7)	0.60
Antibiyotik tdv	44 (76)	14 (70)	17 (74)	13 (87)	0.50

KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KAH: Koroner arter hastalığı, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus,tdv.: Tedavi

KOAH akut atak tanısı ile hospitalize edilen hastalardan çalışmaya dahil edilen 58 hastanın atak şiddetine göre ayrılan 3 grubu arasında vital bulgular, hastanede yatış süresi, mortalite oranları ve APACHE II skoru açısından anlamlı fark saptanmadı (*p* değerleri sırası ile 0.96, 0.95, 0.23). Hastaların vital bulguları, hastanede yatış süreleri ve mortalite oranları Tablo 4.2’de özetlendi.

Tablo 4.2. KOAH akut atak hastalarının atak şiddetine göre ayrılan 3 grubundaki vital bulgular, APACHE II skoru, mortalite ve hastanede yatış süreleri

	Tüm	Tip1	Tip2	Tip3	<i>p</i>
Sayı (n)	58	20	23	15	
<i>Vital bulgular (Ort.±SD)</i>					
Vücut sıcaklığı (°C)	36.60±0.6	36.40±0.3	36.6±6.3	36.7±0.6	0.35
Nabız (/dk)	96.0±17.0	97.0±16.0	93.0±17.0	100.0±19.0	0.53
STA (mmHg)	128.0±19.0	127.0±19.0	130.0±19.0	126.0±19.0	0.81
DTA (mmHg)	76.0±130	74.0±12.0	77.0±14.0	77.0±13.0	0.79
Solunum sayısı (/dk)	28.0±5.0	28.0±5.0	29.0±6.0	27.0±4.3	0.76
APACHE II (Ort.±SD)	19.60±6.0	18.2±4.2	20.0±6.2	21.50±8.0	0.25
Yatış süresi (gün) (Ort.±SD)	8.2±5.80	7.80±5.0	8.50±7.50	8.30±4.0	0.90
Mortalite (n, %)	3 (%5.2)	1 (%5)	1 (4.4)	1 (%7)	0.95

APACHE II Skoru: Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru II, STA: Arteriyel sistolik tansiyon, DTA: Arteriyel diyastolik tansiyon

Çalışmaya alınan 58 KOAH akut atak hastasının atak şiddetine göre ayrılan üç grubundaki AKG ve SFT değerleri Tablo 4.3'te özetlenmiştir. AKG parametrelerinden pH ve PaCO₂ değerlerinin gruplar arasında farklılığı istatistiksel açıdan anlamlıydı. Ph Tip3 akut atakta 7.37±0.10'du ve en düşük değere sahipti ($p=0.01$). Tip2 atakta 7.45±0.10, Tip1'de 7.44±0.10 idi. PaCO₂ Tip1 akut atakta 45.7±10.6 mmHg, Tip2'de 45.0±12.2 mmHg, Tip3'te 59.4±23.0 mmHg bulundu ($p=0.01$). Üç grup arasında solunum fonksiyon testlerinden FVC (Zorlu vital kapasite), %FVC (Zorlu vital kapasitenin prediktif değerinin yüzdesi), FEV₁ (1.sn'deki ekspiratuvar hacim), %FEV₁ (1.sn'deki ekspiratuvar hacmin beklenen değerinin yüzdesi) ve FEV₁/FVC (1.sn'deki ekspiratuvar hacmin zorlu vital kapasiteye oranı) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. KOAH akut atak hastalarında atak şiddetine göre AKG ve SFT değerleri

	Tüm	Tip1	Tip2	Tip3	P
Sayı	58	20	23	15	
<i>AKG (Ort.±SD)</i>					
pH	7.43±0.10	7.44±0.10	7.45±0.10	7.37±0.10	0.01
PO ₂ (mmHg)	66.6±30.0	63.6±25.3	67.0±33.7	69.7±31.2	0.83
PaCO ₂ (mmHg)	49.0±16.2	45.7±10.6	45.0±12.2	59.4±23.0	0.01
HCO ₃ (mEq/L)	28.4±7.5	29.50±5.4	29.5±7.1	25.3±9.8	0.18
BE (mmol/L)	4.9±6.5	5.1±6.1	5.4±6.1	3.7±7.4	0.71
SO ₂ (%)	88.6±9.4	89.0±8.6	89.4±9.0	87.0±12.0	0.75
<i>SFT (Ort.±SD)</i>					
FVC (%FVC)	1.46 (44.8)	1.53 (43.7)	1.55 (48.3)	1.20 (40)	0.12
FEV ₁ (% EV ₁)	1.52 (38.1)	2.50 (36.7)	1.00 (40.5)	0.9 (36.7)	0.44
FEV ₁ /FVC	54.5±10.7	54.6±10.9	54.4±11.2	54.7±10.3	0.99

FVC: Zorlu vital kapasite, %FVC: Zorlu vital kapasitenin prediktif değerinin yüzdesi, FEV₁:1.sn'deki ekspiratuvar hacim, %FEV₁ 1.sn'deki ekspiratuvar hacmin prediktif değerinin yüzdesi ve FEV₁/FVC 1.sn'deki ekspiratuvar hacmin zorlu vital kapasiteye oranı

Çalışmaya alınan 58 KOAH akut atak hastasının ilk 24 saatte çalışılan tam kan sayımı, sedimentasyon, rutin biyokimya tetkikleri, tiroid fonksiyon testleri, ALT (Alanin aminotransferaz), AST (Aspartat transaminaz), Mg ve kan kortizol sonuçları Tablo 4.4'te özetlendi. Bu tetkiklerden ALT ve AST, Tip1 atak grubunda anlamlı derecede daha yüksek saptandı. Diğer laboratuvar değerleri açısından 3 grup arasında anlamlı fark yoktu. ALT; Tip1 atak grubunda 94.0±203.0 IU/L, Tip2 atak grubunda 22.00±14.55 IU/L ve Tip3 atak grubunda 44.80±78.85 IU/L saptandı ($p=0.002$). AST; Tip1 atak grubunda 140.56±410.0 IU/L, Tip2 atak grubunda 37.0±26.0 IU/L, Tip3 atak grubunda 41.0±33.0 IU/L saptandı ($p=0.011$). Beyaz küre sayısı (BK) tüm hastalarda ortalama 13.0±5.5 10³/iü saptandı ve atak şiddetine göre gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ortalama hemoglobin (Hgb) değeri tüm hastalarda 14.5±2.1 gr/dL, Tip1'de 14.6±2.2 gr/dL, Tip2'de 15.0±2.0 gr/dL, Tip3'te 13.6±2.2 gr/dL saptandı ve sonuç istatistiksel anlamlılık sınırına yakındı ($p=0.11$). Hematokrit (Htc) değeri tüm hastalarda ortalama %43.65±6.30'du; gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Sedimentasyon değeri tüm akut atak hastalarında ortalama 28.3±22.8 mm/saat saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0.88$).

Tablo 4.4. KOAH akut atak hastalarının atak şiddetine göre ayrılan 3 grubundaki hematolojik ve biyokimyasal labaratuvar sonuçları

	Tüm	Tip1	Tip2	Tip3	<i>p</i>
Sayı	58	20	23	15	
<i>Hematoloji</i>					
BK (10 ³ /IU)	13.0±5.5	13.1±3.4	13.0±6.4	13.0±5.5	0.98
Hgb (g/dL)	14.5±2.1	14.6±2.2	15.1±1.9	13.6±2.2	0.11
Htc (%)	43.7±6.3	43.8±6.6	45±5.5	41.4±6.9	0.23
Plt (10 ³ /IU)	236.0±78.3	225.5±82.3	245.3±80.2	235.0±73.2	0.98
Sedim (mm/sa)	28.3±22.8	26.7±25.8	27.5 ±30.0	31.5±29.0	0.88
PTZ (sn)	14.2±5.4	15.5±5.9	13.9±6.6	12.9±1.5	0.37
INR	1.21±0.4	1.22±0.30	1.20±0.6	1.20±0.3	0.97
aPTT (sn)	29.0±5.5	30.0±4.0	29.0±7.0	27.0±5.0	0.41
<i>Biokimya</i>					
Na (mEq/L)	139±4.0	140±4.1	138.0±4.0	139.0±4.2	0.38
K (mEq/L)	4.8±0.7	4.80±0.55	5.00±0.7	4.7±0.9	0.52
Cl (mEq/L)	101.0±5.8	102.7±4.3	99.8±5.7	100.43±7.3	0.23
Glu (mg/dL)	123.0±50.0	138.0±46.0	106.0±3.0	129.0±70.0	0.09
BUN (mg/dL)	27.0±15.0	23.0±8.7	30.3±18.60	27.0±15.0	0.29
Cr (mg/dL)	1.0±0.4	0.97±0.4	1.0±0.4	1.10±0.4	0.55
Ca (mg/dL)	9.0±2.0	8.7±0.7	9.5±3.0	8.7±0.7	0.29
AST (IU/L)	72.0±236.0	141.0±410.0	37.0±25.6	41.0±33.0	0.01
ALT (IU/L)	52.0±125.0	94.0±203.0	22.0±15.0	45.0±79.0	0.00
Mg (mmol/L)	0.97±1.13	1.26±1.90	0.80±0.30	0.80±0.25	0.39
Kortizol (µg/dL)	20.1±20.0	22.8±29.5	18.6±12.7	19.0±14.6	0.82
<i>TFT</i>					
TSH (IU/mL)	1.10±1.40	0.86±0.50	1.47±2.10	0.82±0.71	0.25
T4 (ng/dL)	1.14±0.40	1.18±0.16	1.20±0.35	1.00±0.60	0.29
T3 (pg/mL)	1.99±0.94	2.11±0.10	2±0.98	1.77±1.00	0.57

BK: Beyaz küre; Hgb: Hemoglobin; Htc: Hematokrit; PLT: Platelet; Sedim: Sedimentasyon; BUN: Kan üre azotu; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat transaminaz.

Çalışmaya alınan KOAH akut atak hastalarına, tanı aldıkları ilk 24 saat içinde ve daha sonra stabil dönemde alınan kan örneklerinde CRP düzeyine bakıldı. Atak dönemindeki C-reaktif proteini (CRP1) tüm hastalarda ortalama 6.7±9.8 mg/L, Tip1 atak hastalarında 9.6±13.7 mg/L, Tip2’de 6.6±8.1 mg/L ve Tip3’te 3.1±3.5 mg/L saptandı. Stabil dönemdeki CRP değeri (CRP2) tüm hastalarda ortalama 2.0±2.3 mg/L saptandı. Hem CRP1 hem de CRP2 değeri Tip1 atak grubunda daha yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel olarak üç grup arasında anlamlı fark bulunmadı (sırası ile *p* değerleri 0.18, 0.87). Tüm KOAH hastalarında ortalama CRP değeri, akut atak döneminde (CRP1) stabil dönem CRP’ye (CRP2) göre daha yüksek saptandı. CRP gibi prokalsitonin (PCT) de KOAH akut atak hastalarında, atak döneminde (PCT1) ve daha sonraki stabil dönemde (PCT2) olmak üzere iki kez

çalışıldı. Atak dönemdeki prokalsitonin değeri tüm hastalarda ortalama 0.49 ± 1.44 ng/L saptanırken Tip1 KOAH akut atak hastalarında ortalama 0.18 ± 0.24 ng/L, Tip2’de 0.44 ± 0.91 ng/L ve Tip3’te 0.96 ± 2.59 bulundu ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.31$). Her 3 grupta da atak dönemi ortalama prokalsitonin (PCT1) değeri stabil dönemde çalışılan prokalsitonin (PCT2) ortalama değerinden daha yüksekti. Ortalama PCT2 değeri her 3 grupta da benzer olmakla birlikte, istatistiksel anlamlılık sınırına yakındı ve Tip2 atak grubunda daha yüksekti ($p=0.06$). Tip1’de 0.05 ± 0.00 ng/mL, Tip2’de 0.16 ± 0.17 ng/mL ve Tip3 atak grubunda 0.06 ± 0.02 ng/mL saptandı (Tablo 4. 5)

Tablo 4. 5. KOAH akut atak hastalarında atak şiddetine göre, CRP ve prokalsitonin sonuçları

	Tüm	Tip1	Tip2	Tip3	p
CRP (mg/L) (Ort.±SD)					
CRP1 (n:52)	6.7±9.8	9.6±13.7	6.6±8.1	3.1±3.5	0.18
CRP2 (n:19)	2.0±2.3	2.2±3.1	2.2±1.7	1.4±1.2	0.87
PCT (ng/L) (Ort.±SD)					
PCT1 (n:55)	0.50±1.48	0.18±0.24	0.44±0.91	0.96±2.59	0.31
PCT2 (n:29)	0.09±0.12	0.05±0.0	0.16±0.17	0.06±0.02	0.06

CRP1: Akut atak dönemi serum C-reaktif proteini, CRP2: Stabil dönem serum C-reaktif proteini; PCT1: Akut atak dönemi prokalsitonin değeri, PCT2: Stabil dönem prokalsitonin değeri

Akut atak etkenlerini belirlemek için tüm KOAH akut atak hastalarından 3 kez balgam ve/veya bronş lavajı örneği alınarak gram boyama, ARB, bakteri ve mantar kültürü çalışıldı. 8 hastanın 16 balgam ve 3 bronş lavajı örneğinde patojen bakteri üremesi saptandı. Tip1 atak grubunda yer alan bir hastanın 2 balgam örneğinde de *MRSA (Metisiline dirençli Staphylococcus aureus)*, yine Tip1 atak grubunda yer alan diğer bir hastanın 3 balgam örneğinde de *Enterobacter cloacae* üredi. Tip2 atak grubunda yer alan bir hastanın bir balgam örneğinde *Pseudomonas aeruginosa*, diğer bir hastanın bir balgam örneğinde *Acinetobacter baumani*, aynı hastanın 2 bronş lavaj örneğinden 1’inde *A. calcetoicaus–baumani* kompleksi, diğer bronş lavaj örneğinde de *MRSA* üredi. Tip2 atak grubunda yer alan diğer bir hastanın balgam örneğinde ise *Pseudomonas aeruginosa*, bir diğerinin balgam

örneğinde *Enterobacter aeurogenes* üredi. Tip3 atak grubunda yer alan 2 hastadan birinin bronş lavajında *Haemophilus influenzae*, diğerinin balgam örneğinde *Stenotrophomonas maltophilia* üredi.

58 KOAH akut atak hastasının 55'inde serolojik olarak *Chlamydia* araştırıldı. 44 (%80) hastanın serum örneğinde *Chlamydia* IgA pozitifliği saptandı. Tip1 atak grubundaki hastaların 18'sinde (%90), Tip2 atak grubundakilerin 19'unda (%82.6) ve Tip3 atak hastalarının 7'sinde (%58.3) *Chlamydia* IgA antikoru pozitif bulundu ve gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlılık sınırına yakındı ($p=0.09$). Tüm hastaların 47'sinde (%85.5) *Chlamydia* IgG titrasyonu 1/16'nın üzerinde saptandı ve istatistiksel olarak gruplar arasında fark yoktu ($p=0.31$). *Chlamydia* IgM antikoru tüm hastaların 16'sında (%29.1) pozitif ve gruplar arasında anlamlı fark gösterilemedi ($p=0.40$). 58 KOAH akut atak hastasının 56'sında ELISA yöntemi ile serum *Mycoplasma* antikoru çalışıldı. Hastaların 30'inde (%54) *Mycoplasma* IgG, 8'inde (%14) mikoplazma M antikoru pozitif saptandı ve her ikisi için de gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ancak IgM pozitifliği anlamlılık sınırına yakındı (p değerleri sırası ile 0.7, 0.064) (Tablo 4.6). Solunum virüsleri antijenleri ve idrarda Legionella antijeni, bakılan tüm hastalarda negatif saptandı.

Çalışmaya alınan KOAH akut atak hastalarının 27'sinde (%47) ilk yatış sırasında veya takibi sırasında gelişen yoğun bakım tedavi endikasyonu vardı. Yoğun bakım takip oranı şiddetli atak grubunda daha yüksek olmakla birlikte gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.9$)

Tablo 4.6 KOAH akut atak hastalarında atak şiddetine göre serum *Chlamydia* ve *Mycoplasma* antikoru

	Tüm hastalar	Tip1	Tip2	Tip3	p
<i>Chlamydia</i> Ab (n)	55	20	23	12	
IgA (+) (n, %)	44 (80.0)	18 (90)	19 (83)	7 (%58)	0.09
IgG (+) (n, %)	47 (86)	17 (85)	17 (74)	9 (%75)	0.40
IgM (+) (n, %)	16 (29)	8 (40)	5 (22)	3 (%25)	0.31
<i>Mycoplasma</i> Ab (n)	56	20	23	13	
IgG(+) (n,%)	30(54)	12 (60)	12 (52)	6(46)	0.70
IgM(+) (n, %)	8 (14)	6 (30)	1 (4)	1 (8)	0.06

Ab: Antikor

Hastaların 22'sinde (%34.5) NIV (Noninvaziv mekanik ventilasyon) gereksinimi mevcuttu ve her üç grupta NIV uygulama oranları istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.9$). Hastaların 6'sında (%10.3) İMV (invaziv mekanik ventilasyon) endikasyonu vardı ve İMV uygulanma oranı gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0.3$). Tüm KOAH akut atak hastalarının 28'ine (%48.0) sistemik steroid tedavisi uygulandı ve steroid tedavi uygulanma oranı istatistiksel olarak üç grupta da benzerdi ($p=0.3$). KOAH akut atak hastalarının takip ve tedavileri Tablo 4.7'de özetlenmiştir.

Tablo 4.7. KOAH akut atak hastalarının atak şiddetine göre yoğun bakım takibi, İMV, Noninvaziv Mekanik Ventilasyon uygulamaları ve steroid tedavisi

	Tüm hastalar	Tip1	Tip2	Tip3	<i>p</i>
Hasta sayısı	58	20	23	15	
YB takibi (n, %)	27 (47.0)	10 (50.0)	10(44.0)	7(47.0)	0.9
Mekanik ventilasyon (n, %)					
NIV	20 (35)	7 (35.0)	9 (39.0)	6(40.0)	0.90
İMV	6 (10.1)	2 (10.0)	1 (4.0)	3(20.0)	0.54
Steroid tedavisi (n, %)	28 (48.3)	7 (35.0)	12(52.2)	9(60.0)	0.30

NIV: Non-invaziv mekanik ventilasyon, İMV: İnvaziv mekanik ventilasyon

Tüm KOAH akut atak hastalarında en sık görülen akciğer grafi bulgusu hastaların 40'ında (%68.9) saptanan havalanma artışı, diyaframlarda düzleşme, retiküler görünümelerde artış şeklinde karakterize KOAH ile uyumlu bulgulardı. 18 hastada havalanma artışı ve diyafram düzleşmesi (%31), 18 hastada (%24) retiküler değişiklikler ve 8 hastada (%14) bronşektazik değişiklikler görüldü. İkinci sıklıkta saptanan radyolojik bulgu sekel değişikliklerdi ve 26 hastada (%44.8) mevcuttu. 7 (%12) hastanın akciğer radyografisinde belirgin patolojik bulgu saptanmadı. 6 hastada (%10.3) kardiyomegali, 1 hastada (%1.7) kardiyomegaliyle birlikte alveoler konjesyon alanları ile uyumlu bulgular, 2 hastada da(%8.6) pnömonik infiltrasyon ile uyumlu radyolojik bulgular mevcuttu.

Çalışmaya alınan KOAH akut atak hastalarının tamamına ilk 4 saatte antibiyotik tedavisi başlandı. Hafif atak grubunda yer alan 1 hastaya oral makrolid grubu antibiyotik verildi. 18 (%31) hastaya 2. kuşak sefalosporin, 5 hastaya (%8.6) 3. kuşak parenteral sefalosporin başlandı. 38 (%65.5) hastaya florokinolon grubu

antibiyotiklerden biri (moksifloksasin, levofloksasin) verildi. Yatışı sırasında 2. kuşak sefalosporin başlanan ancak takibinde hastane kökenli pnömoni gelişen 1 hastaya 3. kuşak sefalosporinle birlikte kinolon grubu antibiyotik başlandı. Adrenal yetmezlik nedeniyle yüksek doz steroid kullanan ve takibi sırasında pnömoni gelişen 1 hastaya da kinolon grubu antibiyotikle birlikte antipsödomonal penisilin (piperaziin/tazobaktam) verildi.

Altta yatan KOAH'ın şiddetine göre Tip1 atak grubundaki hastaların 13'ü (65,0%), Tip2'lerin 10'u (43,5%), Tip3'lerin 10'unda (66,7%) ağır ve çok ağır KOAH bulunuyordu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P=0.246$).

Çalışmaya alınan 58 KOAH akut atak hastasının tümünde ilk 24 saat içinde serum prokalsitonini çalışıldı. Prokalsitoninin atak tanısı ve tedavisindeki rolünü belirlemek için hastalar prokalsitonin seviyesi 0.20 ng/mL'nin altında (Grup1) ve 0.20 ng/mL ve üzerinde (Grup2) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Ancak 3 hastada serum prokalsitonin sonucu elde edilemedi. 55 hastanın 40 tanesinde (%72.7) prokalsitonin değeri 0.20 ng/mL'nin altında (Grup1), 15 tanesinde (%27.3) 0.20 ng/mL ve üzerindediydi (Grup2). Çalışmaya alınan tüm KOAH akut atak hastalarının serum prokalsitonin değerine göre ayrılan iki grubundaki hastaların genel özellikleri, ek hastalıkları ve tıbbi özgeçmişleri Tablo 4.8'da özetlenmiştir. Her iki grubun da demografik özellikler ve KAH dışında tıbbi özgeçmişleri istatistiksel olarak farklı bulunmadı. KAH sıklığı Grup2'deki hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.03$).

KOAH akut atak hastalarının atak şiddetinin dağılımı Grup1 ve Grup2'de istatistiksel olarak benzerdi ($p=0.38$). Grup1'deki hastaların 15'i (%37.5) Tip1 atak grubunda, 14'ü Tip2'de (%35) ve 11'i Tip3 atak grubunda (%27.5) yer alıyordu. Prokalsitonin seviyesi yüksek olan Grup2'deki 15 hastanın 3'ü (%20) Tip1 atak grubunda, 8'i (%53.3) Tip2 atak grubunda, 4'ü (%26.7) Tip3 atak grubunda yer alıyordu. İki grup arasında vital bulgulardan vücut sıcaklığı ve solunum sayısı Grup2'de anlamlı derecede yüksek bulundu. Tüm hastalarda ortalama vücut sıcaklığı $36.6\pm 0.6^{\circ}\text{C}$, Grup1'de $36.5\pm 0.5^{\circ}\text{C}$, Grup2'de $36.8\pm 0.7^{\circ}\text{C}$ ($p=0.03$) saptandı. Solunum sayısı tüm hastalarda ortalama $28.0\pm 5.0/\text{dk}$, Grup1'de $27.0\pm 5.0/\text{dk}$, Grup2'de $31.0\pm 5.0/\text{dk}$ bulundu ($p=0.027$). Nabız, sistolik ve diyastolik kan basıncı her iki grupta da benzer değerlere sahipti (sırası ile p değerleri 0.18, 0.78, 0.67).

Tablo 4.8 KOAH akut atak hastalarının prokalsitonin değerlerine göre ayrılan 2 grubunun demografik özellikleri ve tıbbi özgeçmişleri

	Tüm Hastalar	Grup1	Grup2	p
		PCT<0.2	PCT>0.2	
Sayı (n, %)	55	40 (%72.7)	15 (%27.3)	
Yaş (Ort.±SD)	68.4±10.3	68.3±11.1	68.6±8.1	0.9
<i>Cinsiyet (n, %)</i>				
Erkek	51 (%92.7)	36 (%90.0)	15(%100)	0.2
Kadın	4 (%7.3)	4 (%10.0)	-	
Sigara (Ort.±SD)	43.13±26.0	40.9±23.1	49.10±32.7	0.3
<i>Ek hastalıklar (n, %)</i>				
HT	24 (%43,6)	18 (%45,0)	6 (%40,0)	0.7
KKY	7 (%12.7)	4 (%10,0)	3 (%20.0)	0.3
DM	6 (%10.9)	5 (%12,5)	1 (%6.7)	0.5
KAH	4 (%7.30)	1 (%2,5)	3 (%20.0)	0.03
Diğer	3 (%5,5)	2 (%5,0)	1 (%6,7)	0.8
<i>Geçirilmiş akciğer hastalığı (n, %)</i>				
Tüberküloz	3 (%5,5)	2 (%5,0)	1 (%6,7)	0.8
Pnömoni	7 (%12,7)	7 (%17,5)	-	0.8
<i>Aşı (n, %)</i>				
İnfluenza (son1 yıl)	19 (%34,5)	14 (%35,0)	5 (%33,3)	0.90
Pnömonokok (son 5 yıl)	3 (%5.5)	2 (%5,0)	1 (%6,7)	0.81
<i>Son 1 aydaki tıbbi öykü (n, %)</i>				
Hastanede yatış	18 (%32.7)	13 (%32.7)	5 (%33.3)	0.95
İmmünespresif tdv	22 (%40.0)	15 (%37.5)	7 (%46.7)	0.54
Antibiyotik tdv	40 (%72)	19 (%70)	21(%75)	0.47

HT: Hipertansiyon, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, DM: Diabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, tdv.: Tedavi

APACHE II skoru hastaların tümünde ortalama 19.8±6.2 saptandı. Prokalsitonin seviyesinin yüksek olduğu Grup2’de (25.0±7.0), Grup1’e (18.0±5.0) göre yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0.01$).

Hastanede yatış süresi; yüksek prokalsitonin seviyesine sahip Grup2’de (10.70±9.30 gün), Grup1’e (7.50±3.70 gün) göre daha uzundu ve bu fark istatistiksel anlamlılığa çok yakındı ($p=0.07$). KOAH akut atak hastalarının 3’ü takip sırasında öldü. Bu hastalardan bir tanesi Grup1’de ve ikisi de Grup 2’de yer alıyordu. Sonuçlar Tablo 4.9’da özetlenmiştir.

Tablo 4. 9 KOAH akut atak hastalarının serum prokalsitonin seviyesine göre bazı klinik özellikleri ve tedavileri

		Tüm hastalar	Grup 1	Grup 2	P
			PCT1<0.2 ng/L	PCT1≥0.2 ng/L	
Sayı		55	40	15	0.38
Atak şiddeti	Tip1	18 (%32.7)	15 (%37.5)	3 (%20.0)	
	Tip2	22 (%40)	14 (%5.0)	8 (%53.3)	
	Tip3	15 (%27.3)	11 (%27.5)	4 (%26.7)	
Vital bulgular					
Vücut sıcaklığı (°C)		36.6±0.6	36.5±0.5	36.8±0.7	0.03
Nabız(/dk)		96.0±17.0	94.0±18.0	101.0±12	0.18
STA (mmHg)		128.0±19.0	129.0±18.0	127.0±24.0	0.78
DTA (mmHg)		76.0±13.0	76.0±11.0	78.0±17.0	0.67
SS (/dk)		28.0±5.0	27.0±5.0	31.0±5.0	0.03
APACHE II Skoru		19.8±6.20	18.0±5.0	25±7.0	0.01
Hastanede yatış günü		8.30±5.90	7.50±3.70	10.7±9.30	0.07
Mortalite		3 (%5.45)	1 (%2.5)	2 (%13.33)	0.12

APACHE II Skoru: Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru II, STA: Arteriyel sistolik tansiyon, DTA: Arteriyel diyastolik tansiyon

KOAH akut atak hastalarının AKG ve SFT parametrelerinin prokalsitonin seviyesine göre ayrılan 2 grubundaki ortalama değerleri Tablo 4.10'de gösterilmiştir. FVC, %FVC, FEV₁, %FEV₁, FEV₁/FVC değerleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (*p* değerleri sırası ile 0.28, 0.23, 0.44, 0.87, 0.84).

Tablo 4.10. KOAH akut atak hastalarında AKG ve SFT değerlerinin, prokalsitonin seviyesine göre ortalama değerleri

	Tüm hastalar	Grup 1	Grup 2	P
		PCT<0.2 ng/L	PCT≥0.2 ng/L	
Sayı (n)	55	40	15	
AKG (Ort±SD)				
pH	7.42±0.90	7.43±0.75	7.40±0.1	0.32
PaO ₂ (mmHg)	67.0±31.0	65.0±25	73.0±44.0	0.38
PaCO ₂ mmHg)	49.0±16.4	46.0±13.0	57±22.0	0.36
HCO ₃	28.3±7.50	28.0±6.7	28.6±7.0	0.85
BE (mmol/L)	4.70±6.5	5.0±5.6	4.2±8.5	0.71
SO ₂ (%)	89.0±9.60	89.0±10.0	88.0±10.0	0.84
SFT (Ort.±SD)				
FVC (%)	1.45 (44.2)	1.40(%42.8)	1.60(%48.30)	0.2
FEV ₁ (%)	0.95(%38.2)	0.94 (%37.8)	1(%38)	0.44
FEV ₁ /FVC	54.20±10.70	54.0±11.0	54.7±10.0	0.84

FVC: Zorlu vital kapasite, %FVC: Zorlu vital kapasitenin prediktif değerinin yüzdesi, FEV₁:1.sn'deki ekspiratuvar hacim, %FEV₁ 1.sn'deki ekspiratuvar hacmin prediktif değerinin yüzdesi ve FEV₁/FVC 1.sn'deki ekspiratuvar hacmin zorlu vital kapasiteye oranı

KOAH akut atak hastalarının rutin laboratuvar tetkiklerinden tam kan sayımı, rutin biyokimya rutin koagülasyon parametreleri, sedimantasyon, tiroid fonksiyon testleri sonuçları ile kan kortizol ve magnezyum sonuçlarının prokalsitonin seviyesine göre Grup1 ve Grup2'deki ortalama değerleri Tablo 4.11'de gösterilmiştir. Beyaz küre Grup1'de $11.6 \pm 4.0 \times 10^3/\text{ul}$ saptanırken, Grup2'de $16.6 \pm 7.5 \times 10^3/\text{ul}$ bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.03$). Hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (sırası ile p değerleri; 0.29, 0.24, 0.29). Sedimantasyon Grup2'de daha yüksek (31.0 ± 33.0 'e karşı 26.3 ± 25.0) olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.60$). Koagülasyon faktörlerinden protrombin zamanı (PTZ), International normalized ratio (INR), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) sonuçları da 2 grup arasında istatistiksel olarak benzer bulundu (p değerleri sırası ile 0.12, 0.87, 0.51). Biyokimya parametrelerinden kan üre azotu (BUN), kortizol, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat transaminaz (AST) seviyeleri Grup2'de daha yüksekti ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı. BUN tüm hastalarda 27.6 ± 15.0 mg/dL iken, Grup1'de 24.0 ± 11.0 mg/dL, Grup2'de 36.0 ± 20.0 mg/dL saptandı ve farklılık istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0.04$). Kan kortizol seviyesi ortalaması

tüm hastalarda ortalama 19.5 ± 0.2 $\mu\text{g/dL}$ saptanırken Grup1’de 14 ± 10.4 $\mu\text{g/dL}$, Grup2’de 33.6 ± 29 $\mu\text{g/dL}$ saptandı ($p=0.03$). Na (sodyum), K (potasyum), Cl (klor), glukoz, Ca (kalsiyum), Mg (magnezyum) ve tiroid fonksiyon testi parametreleri sonuçları her 2 grupta da istatistiksel olarak benzer bulundu. Sonuçlar Tablo 4.11’de özetlendi.

Tablo 4.11. KOAH akut atak hastalarının serum prokalsitonin seviyesine göre ayrılan 2 grubundaki bazı hematolojik ve biyokimyasal test sonuçları

	Tüm hastalar	Grup 1 PCT<0.2 ng/L	Grup 2 PCT≥0.2 ng/L	<i>p</i>
Sayı (n)	58	40	15	
Hematoloji (Ort.±SD)				
BK ($10^3/\text{IU}$)	13.0±5.6	11.6±4.0	16.6±7.5	0.03
Hgb (g/dL)	14.5±2.2	14.3±2.2	15.0±2.2	0.29
Htc (%)	43.60±6.4	43.0±6.3	45.0±6.5	0.24
PLT ($10^3/\text{IU}$)	236.6±79.4	243.0±74.0	218.0±92.0	0.29
Sedim (mm/hr)	27.5.0±27.3	26.3±25.0	31.0±33.0	0.60
PTZ (sn)	13.30±1.2	13.0± 2.0	14.2±3.7	0.12
INR	1.15±0.2	1.15±0.3	1.16±0.1	0.87
aPTT (sn)	28.5±5.0	28.7±4.7	27.7±6.0	0.51
Biokimya (Ort.±SD)				
Na (meq/L)	138.6±3.9	140.0±4.0	138.0±4.0	0.18
K (meq/L)	4.9±0.7	4.8±0.7	5.0±0.7	0.17
Cl(meq/L)	101.0±6.0	102.0±6.0	99.0±5.0	0.11
Glukoz (mg/dL)	123.0±51.0	121.0±42.0	129.0±71.0	0.66
BUN (mg/dL)	27.6±15.0	24.0±11.0	36.0±20.0	0.04
Cr (mg/dL)	1.0±0.4	1.0±0.3	1.25±0.5	0.07
Ca (mg/dL)	9.0±2.0	8.90±0.6	9.50±3.8	0.53
AST (IU/L)	71,9±236,2	39,7±53,4	157,7±443,2	0.03
ALT (IU/L)	51,80± 125,0	41.5±104.9	79.3±168.9	0.05
Mg (mmol/L)	1.1±1.2	0.9±0.1	1.50±2.3	0.38
Kortizol (uq/dL)	19.5±0.2	14±10.4	33.6±29.0	0.03
TFT (Ort.±SD)				
TSH (IU/mL)	1.1±1.4	1.23±1.6	0.99±7.4	0.59
T4 (ng/dL)	1.1±0.4	1.25±0.3	1.2±0.2	0.38
T3 (pg/mL)	1.10±0.9	1.76±0.5	1.62±0.7	0.62

BK: Beyaz küre; Hgb: Hemoglobin; Htc: Hematokrit; PLT: Platelet; Sedim: Sedimentasyon; BUN: Kan üre azotu; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat transaminaz.

KOAH akut atak hastalarında enfeksiyon etkenlerini araştırdığımız çalışmamızda serolojik olarak serum *Chlamydia* IgA, IgG, IgM ve *Mycoplasma* IgG ve IgM antikoru çalışıldı, sonuçlar Tablo 4. 12’te özetlenmiştir. Hem *Chlamydia* hem de *Mycoplasma* antikor pozitifliği prokalsitonin seviyesi yüksek olan Grup2’de daha yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel olarak farklılık anlamlı değildi. *Chlamydia* IgA, Grup1’deki 37 hastanın 28’inde (%75.6), Grup2’deki 15 hastanın 14’ünde (%93.3) pozitif saptandı ($p=0.14$). *Chlamydia* IgG antikorunu Grup1’de 31 (%83,8) hastada, prokalsitonin seviyesi yüksek olan Grup2’de ise 14 (%93.3) hastada pozitif saptandı ($p=0.36$). *Chlamydia* IgM antikorunu Grup1’de 8 (%21.6), Grup2’de 6 (%40) hastada pozitif saptandı ($p=0.18$). *Mycoplasma* IgG antikoru Grup1’de 20 (%54), Grup2’de 9 (%60) hastada pozitif saptandı ($p=0.63$). *Mycoplasma* IgM antikorunu ise Grup1’deki hastaların 2’sinde (%57.9), Grup2’deki hastaların 10’unda (%66.7) pozitif saptandı ($p=0.56$). İdrarda *Legionella pneumophila* antijeni araştırdığımız tüm KOAH akut atak hastalarında idrarda legionella antijeni negatif saptandı.

Tablo 4.12. KOAH akut atak'da serum prokalsitonin seviyesine göre serum *Chlamydia* ve *Mycoplasma* antikoru

	Tüm hastalar	Grup 1	Grup 2	<i>p</i>
Sayı (n)	55	40	15	
<i>Chlamydia</i> Ab (+)	52	37	15	
IgA n (%)	42 (%79.2)	28 (%75.6)	14 (%93.3)	0.14
IgG n (%)	45 (%85)	31 (%83.8)	14 (%93.3)	0.36
IgM n (%)	14 (%26.4)	8 (%21.6)	6 (%40)	0.17
<i>Mycoplasma</i> Ab (+)	53	38	15	
IgG n (%)	28 (%53)	20 (%52)	8 (%53)	0.77
IgM n (%)	8 (%15)	5 (%13)	3(%20)	0.21

Ab: Antikor

Çalışmaya alınan KOAH akut atak hastalarından nazofarengeal sürüntüde solunum virüsleri (*Adenovirüsler*, *Rhinovirüsler*, *Coronavirüsler*, *Influenzae A ve B*, *Parainfluenza A ve B*) araştırılan hastaların hiçbirinde solunum virüsleri antijeni pozitif saptanmadı.

KOAH akut atak hastalarından prokalsitonin seviyesi düşük bulunan Grup1’in 6’sında (%15), Grup2’nin 2’sinde (%13.3) balgam ve/veya bronş lavajı

örneklerinde patogen bakteri üredi. Prokalsitonin seviyesine göre oluşturulan gruplar arasında balgam veya bronş lavajındaki bakteri kültürü pozitifliği açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p=0.88$).

Tablo 4. 13. KOAH akut atak hastalarında atak şiddetine göre ve prokalsitonin seviyesine göre ayrılan 2 gruptaki balgam ve bronş lavajı kültürlerinde saptanan bakteriyolojik etkenler

Atak şiddeti	Grup 1 (PCT1<0.20)	Grup 2 (PCT2≥0.20)
Tip 1 (Ağır)	1 hasta: 2 balgam.örn.: MRSA 1 hasta: 2 balgam. örn.: <i>E. Cloacae</i> 1 balgam. örn.: <i>E. Cloacae</i> ve <i>Sterphonamonas maltophilia</i>	
Tip 2 (Orta)	1 hasta: 1 balgam. örn.: <i>P. aeruginosa</i> 1 hasta: 2 balgam. Örn.: <i>P. aeruginosa</i>	1 hasta: 1 balgam.ör.: <i>A.Baumani</i> 1 BL örn.: <i>A.calcetoicaus-baumani complex</i> 1BL.: <i>MRSA</i> 1 hasta: 1 balgam örn.: <i>Enterobacter aerogenes</i>
Tip 3 (Hafif)	1 hasta: 1 BL örn.: <i>H.influenze</i> 1 hasta: 3 balgam. örn.: <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 hasta: 2 balgam. örn.: <i>MRSA</i> 1 hasta: 1 balgam. örn.: <i>Enterobacter aurogenes</i>

BL: Bronş lavajı, MRSA: Metisilin dirençli *S.aureus*

Mevcut KOAH'ın ağırlığı açısından GOLD evrelemesine göre çok ağır KOAH'lı (evre IV) ve diğer KOAH'lılar olarak 2 gruba ayrıldığında hastaların 30 (%52)'unda çok ağır KOAH (GrupA), 28 (%48)'inde hafif, orta ve ağır KOAH (GrupB) mevcuttu.

KOAH'ın ağırlığına göre ayrılan 2 gruptaki (GrupA ve GrupB) AKG, hematoloji ve biyokimya parametrelerinin ortalama değerleri Tablo 4.14'te gösterilmektedir. KOAH akut atak hastalarının atak döneminde çalışılan AKG parametrelerinden pH, PaO₂, SO₂ ve HCO₃ ile KOAH'ın ağırlığı arasında negatif korelasyon mevcuttu. pH GrupA'da 7.40±0.95, GrupB'de 7.45±0.70 saptandı ve fark

istatistiksel anlamlılığa çok yakındı ($p=0.07$). PO_2 GrupA'da 65.0 ± 34.0 mmHg, GrupB'de 69.0 ± 25.0 mmHg saptandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.58$). SaO_2 GrupA'da 86.0 ± 11.0 , GrupB'de 92.0 ± 2.0 saptandı, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.015$). GrupA KOAH'lılardaki $PaCO_2$ düzeyi GrupB KOAH'lı hastalara göre daha yüksekti ve istatistiksel açıdan anlamlıydı (56.0 ± 20.0 'mmHg'ya karşılık 43.0 ± 11.0 , mmHg $p=0.01$).

Tablo 4.14. KOAH akut atak hastalarının KOAH'ın ağırlığına göre AKG, tam kan sayımı, Mg, TFT, kortizol ve rutin biyokimya tetkikleri

KOAH'ın ağırlığı (%FEV ₁ 'e göre)	GrupA	GrupB	<i>p</i>
	Evre 4	Evre 1-2-3	
pH	7.40±0.95	7.45±0.70	0.07
PaO ₂ (mmHg)	65.0±33.0	69.0±25.0	0.58
PaCO ₂ (mmHg)	56.0±18.0	42.0±9.0	0.01
SaO ₂ (%)	86.0±11.0	92.0±2.0	0.015
HCO ₃ (mEq/L)	27.0±5.0	29.0±9.0	0.50
Hematoloji (Ort.±SD)			
BK (10 ³ /IU)	14.0±4.0	11.4±4.0	0.07
Hgb(mg/dL)	14.5.0±2.0	14.6.0±2.0	0.70
Sedim (mm/hr)	26.0 ±30.0	30.0±25.0	0.30
BUN (mg/dL)	29.0±16	25±12	0.35
Cr (mg/dL)	1.06±0.4	1.0±0.4	0.48
Mg (mmol/L)	0.90±0.90	1.10±0.0.90	0.42
Kortizol (uq/dL)	24.10±25.0	15,40±11.20	0.15
TFT			
TSH (IU/mL)	0.95±0.70	1.40±1.85	0.21
T4 (ng/dL)	1.2±0.30	1.25±0.20	0.13
T3 (pg/mL)	1.92±0.80	2.1±0.80	0.6

Evre 4 KOAH: FEV₁<%30 veya FEV₁>%30 olup kronik solunum yetmezliği veya kor pulmonale olması

Hematolojik tetkiklerden beyaz küre sayısı GrupA'da daha yüksekti (14.0 ± 4.0 10³/IU'ye karşılık 11.4 ± 4 10³/IU, $p=0.07$). Biyokimya parametrelerinden BUN ve Cr değerleri ağır KOAH grubunda daha yüksek olmakla birlikte fark istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (sırası ile p değerleri 0.33 ve 0.22). Mg

seviyesi çok ağır KOAH grubunda daha düşük saptanmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.42$). Kortizol ve tiroid fonksiyon testleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Kortizol, TSH, T4 ve T3 için p değerleri sırası ile 0.15, 0.21, 0.13, 0.6).

Çok ağır KOAH grubundaki hastaların 9 (%30)'unda şiddetli atak, 10 (%33)'unda orta şiddette atak, 11 (%37)'inde hafif atak bulunuyordu. Çok ağır KOAH'ı olmayan hasta grubundaki hastaların 11 (%37)'inde şiddetli atak, 13 (%43)'ünde orta şiddette atak ve 6 (20)'sında hafif atak mevcuttu. 2 gruptaki atak şiddetinin dağılımı istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0.57$). Çok ağır KOAH'lı hastaların 12 (%43)'si prokalsitonin seviyesine göre Grup2 ($PCT \geq 0.20$)'de, 9 (%57)'u Grup1 ($PCT < 0.20$)'de yer alıyordu. Çok ağır KOAH'lı olmayan hastaların 3 (%9)'ü Grup2'de, 31 (%91)'i Grup1'de yer alıyordu. GrupA hastalarda Grup2 hastalar, GrupB'de Grup1 hasta oranı daha yüksekti ve farkın istatistiksel anlamı çok yüksekti ($p < 0.001$). Tablo 4.15'te KOAH'ın ağırlığına göre atak şiddeti gruplarının (Tip1, Tip2, Tip3) ve prokalsitonin seviyesine göre ayrılan 2 grubun (Grup1, Grup2) dağılımı gösterilmiştir.

Yoğun bakım takibi, NIV ve İMV uygulanma oranları, hastanede yatış süresi, steroid tedavisi, APACHE II skoru GrupA KOAH'lılarda daha yüksekti. Bunlardan yoğun bakım takip oranı, NIMV ve IMV uygulanma oranları, APACHE II skoru ve hastanede yatış süresinin istatistiksel anlamlılık düzeyi çok yüksekti. Evre 4 KOAH grubunun 21 (%70)'i, diğer grup hastalarının 6 (%21)'sı yoğun bakımda takip edildi ($p < 0.001$). Toplam 6 hastaya invaziv mekanik ventilasyon uygulandı ve bu hastaların tamamı çok ağır KOAH grubunda bulunuyordu ($p=0.015$). NIMV GrupA'daki hastaların 17 (%57)'sine, GrupB'deki hastaların 4 (%23)'üne uygulandı ($p=0.01$). Steroid tedavisi uygulanan 25 hastanın 19 (%63)'u GrupA'da, 9 (32)'u GrupB'de yer alıyordu ($p=0.015$). APACHE II skoru GrupA KOAH'lılarda 23.0 ± 7.0 , GrupB KOAH'lılarda 16.0 ± 3.0 saptandı ($p=0.00$). Hastanede yatış süresi GrupA'da $9.6 \pm 7.3.2$ gün, GrupB'de 6.7 ± 3.2 gündü ($p=0.05$). Bulgular Tablo 4. 15'te özetlenmiştir.

Tablo 4.15 KOAH akut atak hastalarının bazı klinik özellikleri ve tedavi uygulamalarının FEV₁ temelinde oluşturulan 2 grup arasındaki dağılımı

KOAH'ın Ağırlığı (%FEV ₁ 'e göre)		Grup A	Grup B	<i>p</i>
		Evre 4	Evre 1-2-3	
Atak Şiddeti (n, %)	Tip1	9 (30)	11 (37)	0.57
	Tip2	10 (33)	13 (43)	
	Tip3	11 (37)	4 (20)	
PCT1 (n, %)	Grup1	9 (57)	31 (91)	0.07
	Grup2	12 (43)	3 (9)	
<i>Tedavi</i>				
Yoğun bakım (n,%)		21.0 (70)	6.0 (21)	0.00
İMV(n,%)		6.0 (20)	0 0 (-)	0.015
NIMV (n,%)		17.0 (57)	4 (23)	0.01
Steroid (n,%)		19.0 (63)	9.0 (32)	0.015
APACHE II Skoru (Ort±SD)		23.0±7.0	16.0±3.0	0.00
Hastanede yatış süresi (Ort±SD)		9.60±7.30	6.70±3.20	0.04
Mortalite (n,%)		0 (-)	3 (10)	0.13

NIV: Noninvasiv mekanik ventilasyon, İMV:İnvaziv mekanik ventilasyon, APACHE II II Skoru: Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru II

KOAH akut atak hastalarının atak dönemi ve stabil dönemde çalışılan prokalsitonin (PCT1, PCT2) ve C-reaktif protein (CRP1, CRP2) sonuçlarının ortalama değerleri Tablo 4.16'da gösterilmiştir. Akut atak döneminden sonraki stabil dönemde çalışılan CRP (CRP2) ortalama değeri Evre 4 KOAH grubunda diğer KOAH grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (GrupA; 2.8±2.8 mg/L, GrupB'de; 0.92±0.70 mg/L, $p=0.05$). Atak döneminde çalışılan CRP değeri de Evre 4 KOAH grubunda daha yüksek saptandı ve ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (7.7±7.7 mg/L'ye karşılık 5.8±11.4 mg/L, $p=0.50$). Atak döneminde çalışılan prokalsitonin düzeyi GrupA hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (0.87±0.18 ng/L'ye karşı 0.1±0.12 ng/L, $p=0.05$). İki grup arasında stabil dönemde çalışılan prokalsitonin düzeyleri istatistiksel açıdan farklı olmamakla birlikte GrupA'da daha yüksekti (0.11±0.13 ng/L ve 0.080±0.11 ng/L, $p=0.50$).

Tablo 4.16. Çok ağır KOAH ve çok ağır KOAH olmayan hastalardaki akut ve stabil dönemde çalışılan C-reaktif proteini ve prokalsitonin değerleri

KOAH'ın Ağırlığı (%FEV ₁ 'e göre)	GrupA	GrupB	<i>p</i>
	Evre 4	Evre 1-2-3	
CRP (mg/L)			
CRP1 (n:52)	7.70±7.70	5,8±11,40	0.50
CRP2 (n:19)	3.0±2.80	0.92±0,60	0.05
PCT (ng/L) (Ort.±SD)			
PCT1 (n:55)	0.87±0.18	0.10±0.12	0.05
PCT2 (n:29)	0.11±0.13	0.08±0.11	0.5

CRP1: Akut atak dönemi serum C-reaktif proteini, CRP2: Stabil dönem serum C-reaktif proteini,
PCT1: Akut atak dönemi prokalsitonin değeri, PCT2: Stabil dönem prokalsitonin değeri

5. TARTIŞMA

KOAH alevlenmeleri, KOAH'ın normal seyrinde meydana gelen önemli olaylar olarak değerlendirilmekte ve temel uluslar arası kılavuzlarda bu şekilde kabul edilmektedir (84). KOAH tanılı olduğu bilinen hastalar; özellikle alevlenmelerin sık görüldüğü sonbahar-kış aylarında nefes darlığı nedeniyle başvurduklarında çoğu kez “KOAH alevlenmesi” olarak ele alınıp, 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 tedavisinin uygunsuz kullanımı vb. sorunlar) gözden kaçabilir (79). Bu nedenle KOAH alevlenmesi düşünülen bir hastada önce tanının doğruluğu, ardından bu alevlenmenin enfeksiyon ya da enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olup olmadığının belirlenmesi gerekir. Potansiyel olarak patojen bakteriler; hafif alevlenmelerde balgam kültürlerinde %30 oranında saptanırken, solunum desteği gereken alevlenmelerde %70 oranında saptanmaktadır (79).

Son yıllarda KOAH'ın, akciğerlerdeki lokal inflamasyonun yanısıra sistemik inflamasyonun da eşlik ettiği sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğu üzerinde durulmaktadır. Çok büyük bir meta-analizde arter kanında PaO₂ düzeyi ile balgam nötrofil ve IL-8 düzeyi, serumda ise CRP ve TNF- α düzeylerinin KOAH evreleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (85). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmeleri, hastada yarattığı hasar, hastalığın progresyonuna yol açması ve yüksek sağlık bakım maliyeti gibi nedenlerle önemini korumaya devam etmektedir. Alevlenmelerin nasıl tanımlanacağı ve derecelendirilmesi gerektiği hâlâ tartışılan bir konudur ve oluş mekanizmaları henüz açıklığa kavuşmamıştır. Alevlenmeler, havayolundaki inflamatuvar hücreler (özellikle nötrofiller), sitokinler, kemokinler ve proteazlar ile kandaki bazı sitokinler ve C-reaktif protein konsantrasyonu gibi stabil hastalıkta da var olan inflamasyon belirteçlerinin artmasıyla kendisini gösterir. KOAH alevlenmelerinde neden ister enfeksiyon, sigara, ister başka bir tetikleyici faktör olsun, akciğerde artan inflamasyona paralel olarak sistemik inflamasyonda da artış görülür. Bronş epitelinden IL-8, TNF- α , IL-1 β gibi mediatörlerin salınımı ile, bunu takip eden hava yollarına inflamatuvar hücre göçü, bu inflamatuvar hücrelerden salınan

diğer mediatörler ve epitel hücreleri, lenfositler, nötrofiller, glandüler hücreler ve diğer bağ dokusu hücrelerinin de katılımı ile oluşan karmaşık inflamasyon tablosu ile alevlenmelerde semptomlar ortaya çıkar. İnflamasyon genel olarak hava yollarında mukus sekresyonunda artışı, bronkospazm, mukozal ödem ve hipertrofiye neden olur. Akut atak; KOAH'lı olgularda morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli klinik durumdur (86).

Her KOAH akut atağı hava yolundaki inflamasyonu artırır, dolayısıyla akut ataklarda inflamatuvar mediatörlerin salınımı da artar (87). Akut alevlenme sırasında TNF- α ve IL-6 dahil olmak üzere inflamatuvar biyobelirteçlerin plazma konsantrasyonlarının artması akciğerden dağıldıkları anlamına gelebilir (88,89). IL-6, KOAH'ta C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz proteinlerinin dolaşımında artmasına neden olabilir (90). KOAH alevlenmesi sırasında hava yollarındaki lokal inflamasyonun yanında hipoksinin şiddetlenmesi gibi nedenlerle sistemik inflamasyonun da şiddetleneceği, inflamasyon belirteçlerinin daha da artacağı ve alevlenme kontrol altına alındığında tekrar alevlenme öncesi düzeyine ineceği, akla yatkın gözükmektedir. Gerçekten KOAH alevlenmelerinde CRP ve oksidatif stres belirteçlerinin arttığı gösterilmiştir (91). Stolz ve ark.nın (92) çalışmasında KOAH akut alevlenme tanısı ile hastaneye yatırılan 167 olguda serum kopeptin, CRP ve prokalsitonin düzeyleri incelenmiştir. KOAH alevlenmelerinde her üç belirteç de yüksek bulunmuş, ancak 14. gün ve 6. ayda değişiklik saptanmamıştır. Başlangıç yüksek kopeptin düzeyleri ile uzamış hastane yatışları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada ilginç olarak balgam pürülansı ve Anthonisen'in atak şiddeti ile prokalsitonin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Perera ve ark.nın (93) yaptığı çalışmada ise KOAH tanılı 73 hastanın serum CRP, IL-6 ve balgam IL-6, IL-8 düzeyleri stabil dönem ile alevlenmenin 7., 14. ve 35. günlerinde ölçülmüştür. KOAH semptomlarında düzelme olmayan hastalarda inflamasyon belirteçlerinin düzeylerinde de azalma olmadığı, ilk 50 gün içerisinde tekrar alevlenme geçiren olgularda 14. gün serum CRP düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Yakın zamanda Hurst JR ve ark.nın (94) yaptığı bir çalışmada, KOAH'lı 90 hastanın akut alevlenmesi sırasında 36 plazma biyobelirteci ölçülmüş ve konsantrasyonları başlangıç durumu ile karşılaştırılmıştır. En seçici biyobelirtecin, alevlenme için özgül olmasa da CRP olduğu belirlenmiştir.

KOAH akut alevlenmelerinin yaklaşık %50'sinde bakteriyel etkenlerin sorumlu tutulması nedeniyle tedavide antibiyotiklerin rolü tartışılmazdır. Taşçı C. ve ark. (95) prokalsitoninin KOAH akut ataklarında tedaviyi yönlendirmedeki rolünü araştıran bir çalışma yapmışlardır. 19 akut atak ve 16 stabil KOAH kontrol grubu üzerinde yapılan bu çalışmada, atak grubunda prokalsitonin değeri 1.8 ng/ml, stabil KOAH grubunda 0.2 ng/ml saptanmıştır. Yine bu çalışmada prokalsitonin değerleri ile hastanede kalış süresi, sedimentasyon ve balgam pürülansı parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanırken (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.001$, $p=0.007$), prokalsitonin değerleri ile beyaz küre düzeyleri ve klinik semptomlar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Stolz ve ark.nın (96) KOAH alevlenmelerinde standart antibiyotik tedavisi ile prokalsitonin rehberliğindeki tedaviyi karşılaştırdıkları bir çalışmada prokalsitoninin 6 aya kadar antibiyotik tedavisini azalttığı (%40'a karşılık %72) saptanmıştır. Rammaert ve ark.nın (97) şiddetli KOAH alevlenmelerinde yoğun bakım mortalitesinin klinik ve biyolojik belirteçlerini araştırdığı bir çalışmada prokalsitonin düzeyleri ile mortalitenin pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Göçmen H. ve ark.nın (98) KOAH akut alevlenme şiddeti ile CRP ve hematolojik parametrelerin ilişkisini araştıran 102 KOAH akut atak hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada serum lökosit ve nötrofil değerleri ile arteriyel PaCO₂ değeri arasında anlamlı pozitif korelasyon (sırasıyla $p<0.006$, $r= 0.276$ ve $p<0.003$, $r=0.316$) ve pH değeri ile anlamlı negatif korelasyon saptanmış (sırasıyla $p< 0.0001$, $r= -0.403$ ve $p< 0.0001$, $r=-0.379$). FEV₁/FVC değeri ile nötrofil ($p=0.036$, $r= -0.245$) ve nötrofil/lenfosit oranı ($p= 0.007$, $r=-0.314$) değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmış. Lökosit değeri, ateşi olan olgularda, olmayan olgulara göre anlamlı derecede yüksek ($p= 0.014$) saptanmıştır. Yine aynı çalışmada balgam pürülansı olan hastalarda balgam pürülansı olmayan hastalara göre CRP ($p= 0.031$) ve sedimentasyon değerleri ($p= 0.032$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ayrıca hastane kökenli mikroorganizmalar ile enfekte olup asidozu bulunan olgularda, asidozu olmayan olgulara oranla CRP ($p= 0.003$), lökosit ($p= 0.001$), nötrofil ($p< 0.001$) değerleri ve nötrofil/lenfosit oranları ($p= 0.006$) anlamlı derecede yüksek saptanmış.

Chang ve arkadaşları (99) KOAH akut alevlenmelerinde alt solunum yolları bakteriyel enfeksiyonu tanısında serum prokalsitoninin rolünü araştırmak için 45

akut atak ve 25 stabil dönem KOAH hastasını çalışmaya dahil etmiş ve serum prokalsitonin seviyeleri ve kantitatif balgam kültürlerini çalışmışlardır. Bu çalışmada akut atak grubunda, stabil dönem KOAH hastalarına göre prokalsitonin seviyesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada bakteri yükünün yüksek olduğu akut grubunda bakteri yükünün az olduğu atak grubuna göre prokalsitonin seviyeleri yüksek saptanmakla birlikte belirgin farklılık saptanmamış (bakteri yükünün fazla olduğu akut atak grubunda 10.24 µg/L, bakteri yükünün düşük olduğu atak grubunda 0.125 µg/L ve stabil KOAH grubunda 0.12 µg/L). Aynı çalışmada prokalsitoninin 0.153 µg/L cut-off değerinin bakteriyel enfeksiyon için sensitivitesi %93.3, spesifitesi %60 saptanmış ve KOAH akut ataklarında prokalsitoninin bakteriyel enfeksiyon tanısında kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Kızıllarlanoğlu C. ve ark.nın (100) yoğun bakım takibi gerektiren 40 KOAH akut atak hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada ise hastalar prokalsitonin seviyesine göre 0.5 ng/ml'nin altında ve üstünde olmak üzere ikiye ayrılarak yoğun bakım takip süresi, hastanede yatış süresi, mekanik ventilasyon gereksinimi, entübasyon gereksinimi, yoğun bakım ve hastane mortalitesi, açısından karşılaştırılmışlardır. Bu çalışmada prokalsitonin seviyesinin yüksek olduğu grupta entübasyon gereksinimi ve hastanede yatış süresinin daha yüksek olduğu, yoğun bakım ve hastane mortalitesinin, mekanik ventilasyon ve yoğun bakım takip süresinin iki grup arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı saptanmıştır.

Bizim, Anthonisen kriterlerine göre akut atak tanısı koyduğumuz KOAH'lı hastalar üzerinde yaptığımız ve yine bu kriterlere dayanarak atak şiddetini belirlediğimiz çalışmada hafif, orta ve şiddetli atak grubundaki hastaların atak döneminde çalışılan serum CRP (CRP1) düzeyleri stabil dönem CRP (CRP2) düzeylerinden daha yüksekti (6.70±9.8 mg/L'ye karşılık 2.00±2.3 mg/L). Ayrıca Tip1 atak grubunda Tip2 atak grubuna göre; Tip2 atak grubunda, Tip3 atak grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla 9.61±13.7 mg/L, 6.63±8.1 mg/L, 3.1±3.5 mg/L). Ancak istatistiksel olarak 3 grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.176$). Yine hafif, orta ve ağır şiddetteki 3 grupta da alevlenme dönemindeki prokalsitonin düzeyleri stabil dönem prokalsitonin değerlerinden daha yüksekti (0.50±1.48 ng/L'ye karşı 0.092±0.12 ng/l). Ancak akut atak şiddetiyle prokalsitonin seviyeleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.312$). Atak şiddeti ile beyaz küre

yüksekliği arasında anlamlı ilişki olmasa da, atak dönemi prokalsitonin düzeyiyle beyaz küre seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. Beyaz küre değeri, prokalsitonin düzeyi 0.2 ng/L ve üzerinde olan hasta grubunda (Grup2), 0.2 ng/L'nin altında olan gruba (Grup1) göre daha yüksekti (16.6 ± 7.5 10^3 /ul'e karşılık 11.6 ± 4.0 10^3 /ul). Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.025$). Vücut sıcaklığı, solunum sayısı ve APACHE II skoru prokalsitonin düzeyi 0.2 ng/L ve üzerinde olan grupta, 0.2 ng/L'nin altında olan gruba göre daha yüksekti ve her üçü de istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırası ile 0.035, 0.027, 0.012). Balgam pürülansı olan hastalarda, olmayanlara göre ortalama CRP ve beyaz küre düzeyleri daha yüksekti. CRP; 5.2 ± 6.9 mg/L'e karşılık 9.0 ± 13.1 mg/L saptandı ve bu fark istatistiksel anlamlılığa çok yakındı ($p=0.052$). Ortalama beyaz küre değeri balgam pürülansı olanlarda 13.2 ± 3.7 olmayanlarda 12.9 ± 6.5 10^3 /ul saptandı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.019$). Enfeksiyonun tanı ve takibinde CRP kadar değerli olmasa da KOAH akut alevlenmelerinin tanı ve izleminde sedimantasyon düzeylerini araştıran çalışmalar mevcuttur. İşgüder H. ve arkadaşlarının (101) pnömonili ve bakteriyel enfeksiyona bağlı KOAH akut alevlenmesi olan hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada sedimantasyon seviyesinin hem pnömonili hastalarda hem de KOAH akut alevlenmesi olan hastaların tanısında ve takibinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak bizim çalışmamızda sedimantasyon değeri ile KOAH alevlenme şiddeti, prokalsitonin değerleri ve balgam pürülansı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

KOAH alevlenmesi düşünülen bir hastada önce tanının doğruluğu, ardından bu alevlenmenin enfeksiyon ya da enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olup olmadığının belirlenmesi gerekir. Alevlenme tedavisinin etkinliği açısından nedeni saptamak önemli olmakla birlikte, şiddetli alevlenmelerin yaklaşık %30'unda neden bulunamaz (102). KOAH'lı birçok hasta, bakteriyel patojenlerle kronik olarak kolonizedir. Alevlenmelerin %50-70'i enfeksiyon nedenlidir. KOAH'ta hava yolu mukozal bütünlüğü bozulmuş, mukosilier aktivite azalmış ve immün sistem hücre fonksiyonları bozulmuştur. Bunun sonucunda distal hava yollarında bakteriyel kolonizasyon gelişir. Kolonize olan bakteriler mukus üretimini stimüle eder, epitelyal hücreleri hasarlandırır, sillerin vuru sıklığını azaltır ve immün sistem hücre fonksiyonlarını bozar. Bakteriyel proteazlar lokal immunglobinleri hasarlandırır ve

aynı zamanda inflamatuvar hücreleri bu bölgeye toplar. Proteazlar ve toksik oksijen radikalleri epitelyal tabaka hasarını daha da artırır. Bakteriyel kolonizasyon da hava yolunu hasarlandırarak sonuçta inflamasyonun ve bakteriyel kolonizasyonun daha da yoğunlaşmasına neden olur ve böylece bir kısır döngü meydana gelir (103,104). Alevlenme dönemi ile stabil hastaların karşılaştırıldığı çalışmalarda, bakteri tespit edilen hasta sayısı 2 kat, kültürlerde bakteri yükü ise 5 kat daha fazla bulunmuştur (15,106). Stabil KOAH'lı hastalarda hava yollarının bakteriyel kolonizasyonu nedeniyle enfekte alevlenmeler, eksojen bulaşmadan çok savunma mekanizmalarındaki yetersizlik sonucu endojen mikroorganizma artışına bağlanır. Bundan dolayı balgamın bakteriyolojik kültürleri ile kolonizasyonu aktif enfeksiyondan ayırt etmek her zaman mümkün değildir; başka bir ifadeyle balgamın mikrobiyolojik incelemesi her zaman aktif enfektif durumu yansıtmayabilir. Ayrıca, balgamlarında belirgin bir patojen üretilmemesine rağmen hastalarda enfektif alevlenme kliniği olabilir. Bu, yetersiz materyal, balgam örneklerinin analizinde problemler vb. nedenlerden kaynaklanıyor olabilir. Balgamlarında bakteriyel patojen saptanamayan hastalarda, viral enfeksiyonlar patogenetik faktörler olabilir. Alevlenmelerin bakteriyel enfeksiyona bağlı olup olmadığını anlamada, en yararlı inceleme balgamın gram boyamasıdır. Pürülan balgamlı hastalarda gram boyamada bakteri sayısının belirgin şekilde artması, nötrofil sayısının stabil döneme göre en az iki kat artış göstermesi, bakteriyel enfeksiyonu destekler. KOAH alevlenmelerinde; %50-70 trakeobronşiyal enfeksiyonlar (bakteriyel etkenler %40-50, viral etkenler %30-40, atipik bakteriyel etkenler %5-10), %10 hava kirliliği sorumlu tutulmakla birlikte, %30'unda etyoloji belirlenmemektedir (79). Bakterilerden en sık saptanan ajanlar *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*'tir (107). *Rhinovirüsler* başta olmak üzere *influenzae*, *parainfluenzae* ve *coronavirüsler* genellikle alevlenmelerden sorumlu virüslerdir (108,109). Ağır alevlenmelerde *gram negatif enterik bakteriler* ve *psödomonalar* da enfeksiyon etkeni olabilirler (110). Çin'de Ko FW ve ark.nın (111) yaptığı bir çalışmada KOAH akut atak tanısı ile hospitalize edilen hastaların %32.3'ünde balgam kültürüne göre bakteriyolojik etken saptanmıştır. En sık etkenler *H. influenzae*, *P.aeruginosa* ve *S.pneumonia* olarak saptanmış. Bu çalışmada ayrıca ağır KOAH'lılarda patojen bakteri üreme oranının daha fazla olduğu, balgam IL-8 düzeyi ile bakteri yoğunluğunun doğru orantılı olduğu saptanmıştır. Yine aynı

çalışmada nazofarengeal aspirat örneklerinin %10'unda indüklenmiş balgam örneklerinin %30'unda virüs kültürü pozitif saptanmıştır. KOAH akut ataklarının %90'ı antibiyotiklerle tedavi edilmektedir ancak çoğunun etiyojisi bilinmemektedir. Ataklar KOAH hastalığının seyrinde progresyona yol açabilir, bu nedenle doğru tedavi ve atakların önlenmesi önemlidir. Hindistan'da Chawla K ve ark.nın (112) yaptığı bir çalışmada akut atak tanısı ile hospitalize edilen hastaların %51'inde, ayaktan takip edilenlerin %68'inde bakteri kültürü pozitif saptanmıştır. Bu çalışmada hastaların yaklaşık % 93'ünde tek organizma ürerken yaklaşık %7'sinde iki organizma ürediği bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada hospitalize hastalarda en sık izole edilen bakteriler sırası ile *P. aeruginosa* (%26.9), *S. Pneumonia* (%18.5), *Acinetobacter spp.*(%18.5), *Klebsiella spp* (%14.8), *Moraxella Catarrhalis* (%14.9) olarak saptanmıştır. Poliklinik hastalarında ise en sık etkenler *K. pneumonia* (%33.3), *P. aeruginosa* (%20), *M. Catarrhalis* (%13.3), *Acinetobacter spp* (%13.3), *S.Pyogenes* (%11.1) ve 1 vakada *E. Coli*, 1 vakada da *Enterobacter spp* saptanmıştır Bizim çalışmamızda ise 58 KOAH akut atak hastanın 8'inin balgam ve/veya bronş lavaj örneklerinin 15'inde bakteri kültürü pozitif saptandı. Bu 8 hastanın 1'ine invaziv mekanik ventilasyon uygulandı. Uzun bir süre yoğun bakımda takip edilen bu hastanın bronş lavaj örneklerinde *A. baumani*, *MRSA*, *A. calcetoicaus-baumani complex* üremesi saptandı. Diğer üreme saptanan bakteriler ise; 1 hastanın 2 balgam örneğinde *MRSA*, 1 hastanın bronş lavajında *H. influenza*, 1 hastanın 1 balgam örneğinde *Enterobacter cloacae*, 1'inde *Enterobacter cloacae* ile birlikte *Stenotrophomonas maltophilia*, 1 hastanın 1 balgam örneğinde, 1 hastanın 2 balgam örneğinde *P. aeruginosa*, 1 hastanın 1 balgam örneğinde *Enterobacter aurigenes*, 1 hastanın 3 balgam örneğinde de *Stenotrophomonas maltophilia* üredi. Bronş lavajı örneğinde *H. influenza* üreyen 1 hasta hariç diğer tüm hastalarda, son 4 hafta içinde antibiyotik kullanım ve/veya hastanede yatış öyküsü mevcuttu.

KOAH alevlenmelerinde atipik bakteriyel patojenlerin rolü konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda alevlenmelerin %5-10'undan atipik bakterilerin sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (113,114). Atipik mikroorganizmaların rutin kültürlerde üretilmesi zor olduğundan serolojinin kullanılması yaygın bir yöntemdir (115). Serolojik çalışmalarda, *Legionella*'nin bronşial enfeksiyon nedeni olmadığı (116), *M. pneumoniae*'nin oldukça nadiren

alevlenme yapabileceği (117), *C. pneumoniae*'nin alevlenmelerin %5-18'i ile ilişkili olduğu söylenmektedir (118). Diederer BM ve ark.nın (119) KOAH akut ataklarında PCR yöntemiyle atipik etkenleri araştırdığı çalışmada ise *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* ve *Legionella spp*'nin alevlenmelerde rolü olmadığı gösterilmiştir. Lieberman D ve ark.nın (118) 250 hasta üzerinde yaptığı serolojik temelli bir çalışmada kronik *C. pneumoniae* enfeksiyonunun KOAH'lı hastalarda %33.3 olduğu ve hastalığın ağırlığına göre oranının farklı olmadığı saptanmıştır. Aynı çalışmada alevlenmeler sırasında kronik enfeksiyonu olanların çoğunda *C.pneumoniae* serolojisinin pozitif olduğu saptanmıştır. Güldaval F. ve ark.nın (120) İzmir'de yaptığı bir çalışmada ise *Chlamydia* seropozitifliği %3, *Mycoplasma* %15, *Legionella* % 2.5 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda *Chlamydia* IgA pozitifliği %80 saptanırken IgM %29.1, IgG %85.5 olarak saptandı. *Mycoplasma* IgM pozitifliği %5.6, IgG pozitifliği % 55.4 saptandı. Mikrobiyoloji laboratuvarı tarafından idrarda *Legionella antijeninin* hiçbir hastada pozitif saptanmadığı rapor edildi.

Akut atakların ortalama 1/3'ünden virüslerin sorumlu olduğu ve viral etkenlerin atipik mikroorganizmalardan daha sıklıkla KOAH'ta akut atağa neden oldukları kabul edilmektedir (113,115). Son zamanlarda PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) tekniği kullanılarak yapılan çalışmalarda KOAH akut ataklı olguların %44'ünde solunum yolları virüsleri izole edilmiştir (121). Benzer bir çalışmada KOAH akut ataklarında %39.2 oranında virüsler saptanmıştır (119). *Coronavirüs* ve *rhinovirüslerin* serolojik olarak saptanmasındaki güçlük nedeni ile araştırılmadığı bu çalışmada KOAH akut atak olgularında *RSV* sıklığı %29, *adenovirüs* sıklığı %7 saptanmıştır. Rohde G. ve ark.nın (122) hastanede tedavi gerektiren KOAH akut atak hastaları üzerinde PCR yöntemiyle yaptığı bir çalışmada ise hastaların balgam ve nazofarengeal sürüntü örneklerinde virüs izole edilmiştir. Çalışmamızda mikrobiyoloji bölümünü tarafından yapılan solunum yolları virüsleri taramasında hiçbir hastada pozitiflik saptanmadı.

Enfeksiyon nedeni KOAH alevlenmelerinin %25-30'undan virüslerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (123). *Influenza virüsü* enfeksiyonları, bu grup hastalarda alevlenmelere yol açarak, pnömoni ve ikincil bakteri enfeksiyonu gelişimini kolaylaştırarak, morbiditeyi ve mortaliteyi artırmaktadır. Hastalığın akut alevlenmelerinin %8-10'unun *influenzae virüsüne* bağlı olduğu ve mevsimsel özellik

gösterdiği düşünülmektedir (124). Otuz dokuz KOAH alevlenmesi olgusu üzerinde yapılan bir çalışmada serolojik olarak yedi hastada (%17.8) *influenza A virüsü* saptanmıştır(139) (125). Özellikle 65 yaş üstü KOAH olgularında bu komplikasyonlar ciddi ve ölümcül seyretmektedir. Bu nedenle, KOAH olgularına ulusal ve uluslararası tanı ve tedavi kılavuzlarında influenza aşısı önerilmektedir (126,127,128). Çeşitli çalışmalarda *influenzae* aşısının, alt solunum yolu enfeksiyonlarına, hastaneye yatma ve mortaliteye karşı koruyuculuğunun fazla olduğu gösterilmiştir (129,130). Dünyada *influenzae* aşısının etkinliği ve aşılama oranlarıyla ilgili yayınlar incelendiğinde, özellikle gelişmiş ülkelerde yüksek aşılama oranları görülmektedir (131-134). Türkiye’de ise bu konuda yeterli veri bulunmamaktadır. Taşbakan ve ark.nın (135) 52 KOAH hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada olguların 34 (%34.7) tanesinin son bir yılda influenza aşısı olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer aşılama oranları mevcuttu (%34.4).

Hava yolu hiperreaktivitesi ve pulmoner fonksiyon bozukluğunda serum magnezyum seviyesi düşüktür. Aziz ve arkadaşları (136) düşük serum magnezyum seviyesi ile KOAH akut alevlenmelerinin ilişkisini araştırmak amacıyla retrospektif olarak, 50 akut atak ve 50 stabil KOAH hastasını değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada atak grubunda magnezyum düzeyi (0.77 ± 0.10 mmol/L), stabil dönem hasta grubuna (0.91 ± 0.10 mmol/L) göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada optimal magnezyum seviyesi 0.80-0.84 mmol/L olarak belirtilmiş ve bu aralığın altındaki değerlerde KOAH akut alevlenme riskinin arttığı sonucuna varılmıştır. KOAH akut alevlenmelerinde önlenebilir sık yatış prediktörlerini saptamak amacıyla Bhatt ve arkadaşları (137) 100 KOAH akut hastası üzerinde bir çalışma yapmışlardır. Bu 100 hastanın takibinde *influenzae* aşılama ve inhaler/sistemik steroid kullanımı ile sık hastane yatışları arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada tek önlenebilir prediktörün düşük serum magnezyum düzeyi olduğu (1.77 ± 0.19 mEq/L’ye karşı 1.86 ± 0.24 meq/L) saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ortalama Mg düzeyi 0.97 ± 1.13 mmol/L saptandı ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

KOAH’ta hastalığın doğası gereği pek çok komorbidite olabilir. Bu nedenle sistemik belirtiler ve komorbiditeleri arasındaki farkı tanımlamak zordur. En iyi tanımlanan sistemik belirtiler ve komorbiditeler; kardiyovasküler olaylar, malnütrisyon, iskelet kaslarının disfonksiyonu ve kaybı, kaşeksi, osteoporoz, anemi,

akciğer kanseri, gastroözefajial reflü, diyabet, metabolik sendrom, obstrüktif uyku apnesi, depresyon ve anksiyetedir (4). Geniş kapsamlı bir çalışmada şiddetli ve çok şiddetli KOAH hastalarında kardiyovasküler hastalık riskinin 2 kat, hipertansiyon prevalansının 1,6 kat daha yüksek ve hastaneye yatış riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (4). KOAH ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkta düşük dereceli sistemik inflamasyon mevcut olup, olasılıkla her iki patolojiyi de yürüten faktör bu olabilir. KOAH'taki sistemik inflamasyon, bu hastalardaki iskemik kalp hastalığının ve aterosklerozun patogenezinden sorumlu tutulmaktadır (4). Hava akımı kısıtlılığı olan hastalarda miyokart infarktüsü nedeniyle ölüm riskinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu ve bunun yaş, cinsiyet ve sigara içimi öyküsünden bağımsız olduğu görüşü gittikçe yaygınlaşmaktadır (4). Bu ilişkiler tam aydınlatılmamış olmasına rağmen, mevcut bulgular KOAH hastalarının ateroskleroz açısından taranması gerektiğini, aterosklerotik kalp hastalığı olanların da KOAH varlığı açısından araştırılması gerektiğini göstermektedir. Bizim çalışmamızdaki KOAH'lı hastalarda HT oranı %44, KAH oranı %6.5 olarak saptandı. Semptom ve belirtilerin çıkışması KOAH'ta kalp yetmezliği tanısını zorlaştırmaktadır. KOAH'ın tüm evrelerinde diyabet prevalansının arttığı (rölatif risk 1, 5-1,8) gösterilmiştir (4). Bu ilişkinin nedenleri henüz anlaşılmamıştır. Astımlı hastalarda diyabet riski yüksek değildir ve bu da KOAH'ta farklı bir inflamasyon paterni ile bağlantı olduğunu ve sistemik inflamasyon ile ilişkili olabileceğini gösteriyor olabilir. Plazmada yüksek CRP, TNF- α ve IL-6 konsantrasyonları ayrıca insülin direnci ve kardiyovasküler hastalığı içeren metabolik sendromda da görülmektedir ve KOAH'ta yaygındır (4).

Alevlenme şiddetine bakılmaksızın hastaneye yatan KOAH alevlenmesi olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada pulmoner emboli %8.9'unda tespit edilirken (138), şiddetli alevlenme geçiren hastalar üzerinde yapılan bir başka çalışmada %25 saptanmıştır (139). Bizim çalışmamızda 3 hastada (%5.2) PTE saptandı.

Sonuç olarak KOAH akut atağının değerlendirilmesinde Anthonisen kriterleri çok uygun değildir; prokalsitonin düzeyi veya GOLD evrelemesine göre değerlendirme daha uygundur. Prokalsitonin ve CRP'deki artış atak tanı kriteri olarak kullanılabilir. Prokalsitonin ve/veya CRP seviyesi yüksek olan Evre 4 KOAH hastalarında yoğun bakım takibi, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve APACHE II skorunun daha yüksek saptanması nedeni ile yakın gözlem altında bulundurulmaları

gerekir. Serum prokalsitonin ve CRP düzeyinin atak etiyolojisini, mikrobiyolojik etkenlerin tayinindeki rolünü ve tedaviyi yönlendirmedeki etkinliğinin belirlenmesi için daha geniş hasta gruplarında yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. KOAH tüm dünyada yaygın görülen, ataklarla seyreden mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olan hava yolu hastalığıdır. Çalışmamızda da hastaların hemen tamamı 40 yaş üstü hastalardan oluşuyordu ve yaş ortalaması 68.1 ± 10.1 idi. Ortalama sigara kullanım öyküsü 44.1 ± 28.6 paket/yıldı. Hastaların 4'ü kadın (%7), 54'ü (%93) erkekti.

2. Çalışmamızda hastaların 45'i (%77.5) ek hastalığa sahipti. En sık eden ilk 4 hastalık; 24 (%40) hastada hipertansiyon (HT), 7 (%12) hastada konjestif kalp yetmezliği (KKY), 6 (%10) hastada diabetes mellitus (DM) ve 4 (%7) hastada koroner arter hastalığı (KAH) idi.

3. CRP ve PCT'nin KOAH ataklarında etyolojiyi, prognozu ve tedaviyi yönlendirmedeki rolünü araştırdığımız çalışmamızda Anthonisen kriterlerine göre akut alevlenme tanısı koyduğumuz ve aynı kriterlere dayanarak atak şiddetini belirlediğimiz hastalarda atak ve stabil dönemde CRP ve PCT düzeyi çalıştık. Atak şiddeti ile atak dönemi CRP düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptanmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. PCT ile de atak şiddeti arasında anlamlı fark bulunamadı. Ancak hem prokalsitonin (8 kat) hem de CRP (3.5 kat) atak döneminde stabil dönem değerlerine göre daha yüksek saptandı. Bu bulgular CRP ve prokalsitoninin atak şiddetini belirlemede olmasa da atak tanısında kullanılabileceği anlamına gelebilir. Ayrıca balgam pürülansı olan hastalarda atak dönemi CRP düzeyi ve beyaz küre sayısı olamayanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Bu da bakteriyel enfeksiyonun göstergesi olan balgam pürülansının CRP düzeyi ile ilişkili olduğunu, bakteriyel enfeksiyonları saptamada ve antibiyotik tedavi endikasyonunu belirlemede yararlı olabileceği anlamına gelebilir.

4. Hospitalize KOAH akut atak hastaları üzerinde yapılan çalışmamızdaki hastalarının 30 (%52)'unda çok ağır KOAH mevcuttu. Hastaların 9 (%30)'unda şiddetli atak, 10 (%33)'unda orta şiddette atak, 11 (%37)'sinde hafif atak bulunuyordu. Atak şiddeti ile mevcut KOAH'ın ağırlığı arasında negatif bir korelasyon mevcuttu; hafif atak hastalarının 11 (%73)'ünde, orta şiddetli atak grubundaki hastaların 10 (%48)'ünde, şiddetli atak grubu hastalarının 9 (%45)'unda çok ağır KOAH bulunuyordu. Atak şiddeti ile istatistiksel açıdan anlamlı olmayan

FEV₁, FVC ve PO₂ ve pH değerleri arasında pozitif, SaO₂ ile negatif bir korelasyon vardı. Bu durum hafif atak grubundaki hastalardaki mevcut KOAH'ın daha ağır olmasına bağlı olabilir. Ayrıca hafif atak olarak değerlendirilen hastalarda son 1 ay içindeki hastane yatış oranı ve antibiyotik kullanım öyküsünün daha yüksek olması bu hastalardaki KOAH'ın daha ağır olması ile ilişkili olabilir. Hafif atak grubunda yoğun bakım takibi, mekanik ventilasyon uygulanma ve steroid tedavi uygulama oranları daha yüksekti ve yoğun bakım takip oranındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da APACHEII skoru da hafif atak grubunda daha düşük saptandı. Tüm bu bulgular hafif atak grubundaki KOAH hastalarında altta yatan KOAH'ın daha ağır olmasına bağlı olabilir. Sonuç olarak; hafif atak grubuna dahil edilen hastalarda son 1 ay içinde atak nedeniyle hospitalize edilerek veya antibiyotik tedavisi uygulanarak enfeksiyonu tedavi edilmesine rağmen mevcut KOAH'ın ağırlığı nedeni ile solunum yetmezliği giderilemeyen hastaların oranı daha yüksekti.

5. Ataklarda enfeksiyon etkenlerini araştırdığımız çalışmamızda tüm hastalarda 3 balgam veya entübe hastalardan bronş lavajı örneği alınarak gram boyama, ARB, bakteri ve tüberküloz kültürü çalışılması planlandı ancak hastaların 50 (%86)'sinden balgam örneği elde edilebildi ve bunlardan 28 (%48)'i balgam niteliğinde değildi. 8 hastanın (%39) toplam 16 balgam veya bronş lavajı örneğinde patojen bakteri üremesi saptandı. En sık saptanan 3 etken şunlardı; 3 (%19) örnekte *MRSA*, 3 (%19)'ünde *P.auroginosa*, 3 (%19)'ünde *Stenotrophomonas maltophilia*. Atak şiddeti ile patojen bakteri kültür pozitifliği arasında ilişki saptanmadı.

Atipik bakteriyel etkenlerden *M. pneumonia*, *C. pnömonia* ve *L pnömonia* araştırıldı. Hem *C.pneumonia* (IgA, IgG, IgM) hem de *M. pneumonia* (IgM, IgG) antikor pozitifliği ile atak şiddeti arasında istatistiksel anlamlılık olmasa da pozitif korelasyon saptandı.

6. Atak şiddeti ile beyaz küre ve diğer hematolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak balgam pürülansı olanlarda beyaz küre sayısı olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı. Rutin biyokimya ve TFT, kortizol, Mg değerleri ile de atak şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

7. Vücut sıcaklığı, solunum sayısı, hastanede yatış süresi, APACHE II skoru ve mortalite prokalsitonin seviyesi yüksek olan grupta yüksek saptandı. Ancak bu sonuçlardan vücut sıcaklığı, solunum sayısı ve APACHE II skoru istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu bulgular prokalsitoninin KOAH ataklarında mortalite ve prognozun bir göstergesi olabileceği anlamına gelebilir.

8. Mevcut KOAH'ın ağırlığı açısından GOLD evrelemesine göre çok ağır KOAH'lı (evre IV) ve çok ağır KOAH'lı olmayan hasta gruplarına ayrıldığında hastaların 30 (%52)'unda çok ağır KOAH (GrupA), 28 (%48)'inde hafif, orta ve ağır KOAH (GrupB) mevcuttu. KOAH akut atak hastalarının atak döneminde çalışılan AKG parametrelerinden pH, PaO₂, SaO₂ ve HCO₃ ile KOAH'ın ağırlığı arasında negatif korelasyon, PaCO₂ ile pozitif bir korelasyon mevcuttu. Bunlardan SaO₂ ve PCO₂ anlamlı, pH ile anlamlılık sınırına yakın olan istatistiksel farklılık mevcuttu. Mg seviyesi çok ağır KOAH grubunda daha düşük saptanmakla birlikte fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Kortizol seviyesi çok ağır KOAH grubunda daha yüksek saptandı ancak fark anlamlı değildi.

Yoğun bakım takibi, steroid tedavisi, NIV ve İMV uygulanma oranları, hastanede yatış süresi, APACHE II skoru GrupA KOAH'lılarda daha yüksekti. Bunlardan yoğun bakım takip oranı, NİMV ve İMV uygulanma oranları, APACHE II skoru ve hastanede yatış süresinin istatistiksel anlamlılık düzeyi çok yüksekti. Evre 4 KOAH grubunun 21 (%70)'i, diğer grup hastaların 6 (%21)'sı yoğun bakımda takip edildi. Toplam 6 hastaya invaziv mekanik ventilasyon uygulandı ve bu hastaların tamamı çok ağır KOAH grubunda bulunuyordu. NIV Evre 4 KOAH hastalarının 17 (57%)'sine, GrupB'deki hastaların 4 (23%)'üne uygulandı. Steroid tedavisi uygulanan 25 hastanın 19 (63%)'u GrupA'da, 9.0 (32)'u GrupB'de yer alıyordu. APACHE II skoru Evre 4 KOAH'lılarda 23.0±7.0, diğer grup KOAH'lılarda 16.0±3.0 saptandı. Hastanede yatış süresi Evre 4 KOAH grubunda 9.6±7.3.2 gün, diğer grup KOAH'lılarda 6.7±3.2 gündü. 3 hastada yatış sırasında mortalite gelişti ve tamamı çok ağır KOAH grubunda bulunuyordu ancak istatistiksel olarak 2 grup arasındaki fark anlamlı değildi. Mortalite oranının çok düşük olması nedeni ile 2 grubun mortalite oranlarını karşılaştırmak doğru sonuç vermeyebilir. Ancak mortalitenin indirek bir göstergesi olan APACHE II skoru kullanıldığında KOAH

atak hastalarında KOAH'ın ağırlığı ile mortalitenin doğru orantılı bir ilişki içinde olduğu düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2006. www.goldcopd.org.
2. Jeffrey PK. Remodelling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: S28-S38.
3. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. Torax Kitapları. Sayı:2 Ed;UmutS, Erdiñç E. Turgut Yayıncılık İstanbul 20;sayfa:11-18.
4. Barnes P.J, Celli B.R. KOAH'nın Sistemik Belirtileri ve Komorbiditeleri. *Eur Respir J* 2009;33.
5. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB et al. Epidemiology and cost of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 188-207.
6. Viegi G. Epidemiology of COPD:a European perspective. *Eur Respir J* 2003;22:43:S3-S7.
7. Roberts SD, Farber MO, Knox KS et al. FEV1/FVC ratio of 70% misclassified patients with obstruction at the extremes of age. *Chest* 2006;130:200-6.
8. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction. Use percentage of FEV1/FVC ratio below the fifth percentile, Not <70%. *Chest* 2007;131:349-55.
9. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav A, Buist AS, Manino DM. Global burden of COPD: systemic review and metaanalysis. *Eur Respir J* 2006; 28:52-32.
10. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (The PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366: 1875-8.
11. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): Rationale and Design. *COPD* 2005; 2:227-83.
12. Baykal Y. Kronik obstruktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. *Tüberküloz ve Toraks* 1976; 24:3-18.

13. Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, Unalan T, Umut S, Cakir B, Vollmer W, Buist S. Prevalence of COPD in Adana,Turkey (BOLD-Turkey Study). Proceedings of the American Thoracic Society 2006;3 (Abstract Issue): A543.
14. Buist AS, McBurnia MA, Vollmer WM et al. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): A population-based prevalence study. Lancet 2007; 370: 741-50.
15. Annesi-Maesano I. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Mon 2006, 38: 41-70.
16. Mannino DM, Holguin F. Epidemiology and global impact of chronic obstructive pulmonary disease. Respiratory Medicine: COPD Update 2006; 1: 114-20.
17. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple case coding analysis. Eur Respir J 2003; 22: 809-14.
18. World Health Organization. World Health Report 2004; Changing History. Geneva, World Health Organization, 2004.
19. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu 2010. Türk Toraks Toraks Derneği Dergisi 2010; Sayfa 7-11.
20. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu 2010; Sayfa:13-15.
21. Aynacı E .Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında İnflamatuar Belirteçler; C-Reaktif Protein, Lökosit, Fibrinojen ve Hastalığın Ağırlığı ile Karotis Arter İntima-Media Kalınlığının İlişkisi. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul,2008.
22. Sziası M, Dolinay T, Nemes Z, Strausz J. Pathology of chronic pulmonary disease. Pathol Oncol Res 2006; 12: 52-60.
23. Turato G, Zuin R, Saetta M. Pathogenesis and pathology of COPD. Respiration 2001; 68: 117-28.
24. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi.Toraks Dergisi 2000; 1-25.

25. Yıldırım N. KOAH patogenezi. In Umut S, Yıldırım N. ed. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH); 2005: 41-57.
26. Gulbay BE, Acıcan T. Patogenez ve inflamasyon. In Saryal S, Acıcan T. ed. Güncel bilgiler ışığında Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı; 2003: 21-33.
27. Hogg J, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-53.
28. Stockley RA. Neutrophils and Protease/Antiprotease Imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:49-52.
29. Bartu Saryal S, Acıcan T. (eds) Epidemiyoloji ve risk faktörleri. In: Güncel Bilgiler Işığında KOAH, Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara 2003; Sayfa:12-32.
30. Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am. J. Respir.Crit.Care Med.*1995;152:1666- 72.
31. O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. *Am. J. Crit. Care Med.*1997; 155: 852-7.
32. Saetta M, Di Stefano A, Turato G et al. CD8+ T lymphocytes in peripheral airways of smokers with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Crit. Care Med.*1998; 157: 822-66.
33. Saetta M, Baraldo S, Carfino L, et al. CD8+ cell in the Lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl j Med* 2004; 350: 2645-53.
34. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22:672-688.
35. Brithling CE, Monteiro W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1480-5.
36. Spurzem JR, Rennard SI. Pathogenesis of COPD. *Seminars in Respiratory and Crit Care Med* 2005; 26: 142-153.
37. Tudor RM, Voelkel NF. The pathobiology of chronic bronchitis and emphysema. In: Voelkel NF, MacNee W (eds), *Chronic Obstructive Lung Disease*, London, BC Decker Inc, 2002; 90-113.

38. Beeh KM, Beier J, Kormann O, Mander A, Buhl R. Long-term repeatability of induced sputum cells and inflammatory markers instable, moderately severe COPD. *Chest* 2003; 123: 778-83
39. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD NHLB/. WHO Workshop Report. Update 2003
40. Johnson JL, Moore EE, Tamura DY, Zallen G, Biffl WL, Silliman CC. Interleukin-6 augments neutrophil cytotoxic potential via selective enhancement of elastase release. *J Surg Res* 1998; 76: 91- 94.
41. Park CS, Chung SW, Ki SY, Lim GI, Uh ST, Kim YH, Choi DI, Pa JS, Lee DW, Kitaichi M. Increased levels of interleukin-6 are associated with lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluids of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1162-1168.
42. Vanden Berghe W, Vermeulen L, Wilde GD, Bossher KD, Bone E, Haegeman G. Signal transduction by tumor necrosis factor and gene regulation of the inflammatorycytokine interleukin-6. *Biochem pharmacol* 2000;60:1185-1195.
43. Takizawa H, Tanaka M, Takami K, et al. Increased expression of transforming growth factor-beta 1 in small airway epithelium from tobacco smokers patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:1476-83.
44. Rennard SI, Thompson A, Doughton D, et al. Theophylline reduced neutrophil recruitment in vitro and lowers airway neutrophils in chronic bronchitis in vivo. *Respir J* 1990; 3:116S.
45. Stocley RA. The role of proteinases in the pathogenesis of chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150: S109-S13.
46. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report; 2009
47. Rahman I, MacNee W. Oxidant/antioxidant imbalance in smokers and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 348-50.
48. Hogg JC. Bronchiolitis in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 489-93.

49. Husein AN, Kumar V. The Lung. In Kumar AV, Abbas AK, Fausto N ed. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th ed. Elsevier Saunders; 2005; 711-72.
50. Shapiro SD, Ingenito EP. The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: Advances in the past 100 years. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 32: 367-72.
51. Jeffery PK: Remodelling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 28-38.
52. Molet S, Hamid Q, Davoine H, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 430-8.
53. Yıldırım N. KOAH fizyopatolojisi. In Umut S, Yıldırım N. ed. *Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH)*; 2005: 58-70.
54. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentration in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-8
55. Muller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 396-404.
56. Wanner GA, Keel M, Strekholzer U, Beier W, Strocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 950-7.
57. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996; 1: 331-3.
58. Balog A, Ocsóvszki I, Madi Y. Flow cytometric analysis of procalcitonin expression in human monocytes and granulocytes. *Immunol Lett* 2002; 84: 199-203.
59. Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, et al. Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Crit Care Med* 2002; 30: 1111-7.
60. Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol* . 1998; 15: 202-9.

61. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrobial Agents* 2002; 20: 1-9.
62. Liu S, Zhou Y, Wang X, Wang D, Lu J, Zheng J, Zhong N, Ran P. Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in rural South China. *Thorax* 2007;62:889-897.
63. Andreoli Bennett. Akut faz reaktanları, *Cecil Essentials of Medicine*. 1995: 564.
64. Hutchinson WL, Koe GW, Frochlich M, et al. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: Age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46 :34-38.
65. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein, in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91: 1351-1357.
66. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Absence of diurnal variation of CRP concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47: 426-430.
67. Mac Gregor AJ, Galimore JR, et al. Genetic effect on baseline volues of Creaktive protein and serum amyloid-A protein: A comparison of monozygotic and dizygotic twins. *Clin Chem* 2004; 50: 130-134.
68. Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann NY Acad Sci*. 1982; 389: 406-418.
69. Nascetti S, Elosua R, Pena A, et al. Variables associated with fibrinojen in a population-based study: Interaction between smoking and age on fibrinojen concentration. *European Journal of Epidemiology* 2001; 17: 953-58.
70. Carabin PY, Bara L, Ricard S, et al. Genetic variation at the b-fibrinogen locus S in relation to plasma concentrations and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis Thromb* 1993; 13: 886-91.
71. De Maat MP, Pietersma A, Kofflard M, et al. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. *Atherosclerosis* 1996;121:185-191.
72. Cooper J, Douglas AS. Fibrinogen level as a predictor of mortality infarction *Fibrinolysis* 1991; 5: 105-8.

73. Cook NS, Ubben D. Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease. *Trends Pharmacol Sci.* 1990; 11: 444-51.
74. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(5): 77-120.
75. Webb WR. Radiology of obstructive pulmonary disease. *AJR* 1997; 169: 637-647.
76. Global initiative for chronic obstructive Lung disease (GOLD). National institutes of health, National hearth, Lung and blood institutes updated, 2003:2-8.
77. British Thoracic Society. Diagnosis and management of stable COPD. *Thorax* 1997; 52: 75-155.
78. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2010 Türk Toraks Derneği Dergisi 2010; 11: 31-48.
79. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2010. Türk Toraks Derneği Dergisi 2010;11:48-60.
80. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
81. Güven H, Gülbaş G, KOAH Alevlenmesi Tanımı ve Epidemiyolojisi Solunum Araştırmaları Derneği. *Solunum Dergisi* 2009;11(3):2-6.
82. American Thoracic Society: Health effects of outdoor air pollution (Part 1). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:3-50.
83. Kaya, Tanımdan Tedaviye KOAH. İç: Kaya A, Editör: Bilgiç H, Karadağ M. KOAH Akut Ataklarında Epidemiyoloji. Türk Toraks Derneği kitapları; 2008 Sayfa:194-195.
84. 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 Jun; 23: 932-46.
85. Franciosi LG, Page CP, Celli BR, Cazzola M, Walker MJ Danhof M Raba KF, Della Pasqua OE. Markers of exacerbation severity in COPD. *Respir Res.* 2006 May 10; 7: 74

86. Yetki Ö, Günen H, KOAH alevlenmelerinde fizyopatolojik değişiklikler. *Solunum Araştırmaları Derneği Solunum Dergisi* 2009;11 :11-13.
87. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18: 50-9.
88. Çalikoğlu M, Şahin G, Unlu A, et al. Leptin and TNF-alfa levels in patients with COPD and their relationship to nutritional parameters. *Respiration* 2004 ;71(1):45-50.
89. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jefferies DJ, Meade TW. Acute exacerbations of COPD are accompanied elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000; 84: 2010.
90. Bhow Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55: 114-120.
91. Tkacova R, Kluchova Z, Joppa P, et al. Systemic inflammation and systemic oxidative stress in patients with acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2007; 101: 1670-1676.
92. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, Creactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131: 1058-1067.
93. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007; 29:527-534.
94. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonarydisease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:867–874.
95. Taşçı C, Balkan A, Karadurmuş A, İnal S, Kılıç S, Özkan M, Bilgiç H, Ekiz K. *Turk J Med Sci* 2008; 38: 139-144.
96. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, at al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest*. 2007; 131: 9-19.

97. Rammaert B, Verdier N, Cavestri B, Nseir S. Procalcitonin as a prognostic factor in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2009 Sep; 14: 969-74.
98. Göçmen H, Çoban H, Yıldız A, Ursavaş A, Coşkun F, Ediger D, Gözü O. KOAH Akut Atakta Serum CRP Düzeyi ve Hematolojik Parametreler ile Hastalık Şiddeti Arasında Korelasyon Var mı? *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği Solunum Dergisi* 2007;18: 141-147
99. Chang C, Yao WZ, Chen YH, Liu ZY, Zhang XW. Value of serum procalcitonin in diagnosing bacterial lower respiratory tract infections in people with exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2006 18;38 :389-92
100. Kızıllarlanoğlu C, Ergan Arsava B, Topeli İskit A. Yoğun bakım ünitesine yatış gerektiren KOAH alevlenmelerinde prokalsitoninin klinik değeri.Yoğun bakım dergisi 2008;4: 194.
101. Hür İşgüder, Berna Kömürcüoğlu, Gürkan Ertuğrul, Filiz Güldaval, Şevket Dereli, Rıfat Özacar. KOAH Atağında ve Pnömonili Hastalarda İnflamasyon Belirteçlerinin Değeri -Orijinal Araştırma.*Akciğer Arşivi*: 2004; 5: 179-182.
102. Klaus F. Rabe, Suzanne Hurd, Antonio Anzueto, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-555.
103. Serk PA grosmanF. The chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Clin Chest Med* 2000; 21: 705-721.
104. Mrphy TM, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1067-1083.
105. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, et al. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration* 2000; 67: 495-501.
106. Monso E, Ruiz J, Rosell A, et al. Bactrial infection in chronic obsrükative pulmonarydisease (a study of stable and exacerbated outpatons using the procted specimen brush). *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1316-1320.

107. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000; 84: 210–215.
108. Greenberg SB, Allen M, Wilson J, et al. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:167-173.
109. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1618-1623.
110. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1498-1505.
111. Ko FW, Ip M, Chan PK, Fok JP, Chan MC, Ngai JC, Chan DP, Hui DS. A 1-year prospective study of the infectious etiology in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2007; 131: 44-52.
112. Chawla K, Mukhopadhyay C, Majumdar M, Barry I. Bacteriological Profile and their Antibigram from Cases of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Hospital Based Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2008; 2: 612-616.
113. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117: 380-385.
114. Lieberman D, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Ohana B, Boldur I. Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: analysis of 250 hospitalizations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001 ; 20: 698-704.
115. Arseven O, Kronik obstrüktif akciğer hastalığında antibiyotik kullanımı ve aşular. *Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi* 2000; 2: 113-6.
116. Kocabaş A, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında alevlenme: İnfeksiyonun rolü. İn:Ekim N, Uçan ES, Köktürk O, et al (ed). *Solunum Sistemi Enfeksiyonları. İstanbul: Turgut Yayıncılık* 2001;377-412.

117. Taşbakan S, Başoğlu OK, Sayiner A, et al. Causative pathogens in COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2000; 16: 3215-3225
118. Lieberman D, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Ohana B, Boldur I. Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: analysis of 250 hospitalizations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001 Oct; 20: 698.
119. Diederer BM, van der Valk PD, Kluytmans JA, Peeters MF, Hendrix R. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007; 30: 240-4.
120. Güldaval F, Evcüler Ü, Şenol G, Özacar R. KOAH ataklarında viral ve atipi etkenlerin rolü. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2005;19 : 40-52.
121. Greenberg S. Viral respiratory infections in elderly patients and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2002; 112: 28-32.
122. Rohde G, Wiethage A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A, Bufe A, Schultze-Werninghaus G. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax*. 2003 Jan; 58(1): 37-42.
123. Donner CF. Infectious exacerbations of chronic bronchitis. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54: 43-8.
124. Özhan MH. Astım ve KOAH alevlenmelerinde influenza ve pnömokok aşılarının yeri. *Dispne* 2006; 1: 45-8.
125. Uzun K, Özbay B, Buzgan T ve ark. KOAH akut atak'da Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella spp. ve Influenza A sıklığı. *Toraks Dergisi* 2002; 3: 146-50.
126. NHLBI/WHO Workshop Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2003: 1-100.
127. Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. 2000; 1: 1-25.
128. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18: 60-6.

129. Cao Z, Ong KC, Eng P, Tan WC, Ng TP. Frequent hospital readmissions for acute exacerbation of COPD and their associated factors. *Respirology* 2006; 11: 188-95.
130. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004; 125: 2011-20.
131. Jimenez-Garcia R, Arinez-Fernandez MC, Hernandez-Barrera V, Garcia-Carballo MM, de Miguel AG, Carrasco-Garrido P. Compliance with influenza and pneumococcal vaccination among patients with chronic obstructive pulmonary disease consulting their medical practitioners in Catalonia, Spain. *J Infect* 2007; 54: 65-74.
132. Kaufman Z, Green MS. Compliance with influenza and pneumococcal vaccinations in Israel, 1999-2002. *Public Health Rev* 2003; 31: 71-9.
133. Kyaw MH, Wayne B, Chalmers J, Jones IG, Campbell H. Influenza and pneumococcal vaccine distribution and use in primary care and hospital setting in Scotland: coverage; practice and policies. *Epidemiol Infect* 2002; 128:445-55
134. Jimenez-Garcia R, Arinez-Fernandez MC, Garcia-Carballo M, Hernandez-Barrera V, de Miguel AG, Carrasco-Garrido P. Influenza vaccination coverage and related factors among Spanish patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Vaccine* 2005; 23: 3679-86.
135. Taşbakan MS, Pullukçu H, Sipahi H, Işıkgöz Taşbakan M. Kronik Obsrükatif Akciğer Hastalığı Olgularında İnfluenza Aşılama Oranları ve Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2007; 21: 89-92.
136. Aziz HS, Blamoun AI, Shubair MK, Ismail MM, DeBari VA, Khan MA. Serum magnesium levels and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A retrospective study. *Ann Clin Lab Sci.* 2005; 35: 423-7.
137. Bhatt SP, Khandelwal P, Nanda S, Stoltzfus JC, Fioravanti GT. Serum magnesium is an independent predictor of frequent readmissions due to acute

- exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2008; 102: 999-1003.
138. Erelel M, Çuhadaroğlu C, Ece T, et al. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002; 96: 515-518.
139. Tilie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006;144:390-396.

