

**T.C.  
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAH)  
KLİNİK-RADYOLOJİK FENOTİPLERİNİN  
SERUM BİYOBELİRTEÇLERİ İLE OLAN İLİŞKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Elif PEYNİR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Müge Meltem TOR**

**ZONGULDAK**

**2013**

## TEZ ONAY TUTANAĞI

**Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte:** Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

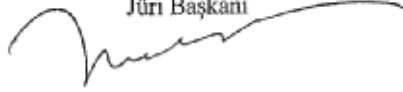
**Tez Başlığı :** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Klinik-Radyolojik Fenotiplerinin Serum Biyobelirteçleri ile Olan İlişkisinin Değerlendirilmesi

**Tez Yazarı :** Arş. Gör. Dr. Elif PEYNİR

**Tez Savunma Tarihi:** 10/12/2013

**Tez Danışmanı :** Prof. Dr. Müge Meltem TOR

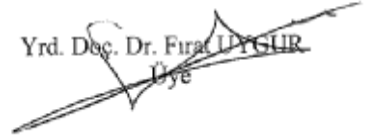
Prof. Dr. Müge Meltem TOR  
Jüri Başkanı



Yrd. Doç. Dr. Tacettin ÖRNEK  
Üye



Yrd. Doç. Dr. Fırat UYGUR  
Üye



Prof. Dr. Mustafa AYDIN  
Dekan



## ÖNSÖZ

*Asistanlık sürem boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin tasarlanması ve yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Meltem TOR'a;*

*Asistanlık sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım, Prof. Dr. Figen ATALAY, Prof. Dr. Remzi ALTIN, Yrd .Doç. Dr. Tacettin ÖRNEK, Yrd. Doç. Dr. Fatma ERBOY, Yrd. Doç. Dr. Bülent ALTINSOY, Yrd. Doç. Dr. Hakan TANRIVERDİ ve Yrd. Doç. Dr. Fırat UYGUR'a;*

*Tez çalışmama katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim görevlisi Füruzan KÖKTÜRK 'e, İmmunoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. İshak Özel TEKİN 'e, Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. İbrahim İlker ÖZ 'e, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Berrak GÜVEN'e;*

*Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Hüseyin ADIYAMAN, Uzm. Dr. Murat ALTUNTAŞ, Uzm. Dr. Olgun KESKİN, Uzm. Dr. Cevahir ÇEVİK, Uzm. Dr. Ayşegül TOMRUK, Uzm. Dr. Çiğdem ÖZBEY, Uzm. Dr. Nurcan TÜRKOĞLU, Uzm. Dr. Ömer SOYLU 'ya;*

*Servis hemşire ve personellerimize, servis sekreterlerimiz Selda YILMAZ ve Havva ÇETİN 'e, Solunum fonksiyon testi laboratuvarı hemşiremiz Songül KARAMAN 'a;*

*Bana inanmaktan asla vazgeçmeyen, her zaman destekleyen sevgili annem, babam ve kardeşime;*

*Tüm sıkıntılara ortak olan, mutluluk nedenim, yol arkadaşım, eşime çok teşekkür ederim.*

**Dr. Elif PEYNİR**

**Zonguldak, 2013**

## ÖZET

**Peynir E, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (Koah) Klinik-Radyolojik Fenotiplerinin Serum Biyobelirteçleri İle Olan İlişkisinin Değerlendirilmesi. Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama Ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Tezi, Zonguldak 2013.**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) heterojen, multifaktoriyel ve kompleks bir hastalıktır. Hastalığın şiddeti ve prognozunu gösteren belirteç olarak en sık kullanılan parametre 1.saniyede zorlu ekspiratuar volüm (FEV1)'dir ancak FEV1'in semptomlar ve hastalığın prognozunu gösteren parametreler ile korelasyonu zayıftır. Bu nedenle tanı, risk planlaması ve tedavi seçenekleri için başka belirteçlerin tanımlanmasına ihtiyaç vardır. Bu çalışmada KOAH klinik-radyolojik fenotiplerinin serum biyobelirteçleri ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi, uzun süredir bilinen fenotip kavramının özellikle solunum hastalıklarında, hastalık prezentasyonunu ve prognozu etkilediği fikrinden yola çıkarak, öncelikle polikliniğimizde izlenen stabil KOAH hastalarının fenotipik özelliklerini ortaya konması amaçlandı. Çalışmaya Bülent Ecevit Üniversitesi (BEÜ) Uygulama ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, KOAH tanısı olan ya da başvuruda KOAH tanısı stabil olan 40 hasta ve 40 sağlıklı kontrol (20 sigara içen/içmiş bırakmış ve 20 sigara içmemiş) alındı. Tüm olguların spirometrik ölçümleri yapıldı, YRBT çekildi, YRBT görüntülerinden -950 HU altında dansiteye sahip alanların yüzdesi ve bronş duvar kalınlığı hesaplandı, St. George Solunum Anketi (SGRQ) uygulandı, Modified Medical Research Council (mMRC) dispne skoru sorgulandı, 6 dakika yürüme testi (6 DYT) uygulandı., KOAH değerlendirme testi (CAT) uygulandı, www.clipcopd.com verilerine göre klinik fenotip, klinik, radyolojik değerlendirmeye göre ise hekim fenotipi belirlendi, kanda C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, sedimentasyon, Tümör nekrozis faktör  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), interlökin-3 (IL-3), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), lökosit sayısı, nötrofil (%) ve eosinofil (%) düzeyleri ölçüldü. CRP hasta grubunda, kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek saptandı ( $p<0,001$ ). TNF- $\alpha$  sigara içmemiş kontrol grubunda, sigara içen/içmiş bırakmış kontrol ve hasta grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,001$ ). Eozinofil (%) amfizemli hastalarda anlamlı yüksek saptandı (hem hekim fenotipi, hem de klinik fenotip grubunda), diğer belirteçlerle hekim fenotipleri ve klinik fenotipleri arasında

anlamli fark bulunmadı. Bronş duvar kalınlığı ve amfizem skoru ile biyobelirteçler arasında anlamli ilişki saptanmadı. mMRC skoru ile IL-3 pozitif korelasyon, eozinofil (%) negatif korelasyon gösterdi. 6 DYT ile sedimentasyon hızı ve nötrofil (%) arasında negatif korelasyon saptandı. Çoklu komorbiditesi olan hastalarda lökosit ve nötrofil (%) komorbiditesi olmayan ve tek komorbiditesi olan hastalara göre anlamli yüksek bulundu. SGRQ anketi toplam skoru ile IL-3, eozinofil ve nötrofil (%) arasında ilişki saptandı. Obstrüktif Akciğer Hastalıklarına Karşı Küresel İşbirliği (GOLD) 2011 sınıflaması ile biyobelirteçler arasında ilişki belirlenemedi. Sonuç olarak stabil KOAH'ta kronik inflamasyon mevcuttur. KOAH'ın sınıflaması ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde daha kapsamlı belirteçlere ve indekslere ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** KOAH, fenotip, inflamasyon, biyobelirteç

## ABSTRACT

**Peynir E, Correlation Between Serum Biomarkers And Clinical-Radiological Phenotypes Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD). Bülent Ecevit University Hospital, Department Of Pulmonary Medicine, Thesis, Zonguldak 2013.**

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogenous, multifactorial and complex disease. Forced expiratory volume in 1 sec (FEV1) is the most widely accepted parameter for the diagnosis, assessment of severity and prognosis of disease however FEV1 fails to express this complex disease in all aspects. In this study, we aimed to define the COPD phenotypes in our patient population, and to evaluate the relation between serum biomarkers and clinical and radiological phenotypes of COPD. 40 clinically stable COPD patients and 40 healthy controls (20 smokers/ exsmokers and 20 nonsmokers) were included in this study. Spirometry and high resolution computerized tomography (HRCT) were performed in all COPD cases and percent of areas with density less than -950 HU and bronchus wall thickness were calculated by an experienced radiologist. St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ), 6-minute walk test (6 MWT) and COPD Assessment Test (CAT) were

performed, Modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea score was questioned. Clinical phenotype according to a pretested web calculator ([www.clipcopd.com](http://www.clipcopd.com)) and physician phenotype according to clinical and radiological evaluation were separately determined. Fibrinogen, sedimentation rate, leukocyte count, neutrophil (%) and eosinophil (%) levels were measured in blood of COPD cases, and serum samples both from COPD cases and control group were stored at -80 C until analysis for C- reactive protein (CRP), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), interleukin-3 (IL-3), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-8 (IL-8). CRP levels in COPD group was significantly higher than the control group ( $p < 0,001$ ). TNF- $\alpha$  in nonsmoker control group was found significantly higher than the smoker/ exsmoker control group ( $p = 0,001$ ). Eosinophil (%) in patients with emphysema (both physician and clinic phenotypes) was significantly higher than chronic bronchitis phenotype. Other marker levels did not differ significantly between phenotypes. Biomarker levels did not correlate with bronchus wall thickness and HRCT emphysema score.

Dyspnea (mMRC) score was correlated positively with IL-3 and negatively with eosinophil(%). 6 MWT was correlated negatively with sedimentation rate and neutrophil (%) . Patients with multiple comorbidities had significantly higher levels of leukocyte and neutrophil (%) than patients who had single or no comorbidity. SGRQ score was correlated with IL-3, eosinophil (%) and neutrophil(%). There was no correlation between old and new GOLD classes and biomarker levels. In conclusion, chronic inflammation is present in stable COPD. Among studied cytokine biomarkers, IL-3 seems to be more correlated with patient's clinical symptomatic status and there is a definite need of more comprehensive studies with other potential markers and indexes to determine COPD classification and treatment strategies.

**Key Words:** COPD, phenotype, inflammation, biomarker

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	x
ŞEKİL DİZİNİ .....	xii
TABLO DİZİNİ .....	xiii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Koah Tanımı .....	3
2.2. Koah Epidemiyolojisi .....	3
2.2.1. Koah'ta hastalık yükü .....	4
2.2.2. Koah'ta ekonomik yük .....	4
2.3. Risk Faktörleri .....	5
2.3.1. Genetik faktörler .....	5
2.3.2. Sigara .....	5
2.3.3. Çevresel ve mesleki maruziyet .....	6
2.3.4. İç ve dış ortam hava kirliliği .....	6
2.3.5. Akciğer gelişimine etkili faktörler .....	6
2.3.6. Hava yolu hiperreaktivitesi ve astım .....	7
2.4. Koah'ta Patoloji ve Patofizyoloji .....	7
2.4.1. Oksidan-antioksidan dengesizliği .....	7
2.4.2. Proteaz-antiproteaz dengesindeki değişimler .....	8
2.4.3. İnflamatuar hücreler ve etkileri .....	8
2.5. Koah'ta Kullanılabilecek Biyobelirteçler Nelerdir .....	12
2.5.1. CRP .....	12
2.5.2. Fibrinojen .....	13
2.5.3. Tnf- $\alpha$ .....	13
2.5.4. IL-8 .....	13
2.5.5. IL-6 .....	13



2.5.6. IL-10 .....	14
2.5.7. Nötrofil.....	14
2.5.8. PARC/CCL-18.....	14
2.5.9. CCSP/CC-16 (Clara cell secretory protein 16).....	14
2.5.10. Matriks metalloproteazları .....	14
2.6. Komposit İndeksler .....	15
2.7. KOAH'ta Fenotip Kavramı Nedir .....	15
2.7.1. Klinik fenotiplendirme.....	17
2.7.2. Fizyolojik fenotiplendirme .....	20
2.7.3. Radyolojik fenotiplendirme .....	23
3. MATERYAL VE METOD .....	25
3.1. Solunum Fonksiyon Testleri .....	25
3.2. Semptoma Dayalı Ölçekler.....	26
3.2.1. MRC Dispne skoru .....	26
3.2.2. SGRQ yaşam kalitesi anketi .....	26
3.2.3. CAT (COPD assessment test).....	26
3.3. 6 Dakika Yürüme Testi .....	26
3.4. BODE İndeksi .....	27
3.5. Arter Kan Gazları .....	27
3.6. Ekokardiyografi.....	27
3.7. YRBT .....	27
3.8. Fenotiplendirme.....	27
3.9. Serum Belirteçlerinin Ölçümü.....	28
3.10. İstatistiksel Analiz .....	28
4. BULGULAR .....	30
5. TARTIŞMA .....	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	53
7. KAYNAKLAR .....	55
8. EKLER .....	62
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	62

## SİMGELER VE KISALTMALAR

GOLD	: Obstrüktif Akciğer Hastalıklarına Karşı Küresel İşbirliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MMRC	: Modified Medical Research Council
CAT	: KOAH değerlendirme testi
FEV1	: Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volüm
BOLD	: Obstrüktif Akciğer Hastalığı Yüğü
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
MMPs	: Metalloproteinler
TNF- $\alpha$	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TGF- $\beta$ 1	: Transforming Growth Faktör Beta1
ROS	: Reaktif oksijen türleri
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
MCP-1	: Monosit Kemotaktik Peptid-1
GM-CSF	: Granulosit-Makrofaj Koloni Stimule Edici Faktör
SLP	: Sekretuar Lökoproteaz İnhibitörü
CRP	: C-Reaktif protein
IL-3	: İnterlökin-3
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
IL-10	: İnterlökin-10
PARC/CCL-18	: Pulmonary And Activation Regulated Chemokine
CCSP/CC-16	: Clara Cell Secretory Protein 16
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ECLIPSE	: Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points
NO	: Nitrik Oksit
DLCO	: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
AAT	: Alfa1 Antitripsin
YRBT	: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
TLC	: Total Akciğer Kapasitesi
RV	: Rezidüel Volüm
SGRQ	: St.George Respiratory Questionnaire
6 DYT	: 6 Dakika Yürüme Testi

## ŞEKİL DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
1. KOAH patogenezinde nötrofillerin rolü .....	10
2. KOAH patogenezinde önemli mekanizmalar .....	12
3. Friedlander ve arkadaşlarının KOAH fenotiplendirmesinde değerlendirilmesini önerdikleri klinik, fizyolojik ve radyolojik özellikler .....	17
4. FEV1 üzerinde sigaranın etkisini gösteren Fletcher-Peto eğrisi .....	21
5. Biyobelirteçlerin hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması .....	35

## TABLO DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
1. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarının tanımlayıcı özellikleri.....	31
2. Hasta ve kontrol gruplarının fizyolojik ve radyolojik parametreler açısından özellikleri.....	33
3. Hasta ve kontrol gruplarında biyobelirteçlerin ortalama değerleri .....	34
4. Hekim fenotipi ile fizyolojik, demografik, radyolojik verilerin karşılaştırılması..	36
5. Hekim fenotipi, klinik fenotip (www.clipcopd) ile biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırılması .....	37
6. Radyolojik verilerin fizyolojik veriler ve egzersiz kapasitesi ile karşılaştırılması	38
7. Radyolojik verilerin biyobelirteçlerle karşılaştırılması.....	38
8. Dispne skoru (mMRC), egzersiz kapasitesi (6DYT), BODE indeksi ile biyobelirteçlerin ilişkisi.....	39
9. Komorbidite özellikleri ile biyobelirteçlerin karşılaştırılması .....	40
10. CAT ve SGRQ skorunun biyobelirteç düzeyleri ile karşılaştırılması.....	40
11. pO <sub>2</sub> ve pCO <sub>2</sub> değerleri ile biyobelirteç düzeylerinin korelasyonu.....	41
12. GOLD eski ve yeni evrelerinin biyobelirteç düzeyleri ile karşılaştırılması.....	42
13A. GOLD 2011 sınıflama kriterlerinin biyobelirteçlerle ilişkisi.....	43
13B. GOLD 2011 sınıflama kriterlerinin biyobelirteçlerle ilişkisi .....	43

## 1. GİRİŞ

Obstrüktif Akciğer Hastalıklarına Karşı Küresel İşbirliği (GOLD) 2014 rehberi, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığını (KOAH) yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olarak tanımlamaktadır. KOAH, zararlı gazlara ve partiküllere karşı hava yolları ve akciğerlerin artmış kronik inflamatuvar yanıtı ile ilişkili olan kalıcı hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir hastalıktır. Alevlenmeler ve komorbiditeler hastalığın şiddetine katkıda bulunur (1). GOLD 2011 rehberinde tanım içerisinde hava akım kısıtlılığının ‘reverzibl olabilme’ durumundan bahsedilmemiş ve ‘kalıcı hava akımı kısıtlaması’ özelliği vurgulanmıştır. Zararlı gaz ve partiküllere karşı gelişen ‘anormal inflamatuvar yanıt’ yerine ‘*kronik inflamatuvar yanıt*’ terimi kullanılmıştır. Hastalık sınıflama sisteminde önceki rehberlerden farklı olarak, hastanın Modified Medical Research Council (mMRC) dispne skoru, KOAH değerlendirme testi (CAT) ile semptomlarının belirlenmesi, ardından alevlenme riski ve spirometrik GOLD sınıflaması ile değerlendirilerek hastalık sınıfının belirlenmesi önerilmektedir (2).

KOAH hava yolu obstrüksiyonu, amfizem, düşük VKİ, artmış kardiyovasküler hastalık riskini içeren, hem lokal hem de sistemik patolojik kaskatlardan oluşan multikomponent bir hastalıktır. Hastalığın şiddeti ve prognozunu gösteren belirteç olarak en çok kullanılan parametre FEV1’dir, ancak FEV1’in semptomlar ve hastalığın prognozunu gösteren parametreler ile korelasyonu zayıftır (3).

KOAH’lı hastaların farklı klinik prezentasyonlara, prognoza, klinik, fizyolojik, radyolojik parametrelere sahip olması, hastalığın farklı fenotiplerinin olduğunu akla getirmektedir. KOAH fenotiplerinin tanımlanmasının, bu fenotiplerle ilişkili parametrelerin belirlenmesi bize hastalığı daha iyi anlama ve prognozu öngörme yetisini kazandırmanın yanında, tedaviye cevabın da öngörülmesi ve belki bireysel tedavi protokollerininin oluşturulmasıyla hastalığın daha iyi tedavi edilmesini sağlayabileceği düşünülmektedir. Tanımlanacak belirteçler hastaların tanı ve tedavisine katkılarının yanında subklinik hastalığın tanınmasını, KOAH açısından riskli bireylerin belirlenmesini açısından da umut verici olarak görülmektedir.

Güncel KOAH rehberlerinde sınıflamaya, FEV1 yanısıra semptom göstergeleri ve alevlenme riskinin de eklenmesi ilerleme olarak görülebilir, ancak mevcut ve devam etmekte olan çalışmalar ışığında KOAH hastalık şiddetinin ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde daha kapsamlı yaklaşımlara gereksinim vardır.

Bu çalışmada KOAH klinik-radyolojik fenotiplerinin serum biyobelirteçleri ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi, uzun süredir bilinen fenotip kavramının özellikle solunum hastalıklarında, hastalık prezentasyonunu ve prognozu etkilediği fikrinden yola çıkarak, öncelikle bölgemizdeki KOAH hastalarının fenotipik özellikleri ortaya konması ve klinik ve radyolojik fenotiplerin inflammatuar biyobelirteçlerle olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KOAH Tanımı

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) yaygın, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Zararlı gazlara ve partiküllere karşı hava yolları ve akciğerlerin artmış kronik inflamatuvar yanıtı ile ilişkili olan kalıcı hava akımı kısıtlaması ile karakterizedir. Alevlenmeler ve komorbiditeler hastalığın şiddetine katkıda bulunurlar (1).

### 2.2. KOAH Epidemiyolojisi

KOAH prevalansı, 1990–2001 yılları arasında yayınlanan toplum tabanlı 32 prevalans çalışmasının metaanalizinde 40 yaş üstü yetişkinlerde %9–10 olarak bildirilmekle birlikte, daha sonraki iki uluslararası çalışmadan biri olan ve Güney Amerika'nın beş kentinde yapılan PLATINO çalışmasında ve 18 ülkeden seçilen pilot şehirlerde gerçekleşen ve BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease-Obstrüktif Akciğer Hastalığı Yüğü) girişimi tarafından yürütülen çalışmada %20'ler düzeyinde bildirilmiştir (2). Adana ilinde yapılan BOLD-Türkiye çalışmasında da KOAH prevalansının 40 yaş üstü yetişkinlerde %19.6 (erkeklerde %28 ve kadınlarda %10.3) olduğu gösterilmiştir (4). Zonguldak'ta T. Örnek'in tez çalışmasında ise Zonguldak merkez popülasyonda 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %14.1 (erkeklerde %19.3 ve kadınlarda %9.8) olduğu gösterilmiştir (5).

DSÖ tahminlerine göre, dünya genelinde 65 milyon kişi ağır KOAH tanısı almış durumdadır. 2005 yılında KOAH nedeniyle ölen kişi sayısı 3 milyondan fazla olup bu sayı dünya genelinde tüm ölümlerin % 5'ini ifade eder. KOAH prevalansı, morbidite ve mortalitesi ile ilgili bilgilerin çoğu yüksek gelirli ülkelerden gelmektedir. KOAH'a bağlı ölümlerin yaklaşık %90'ı, düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir (6). Dünyada KOAH'lı hastaların ancak %25'1, ülkemizde ise %8.4'ü KOAH tanısı almaktadır. KOAH en önemli ölüm nedenleri arasında, dünyada 4. ve Türkiye'de ise 3. sıradadır. Diğer önde gelen ölüm nedenlerinde ciddi bir düşüş olmasına rağmen KOAH mortalitesinde %163'lük bir artış görülmektedir (7).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre; 2000 yılında tüm dünyada yaklaşık 2.75 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmüştür ve bu ölümlerin yarısı, çoğu Çin'de



olmak üzere Batı Pasifik bölgesinde gerçekleşmiştir (8). DSÖ tahminlerine göre KOAH, 2030 yılında en sık 4. ölüm nedeni haline gelecektir (6).

### **2.2.1. KOAH'ta hastalık yükü**

KOAH'ta sosyal yükün önemli göstergelerinden birisi yaşam kalitesi ile ilgili verilerden gelmektedir. KOAH, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen hastalıklardandır. Sağlık, fiziksel, psikolojik ve sosyal boyutlarıyla birlikte ele alan bir bakış açısıyla değerlendirildiğinde KOAH'ta sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini ölçmenin önemli olduğu görülür (9). KOAH'ın sosyal ve bireysel yükünün yeterince bilinmediğini gösteren çalışmalardan birisinde, genel popülasyonda KOAH'ın yükünü tahmin etmek için Kuzey Amerika ve altı Avrupa ülkesi'nde (Fransa, İtalya, Almanya, Hollanda, İspanya ve İngiltere) yapılan çalışmada, bireylerin temel günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmelerinde önemli sıkıntıların bulunduğu ve 65 yaştan genç hastaların %45,3'ünün son bir yıl içinde işlerini kaybetmiş oldukları, %13,8'inin ise son bir yıl içinde acil servise başvurma ihtiyacı gösterdikleri saptanmıştır (10).

### **2.2.2. KOAH'ta ekonomik yük**

KOAH hem doğrudan hem de dolaylı maliyeti nedeniyle ekonomik ve sosyal yükü artmakta olan bir hastalıktır. Doğrudan maliyet hesaplamaları; ilaç harcamaları, tanısal incelemelere ait harcamalar, hastalığın takibiyle ilgili giderler, poliklinik ve acil harcamaları ve hastane yatışlarını içermektedir. Hastane yatış maliyetleri doğrudan sağlık maliyetlerinin en önemli kısmını oluşturur (11). Yapılan çalışmalarda, KOAH'ın ekonomik yükünün önemli olduğunu göstermektedir. Dünya nüfusu yaşlandığı sürece bu yük artmaya da devam edecektir. Yıllık harcamaların ana kaynağını KOAH'ın akut alevlenmeleri meydana getirir. Yaşlı hastalarda bulunan kronik hastalıkların en pahalısı KOAH'tır. Yaşlı hastalarda hastaneden taburcu olma nedenleri içerisinde KOAH dördüncü sırada yer almaktadır. Direkt ücret, KOAH şiddeti ile artmaktadır (9).

Kliniğimizde yapılan bir çalışmada ise KOAH akut alevlenme tanısıyla yatırılan hastaların hastane fatura maliyetleri hesaplanmıştır. 72 KOAH hastası için (YBÜ:22, servis n:50) yapılan maliyet analizinde hastaların ortalama hastanede yatış süresinin  $12.65 \pm 7.4$  gün, ortalama serviste yatış maliyetinin ise  $1876,28 \pm 1238$  TL,

ortalama YBÜ'de yatış maliyetinin ise 6871,20±5342 TL olduğu saptanmıştır. KOAH maliyetini etkileyen faktörlerin başında hastaneye yatış sayısı ve süresi, FEV1, sigara içimi, mekanik ventilasyon, YBÜ yatışı, ölüm ve komorbiditeler gelmektedir (12).

### **2.3. Risk Faktörleri**

KOAH gelişiminde genetik ve çevresel birçok faktör rol almasına karşın, bazı faktörlerin KOAH gelişimi üzerine etkileri halen 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 (7). 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. 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.

#### **2.3.1. Genetik faktörler**

En iyi belgelenmiş genetik risk faktörü, dolaşımdaki başlıca serin proteaz inhibitörlerinden biri olan şiddetli doğumsal alfa-1 antitripsin eksikliğidir (13). Dünya nüfusunun 1/1000 ile 1/10000 arası sıklıkta genetik mutasyonlara sahip olduğu tahmin edilmektedir (14). Alfa-1 antitripsin dışında; matriks metalloproteinler (MMPs), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), anti-oksidan enzimler (GST, SOD, HEMOX, mHPEX) üzerinde etkili genler, transforming growth faktör-beta1 (TGF- $\beta$ 1) ve interlökin salınımını düzenleyici genler ile histon deasetilaz (HDAC) aktivitesini baskılayan gen bozuklukları ve özellikle 2, 12 ve 22 numaralı kromozom anomalilerinin de KOAH gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir (15).

#### **2.3.2. Sigara**

Sigara bilinen en önemli KOAH nedenidir. Genel anlamda sigara içenlerde KOAH gelişme riski %20 civarında olup, yaşla birlikte bu oranda belirgin artış görülür. 20-30'lu yaşlardan sonra sağlıklı kişilerde, FEV1 değerlerinde yıllık 20-40 ml arasında bir düşüş meydana gelmesi beklenen bir durumdur (16). KOAH gelişiminde;

sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi ve günlük içilen sigara sayısı gibi faktörler önemlidir (17). Pasif olarak sigara dumanına maruziyetin de KOAH gelişme riskini, hiç sigara dumanına maruz kalmamış kişilere oranla belirgin olarak arttırdığı bilinmektedir. Haftada 40 saatten fazla ve 5 yıldan uzun süreli sigara dumanı maruziyetinin KOAH gelişme riskini %50 oranında arttırdığı saptanmış olduğundan, bireyler aktif olarak sigara içmeseler dahi yoğun sigara dumanı maruziyetinden kaçınmaları önemlidir (18).

### **2.3.3. Çevresel ve mesleki maruziyet**

Her türlü iş ortamında (fabrikalar, açık veya kapalı üretim tesisleri, çiftlikler gibi) akciğerlere zarar verebilecek çeşitli gaz ve tozlara inhalasyon yolu ile uzun süre maruz kalınması sonucu KOAH gelişebilir (7).

### **2.3.4. İç ve dış ortam hava kirliliği**

İç ortam hava kirliliğinin en önemli nedeni olan biomas maruziyetinin tanımı “ısınma veya yemek pişirmek maksadı ile her türlü organik artığın iyi şekilde izole edilmeden yakılması ve o sırada ortaya çıkan zararlı gaz ve partiküllere solunma yolu ile maruz kalınması” olarak yapılmaktadır. Biomas yakıtları içine genel anlamda odun, odun kömürü, çalı, çırpı ve tezek gibi ürünler girmekle birlikte, bölgelere ve ülkelere göre biomas yakıt türleri çeşitlilik gösterebilir (19). Biomas maruziyetinin özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde, sigara içmeyen kadınlarda ortaya çıkan KOAH’dan büyük oranda sorumlu olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (20).

### **2.3.5. Akciğer gelişimine etkili faktörler**

Sigara içen annelerde düşük doğum ağırlığı ve erken doğum daha sık görülmektedir. Düşük doğum ağırlığı, akciğerlerin gelişimini de olumsuz etkiler. Sigara içimine bağlı olsun veya olmasın bu şekilde doğan çocuklar daha sık ve ağır bakteriyel veya viral solunum yolu enfeksiyonu geçireceklerinden, erişkin yaşlar için beklenen akciğer fonksiyonlarına ulaşmaları zorlaşacaktır. Düşük solunum fonksiyonlarına sahip bireylerde KOAH gelişimi riskinin arttığı gösterilmiştir (21). Aynı şekilde erken doğum ve düşük doğum ağırlığından bağımsız olarak, çocukluk çağlarında ağır ve sık solunum yolu enfeksiyonu (bakteriyel veya viral) geçirilmesi de benzer mekanizmalarla akciğer fonksiyonlarını etkileyerek KOAH gelişimine zemin

hazırlamaktadır. Ayrıca geçmişinde akciğer tüberkülozu öyküsü olan bireylerde KOAH'ın 2-4 kat daha sık ortaya çıktığı yönünde bulgular mevcuttur (22).

Kötü beslenme ve düşük sosyoekonomik sınıftan gelme ile KOAH gelişimi arasında bir ilişki saptanmış olmasına rağmen, bu ilişkinin gerçek bir ilişki mi yoksa bu şartlar altında yaşayan kişilerin esasen bilinen birçok risk faktörüne yaşam şartları gereği daha fazla maruz kalmalarından dolayı mı olduğu konusu tam olarak netlik kazanmamıştır (7).

### **2.3.6. Hava yolu hiperreaktivitesi ve astım**

Çocukluk çağlarından başlayarak bronş aşırı duyarlılığı öyküsü olan veya astım nedeni ile tedavi görenlerde KOAH riskinin de artmış olduğu yönünde görüşler vardır (23). Bu bilgilere paralel şekilde astımlı hastalar üzerinde yapılan uzun süreli prospektif bir çalışmada da bu hastaların %20'sinde ilerleyen yaşla birlikte KOAH geliştiği görülmüştür. Astımlı hastalarda yıllar içerisinde ortaya çıkan KOAH oranı rastlantısal olarak ortaya çıkabilecek astım-KOAH birlikteliği yüzdesinden yüksektir (24).

### **2.4. KOAH'ta Patoloji ve Patofizyoloji**

KOAH'ta ortaya çıkan kronik inflamasyon, başta sigara dumanı olmak üzere çeşitli zararlı partikül ve gazlara maruziyet sonrası havayolları, akciğer parankimi ve pulmoner vaskuler yapıda makrofaj, nötrofil, B hücreleri, lenfositler gibi çeşitli inflamatuvar hücrelerin birikimi ile karakterizedir (25). Sigara KOAH için primer risk faktörüdür, ayrıca diğer çevresel ve mesleki maruziyetler ve genetik faktörler de KOAH patogenezi katkıda bulunur. Sonuç olarak bireysel faktörlerin çevre ile etkileşimi patolojik değişiklikler ve klinik semptomlarla ilişkilidir. Bu etkileşimler KOAH'ın patolojik triadını oluşturur: persistan inflamasyon, proteaz-antiproteaz dengesizliği ve oksidatif stres. Bu triad goblet hücre metaplazisi ve hiperplazisi, mukus hipersekresyonu, fibrozis, düz kas değişiklikleri ve akciğer doku destrüksiyonu ile sonuçlanır (26).

#### **2.4.1. Oksidan-antioksidan dengesizliği**

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

Oksidanlar bir başka deyişle reaktif oksijen türleri (ROS), ekzojen olarak tütün dumanından ya da endojen olarak fagositlerden ve diğer hücrelerden kaynaklanır. Oksidanlar; akciğer hücrelerini direkt hasara uğratarak, mukus hipersekresyonu yaparak, antiproteazları inaktive ederek, direkt proteazların etkinliğini arttırarak, plazma eksudasyonuna neden olarak, redoks duyarlı transkripsiyon faktörleri üzerinden akciğer enflamasyonunu arttırarak, akciğer patogenezi katkıda bulunurlar. Oksidatif stres ayrıca histon deasetilaz aktivitesini azaltarak da inflamatuvar genlerin ekspresyonunu arttırmaktadır (27).

#### **2.4.2. Proteaz-antiproteaz dengesindeki değişmeler**

KOAH'ta proteaz-antiproteaz dengesi proteazlar lehine bozulmuştur. Proteazlar içerisinde en önemlisi bir serin proteaz olan nötrofil elastazdır. Nötrofil elastaz, katepsin-G ve proteaz 3 gibi serin proteazlar nötrofillerin azurofil granüllerinde bulunurlar ve hücrelerden salındıklarında akciğer dokusundaki elastin, kollajen, fibronektin, proteoglikanlar, laminin, fibrin gibi yapısal proteinleri ve proteaz inhibitörlerini parçalarlar. Bu proteazlar aynı zamanda kendileri de doku hasarına yol açan kollagenaz, katepsin B, MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 gibi pro-enzimleri aktive ederler. Nötrofil elastaz aynı zamanda epitel hücrelerini hasarlandırır, siliyer hareketleri azaltır, elastini sindirerek bu alana mononükleer fagositik hücrelerin göçüne neden olur (25).

#### **2.4.3. İnflamatuvar hücreler ve etkileri**

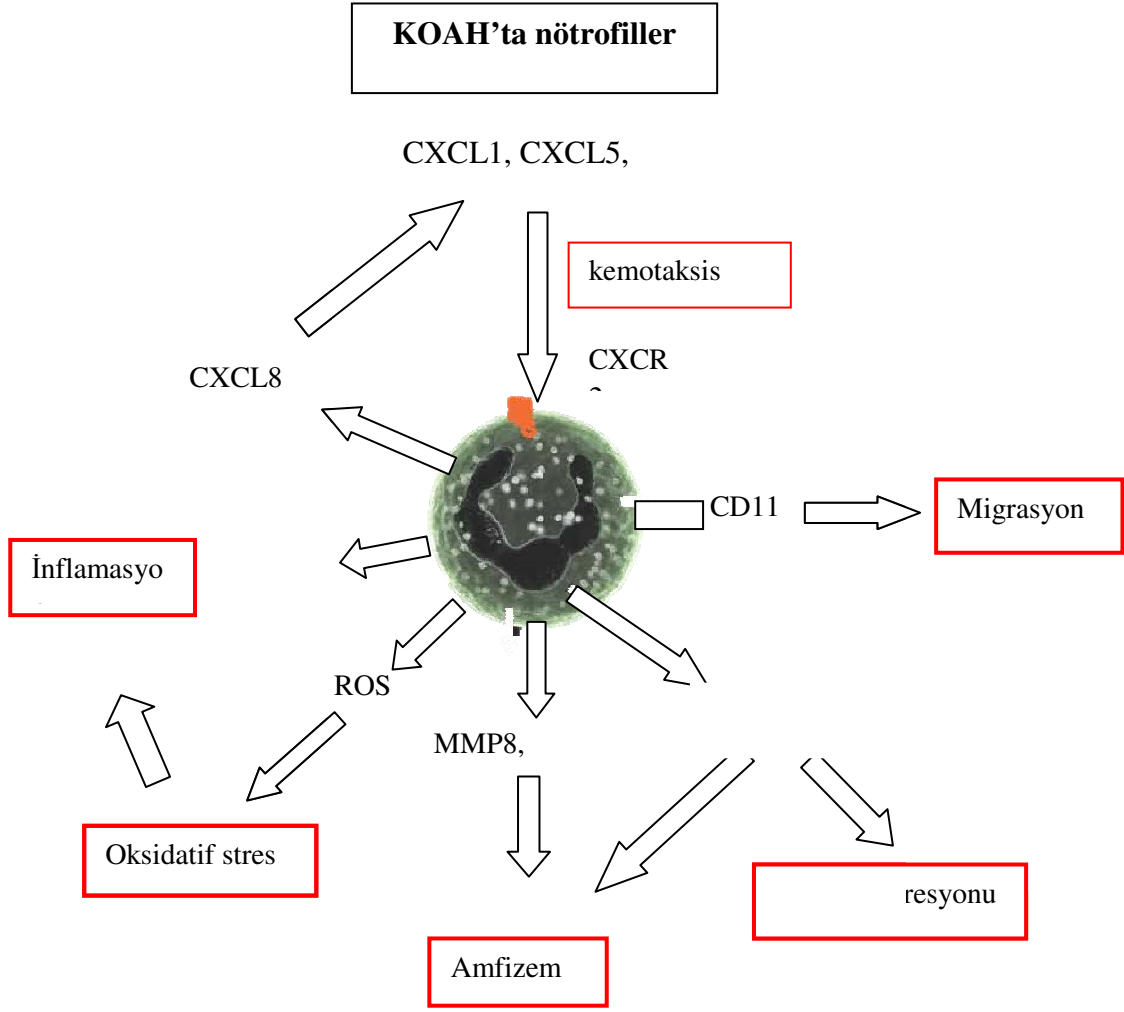
##### **2.4.3.1. Makrofajlar**

Makrofaj sayısı; hava yolu lümeni, akciğer parankimi ve balgamda artmıştır. Makrofajlar KOAH enflamasyonunun temel hücrelerinden biri konumundadır (7). KOAH'ta BAL sıvısında ve balgamda, havayollarında ve akciğer parankiminde makrofajlar normale göre 5-10 kat artmaktadır. KOAH'lı hastaların havayollarında submukoza tabakasında CD68+ makrofajların arttığı ve hastalığın şiddetiyle doğru orantılı olduğu saptanmıştır. Özellikle periferik havayollarında makrofajlar belirgindir ve peribronşial fibrozis gelişiminde rol alırlar (25). Sigara dumanı ile aktive olan makrofajlardan tümör nekrozis faktör (TNF- $\alpha$ ), IL-8, diğer CXC kemokinler, monosit kemotaktik peptit-1 (MCP-1), LTB-4 ve reaktif oksijen

radikalleri salınır. Alveoler makrofajlar ayrıca MMP-2, MMP-9, MMP-12 gibi elastolitik etki gösteren matriks metaloproteinazlarının salınımına neden olurlar (28).

#### 2.4.3.2. Nötrofiller

KOAH'da nötrofil sayısı hava yolu lümeninde ve balgamda artmıştır (29). Yapılan çalışmalar bronş biyopsisi ve indüklenmiş balgam örneklerinde artmış nötrofil sayısı ve hastalık şiddeti arasında korelasyon olduğunu göstermiştir (30). Nötrofiller de KOAH patogenezinde rol alan oksijen radikalleri, proteazlar ve sitokinlerin salınımında rol alırlar, aynı zamanda goblet hücreleri, submukozal bezler ve akciğer parankimindeki inflamatuvar etkiden sorumludurlar. Nötrofiller özellikle bronş epiteli, bronşial bezler ve havayolu düz kası çevresinde toplanırlar. Nötrofillerden serin protezlar olan nötrofil elastaz, katepsin-G, proteinaz-3 ile matriks metalloproteazları (MMP-8, MMP-9) salınır. Bu proteazlar ve oksijen radikalleri akciğer parankiminde hasara neden olurlar. Serin proteazlar aynı zamanda güçlü biçimde mukus stimulasyonu yaparlar (25). Sigara dumanı nötrofillerin fagositik özelliğini caspase-3 benzeri aktivitenin supresyonu aracılığıyla baskılar. Bu durum KOAH'lılarda solunum yolu enfeksiyon riskinin artışına neden olur (31).



**Şekil 1.** KOAH patogenezinde nötrofillerin rolü

#### 2.4.3.3. T hücreleri

KOAH'da total T lenfosit sayısı akciğer parankiminde, periferik ve santral hava yollarında artmıştır. T lenfositlerin çoğunluğu CD8+ sitotoksik (Tc1) T lenfositlerden oluşur. CD4/CD8 oranı tersine dönmüştür. Ortamda daha az oranda bulunan CD4+ T lenfositler Th1 yönünde dönüşüm gösterirler. T lenfositler; perforin, granzim B ve TNF- $\alpha$  salgılayarak sitoliz ve alveoler epitel hücrelerin apoptozisine neden olur (29).

#### 2.4.3.4. B lenfositler:

Küçük hava yollarında ve lenfoid folliküllerde bulunurlar. Bu hücrelerin artışı kronik enfeksiyonu ya da hastalığın patogenezindeki olası bir otoimmün mekanizmayı düşündürmektedir (32).

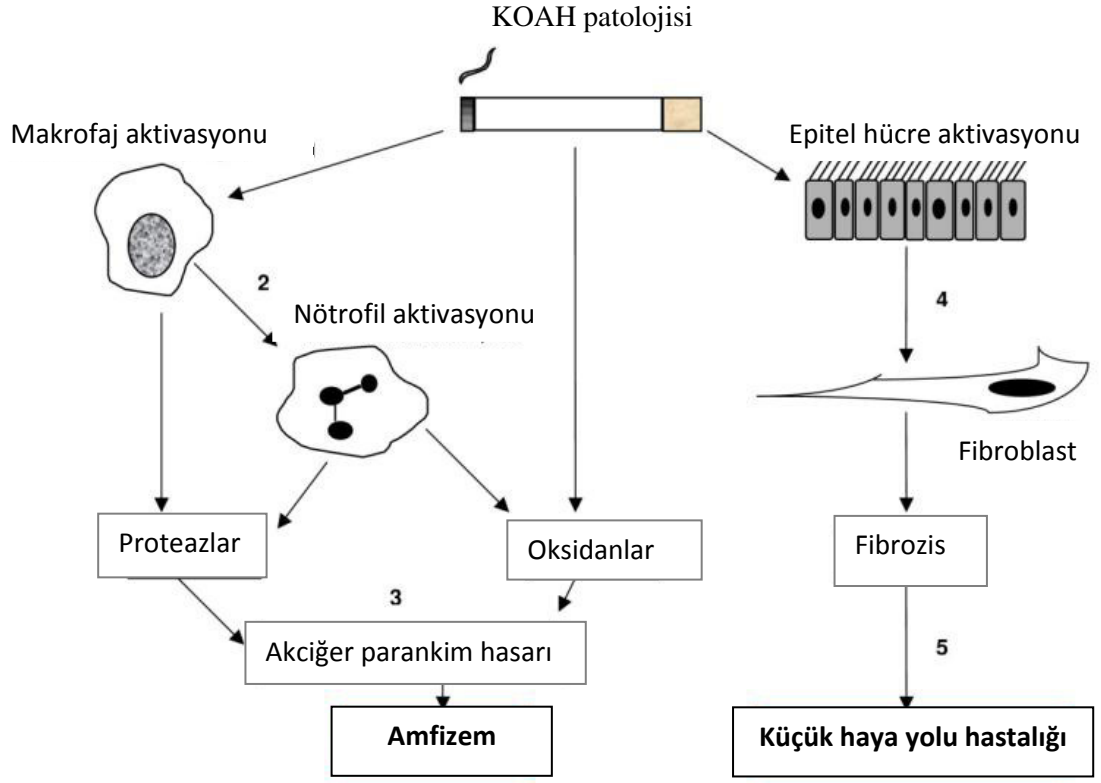
#### 2.4.3.5. Eozinofiller

Eozinofiller bazı hastaların balgamında ve hava yolu duvarında artar. Alevlenmelerde eozinofil sayısı daha da artar ve bu durum alevlenmelerde steroidlerin etkili olmasının bir açıklaması olabilir (7). Özellikle ataklar sırasında eozinofil artışı belirgindir (25).

#### 2.4.3.6. Epitel hücreleri

Havayolu ve alveol epitelyum hücreleri de önemli bir inflamatuvar mediatör ve proteaz kaynağıdır. Epitel hücreleri sigara dumanı ile aktive olarak TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , granulosit-makrofaj koloni stimule edici faktör(GM-CSF) ve IL-8 gibi mediatörlerin salınımına neden olur, ayrıca küçük hava yollarındaki epitel hücreleri, lokal fibrozise neden olan TGF  $\beta$  üretiminden sorumludur (33). Hava yolu epitel hücreleri hava yolları savunmasında da önemli role sahiptir. Goblet hücrelerinden salınan mukus bakteri ve partikülleri tutar. Epitelden salınan defensinler ve diğer katyonik peptitler antimikrobiyal etkilere sahiptir, aynı zamanda doku tamir proçesinde de rol alırlar. Epitel hücreleri aynı zamanda antioksidan ve sekretuar lökoproteaz inhibitörü(SLP) gibi antiproteazların salınımı da sağlarlar. Bir diğer görevleri immunglulin A transportudur. Sigara dumanı ve diğer toksik ajanlar hava yolu epiteli üzerinde olumsuz etki göstererek enfeksiyona zemin hazırlar. Ayrıca KOAH'ta hava yolu epitelinin aşırı proliferasyonu sonucunda skuamoz metaplazi gelişerek karsinom riskini artmaktadır (28).





**Şekil 2.** KOAH patogenezinde önemli mekanizmalar

## 2.5. Koah'ta Kullanılabilecek Biyobelirteçler Nelerdir

Tanımlanmış biyobelirteçlerin olması KOAH immunopatogenezini anlamamıza yardımcı olabilir, ayrıca biyobelirteçler hastalığın progresinin öngörülmesini de sağlayarak tanıda kullanılabilir. Bugüne kadar KOAH hastalarının kan, bronkoalveoler lavaj, indükte balgam ve akciğer dokularında sitokinler, kemokinler, proteazlar, akut faz proteinleri ve diğer mediatörler başta olmak üzere bir çok biyobelirteç düzeyiyle ilgili çalışma yapılmıştır, sonuçlar tek bir belirteçle hastalığın tamamının anlaşılmasının mümkün olmadığını göstermektedir (34).

### 2.5.1. CRP

CRP, dairesel pentamerik disk şeklindeki proteinlerden oluşan pentaksin grubunun bir üyesidir, öncelikli olarak hepatositlerden bir akut faz rekatını olarak üretilir, akciğer inflamasyonunda önemli olan inlamatuar sitokin ve kemokinlerinin üretimini, adezyon moleküllerinin up-regulasyonunu uyarır. Ancak, halen CRP'nin inflamasyon yoğunluğunun göstergesi mi, yoksa inflamasyonun bizzat bir parçası mı

olduğu net değildir. Bununla birlikte kandaki CRP düzeyinin KOAH mortalite ve morbiditesi ile bağlantlı olduğu gösterilmiştir (34).

### **2.5.2. Fibrinojen**

Fibrinojen, karaciğerden sentez edilen bir akut faz reaktanı ve pıhtılaşma faktörüdür. Dolaşımdaki IL-6'nın hepatositleri uyarmasıyla salınır. KOAH alevlenmede düzeyi artar, alevlenmenin düzelmesiyle düşer. Yapılan alışmalar fibrinojen düzeyinin takibiyle alevlenme sıklığının öngörülebileceği lehine sonuçlar ortaya çıkarmıştır (35).

### **2.5.3. TNF- $\alpha$**

TNF- $\alpha$  inflamasyonu direkt ve indirekt mekanizmalarla uyaran önemli bir proinflamatuvar mediatördür. İki farklı hücresel reseptöre bağlanır (TNFR-55, TNFR-75) ve farklı genlerin ekspresyonunu düzenleyerek, NF- $\kappa\beta$  gibi transkripsiyon faktörlerini aktive eder. KOAH'da nötrofil, makrofaj, monosit ve epitel hücrelerinin uyarılması, proteinazların salınımı ile akciğer parankim harabiyeti gibi inflamatuvar bir çok etkileri vardır. TNF- $\alpha$  inflamasyonu, lökositlerin ve endotelial hücrelerin üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırarak yönetir (IL-1 ve IL-6 üretiminin artırılması). KOAH'lı hastaların plazmalarında TNF- $\alpha$  ve çözünür reseptörlerinin (sTNF-R55 ve sTNF-R75) konsantrasyonları artmıştır ve hastalık evresi, hipoksemi, kas gcszlğ ve kaşeksi gibi sistemik belirtilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (36).

### **2.5.4. IL-8**

IL-8 aktive bronş epitel hücreleri, makrofajlar ve nötrofiller tarafından üretilir, akciğerde nötrofil ve monositler için kemoatraktandır. KOAH hastalarının indükte balgamında IL-8 arttığı ve bekleneceği üzere bu artışın nötrofil oranıyla bağlantlı olduğu gösterilmiştir, ayrıca alevlenmelerde balgamda IL-8'in arttığı bilinmektedir (34).

### **2.5.5. IL-6**

Temel olarak makrofajlardan salınan proinflamatuvar bir sitokindir. Akciğer epitel hücreleri ve lökositleri aktive ederek inflamatuvar sürece katkıda bulunur. IL-6 akut faz yanıtının bir parçasıdır ve karaciğerden CRP üretimini uyarır. Alevlenme

sırasında KOAH hastalarında indükte balgam, bronkoalveoler lavaj ve kanda IL-6 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (34).

#### **2.5.6. IL-10**

Th1 tipi CD4+ T hücreleri inhibe etmesi nedeniyle antiinflamatuvar bir sitokindir. Barcelo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada KOAH'lı hastaların bronkoalveoler lavajlarında, sağlıklı sigara içen ve sigara içmemiş kontrollere göre artmış düzeyde CD8+ hücreleri tespit etmiştir (37). CD8+ T hücreler IL-10 üretir, bu hücrelerin KOAH'taki rolü belirsiz olsa da proinflamatuvar sitokin aktivasyonunun neden olduğu inflamasyona bağlı doku hasarını azaltıyor olabilirler. Yapılan çalışmalarda kanda IL-10 yüzeyi yüksekliği ile KOAH hastalık şiddeti arasında ilişki bulunmuştur (34).

#### **2.5.7. Nötrofil**

Patogeneizde önemli rolü olan nötrofiller aynı zamanda KOAH için önemli bir belirteçlerdir. Nötrofil düzeyi sigara ve KOAH progresyonuyla bağlantılı şekilde artar, hatta sigara bırakıldıktan sonra dahi nötrofil düzeyi yüksek seyredebilir. Balgamda nötrofil düzeyinin zamanla seyri tedavi yanıtının takibinde de kullanılabilir (35).

#### **2.5.8. PARC/CCL-18**

Yapılan çalışmalarda PARC/CCL-18 (pulmonary and activation regulated chemokine) düzeyi ile KOAH gelişme ihtimali, mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, kısa süreli steroid tedavisiyle PARC/CCL-18 düzeylerinin değiştiği gözlenmiştir (35).

#### **2.5.9. CCSP/CC-16 (Clara cell secretory protein 16)**

Neredeyse tamamı Clara hücrelerinde (tip II pnömositler) üretilir, görevi akciğeri oksidatif stres ve karsinogenezden korumaktır. CCL-16 düzeyinde sigara dumanına maruz kalma sonrası yükselme ve inhaler kortikosteroid kullanımı ile düşme gözlenmiştir (35).

#### **2.5.10. Matriks metalloproteazları**

Çinko-bağımlı peptidazlar ailesine mensup bu aile, makrofajlar (ve diğer hücreler) tarafından salgılanır ve elastin ve kollagen başta olmak üzere matriks proteinlerinin

yıkımına neden olur. Özellikle MMP-1, MMP-9 ve MMP-12 amfizem varlığıyla ilişkili bulunmuştur (38).

## 2.6. Komposit İndeksler

KOAH'ın heterojen bir hastalık olduğu, çeşitli fenotiplerinin bulunduğu son yıllarda kabul edilmiştir. Bu nedenle hastalık ve mortalite riskinin belirlenmesinde birden fazla parametreyi kapsayan skorlama sistemlerinin kullanılması gündeme gelmiştir. Celli ve arkadaşlarının *BODE indeksi* bunlardan ilkidir. Bu indeks vücut kitle indeksi ile hastanın nutrisyonel durumunu, FEV1 ile hava akım kısıtlanmasını, MRC dispne skalası ile nefes darlığını, altı dakika yürüme mesafesi ile egzersiz kapasitesini ortak bir skor altında değerlendirmektedir. Skorlar 0 (en az risk)-10 (en yüksek risk) arasında değişmektedir (9). BODE indeksi hastaneye yatış ihtiyacının öngörülmesinde ve tedaviye yanıtın takibinde kullanılabilir (35). *ADO indeksi* ise yaş, dispne ağırlığı (MRC skalası), havayolu obstrüksiyonu (FEV1) ile değerlendirilir ve tanımlayıcı gücü BODE indeksi ile benzerdir, ancak ADO indeksi ile tedaviye yanıt arasındaki ilişki bilinmemektedir (35). *DOSE indeksi* dispne (MRC skalası), obstrüksiyon (FEV1), sigara, atak frekansını içermektedir. Sigara ve atak sayısı DOSE indeksini diğer komposit indekslerden farklı kılmaktadır. DOSE indeksi hastaneye yatış ihtiyacı, atak sayısını öngörmeyi sağlamaktadır (35).

## 2.7. KOAH'ta Fenotip Kavramı Nedir

Güncel bilgilerimiz hücrelerin yaşlandıkça oluşan hasarları biriktirme eğiliminde olduğunu düşündürmektedir. Yaşlanma ile birlikte karmaşık bir çok mekanizmanın yer aldığı, kişiden kişiye farklı düzeyde gelişen, çeşitli progresif ve yaygın fonksiyonel bozulma durumlarının temelinde, organizmanın genetik kompozisyonunun çevresel faktörlerle etkileşimi yatmaktadır. Bu hasar aslında nitelik olarak rastlantısaldır ve birikim hızı, gelişim ve onarıma yönelik genetik mekanizmaları yöneten genetik kompozisyon (*genotip*) tarafından belirlenir. Ortaya çıkan hastalık karakteri de *fenotip* olarak bilinir (39). Bazı hastalıklarda fenotipik özellikler daha çok genotip tarafından belirlenirken, bazılarında da çevresel faktörler belirleyicidir. KOAH ise, hem genetik yapı ve hem de çevresel faktörlerin etkileşiminin önemli olduğu tipik bir örnektir. Bu nedenle semptomlar, alevlenmeler, tedaviye yanıt, hastalık progresyon hızı veya mortalite gibi birçok farklı klinik

sonuçla ilişkili bireysel farklılıkları tanımlayan özelliklerin KOAH'ın fenotipini oluşturduğu kabul edilebilir. Bu sonuçların dikkate alınmasıyla yapılacak fenotipik bir sınıflama, farklı özellikleri olan hastaları ayırmada veya benzer prognoz ve tedavi yanıtı veren hastaları belirlemede önemli ipuçları verebilir. Böyle bir yaklaşım, tedavi sonuçları ve prognozu ön görmemiz yanı sıra hastalık sürecini daha iyi anlamamızı sağlayabilir. KOAH çalışmalarına bakıldığında ise dikkati çeken diğer bir nokta, hasta seçim kriterlerinin gerçek yaşamdaki hastaların çoğunu dışlamasıdır ki, bu durum elde edilen verilere göre sunulan tedavi seçeneklerinin tüm hastalara uygulanabilirliğini tartışmalı duruma getirmektedir (40).

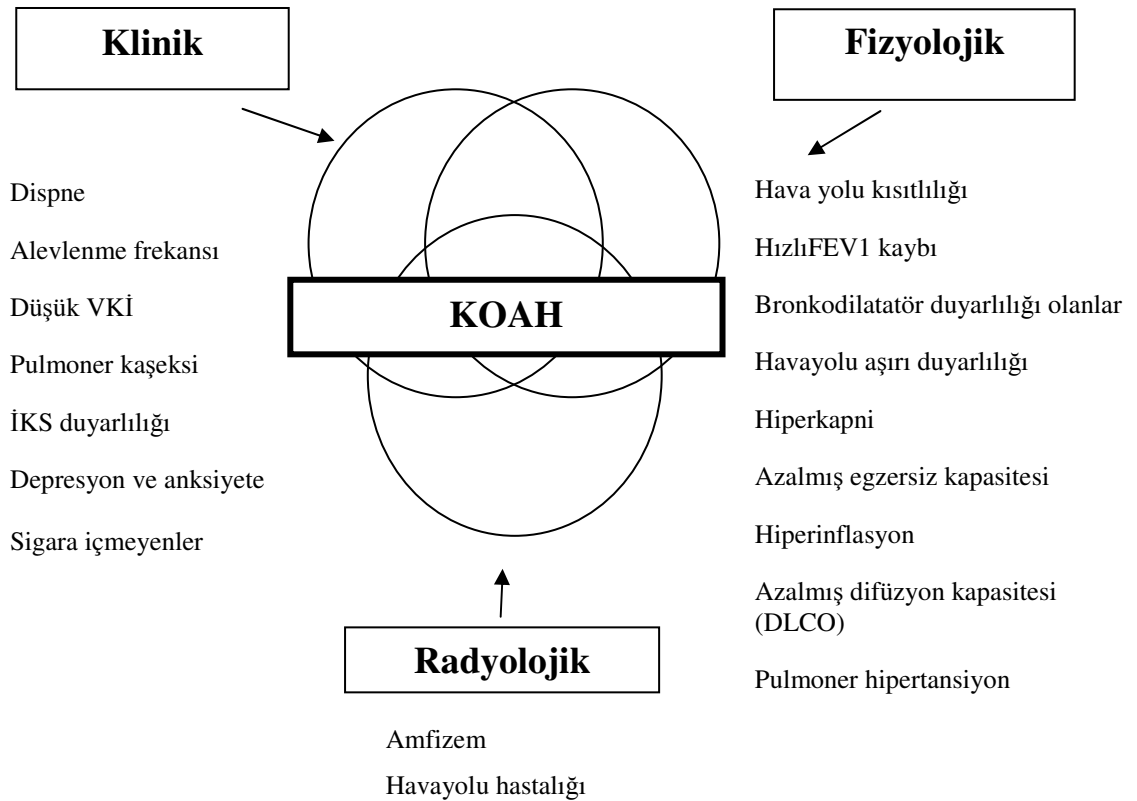
Kronik bronşit, astım ve amfizemi gösteren Venn şeması da, KOAH'ın tüm fenotiplerini yansıtmada yetersizdir. Ek olarak risk faktörleri açısından, sigara içen ve sigara içmeyenlerde gözlenen KOAH'ın da, farklı fenotipik özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir (41).

KOAH, hava akımı kısıtlılığı ve inflamasyonu, mukosilyer fonksiyon bozukluğunu, hava yollarında yapısal değişiklikleri ve akciğer dışı sistem etkileri içeren çeşitli patolojik değişikliklerle karakterize olduğuna göre her olguda klinik tablo, birlikte bulunan hastalıklar, altta yatan akciğer patolojileri, hastalığın şiddeti ve hastalığın ilerleme hızı farklıdır. İlgili patolojik mekanizmaların farklı düzeylerde olması nedeniyle, tek bir ölçüm ile doğru bir şekilde KOAH'ın şiddetini belirleyebilmek, prognozu öngörebilmek ve tedavinin etkinliğini değerlendirebilmek; böylece hastalığın tüm boyutlarını ölçebilmek mümkün görünmemektedir (42). Yine de yakın zamana kadar birçok rehberde, hastalık yönetimi yalnızca patofizyolojik süreçlerden bazılarıyla ilgisi bulunan birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi (FEV1)'e göre belirlenmekteydi (43).

Günümüzde KOAH teriminin bir şemsiye tanımlama olduğu, hastalığın klinik, fizyopatolojik ve radyolojik olarak çok farklı fenotiplere sahip olduğu düşünülmektedir (39). Bu fenotiplerden bazıları, bazı tedavilere yanıt verirken, diğerlerinden benzer yanıt alınamamaktadır. Bu nedenle KOAH tedavisinde kullanılan tedavinin etkinliğini değerlendirmede yalnızca spirometrik ölçütlere değil, semptomlarda iyileşme, dispne ölçeği, egzersiz kapasitesi (6 dakika yürüme testi), vücut kitle indeksi, alevlenme sayısı, yaşam kalitesi, hastalık progresyon hızı ve

mortalite gibi birçok parametrenin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Bazı hastalarda tedavi ile bazı parametreler düzelerken, diğerlerinde bu etkilenmenin görülmemesi nedeniyle tedavi bireysel düzeyde düzenlenmelidir (9).

2011’de güncellenen GOLD rehberinde, hastanın değerlendirilmesi ve tedavi yaklaşımında, tek bir kritere göre değil; klinik durumu (mMRC, CAT), yıllık alevlenme sayısı ve FEV1 düzeyi kriterleri dikkate alınarak hastalar dört grupta değerlendirilmiştir. Bu durum GOLD rehberinin yaklaşık 10 yıldır yalnızca FEV1 temeline dayanan hastalık yönetimine göre önemli bir değişimdir (43).



**Şekil 3.** Friedlander ve arkadaşlarının KOAH fenotiplendirmesinde önerdikleri klinik, fizyolojik ve radyolojik özellikler

### 2.7.1. Klinik fenotiplendirme

KOAH'ta semptomlar, alevlenmeler ve sağlığa bağlı yaşam kalitesi gibi hasta merkezli klinik sonuçların (ve bunlarla ilişkili belirteçlerin) ölçümü hastanın

fenotipini belirleme açısından önemlidir. Özellikle nefes darlığı, öksürük, balgam ve yorgunluk gibi sık görülen semptomlar düşünlük, normal günlük aktivitenin kısıtlanması, duygusal ve sosyal bozukluklar gibi diğer önemli klinik sonuçlara anlamlı düzeyde katkıda bulunmaktadır. Her hastadaki etkisi farklı olsa da, semptomlar yaşam kalitesini bozmaktadır (9).

Yaş, sigara öyküsü, cinsiyet ve etnik köken hastalığın prezentasyon ve progresyonunu etkiliyor olabilir. Örneğin solunum fonksiyon testlerindeki düşüş yaşla birlikte artmaktadır. Kadın cinsiyetin kötü yaşam koşulları ile ilişkili olduğu görülmektedir ve kadınlarda depresyon ve anksiyete daha sık görülür. Ayrıca elimizdeki veriler kadınların sigaranın toksik etkilerine daha duyarlı olabileceğini göstermektedir. VKİ ve dispne tek başına ve BODE indeksi içerisinde bağımsız prognostik değerler olarak değerlendirilebilir. Depresyon ve anksiyete de hastaneye başvurma ve KOAH alevlenme sıklığının artması ile ilişkilidir (40).

İlerlemiş KOAH'ta yağsız vücut kitlesindeki kayıp ile sonuçlanan kilo kaybı siktir. Ardından solunum kası fonksiyon bozukluğu, nefes darlığı ve egzersiz kısıtlılığı meydana gelir. KOAH'ta kilo kaybı nedenleri arasında, artan nefes alma işinin yarattığı enerji dengesizliği, dolaşımdaki sitokinlerin artması ile birlikte hava yolu inflamasyonunun sistemik etkisiyle yaratılan katabolik bir durum, sigaranın beslenme durumu üzerindeki rolü, kronik oral kortikosteroid kullanımının sistemik etkileri ve kronik doku hipoksisi yer almaktadır. Bu durum KOAH'ın sistemik etkileri ile yakından ilişkilidir (44). Bu nedenle KOAH'ın tanısına son yıllarda "***kronik sistemik inflamatuvar sendrom***" teriminin eklenmesi de önerilmektedir Kilo kaybının, özellikle de yağsız kitle kaybının, hava akımı obstrüksiyonundan bağımsız olarak, mortalitenin önemli bir ön görücüsü olduğu, VKİ 20'nin altında olan şiddetli KOAH olgularında 5 yıllık sağkalımın % 24 olduğu bildirilmiştir(45). Kaşeksi ile gelen hastaların "***inflamatuvar fenotip***" olarak tanımlanabileceği, buna yönelik tedavi yaklaşımlarının hastaların morbidite ve mortalitesini azaltabileceği düşünülmektedir (39).

Alevlenmenin sıklığı ve şiddeti, KOAH'ın şiddetinin, ilerlemesinin, yaşam kalitesine etkisinin ve mortalitenin belirteçleri olarak kullanılmaktadır. Hastalık ilerlediğinde alevlenmeler de sık ve şiddetli olmakta ve alevlenmenin sıklığı,

KOAH'lı hastanın yaşam kalitesinin daha da düşmesi ile sonuçlanmaktadır. Ancak FEV1 düzeyi ile alevlenme sayısı arasındaki ilişki tam olarak doğrusal değildir. Bunun nedeni alevlenmelerde hava yolu darlığının dışında başka faktörlerin de etkili olmasıdır (9). Bunlar arasında bilinen en önemli faktör hastanın önceden alevlenme öyküsünün varlığıdır ve bu durum hastanın herediter veya kazanılmış özelliklerine bağlı olabilir. ECLIPSE çalışmasında 1. yılda GOLD evre 2 hastalarda bile %22 oranında sık alevlenme öyküsü olduğu bildirilmiştir. Sık alevlenme geçiren olguların ayrı bir fenotipik özellik olup olmadığının araştırılması amacıyla sık alevlenme ile ilişkili parametreler değerlendirildiğinde, önceki yıl alevlenme geçirmiş olmasının en belirleyici özellik olduğu gözlenmiştir. 1. yılda ve 2. yılda sık alevlenme görülenlerin %71'inde 3. yılda da sık alevlenme görülürken; 1. ve 2. yılda alevlenme görülmeyen hastaların %74'ünde 3. yılda da alevlenme görülmemiştir (46).

Astım, atopi, alerjik rinit öyküsü olan, nonspesifik bronş aşırı duyarlılık testi pozitif, wheezing, Ig E yüksekliği, ekspiryum havasında NO yüksek ve bronşial sekresyonlarında eozinofil (+) olan olgular *astım-KOAH fenotipi* olarak kabul edilmektedir. KOAH'lı olguların %20-40'ı mikst tip fenotip özelliği taşıyabilir. KOAH astım fenotipi olan olgularda kortikosteroid yanıt daha belirgindir. Başka bir nedene bağlı olmaksızın birbirini izleyen en az iki yıl, her yıl en az 3 ay düzenli balgam çıkaran olgular "*kronik bronşit*" olarak tanımlanmaktadır. Kronik bronşit diğer fenotiplere sıklıkla eşlik etmesi nedeniyle ayrı bir fenotip olarak yer almamaktadır (47).

KOAH'ta *psikolojik bozukluk, depresyon ve anksiyete varlığının* yaşam kalitesi, tedavi uyumu, fonksiyonel kapasitede kayba yol açması, hastalık maliyetini arttırıcı etkisi nedeniyle ayrı bir klinik fenotip olarak değerlendirilebilir. Genel popülasyonda depresyon %15'lerdeyken KOAH'ta bu oran %40'lara çıkmaktadır (39). Depresyon KOAH alevlenme sıklığı ve hastaneye yatışlarda bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (9).

Ayrı bir fenotip olarak değerlendirilmesi gereken klinik durum *sigara içmeyenlerde görülen KOAH*'dır. KOAH'lı olgular arasında sigara içmeyenler %25 dolayında olup, NHANES III çalışmasında sigara içmeyenlerde hafif KOAH %5.3, orta-ağır KOAH %1.2 bulunmuştur. Bu olgularda çevresel/mesleki maruziyet,

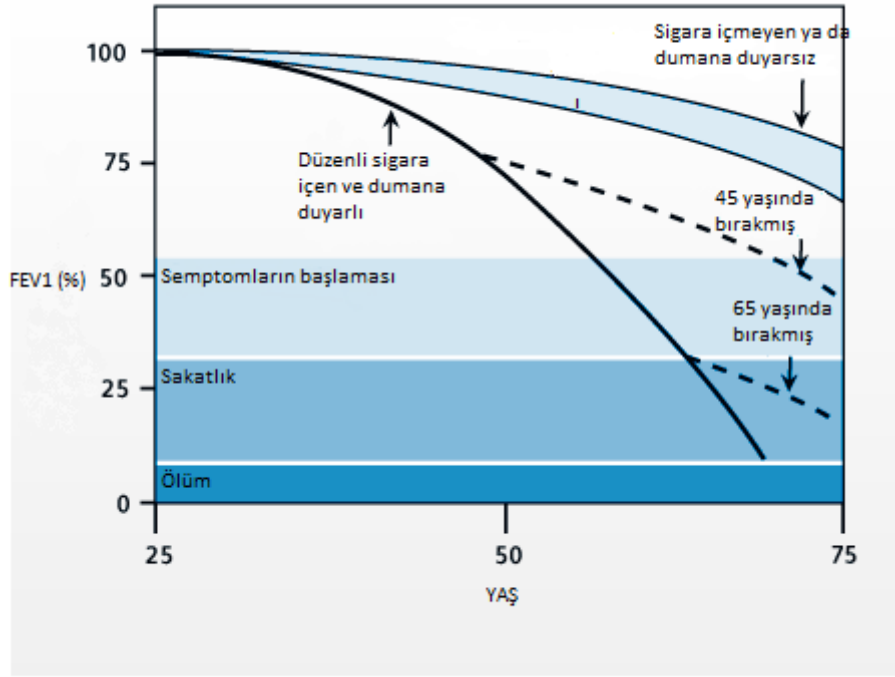


otoimmün bozukluğun rol oynayabileceği düşünülmektedir. Genelde bu hastalar yanlış olarak astım tanısı ile takip edilmektedir (39).

KOAH'ta başta iskelet kas güçsüzlüğü, kaşeksi, kardiyovasküler sistem hastalıkları (iskemik kalp hastalıkları, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon), metabolik sendrom, DM, osteoporoz, akciğer kanseri, anemi, obstruktif uyku apne sendromu, depresyon olmak üzere bir çok hastalık eşlik etmektedir. Komorbid hastalıklar, KOAH'ın şiddetini ve prognozunu benzer şekilde KOAH da, komorbid hastalıkların seyrini olumsuz şekilde değiştirmektedir. KOAH'lı hastaların %25'i kardiyovasküler, %30'u kanser, %30'u diğer komorbid hastalıklar nedeniyle kaybedilmektedir. Havayolu obstrüksiyonunun şiddeti arttıkça, komorbiditelerin hastaneye yatış riskini, mortaliteyi ve sağlık harcamalarını da arttırdığı bilinmektedir (7). Bununla birlikte komorbid durumların tedavisinin KOAH doğal seyrini veya KOAH'ın tedavisinin komorbid durumun doğal seyrini nasıl etkilediği konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (40).

### **2.7.2. Fizyolojik fenotiplendirme**

KOAH hastalarının progresyonunu izlemede FEV1'deki düşüş oranı en yaygın kullanılan araç olmuştur. Klasik Flethcher-Peto eğrisi KOAH hastalarının zamanla akciğer fonksiyonlarındaki düşüşü göstermesine rağmen hangi hastanın akciğer fonksiyonlarının hızlı progrese olup, hangisinin olmayacağını ön görülmesini sağlamada yetersizdir (48).



**Şekil 4.** FEV1 üzerinde sigaranın etkisini gösteren Fletcher-Peto eğrisi

ECLIPSE çalışmasında olguların yaklaşık %40'ında 3 yılın sonunda FEV1'de yıllık 40 mL üstünde kayıp olduğu bildirilmiştir (49). Hastada saptanan FEV1 düzeyine kıyasla, FEV1 kaybının hızlı olup olmaması daha fazla prognostik öneme sahiptir. KOAH yaşla artmasına rağmen, kişiden kişiye hastalığın ağırlığı ve progresyon hızı farklı olabilir. Aynı evrede olan hastalar değerlendirildiğinde, hızlı FEV1 kaybı olanların hastaneye yatış ve mortalite riski yüksektir. Hızlı FEV1 kaybının etkisinin özellikle solunum fonksiyonları normal veya normale yakın olanlarda daha anlamlı olması, bu grupta yer alan olguların daha yakın izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (50).

KOAH'ta amfizeme bağlı akciğer kompliyansı arttığından, relaksasyon volümü sağlıklı bir kişiden daha yüksek bir düzeydedir. Bu durum statik akciğer hiperinflasyonu olarak tanımlanır. Egzersiz sırasında gözlenen dinamik hiperinflasyon ekspirasyon sonu akciğer volümünün egzersizle daha da artmasıdır. Total akciğer kapasitesi (TLC), FRC ve IC toplamına eşit olduğundan, hiperinflasyona bağlı FRC düzeyinin artışı IC'deki azalma ile sonuçlanır. İnspiratuar kapasitenin, total akciğer kapasitesine oranı (IC/TLC) inspirasyon fraksiyonu olarak

tanımlanmaktadır ve KOAH'lı olgularda <%25 bulunması mortalite için önemli bir belirteçtir (51).

KOAH'lılarda dispnenin temel mekanizmalarından biri hiperinflasyon olduğuna göre bronkodilatatör yanıtı değerlendirirken, hiperinflasyondaki değişikliğin ortaya konması anlamlıdır. Fonksiyonel olarak inspiratuar kapasitede 0,3 L artışın dispne skorları ve egzersiz toleransında iyileşme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (52). Bu nedenle uzun etkili bronkodilatatörlere yanıt ile karakterli fenotip gerçekte hiperinflasyon ve egzersiz kısıtlılığının derecesini yansıtmaktadır (39).

Akciğerde elastik geri çekilme basıncı ve parankimal desteğin kaybı sonucu havayollarının kapanabilirliği artmakta, bir taraftan ekspiratuar akım kısıtlılığı ve statik hiperinflasyon gelişirken, alveoler yüzey alanının azalması, pulmoner kapiller yatağın azalması ve ventilasyon-perfüzyon dengesinin bozulmasıyla da gaz değişimi etkilenmektedir. Bunun fonksiyonel etkisi karbonmonoksit difüzyon kapasitesindeki (DLCO) azalmadır. Hava akım obstrüksiyonu varlığında azalmış DLCO, restriktif bozukluk yoksa amfizemi düşündürür. Hava akımı obstrüksiyonu varlığında normal veya artmış DLCO olması, KOAH'ın astım, kronik bronşit veya küçük hava yolu hastalığı fenotipini akla getirir (53). Egzersiz toleransı hastanın günlük aktivitelerini etkilediği için sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ile doğrudan ilişkilidir. Hastaların günlük aktivitelerini ölçebilmek pratik olarak güçtür ve bu nedenle hastaların egzersiz toleransı laboratuvar koşullarında bir takım fizyolojik ölçümlerle değerlendirilir. Egzersiz kapasitesi ölçümleri egzersiz toleransının belirteci olduğu kadar, mortalitenin de önemli bir ön göstergesi olduğundan fenotipik değerlendirmede önemlidir (9). Şiddetli KOAH olgularında altı dakikalık yürüme mesafesinin, FEV1 ya da VKİ'den daha iyi bir mortalite öngörücüsü olduğu, 100 metreden az mesafe yürüyen hastaların %60'ının 1 yıl içinde hayatını kaybettiği bildirilmiştir (54).

Orta ve ağır KOAH'lı olgularda arter kan gazlarının değerlendirilmesi uygundur. Başlangıçta hiperkapni olmaksızın hipoksi vardır. Hastalık ilerledikçe, ileri derecede düşük FEV1 ve VKİ olan olgularda *hipoksemi* yanısıra hiperkapni de gözlenir. Bu nedenle hiperkapni ayrı bir fenotip olarak değil, diğer fizyopatolojik faktörlerin komplike sinerjik bir etkisi olarak kabul edilmektedir (39).

KOAH'ta yalnızca akciğer parankim alanlarında değil, pulmoner vasküler yapılarda da değişiklikler meydana gelmektedir. İstirahatte ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg üzerinde olması pulmoner hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Pulmoner arter basıncındaki her 10 mmHg artışın mortaliteyi 4 kattan fazla arttırdığı, kor pulmonale gelişen olgularda prognozun daha kötü olduğu bildirilmiştir (55). Pulmoner hipertansiyon gelişiminde uzun süreli hipokseminin etkili olduğuna inanılsa da, oksijen tedavisi ile pulmoner hipertansiyon sıklıkla geri dönmemektedir. Bu nedenle yalnızca kronik hipoksik vazokonstriksiyonun değil, aynı zamanda endotel disfonksiyonun da önemli olduğu düşünülmektedir (39).

### **2.7.3. Radyolojik fenotiplendirme**

Son yıllarda görüntüleme yöntemlerinde sağlanan gelişmeler akciğer parankimi ve havayollarının daha iyi değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Kalitatif BT görüntülemeye amfizem varlığı ve tipi(sentrilobuler, panlobuler, distal asiner), havayolu duvar kalınlığı ve bronşektazi gibi bozukluklar saptanırken, kantitatif ölçümlerle akciğer parankim dansitesi ve havayollarındaki değişiklikler rakamsal olarak değerlendirilebilmektedir. Etyolojik olarak sigara veya mesleki toz maruziyet öyküsü olanlarda radyolojik olarak daha çok sentrilobuler, genetik alfa1 antitripsin (AAT) eksikliği olanlarda panlobuler amfizem daha sıktır. Patolojik olarak amfizem ağırlığı ile yüksek çözünürlüklü BT(YRBT) arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir. Fonksiyonel parametreler ile özellikle difüzyon kapasitesi ve radyolojik görüntüleme arasında anlamlı ilişki vardır (9). Kitaguchi ve arkadaşları bronkodilatörler ve inhaler steroidlere yanıtı göre, havayolu kalınlaşması olmaksızın sadece amfizem bulguları olan fenotipin, havayolu hastalığı olanlara göre yanıtının daha az olduğunu bildirmiştir. Bu bulgular radyolojik olarak bazı morfolojik fenotiplerin klinik ve tedaviye yanıtının farklı olduğunu düşündürmektedir (56).

Amfizemin bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi, parankimal hastalıkların ve ekspiratuar hava akımı obstrüksiyonun saptanmasına olanak sağlar. BT'de izlenen proksimal hava yolu duvar kalınlaşması ile akciğer fonksiyonları negatif korelasyon gösterir (40).

Sekonder pulmoner hipertansiyon ileri KOAH hastalarında ortak bir komorbiditedir ve KOAH alevlenme için önemli bir risk faktörü olduğu

bilinmektedir. Radyolojik değerlendirme vaskuler hastalığın değerlendirilmesine olarak sağlayarak alevlenme öngörüsü sağlayabilir (48).

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Bülent Ecevit Üniversitesi UAH Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran, KOAH tanısı olan ya da başvuruda KOAH tanısı alan ve son 1 ay içerisinde alevlenme geçirmemiş, son iki hafta içerisinde antibiyotik, oral ya da intravenöz kortikosteroid kullanmamış, stabil olan 40 KOAH hastası ve 40 sağlıklı kontrol (20 sigara içen/içmiş bırakmış ve 20 sigara içmemiş) alındı. KOAH dışında diğer kronik solunum yolu hastalığı olan, sistemik inflammatuar hastalığı olan (örn Romatoid Artrit), son 5 yıl içinde malignite tanısı olan, son 2 hafta içinde oral kortikosteroid veya antibiyotik kullanmış olan, son 1 ay içinde alevlenme öyküsü olan, alfa 1 antitripsin eksikliği pozitif olan, çalışmaya katılmak istemeyen ve stabil olmayan KOAH olguları araştırmaya katılmadı. Araştırmaya katılan tüm hasta ve kontrol olgularından aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışmaya alınan hastaların tümünün demografik verileri (yaş, cinsiyet, meslek, yaşadıkları yer, sigara alışkanlığı), antropometrik ölçümleri (boy, kilo, VKİ), son bir yıldaki alevlenme sayıları, tedavileri ve uzun süreli oksijen kullanımı, ek hastalıkları sorgulandı ve kaydedildi.

#### 3.1. Solunum Fonksiyon Testleri

Hastaların spirometrik testleri, Bülent Ecevit Üniversitesi UAH Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı solunum laboratuvarında (Jaeger Masterscreen PFT) spirometri cihazı ile yapıldı. Zorlu spirometrik trase, hastalar dinlendirildikten sonra oturur pozisyonda, burun kapalı vaziyette birey spirometre cihazına sakın solunum yaparken, hızlı ve zorlu inspirasyonu takiben yine hızlı ve zorlu ekspirasyon sonrası, tekrar hızlı ve zorlu inspirasyonu yaptırılarak elde edildi. Eğri en az üç kere çizdirilip, elde edilen üç trase içerisinde en iyi FVC, FEV1 değerlendirilerek alındığı traseler kullanıldı, bronkodilatör sonrası değerlerin elde edilmesi amacıyla olguların 400 µgr salbutamol inhalasyonundan 15 dakika sonra test tekrarlandı, postbronkodilatör FEV1, FVC, FEV1/FVC değerleri ve reversibilite kaydedildi. Difüzyon testi tek soluk yöntemi ile Jaeger Masterscreen PFT spirometri cihazıyla yapıldı. Hasta 90 derece dik oturur pozisyonda ve burnu klipsli olarak, cihazın ağız parçasından tidal volüm seviyesinde solunum yapmaktayken önce yavaş bir ekspirasyon ile rezidüel volüm seviyesine kadar soluk vermesi sağlandı. Ardından

total akciğer kapasitesine kadar %0,3 CO içeren gaz karışımından hızlı bir inspirasyon yaptırılarak hastanın 10 saniye soluğunu tutması sağlandı. Bu aşamaların ardından tekrar cihazın içine ekspirasyon yaptırılan hastanın soluk havası bir analizörden geçirilmek suretiyle CO konsantrasyonları ölçülerek; inspire edilen hava ile ekspire edilen hava arasındaki farktan, kana transfer edilen CO miktarı ölçülerek DLCO ve TLC, RV, RV/TLC ölçüldü.

### **3.2. Semptoma Dayalı Ölçekler**

#### **3.2.1. MRC Dispne skoru**

Hastaların nefes darlığı mMRC ölçeğine göre skorlandı, nefes darlığı şiddetini tanımlayan 5 maddeden oluşan bu ankette hastanın seçtiği maddenin sıra numarası skor olarak kaydedildi.

#### **3.2.2. SGRQ yaşam kalitesi anketi**

SGRQ yaşam kalitesi anketi, solunum semptomlarını, aktivite durumunu ve hastalığın etkisini değerlendiren üç alt gruptan ve 76 sorudan oluşan bu test araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme yöntemi ile uygulandı. Semptom skoru, aktivite skoru, etkilenim skoru ve total skor olarak 3 bölümde, SGRQ hesaplama cetveline göre hesaplandı.

#### **3.2.3. CAT (COPD assessment test)**

Hastalardan semptomlarını 8 maddeden oluşan, her bir madde için 0-5 arasında puanın olduğu CAT testine göre skorlamaları istendi, sonuçlar kaydedildi.

### **3.3. 6 Dakika Yürüme Testi**

Hastalardan 30 dakika dinlendirildikten sonra Borg Skalası kullanılarak o sırada hissettikleri nefes darlığı ve yorgunluklarına ayrı ayrı puan vermeleri istendi. 6 dakikalık yürüme testi kliniğimizin 30 metrelik kolidorunda yapıldı. Yürüme mesafesi metre cinsinden hesaplandı. Test bitiminde hastadan nefes darlığı ve yorgunluğunu Borg skalasına göre tekrar puanlaması istendi. 6 dakikalık yürüme testi başlangıç ve bitiminde aynı pulse oksimetre cihazı ile oksijen saturasyonları ve nabız dakika sayıları kaydedildi.

### **3.4. BODE İndeksi**

6 dakika yürüme testi sonunda yürüme mesafesi BODE indeksindeki ölçülere göre skorlandı. Buna göre 350 m ve daha fazla yürüyebilenler '0', 250-349 m yürüyebilenler '1', 150-249 m yürüyebilenler '2', 149 m ve daha altında yürüyebilenler ise '3' olarak skorlandı. VKİ skorlaması için >21 olanlar '0', ≤21 olanlar ise '1' olarak skorlandı. Havayolu obstrüksiyonunu göstermek amacıyla, hastanın FEV1(%beklenen) değeri alınıp; %65 ve üzeri olanlar '0', %50-64 arasında olanlar '1', % 36-49 arasında olanlar '2', %35 ve altında olanlar ise '3' olarak skorlandı. Nefes darlığı derecesini değerlendirme amacıyla 'Modified Medical Research Council' ölçeği (mMRC) kullanıldı, bu ölçekte 0-1 olan puanlananlar '0', 2 olarak puanlananlar '1', 3 olarak puanlananlar '2', 4 olarak puanlananlar '3' olarak skorlandı. Bu skorlar toplanarak 0-10 arasında olan bode indeksi skoru hesaplandı.

### **3.5. Arter Kan Gazları**

Radial arterden heparinle yıkanmış enjektör ile alınan kan örneği ABL 800 Basic arter kan gazı analizatörü ile değerlendirilerek istirahatte, oda havasında arter kanından pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> ve oksijen saturasyonu (SaO<sub>2</sub>) ölçüldü.

### **3.6. Ekokardiyografi**

Tüm hastalara aynı kardiyolog tarafından yapılan ekokardiyografi sonrası elde edilen pulmoner arter basınçları (mmHg) kaydedildi.

### **3.7. YRBT**

Çalışmaya alınan tüm hastalara Toshiba Activion 16 BT cihazı kullanılarak 512x412 matrikste, 120 kVp voltajda, 220 mA tüp akımında, 1mm kesit kalınlığı, 1 cm kesit aralığı ile derin inspiryumda YRBT incelemesi yapıldı. Görüntüler aynı radyolog tarafından değerlendirildi, bir online software programı ([www.airwayinspector.org](http://www.airwayinspector.org)) ile -950 HU altındaki dansitedeki alanların yüzdesi elde edildi, bronş duvar kalınlıkları hesaplandı.

### **3.8. Fenotiplendirme**

Hastaların GOLD kriterlerine göre KOAH evrelemesi yapıldıktan sonra radyolojik ve semptomatik değerlendirmesine göre web tabanlı bir hesaplayıcı ile ([www.clipcpd.com](http://www.clipcpd.com)) amfizem veya kronik bronşit olarak ön fenotipik sınıflaması



yapıldı, *linik fenotip* olarak kaydedildi. Tüm hastalar semptomları, klinik durumları, akciğer ve YRBT görüntüleri ile değerlendirildi, amfizem veya kronik bronşit olmak üzere iki fenotipe ayrıldı, *hekim fenotipi* olarak kaydedildi. Radyolog tarafından YRBT görüntülerinden yukarıda bahsedilen software programı ile elde edilen YRBT Amfizem Skoru ( -950 HU altındaki alanların yüzdesi) ve bronş duvar kalınlığı *radyolojik fenotip* tespiti için kullanıldı.

### **3.9. Serum Belirteçlerinin Ölçümü**

Laboratuvar testleri için hastalardan venöz kan alındı. Kan örnekleri 3000 devirde + 4 derecede santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı. Serum örnekleri -80 °C'de saklandı. Hastalardan alınan tam kan ve sedimentasyon parametreleri mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı. Tüm hastalarda alfa 1 antitripsin düzeyi bakıldı (alfa 1 antitripsin eksikliğinin ekarte edilmesi için).

Fibrinojen (TYS MEX CE-1500) Siemens Multifiber Y cihazı ile, alfa 1 antitripsin Adria 18240 ile biyokimya laboratuvarında çalışıldı. CRP (Beckman Coulter CRP) Beckman Coulter Image 800 ile, IL-3(Bioster Immunoleader Human IL-3 Elisa Kit), IL-6 (Bioster Immunoleader Human IL-6 Elisa Kit), IL-8 (Bioster Immunoleader Human IL-8 Elisa Kit), TNF- $\alpha$  (Bioster Immunoleader Human TNF $\alpha$  Elisa Kit) Bio-tek instruments ELx800 ELİSA okuyucu ve Bio-tek instruments ELx50 ELİSA yıkayıcı ile immünoloji laboratuvarında çalışıldı. IL-3, IL-8, TNF- $\alpha$  için pg/mL, IL-6, fibrinojen için mg/mL, CRP için mg/L, sedimentasyon hızı için mm/h cinsinden sonuçlar elde edildi.

### **3.10. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilks testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar Ki-kare ve Fisher Kesin Ki-kare testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenler

bakımından üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlanıyor ise tek yönlü varyans analizi, sağlanmıyor ise Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Tek yönlü varyans analizinde gruplar arasında fark bulunduğu grupların ikişerli karşılaştırılması çoklu karşılaştırma yöntemlerinden Tukey Testi ile, Kruskal-Wallis varyans analizinde alt grupların ikişerli karşılaştırılması ise Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile yapıldı. İki sayısal değişken arasındaki doğrusal ilişki parametrik test varsayımları sağlandığında Pearson korelasyon analizi ile, sağlanmadığında ise Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi

#### 4. BULGULAR

Araştırmaya Bülent Ecevit Üniversitesi UAH Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran başvuruda tanı almış ya da daha önceden KOAH tanısıyla takip edilen 40 hasta, 20 sigara öyküsü olan, 20 hiç sigara içmemiş olmak üzere 40 sağlıklı kontrol alındı. Çalışmamıza alınan olguların hasta grubunda 34'ü erkek (%85), 6'sı kadın (%15), kontrol grubunda 34'ü erkek (%85), 6'sı kadındı (%15). Hasta grubunda yaş ortalaması  $60,4 \pm 12,2$ , sigara öyküsü olan kontrol grubunda  $55,85 \pm 11,88$ , sigara içmemiş kontrol grubunda  $55,05 \pm 8,59$  idi, hasta ve kontrol grupları yaş açısından benzerdi (Tablo 1). Hasta grubundaki olgulardan 14'ü (%35) halen sigara içmeye devam etmekteydi, 22'si (%55) daha önce sigara içmiş ve bırakmıştı, 4'ü (%10) sigara içmemişti. Sigara öyküsü olan kontrol grubundaki olgulardan 6'sı halen sigara içmeye devam etmekteydi, 14'ü (%70) daha önce sigara içmiş ve bırakmıştı . Sigara kullanımı hasta grubunda 30 pkyıl(3-120), sigara öyküsü olan kontrol grubunda ise 15pkyıl (3-55) olarak saptandı. Çalışmaya alınan hastaların meslek grupları; 10 (%25) madenci, 17 (%42,5) tozlu işlerde çalışan, 4 (%10) büro işinde çalışan olarak belirlendi. VKİ(kg/m<sup>2</sup>) ortalama değerleri hasta grubunda 26,72 (19,59-38,53), sigara öyküsü olan kontrol grubunda 29,50 (21,63-37,11), sigara içmemiş kontrol grubunda 29,54 (21,30-52,78) saptandı.

Hasta grubunda klinik durum, semptomlar ve radyolojik değerlendirme sonucunda hekim tarafından belirlenen hekim fenotipine göre, hastaların 22'si (%55) kronik bronşit, 18'i (%45) amfizem olarak gruplandı. Klinik fenotip için semptomlar, fizik muayene, spirometrik bulgular, radyolojik bulgular doğrultusunda web tabanlı hesaplayıcı ([www.clipcopd.com](http://www.clipcopd.com)) kullanılarak yapılan değerlendirmede hastaların 34'ü (%87,2) kronik bronşit, 5'i (%12,8) amfizem, 1 tanesi dengede (balance) olarak belirlendi.

Hastalar son bir yılda geçirdikleri alevlenme sayısına göre değerlendirildiğinde 32'sinin (%80) yılda 0-1, 8'inin (%20) 2 ve daha fazla alevlenme geçirdikleri görüldü. Hasta grubundaki olguların 29'u (%72,5) inhale kortikosteroid kullanmaktaydı.

Hasta grubundaki olguların 9'unun (%22,5) hiç ek hastalığı yoktu, 10'unun (%25) tek ek hastalığı vardı, 21'inin (%52,5) ise 2 ve daha fazla ek hastalığı

mevcuttu. Ek hastalıkları açısından depresyon 12 olguda (%30), kardiyovaskuler hastalık 8 olguda (%20), DM 8 olguda (%20) saptandı. Depresyon varlığına ilgili bir hekim tarafından başlanan antidepresan ilaç kullanımını halinde karar verildi, hastalara ayrıca duygu bozukluğu /depresyon anketi uygulanmadı.

**Tablo 1.** Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarının tanımlayıcı özellikleri

	<b>Hasta n=40</b>	<b>Kontrol (sigara öyküsü olan) n=20</b>	<b>Kontrol (sigara içmemiş) n=20</b>	<b>p</b>
Yaş	60,4 ± 12,2	55,85 ± 11,88	55,05 ± 8,59	0,154
Cinsiyet (erkek, n(%))	34 (%85)	17 (%85)	17 (%85)	1,000
Sigara kullanımı	İçiyor 14(%35) İçmiş bırakmış 22(%55) İçmiyor 4(%10)	İçiyor 6 (%30) İçmiş bırakmış 14(%70)	İçmiyor 20(%100)	
Sigara (paket-yıl)	30 (3-120)	15 (3-55)	-	0,002
Meslek				
Madenci	10(%25)	6 (%30)	2 (%10)	0,013
Tozlu işler	17(%42,5)	3 (%15)	3 (%15)	
Büro işleri	4(%10)	1 (%5)	1 (%5)	
diğer	9(%22,5)	10 (%50)	14 (%70)	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26,72 (19,59- 38,53)	29,50 (21,63- 37,11)	29,54 (21,30- 52,78)	0,084
Hekim fenotipi				
Kronik bronşit	22 (%55)	-	-	
Amfizem	18 (%45)	-	-	
Klinik fenotip ( <a href="http://www.clipcpd.com">www.clipcpd.com</a> )				
Kronik bronşit	34 (%87,2)	-	-	
Amfizem	5 (%12,8)	-	-	
Alevlenme sayısı				
0-1	32 (%80)	-	-	
≥2	8 (%20)	-	-	
İKS kullanımı (%)	29 (%72,5)	-	-	
Komorbidite n(%)				
0	9 (%22,5)	-	-	
1	10 (%25)	-	-	
≥2	21 (%52,5)	-	-	
Kardiyovaskuler hastalık	8 (%20)	-	-	
DM	8 (%20)	-	-	
Depresyon	12 (%30)	-	-	

FEV1/FVC ortalama değeri hasta grubunda %61,38 (35,48-74,16) iken kontrol gruplarında normaldi. Ortalama FEV1 (mL) hasta grubunda 1,61 (0,65-3,96), ortalama FEV1 (% beklenen) hasta grubunda  $56,89 \pm 17,55$  olarak belirlendi, kontrol gruplarında bu değerler normal saptandı (Tablo 2). FEV1 reverzibilite (%) hasta grubunda ortalama  $11,50 \pm 11,71$  idi. Reverzible KOAH 'lı 13 (%16,3) hasta mevcut idi. DLCO (%) hasta grubunda ortalama  $57,56 \pm 30,13$  olarak belirlendi.

Hastalar eski GOLD evrelerine (FEV1 sınıflaması) göre değerlendirildiğinde 1 olgu(%2,5) evre 1, 23 olgu (%57,5) evre 2, 14 olgu (%35) evre 3, 2 olgu (%5) evre 4 sınıflandıydı. Aynı olgular GOLD 2011'e göre sınıflandığında 6 olgunun (%15) A sınıflında, 17 olgunun (%42,5) B sınıflında, 17 olgunun (%42,5) D sınıflında olduğu görüldü, C sınıflından hasta saptanmadı.

Hasta grubunda ortalama 6 dakika yürüme mesafesi (m)  $304 \pm 91,77$  idi. Ortalama BODE indeksi skoru  $3,13 \pm 2,27$  saptandı. SGRQ yaşam kalitesi anketinin ortalama total skoru  $52,53 \pm 22,63$  olarak belirlendi. Ortalama mMRC dispne skoru  $1,88 \pm 1,11$  idi. CAT skoru ortalaması  $20,75 \pm 8,78$  saptandı (Tablo. 2).

Hasta grubunda YRBT'de -950 HU altında dansite saptanan alanların yüzdesi ortalama olarak üst zonda  $\%17,1 \pm 14,2$ , orta zonda  $\%16,4 \pm 13,1$ , alt zonda  $\%16,7 \pm 14,4$ , total  $\%17,7 \pm 14,4$  idi. Ortalama bronş duvar kalınlığı ise  $1,31 \pm 0,21$  olarak belirlendi (Tablo2).

**Tablo 2.** Hasta ve kontrol gruplarının fizyolojik ve radyolojik parametreler açısından özellikleri

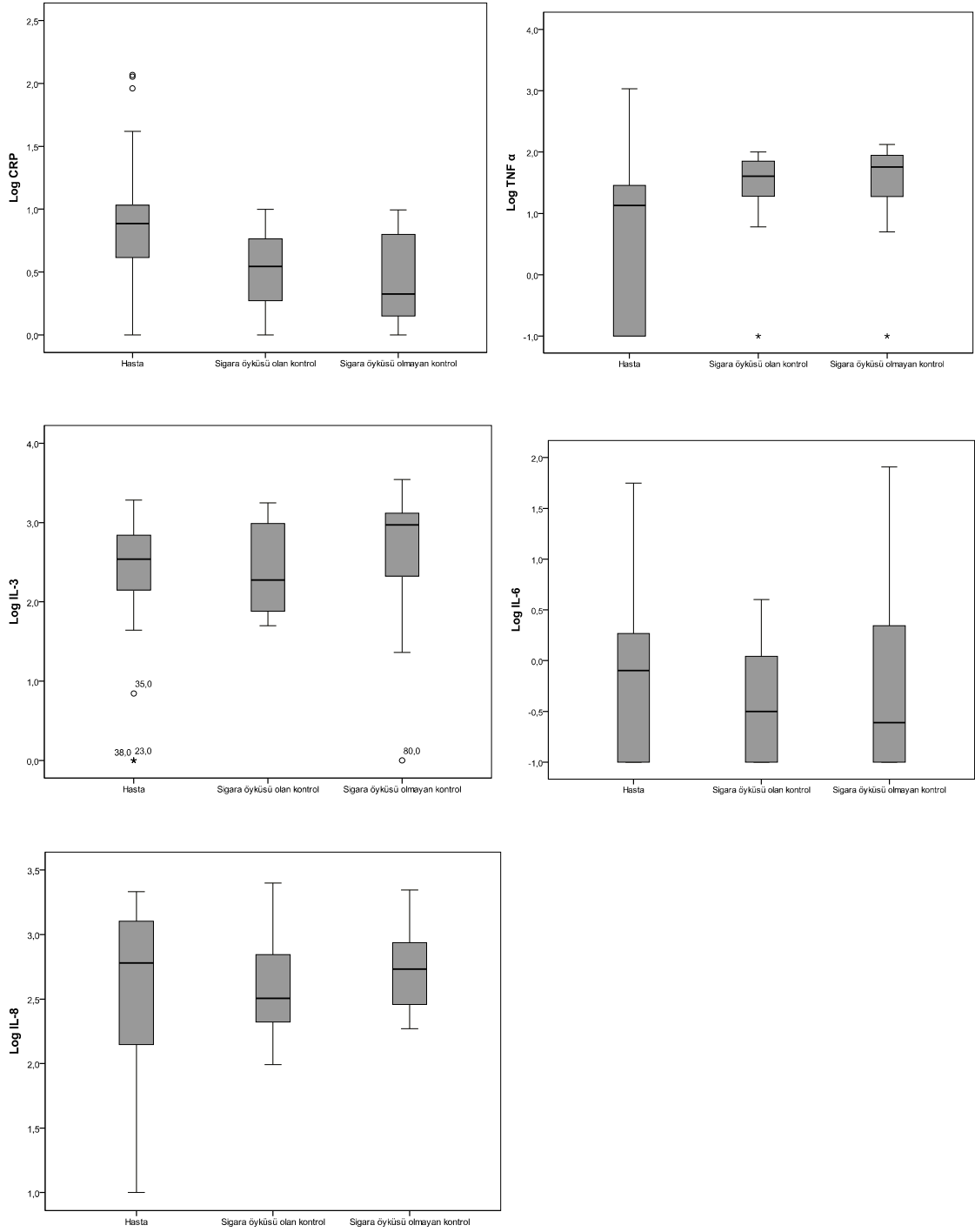
	<b>Hasta n=40</b>
FEV <sub>1</sub> /FVC	61,38 (35,48-74,16)
FEV <sub>1</sub> (ml)	1,61 (0,65-3,96)
FEV <sub>1</sub> (%)	56,89 ± 17,55
FEV <sub>1</sub> reverzibilite (%)	11,50 ± 11,71
Reverzibilite, n (%)	13 (%16,3)
RV (%)	120,19 ± 46,89
TLC (%)	86,78 ± 26,81
RV/TLC (%)	133,12 ± 27,62
DLCO (%)	57,56 ± 30,13
GOLD (1, 2, 3, 4)	1(%2,5), 23(%57,5), 14(35), 2(%5)
GOLD 2011 (A, B, C, D)	6(%15), 17(%42,5), 0, 17(%42,5)
6DYT (m)	304 ± 91,77
BODE indeksi	3,13 ± 2,27
SGRQ toplam skor	52,53 ± 22,63
mMRC	1,88 ± 1,11
CAT	20,75 ± 8,78
YRBT amfizem skoru (%LAA <-950 HU)	
Total	17,7 ± 14,4
Üst zon	17,1 ± 14,2
Orta zon	16,4 ± 13,1
Alt zon	16,7 ± 14,4
Bronş duvar kalınlığı (mm)	1,31 ± 0,21

Yaş ve biyobelirteçler arasında anlamlı ilişki saptanmadı (her biri için p>0,05).

Hasta ve kontrol gruplarında biyobelirteçler karşılaştırıldığında, hasta grubunda CRP anlamlı düzeyde yüksek bulunurken (p<0,001), TNF- $\alpha$  anlamlı düşük bulundu (p<0,001). Hasta ve kontrol grubunda IL-3, IL-6 ve IL-8 açısından anlamlı farklılık görüldü (her biri için p>0,05) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Hasta ve kontrol gruplarında biyobelirteçlerin ortalama değerleri

	<b>Hasta n=40</b>	<b>Kontrol (sigara öyküsü olan) n=20</b>	<b>Kontrol (sigara içmemiş) n=20</b>	<b>p</b>
CRP (mg/L)	<b>7,69 (1-117)</b>	<b>3,49 (1-9,9)</b>	<b>2,12 (1-9,88)</b>	<b>&lt;0,001*</b>
Fibrinojen (mg/dl)	354 (212-820)	-	-	-
Sedimentasyon (mm/h)	12 (3-82)	-	-	-
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	<b>13,5 (0,1-1076)</b>	<b>40,5 (0,1-100)</b>	<b>58 (0,1-133)</b>	<b>0,001*</b>
IL-3 (pg/ml)	346 (1-1924)	190(50-1767)	942,5 (1-3485)	0,056
IL-6 (mg/ml)	0,8 (0,1-56)	0,35 (0,1-4)	0,35 (0,1-81)	0,590
IL-8 (pg/ml)	601 (10-2149)	320,5 (98-2500)	538,5 (186-2217)	0,437
Lökosit 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	7,94 $\pm$ 3,02	-	-	-
Nötrofil (%)	65,46 $\pm$ 8,93	-	-	-
Eozinofil (%)	2,64 $\pm$ 2,94	-	-	-



Şekil 5. Biyobelirteçlerin hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması



**Tablo 4.** Hekim fenotipi ile fizyolojik, demografik, radyolojik verilerin karşılaştırılması

	<b>Kronik bronşit n=22</b>	<b>Amfizem n=18</b>	<b>p</b>
Yaş	60,64 ± 13,28	60,11 ± 11,27	0,895
BODE	2,5 (0-8)	3 (0-6)	0,778
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27,73 ± 5,46	25,80 ± 4,32	0,229
FEV1 (%)	56,57 ± 16,39	57,28 ± 19,34	0,901
mMRC	2 (0-4)	1 (0-3)	0,219
6DYT (m)	283,45 ± 111,16	329,17 ± 53,31	0,098
TLC (%)	79,7 (45,2-181,2)	82,3 (57,1-110)	0,940
RV (%)	105,8 (57,6-251,6)	123,6 (67,3-221,7)	0,798
RV/TLC (%)	128,1 (90,4-196,5)	125,1 (100,9-221)	0,662
DLCO (%)	56,7 (12,8-180,3)	44,1 (27,6-105,8)	0,315
PAB (mmHg)	33 ± 20,44	33,44 ± 12,77	0,934
Klinik fenotip skoru	-5,63 ((-7,60)-0,45)	-3,57 ((-7,60)-0,62)	0,381
Bronş duvar kalınlığı (mm)	1,32 (1,04-1,93)	1,27 (1,01-1,54)	0,989
YRBT amfizem skoru (%LAA <-950 HU)	16,5 ± 13,4	19,1 ± 15,8	0,574
Reverzibilite (%)	8,76 (0-45,61)	10,02 (0-37,45)	0,459

Hekim fenotipi tanımlaması ile klinik radyolojik fizyolojik parametreler arasında korrelasyon saptanmadı (her biri için p>0,05) (Tablo 4).

**Tablo 5.** Hekim fenotipi, klinik fenotip ([www.clipcopd](http://www.clipcopd.com)) ile biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırılması

	Hekim fenotipi			Klinik fenotip ( <a href="http://www.clipcopd.com">www.clipcopd.com</a> )		
	Kronik bronşit n=22	Amfizem n=18	p	Kronik bronşit n=34	Amfizem n=5	p
CRP (mg/L)	8,37 (2-113)	6,62 (1-117)	0,545	8,79 (1-117)	3,47 (1,08-41,56)	0,155
Fibrinojen (mg/dl)	353 (212-645)	364,35 (241-820)	0,468	354 (212-820)	313 (289-418)	0,600
Sedimentasyon (mm/h)	12 (3-53)	11,5 (4-82)	0,904	12 (3-82)	12 (8-18)	0,919
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	12 (0,1-134)	16 (0,1-1076)	0,861	13,5 (0,1-1076)	11 (0,1-17)	0,356
IL-3 (pg/ml)	350 (1-1135)	334 (1-1924)	0,925	356 (1-1924)	149 (1-1357)	0,314
IL-6 (mg/ml)	1,05 (0,1-6,8)	0,6 (0,1-56)	0,427	0,9 (0,1-56)	0,5 (0,1-2,4)	0,729
IL-8 (pg/ml)	488 (10-2149)	709 (11-1855)	0,492	601 (10-2149)	725 (11-1617)	0,951
Lökosit 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	7,85 (4,5-17)	7,35 (5,4-7,6)	0,737	7,6 (4,5-20,6)	6,7 (5,5-7,8)	0,223
Nötrofil (%)	66,65 $\pm$ 8,1	64,01 $\pm$ 9,9	0,361	66,1 $\pm$ 9,18	60,06 $\pm$ 6,03	0,128
Eozinofil (%)	1,45 (0-5)	2,85 (0,2-17,1)	<b>0,019</b>	1,65 (0-7,4)	6,1 (1,8-17,1)	<b>0,016</b>

Kan eozinofil(%) hem hekim fenotipine göre, hem de klinik fenotipe göre tanımlanan amfizem olgularında kronik bronşit olgularına göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla p=0,019,p=0,016) (Tablo 5).

**Tablo 6.** Radyolojik verilerin fizyolojik veriler ve egzersiz kapasitesi ile karşılaştırılması

	Bronş duvar kalınlığı (mm)		YRBT amfizem skoru (%LAA<-950 HU)	
	r	p	r	p
mMRC	0,17	0,284	0,04	0,780
6DYT (m)	-0,13	0,422	-0,14	0,378
CAT	0,19	0,219	-0,08	0,624
SGRQ (total skor)	0,18	0,257	-0,06	0,685
BODE	0,10	0,511	0,01	0,913
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	-0,05	0,723	-0,07	0,662
FEV1 (%)	-0,08	0,626	-0,12	0,431
RV (%)	-0,23	0,168	<b>0,32</b>	<b>0,049*</b>
TLC (%)	-0,12	0,457	0,20	0,217
RV/TLC (%)	-0,06	0,685	0,08	0,603

Radyolojik veriler; fizyolojik veriler ve egzersiz kapasitesi ile karşılaştırıldığında, RV (%) ile YRBT amfizem skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p<0,049). Diğer veriler arasında anlamlı ilişki saptanmadı (her biri için p>0,05)( Tablo 6).

**Tablo 7.** Radyolojik verilerin biyobelirteçlerle karşılaştırılması

	Bronş duvar kalınlığı (mm)		HRCT amfizem skoru (%LAA<-950HU)	
	r	p	r	p
CRP (mg/L)	-0,04	0,793	0,04	0,771
Fibrinojen (mg/dl)	0,04	0,813	-0,02	0,889
Sedimentasyon (mm/h)	0,06	0,702	-0,06	0,691
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	-0,10	0,818	-0,01	0,995
IL-3 (pg/ml)	-0,07	0,667	0,01	0,965
IL-6 (mg/ml)	0,11	0,498	-0,02	0,892
IL-8 (pg/ml)	0,036	0,826	0,20	0,195
Lökosit 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	-0,12	0,432	-0,06	0,689
Nötrofil (%)	0,27	0,091	-0,14	0,367
Eozinofil (%)	0,11	0,471	0,01	0,959

Serum biyobelirteçleri ile bronş duvar kalınlığı ve YRBT amfizem skoru arasında anlamlı ilişki saptanmadı (her biri için  $p < 0,05$ )(Tablo 7).

**Tablo 8.** Dispne skoru (mMRC), egzersiz kapasitesi (6DYT), BODE indeksi ile biyobelirteçlerin ilişkisi

	mMRC		BODE		6DYT*	
	r	p	r	p	r	p
CRP (mg/L)	-0,04	0,806	0,01	0,953	-0,03	0,842
Fibrinojen (mg/dl)	0,02	0,902	0,25	0,165	-0,28	0,118
Sedimentasyon (mm/h)	-0,05	0,755	0,18	0,259	<b>-0,38</b>	<b>0,016*</b>
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	-0,10	0,525	-0,01	0,935	0,01	0,972
IL-3 (pg/ml)	<b>0,39</b>	<b>0,012*</b>	0,26	0,106	-0,13	0,424
IL-6 (mg/ml)	0,03	0,843	0,19	0,218	-0,28	0,076
IL-8 (pg/ml)	0,17	0,283	0,24	0,136	-0,24	0,131
Lökosit $10^3/mm^3$	-0,25	0,118	-0,20	0,216	0,08	0,621
Nötrofil (%)	0,07	0,647	0,20	0,211	<b>-0,35</b>	<b>0,024*</b>
Eozinofil (%)	<b>-0,40</b>	<b>0,009*</b>	0,20	0,211	0,13	0,402

Dispne skoru (mMRC), BODE indeksi, egzersiz kapasitesi (6DYT) ile biyobelirteçler karşılaştırıldığında mMRC skoru ile sırasıyla IL-3 arasında anlamlı pozitif korelasyon ( $r:0,39$ ,  $p: 0,012$ ), eozinofil (%) arasında ise anlamlı negatif korelasyon saptanırken( $r: -0,40$   $p: 0,009$ ), 6DYT ile sırasıyla sedimentasyon hızı arasında anlamlı negatif korelasyon ( $r: -0,38$ ,  $p: 0,016$ ), nötrofil (%) ile anlamlı negatif korelasyon ( $r: -0,35$ ,  $p: 0,024$ ) saptandı(Tablo 8).

**Tablo 9.** Komorbidite özellikleri ile biyobelirteçlerin karşılaştırılması

	<b>Komorbiditesi olmayanlar n=9</b>	<b>Tek komorbiditesi olanlar n=10</b>	<b>Çoklu komorbiditesi olanlar n=21</b>	<b>P</b>
CRP (mg/L)	6,8 (1,08-41,56)	9,61 (1-117)	7,91 (2-113)	0,814
Fibrinojen (mg/dl)	325 (241-372)	427,6 (271-820)	358,8 (212-645)	0,428
Sedimentasyon (mm/h)	12 (3-20)	11,5 (4-82)	15 (3-53)	0,507
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	16 (0,1-1076)	7,5 (0,1-64)	17 (01-134)	0,360
IL-3 (pg/ml)	195 (1-1924)	322,5 (58-986)	377 (1-1135)	0,412
IL-6 (mg/ml)	0,4 (0,1-56)	1,2 (0,1-3,3)	0,8 (0,1-3,3)	0,745
IL-8 (pg/ml)	584 (11-2006)	495,5 (10-2149)	693 (29-1716)	0,996
Lökosit 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	<b>5,9 (4,5-7,5)</b>	<b>7,1 (4,8-20,6)</b>	<b>8,3 (5,7-17)</b>	<b>0,002*</b>
Nötrofil (%)	<b>56,4 (45,9-68,7)</b>	<b>63,3 (55,9-79,4)</b>	<b>69,9 (56,2-87,6)</b>	<b>0,001*</b>
Eozinofil (%)	2,5 (0,3-6,3)	1,35 (0,2-17,1)	1,8 (0-5)	0,603

Çoklu komorbiditesi olan grupta lökosit sayısı ve nötrofil (%) anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla p=0,002, p=0,001). Diğer biyobelirteçler ile komorbidite varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (her biri için p>0,05) (Tablo 9).

**Tablo 10.** CAT ve SGRQ skorunun biyobelirteç düzeyleri ile karşılaştırılması

	<b>CAT</b>		<b>SGRQ</b>	
	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
CRP (mg/L)	0,01	0,966	0,10	0,504
Fibrinojen (mg/dl)	0,22	0,217	0,16	0,369
Sedimentasyon (mm/h)	0,18	0,248	0,18	0,249
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	-0,18	0,251	-0,08	0,591
IL-3 (pg/ml)	0,19	0,228	<b>0,32</b>	<b>0,041*</b>
IL-6 (mg/ml)	-0,07	0,662	-0,04	0,808
IL-8 (pg/ml)	0,07	0,635	0,09	0,564
Lökosit 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	-0,6	0,672	0,11	0,499
Nötrofil (%)	0,25	0,114	<b>0,367</b>	<b>0,020*</b>
Eozinofil (%)	-0,23	0,153	<b>-0,41</b>	<b>0,008*</b>

SGRQ toplam skoru ile IL-3, ve nötrofil (%) arasında anlamlı pozitif korrelasyon (sırasıyla  $r=0,32$   $p=0,041$ ,  $r=0,367$   $p=0,020$ ) , SGRQ toplam skoru ile eozinofil(%) arasında anlamlı negatif korrelasyon saptandı ( $p=0,008$ ). Diğer biyobelirteçlerle SRGQ arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (her biri için  $p>0,05$ ). Biyobelirteçlerle CAT skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (her biri için  $p>0,05$ )(Tablo 10).

**Tablo 11.** pO<sub>2</sub> ve pCO<sub>2</sub> değerleri ile biyobelirteç düzeylerinin korelasyonu

	PaO <sub>2</sub>		pCO <sub>2</sub>	
	r	p	r	p
CRP (mg/L)	0,07	0,689	-0,21	0,186
Fibrinojen (mg/dl)	0,15	0,440	<b>-0,40</b>	<b>0,025</b>
Sedimentasyon (mm/h)	-0,04	0,788	<b>-0,36</b>	<b>0,024</b>
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	-0,09	0,576	-0,01	0,910
IL-3 (pg/ml)	<b>-0,35</b>	<b>0,030</b>	<b>0,46</b>	<b>0,004</b>
IL-6 (mg/ml)	-0,08	0,621	-0,02	0,866
IL-8 (pg/ml)	-0,09	0,585	0,18	0,256
Lökosit 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	0,13	0,423	-0,21	0,187
Nötrofil (%)	-0,19	0,237	-0,12	0,473
Eosinofil (%)	0,16	0,311	-0,21	0,190

PaO<sub>2</sub> ile IL-3 arasında anlamlı negatif korelasyon saptanırken ( $p=0,030$ ), diğer belirteçlerle PaO<sub>2</sub> arasında anlamlı ilişki bulunamadı (her biri için  $p>0,05$ ). PaCO<sub>2</sub> ile fibrinojen ve sedimentasyon arasında negatif korelasyon saptandı(sırasıyla  $r=-0,40$   $p=0,025$ ,  $r: -0,36$ ,  $p=0,024$ ), diğer biyobelirteçlerle istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (her biri için  $p>0,05$  (Tablo 11).

**Tablo 12.** GOLD eski ve yeni evrelerinin biyobelirteç düzeyleri ile karşılaştırılması

	GOLD					GOLD 2011				
	1	2	3	4	p	A	B	C	D	p
CRP (mg/L)	1	7,91 (1,08-113)	9,22 (2-117)	3,88 (2,63-5,14)	-	4,18 (2,53-13,2)	8,76 (1-113)	-	7,91 (2-117)	0,580
Fibrinojen (mg/dl)	271	354 (212-820)	325 (230-588)	402,7 (372,4-433)	-	354 (289-820)	333 (212-645)	-	364,3 (230-588)	0,475
Sedimentasyon (mm/h)	4	12 (3-49)	15,5 (4-82)	10,5 (3-18)	-	11 (8-13)	12 (3-49)	-	18 (3-82)	0,625
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	4	14 (0,1-134)	14,5 (0,1-1076)	17,5 (0,1-35)	-	13,5 (0,1-84)	13 (0,1-134)	-	18 (0,1-1076)	0,927
IL-3 (pg/ml)	352	340 (1-1357)	331 (1-1924)	722 (330-1114)	-	107 (1-839)	360 (7-1357)	-	369 (1-1924)	0,209
IL-6 (mg/ml)	1,8	0,7 (0,1-3,3)	0,95 (0,1-56)	0,57 (0,1-1,04)	-	0,45 (0,1-3,3)	0,8 (0,1-3,1)	-	1,04 (0,1-56)	0,891
IL-8 (pg/ml)	1326	504 (10-2149)	638,5 (47-2006)	877 (38-1716)	-	387,5 (11-1214)	788 (10-2149)	-	584 (38-2006)	0,534
Lökosit $10^3/mm^3$	6,1	7,6 (4,8-10,8)	7,8 (4,5-20,6)	5,9 (5,5-6,3)	-	7,05 (4,8-8,2)	8,1 (5,5-10,8)	-	7,5 (4,5-20,6)	0,516
Nötrofil (%)	65,9	64,8 (55,9-79,5)	65,6 (45,9-87,6)	68 (67,4-68,7)	-	61,75 (59,4-67,2)	65,9 (55,9-79,5)	-	67,4 (45,9-87,6)	0,641
Eozinofil (%)	2,8	2,1 (0-17,1)	1,5 (0-6,3)	2 (0,3-3,7)	-	2,5 (0,5-7,4)	1,8 (0-17,1)	-	1,6 (0-6,3)	0,358

GOLD 2011 evreleri ile inflamatuvar belirteçler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (her biri için  $p>0,05$ ). Eski GOLD evrelemesine (FEV1 sınıflaması) göre Evre 1 olan 1 hasta, Evre 4 olan 2 hasta olması nedeniyle gruplar arasında istatistiksel analiz yapılamadı (ortalama değerler Tablo 12). GOLD 2011 evreleme kriterleri ayrıca değerlendirildiğinde FEV1 ile hiçbir belirteç arasında anlamlı fark saptanmazken (her biri için  $p>0,05$ ), son bir yıldaki alevlenme sayısı ile yapılan analizde sedimentasyon ve nötrofil(%) ile alevlenme sayısı arasında anlamlı fark bulundu (sırasıyla  $p=0,022$ ,  $p=0,020$ )(Tablo 13A). CAT ile inflamatuvar belirteçler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (her biri için  $p>0,05$ ), mMRC skoru 2 ve üzerine olan grupta IL-3 anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,028$ ) (Tablo 13B).

**Tablo 13A. GOLD 2011 sınıflama kriterlerinin biyobelirteçlerle ilişkisi**

GOLD 2011 sınıflama kriterleri						
	FEV1			Son bir yıldaki alevlenme sayısı		
	FEV1 ≥ %50 n=25	FEV1 < %50 n=15	p	0-1 n=32	≥2 n=8	p
CRP (mg/L)	7,91 (1-113)	7,47 (2-117)	0,581	6,68 (1-113)	9,41 (2-117)	0,197
Fibrinojen (mg/dl)	411,27 ± 166,06	366,25 ± 103,9	0,361	353,5 (212-820)	433 (230-588)	0,417
Sedimentasyon (mm/h)	12 (3-53)	13 (3-82)	0,934	<b>11 (3-49)</b>	<b>22 (5-82)</b>	<b>0,022*</b>
TNF-α (pg/ml)	14 (0,1-134)	11 (0,1-1076)	0,979	12 (0,1-1076)	19 (0,1-35)	0,517
IL-3 (pg/ml)	340 (1-1357)	369 (1-1924)	0,319	335 (1-1924)	735 (134-1114)	0,164
IL-6 (mg/ml)	0,8 (0,1-3,3)	0,8 (0,1-56)	0,679	0,5 (0,1-56)	1,4 (0,1-3,3)	0,126
IL-8 (pg/ml)	504 (10-2149)	693 (38-2006)	0,406	601 (10-2149)	582,5 (138-1716)	0,539
Lökosit 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	7,6 (4,8-11,3)	6,3 (4,5-20,6)	0,361	7,35 (4,5-17)	7,95 (5,7-20,6)	0,278
Nötrofil (%)	65,61 ± 6,94	65,22 ± 11,82	0,908	<b>64,8 (45,9-79,5)</b>	<b>76,2 (55,9-87,6)</b>	<b>0,020*</b>
Eozinofil (%)	2,1 (0-17,1)	1,6 (0-6,3)	0,361	2 (0-17,1)	1,25 (0-6,3)	0,278

**Tablo 13B. GOLD 2011 sınıflama kriterlerinin biyobelirteçlerle ilişkisi**

GOLD 2011 sınıflama kriterleri						
	CAT			mMRC		
	<10	≥10	p	0-1 n=20	≥2 n=20	p
CRP (mg/L)	4,18 (2,53-13,2)	8,33 (1-117)	0,363	7,6 (1-117)	7,69 (2-113)	0,758
Fibrinojen (mg/dl)	354 (289-820)	355,5 (212-645)	0,548	356 (212-820)	353 (230-645)	0,953
Sedimentasyon (mm/h)	11 (8-13)	12,5 (3-82)	0,470	12 (4-82)	10 (3-49)	0,277
TNF-α (pg/ml)	13,5 (0,1-84)	13,5 (0,1-1076)	0,868	15 (0,1-84)	8,7 (0,1-1076)	0,758
IL-3 (pg/ml)	107 (1-839)	364,5 (1-1924)	0,920	<b>249 (1-1357)</b>	<b>387 (1-1924)</b>	<b>0,028*</b>
IL-6 (mg/ml)	0,45 (0,1-3,3)	0,8 (0,1-56)	0,726	0,75 (0,1-3,3)	0,92 (0,1-56)	0,779
IL-8 (pg/ml)	387,5 (11-1214)	709 (10-2149)	0,288	387,5 (10-2149)	740,5 (38-2006)	0,231
Lökosit 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	7,05 (4,8-8,2)	7,7 (4,5-20,6)	0,404	7,7 (4,8-20,6)	7,2 (4,5-17)	0,341
Nötrofil (%)	61,75 59,4-67,2)	66,55 (45,9-87,6)	0,383	65,52 ± 7,14	65,4 ± 10,6	0,967
Eozinofil (%)	2,5 (0,5-7,4)	1,7 (0-17,1)	0,404	2,65 (0,2-17,1)	1,55 (0-6,3)	0,052



## 5. TARTIŞMA

KOAH, günümüzde gittikçe artan mortalite ve sıklığıyla dünyanın önde gelen, önemli sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. KOAH heterojen, multifaktoriyel, kompleks bir hastalıktır, karmaşık patogenez ve immunolojik olayların sonucunda gelişen kronik bir inflamasyon söz konusudur. KOAH'lı hastaların farklı klinik prezentasyonlara, prognoza, klinik, fizyolojik, radyolojik parametrelere sahip olması, hastalığın farklı fenotiplerinin olduğunu akla getirmektedir.

KOAH hava yolu obstrüksiyonu, amfizem, düşük VKİ, artmış kardiyovasküler hastalık riskini içeren, hem lokal hem de sistemik patolojik kaskatlardan oluşan multikomponent bir hastalıktır. Hastalığın şiddeti ve prognozunu gösteren belirteç olarak en sık kullanılan parametre 1.saniyede zorlu ekspiratuar volüm(FEV1)'dir, ancak FEV1'in semptomtomlar ve hastalığın prognozunu gösteren parametreler ile korelasyonu zayıftır. Bu nedenle tanı, risk planlaması, tedavi seçenekleri için başka belirteçlerin tanımlanmasına ihtiyaç vardır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda KOAH patogenezinde rol oynayan proteinlerin ve diğer moleküllerin eksale havada, balgamda, idrarda, bronkoalveoler lavajda ve kandaki düzeyleri değerlendirilmiş ve KOAH'lı bireyleri kontrol olgularından ayıran bazı serum belirteçleri tespit edilmiştir ancak KOAH hastalarını tanımlayacak, prognozunu takibinde kullanılacak biyobelirteç düzeylerinin belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (3).

KOAH fenotiplerinin tanımlanması, bu fenotiplerle ilişkili parametrelerin belirlenmesi bize hastalığı daha iyi anlama ve prognozu öngörme yetisini kazandırmanın yanında, tedaviye cevabın da öngörülmesi ve belki bireysel tedavi protollerinin oluşturulmasına ve hastalığın daha iyi tedavi edilmesine katkı sağlayacağını düşündürmektedir. Tanımlanacak belirteçler hastaların tanı ve tedavisine katkılarının yanında subklinik hastalığın tanınmasını, KOAH açısından riskli bireylerin belirlenmesini de sağlayabilir.

Bu çalışmada uzun süredir bilinen fenotip kavramının özellikle solunum hastalıklarında, hastalık prezentasyonunu ve prognozu etkilediği fikrinden yola çıkarak, KOAH klinik-radyolojik fenotiplerinin serum biyobelirteçleri ile olan

ilişkisinin değerlendirilmesi, öncelikle kliniğimize başvuran KOAH hastalarının fenotipik özellikleri ortaya konması amaçlanmıştır.

Agusti ve ark.'larının ECLIPSE çalışması kapsamında 1755 hasta, 297 sigara öyküsü olan, 202 sigara öyküsü olmayan kontrol olgusuyla yapılan kohort çalışmasında, lökosit sayısı, CRP, IL-6, IL-8, fibrinojen ve TNF  $\alpha$  değerlendirilmiştir. Lökosit sayısı, CRP, IL-6 ve fibrinojen KOAH'lı hastalarda kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur. IL-8, TNF  $\alpha$  sigara öyküsü olan kontrol grubunda, KOAH'lı hasta grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca lökosit sayısı, aktif olarak sigara içen kişilerde, sigara içip bırakmış ve hiç sigara içmemiş kişilere göre hafifçe yüksek olarak belirlenmiştir (57). Bu çalışmada ise CRP KOAH olgularında kontrollere göre anlamlı yüksek bulunurken, TNF- $\alpha$  ise anlamlı düşük saptanmıştır. TNF- $\alpha$  özellikle sigara içmemiş kontrol grubunda anlamlı yüksek saptanmıştır. IL-3, IL-6 ve IL 8 açısından ise KOAH olguları ile kontroller arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Dickens ve ark.'larının ECLIPSE kohort çalışmasında ise CRP, fibrinojen, MMP-8, CCL-18 stabil KOAH'lı hastalarda kontrollerden yüksek saptanırken, TNF- $\alpha$ , interferon gama, IL-10, IL-15, IL-17, IL-1 $\beta$  hasta ve kontrollerin az bir yüzdesinde alt sınırın üzerinde saptanmıştır (3). Bizim çalıştığımız biyobelirteçler içinde CRP ve IL-6 dışında stabil KOAH olgularında yüksek biyobelirteç düzeyi beklemek çok doğru olmayacaktır. Burada stabil KOAH olgularının büyük bir kısmında inhale steroid kullanılması, olguların çalışmaya alınmadan son 1 ay içinde bir alevlenme öyküsünün olmaması, bu olguların belki de kategorik olarak alması gereken inhale steroid dozundan daha fazla alması interlökin kaskadının baskılanmış olabileceğini, fakat sistemik inflammatuar bir hastalık olan KOAH'ta akut faz reaktanlarından özellikle CRP ve fibrinojen yüksekliğinin olabileceğini öngörmekle birlikte, bu biyobelirteçlerin stabil hastalıkta prognostik veya risk belirleyici olarak kullanılıp kullanılmayacağına yönelik daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç olduğunu söyleyebiliriz. Bizim olgularımızın %16'sının reverzibl KOAH kategorisinde olması, çok ağır ve ağır KOAH olgularının %37.5'lük bir grup olması nedeni inhale steroid kullanması gereken olgu oranının bir hayli üzerinde bir oranda hastanın inhale steroid kullandığı dikkati çekmektedir.

Stabil KOAH, alevlenmede KOAH hastaları ve sağlıklı kontrollerde CRP ve sedimentasyon açısından karşılaştırıldığı bir başka çalışmada KOAH'lı hastalarda CRP düzeyi, sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunurken, sedimentasyon arasında fark saptanmamıştır. Stabil KOAH'lı hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında ise CRP ve sedimentasyon düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmemiştir (58). Çalışmamızda ise CRP düzeyi hasta grubunda, sigara öyküsü olan ve olmayan kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek saptanırken ( $p<0,001$ ), TNF- $\alpha$  sigara öyküsü olmayan kontrol grubunda, KOAH'lı hastalar ve sigara öyküsü olan kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ). IL-3, IL-6, IL-8 için ise hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Fibrinojen, sedimentasyon, lökosit sayısı, nötrofil(%) ve eozinofil(%) düzeylerine kontrol grubunda bakılmadığı için gruplar arasında değerlendirme yapılamamıştır. Bu durumda KOAH klinik olarak stabil seyretse dahi, varolan sistemik inflamasyon açısından CRP yüksekliği mutlaka klinisyeni uyarmalı ve komorbiditelerin sistemik inflamasyona katkısı araştırılmalıdır.

Camiciottoli ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada klinik, fizyolojik, radyolojik verilerle [www.clipcopd.com](http://www.clipcopd.com) üzerinden belirlenen kronik bronşit ve amfizem fenotipleri ile fizyolojik parametreler, egzersiz kapasitesi ve KOAH'ın birleşik indeksleri karşılaştırılmış, ve BODE, mBODE, ADO, MRC, 6 dakika yürüme testi ile klinik fenotipler arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Yine aynı çalışmada yaş ve klinik fenotipler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Diğer taraftan FEV1, VKİ ve DLCO amfizemli grupta anlamlı düşük bulunmuştur, FRC ve -950 HU altında dansite görülen alanların yüzdesi ise amfizemli grupta anlamlı yüksek belirlenmiştir (59).

Bu çalışmada ise hastaların klinik durumları, semptomları, radyolojik görüntüleri ve fizik muayene bulguları değerlendirilmiş ve tüm stabil KOAH olguları için ağırlıklı kronik bronşit ve ağırlıklı amfizem olarak üzere iki hekim fenotipi belirlenmiştir. Hekim fenotipleri ile yapılan değerlendirmede yaş, BODE indeksi, VKİ, mMRC ve spirometrik parametreler (FEV1, TLC(%), RV(%), RV/TLC(%), DLCO(%)) ve hekim fenotipleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bronş duvar kalınlığının kronik bronşitli grupta, YRBT amfizem skoru ortalama değerleri ise amfizemli grupta daha yüksek olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak

anlamli bir fark bulunamamıştır. Pulmoner arter basıncı da iki grup arasında benzer olup anlamli fark saptanamamıştır. Hekim fenotipine göre biyobelirteçler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamli fark bulunamamıştır.

Bu çalışmada hastalar ayrıca klinik, fizyolojik, radyolojik verilerle [www.clipcpd.com](http://www.clipcpd.com) web hesaplayıcısı kullanılarak yeniden ağırlıklı kronik bronşit ve amfizem olmak üzere iki gruba ayrılmış ve klinik fenotip belirlenmiştir. Bu web tabanlı tanımla belirlenen klinik fenotipe göre biyobelirteçler karşılaştırıldığında yine anlamli fark saptanamazken sadece eozinofil ( %) her iki tanımla belirlenen amfizem grubunda anlamli yüksek saptanmıştır.

Martinez ve ark.'nın 1200 hasta üzerinde yaptığı çalışmada kantitatif toraks BT ölçümleri ile BODE indeksi ve SGRQ yaşam kalitesi anketi skoru karşılaştırılmıştır. Hava yolu duvar kalınlığı, duvar alanı yüzdesi arttıkça SGRQ skoruna yansıyan hastalık etkisinin de arttığı gözlenmiş ancak aynı ilişki amfizem ağırlığı ve SGRQ arasında saptanamamıştır. Amfizem skorunun daha çok BODE indeksi ile korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (60). Çalışmamızda ise bronş duvar kalınlığı ve YRBT skoru ile BODE ve SGRQ arasında anlamli bir ilişki saptanamazken değerlendirilen klinik ve fizyolojik parametrelerden (BODE, CAT, mMRC, SGRQ total skoru, VKİ, 6 dakika yürüme testi ve spirometrik parametreleri (FEV1(%), RV(%), TLC(%), RV/TLC(%)) sadece RV% ile YRBT amfizem skoru arasında beklendiği şekilde pozitif anlamli korrelasyon ( $r=0,32$ ,  $p=0,049$ ) saptanmıştır. Boschetto ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada KOAH'lı hastalar YRBT ile  $-950$  HU altında dansitedeki alanlarına göre amfizemli ve amfizemsiz hastalar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Amfizemli olan KOAH hastalarının olmayanlara göre, BODE indeksinin daha yüksek olduğu, daha düşük VKİ'e sahip oldukları, FEV1(%) değerlerinin daha kötü olduğu, mMRC skorlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. 6 dakika yürüme testi sonucunda yürünen mesafe ise amfizemli ve amfizemsiz KOAH hasta grupları arasında benzer bulunmuştur. Yine aynı çalışmada amfizemli hastaların FEV1/FVC, DLCO değerleri amfizemsiz hastalara göre daha düşük saptanırken, TLC iki grup arasında benzer, FRC(%) ve RV(%) ise amfizemli hastalarda amfizemsiz hastalara göre belirgin yüksek bulunmuştur (61). 49 KOAH'lı hastanın YRBT görüntüleri ile amfizemli ve amfizemsiz KOAH'lı hastalar olarak iki gruba ayrıldığı bir başka çalışmada, hasta

grupları solunum fonksiyon testleri, yaşam kalitesi, VKİ, serum CRP, IL-6, TNF  $\alpha$ , leptin, adiponektin, osteokalsin, IGF-1, sistemik oksidatif stress, plazmada fibrinojen, VEGF, BNP, eksale edilen soluk havasında TNF- $\alpha$ , 8-isoprostan ve pH açısından karşılaştırılmıştır. Amfizemli grupta akciğer fonksiyonlarının daha kötü olduğu, daha düşük VKİ, sistemik oksidatif stresin ve serum fibronojenin daha yüksek seyrettiği ancak BNP düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. YRBT amfizem skoru ile fonksiyonel parametreler ve VKİ arasında korelasyon saptanırken, serum, plazma ve eksale edilen soluk havasında ölçülen belirteçlerle YRBT amfizem skoru arasında ilişki gösterilememiştir (62). Yine Agusti ve ark.'larının ECLIPSE çalışmasında kronik bronşit, YRBT amfizem skoru ile persistant inflamasyon varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (57). Çalışmamızda YRBT'de saptanan bronş duvar kalınlığı ve YRBT amfizem skoru ile biyobelirteçler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlenmemiştir.

CRP ve IL-6 genlerinde sık görülen bazı genetik varyasyonların KOAH popülasyonundaki heterojeniteye sistemik inflamasyonla ilişkili olarak katkıda bulunduğu gösterilmiştir. CPR ve IL-6 haplotiplerini sistemik inflamasyon ve KOAH ile ilişkili bulan bu araştırmacılar, bu iki haplotipi egzersiz kapasitesi, dispne, VKİ ve BODE indeksi ile ilişkilendirememişlerdir (63). Çalışmamızda stabil KOAH olgularında mMRC, BODE ve 6 dakika yürüme testi ile biyobelirteçler karşılaştırıldığında, IL-3 ile mMRC skoru arasında anlamlı pozitif bir korelasyon, 6 dakika yürüme testi ile sedimentasyon hızı ve nötrofil(%) arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptanmış, BODE indeksi ile biyobelirteçler arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Agarwal ve ark.'larının 50 stabil KOAH'lı hasta, 50 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada, FEV1 bazlı GOLD evresi ağırlıklı olarak evre II ve III olan, %76'sı aktif olarak sigara içmeye devam eden hastalar seçilmiştir. Çalışma sonucunda hs-CRP KOAH'lı hastalarda kontrollerden daha yüksek düzeylerde saptanmıştır. KOAH'lı hastalarda hs-CRP düzeyleri ile 6 dakika yürüme testi ve FEV1 arasında güçlü ilişki belirlenmiştir, ayrıca VKİ ve GOLD evresinin (FEV1 sınıflamasına göre) de hs-CRP ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (64). 342 stabil KOAH hastası ile yapılan başka bir çalışmada serum CRP, TNF- $\alpha$ , fibrinojen ve IL-6 ile fiziksel aktivite ilişkisi değerlendirildiğinde düşük fiziksel aktivitesi olan KOAH hastalarında

CRP ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (65). Bizim çalışmamızda KOAH olgularında CRP yüksek bulunurken , TNF- $\alpha$  daha düşük bulunmuştur.

KOAH sıklıkla serebrovasküler hastalık, kardiyovasküler hastalık, akciğer kanseri, DM, kas güçsüzlüğü, osteoporoz, anksiyete, depresyon gibi komorbiditelerle birlikte ve bu komorbiditeler sağlık hizmeti kullanımı, tüm nedenlere bağlı hastane başvuruları ve mortaliteyi arttırarak KOAH'ın hastalık yükünü arttırmaktadır (66). Miller ve ark.'larının 2164 KOAH hastası, 337 sigara öyküsü olan ve 245 sigara içmemiş, akciğer fonksiyonları normal kontrol grubu üzerinde yaptıkları kohort (ECLIPSE) çalışmasında, KOAH hastalarında kontrollere göre osteoporoz, anksiyete/panik atak, kalp hastalıkları, kalp krizi, kalp yetmezliği prevelansının daha yüksek olduğu görülmüştür. Çoklu komorbidite varlığının mortalite üzerine kümülatif etkisi olduğu bildirilmiştir. KOAH ve kardiyovasküler hastalıkların birlikteliği, yaşam kalitesinin ve 6 dakika yürüme mesafesinin kötü, BODE ve MRC dispne skorunun yüksek olması ile ilişkili bulunmuştur. Osteoporoz, hipertansiyon, diyabetes mellitus varlığı ile de yüksek MRC skoru ve düşük 6 dakika yürüme mesafesi ile ilişkili bulunmuştur. Serum fibrinojen, IL-6, IL-8 düzeyleri yüksek olan KOAH hastalarında kalp hastalıklarının daha sık olduğu belirlenmiştir ve kalp hastalığı, hipertansiyon, DM varlığının artmış inflamasyonla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (67). Bizim çalışmamızda ise hastalar komorbiditelerine göre; komorbiditesi olmayanlar, tek komorbiditesi olanlar ve çoklu komorbiditesi olanlar olmak üzere üç gruba ayrıldığında, lökosit sayısı ve nötrofil(%) ile çoklu komorbiditesi olan grupta anlamlı yüksek bulunmuş, ancak CRP, fibrinojen, sedimentasyon, TNF- $\alpha$  , IL-3, IL-6, IL-8 açısından gruplarında bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda hastaların CAT ve SGRQ skorları biyobelirteçlerle karşılaştırıldığında CAT ile hiçbir biyobelirteç arasında anlamlı ilişki saptanmazken, SGRQ ile IL-3 ve nötrofil (%) arasında pozitif korelasyon (sırasıyla  $r=0,32$ ,  $p=0,041$ ,  $r=0,36$ ,  $p=0,020$ ), eozinofil (%) ile ise negative korelasyon saptanmıştır. SGRQ skorunun yükselmesi yaşam kalitesinin bozulmasına işaret ettiğinden IL-3 ve nötrofilinin artışı ile yaşam kalitesinin bozulması arasındaki bu pozitif korelasyonun beklenen bir durum olduğu söylenebilir. Ancak burada IL-3 dışındaki

biyobelirteçlerle bu ilişkinin gösterilmemiş olması, ve KOAH'taki kronik inflamasyonda daha önce etkinliği gösterilmemiş bir sitokin üzerinden bu korelasyonun kurulması, eozinofili ile SGRQ skoru negatif bir korelasyon gösterilirken eozinofilik inflamasyonda daha etkin olan IL-3'ün stabil KOAH hastalarındaki rolünün ayrıca araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamıza alınan hastaların biyobelirteç düzeyleri arterial kan gazındaki pO<sub>2</sub> ve pCO<sub>2</sub> değerleri karşılaştırıldığında; pO<sub>2</sub> ile IL-3 arasında anlamlı negatif korelasyon ( $r=-0.35$ ,  $p=0,030$ ), pCO<sub>2</sub> ile fibrinojen ve sedimentasyon hızı arasında ise anlamlı negatif korelasyon (sırasıyla  $r=-0,40$ ,  $p=0,025$ ,  $r=-0,36$ ,  $p=0,024$ ), IL-3 ile ise anlamlı negatif korelasyon ( $r=0,46$ ,  $p=0,004$ ) saptanmıştır. Hipoksi ve hiperkarbi ile beraber IL-3'ün artış göstermesi ilginç bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. IL-3 (veya multi-CSF) esasen bir çok farklı hedef hücrelerini ilgilendiren ve bir çok farklı fonksiyonu olan pleotropik bir sitokindir. Ancak bugüne kadar KOAH olgularında IL-3 bu açıdan değerlendirilmemiştir. Birçok farklı hücre fonksiyonu regüle eden sitokinler soluble peptidler olup, IL-3'ün içinde yer aldığı GM-CSF/IL-3/IL-5 ailesi ise hematopoetik hücrelerin yaşamasını veya apoptozu, proliferasyonu, farklılaşmayı, migrasyonu veya fagositoz veya reaktif oksijen türlerinin salınımını kontrol eder. Birçok kronik hastalıkta ve bazı hematolojik malignansilerde GM-CSF, IL-3, veya IL-5 sitokin reseptör sinyalizasyonundaki bozukluğun rol oynadığı bilinmektedir. Bu bilgiler ve bulgularımız ışığında olası sinyal bozukluğunun özellikle IL-3 üzerinden KOAH'taki kronik sistemik inflamasyonda rol oynaması beklenebilir. Bu konuda literatürde yeterli veri bulunmamakta, ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmaya alınan hastalar GOLD eski ve yeni evreleme sisteminde kategorik değerlendirildiğinde biyobelirteçler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğundan bazal biyobelirteç düzeylerinin prognostik bir öneme sahip olup olmadığı konusunda yorum yapamamakla birlikte literature bakıldığında bazı biyobelirtelerin prognostik olabileceği konusunda yayınlar bulunmaktadır. KOAH'ta hastaneye yatış ihtiyacının ve mortalitenin değerlendirildiği bir çalışmada 6 yıllık takip sonunda başlangıç fibrinojen düzeyleri yüksek olan hastaların toplam hastayene yatış insidansının daha fazla olduğu gösterilmiştir (68). Başka bir çalışmada fibrinojenin, sigara içimi,

cinsiyet, bazal FEV1 değerinden bağımsız olarak FEV1 düşüş hızıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (69). ECLIPSE kohort çalışmasında ise fibrinojen düzeyi ile bazal FEV1 arasında negatif korelasyon saptanırken, FEV1 düşüşü ile ilişki saptanamamıştır, yine aynı çalışmada CRP, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , SP-D, CC-16 değerlendirilmiş, ve bu belirteçlerin bir çoğu bazal FEV1 ile ilişkiliyken, sadece CC-16 ile FEV1 düşüş hızı arasında ilişki saptanabilmiştir (70). CRP yüksekliğinin hastaneye yatış ihtiyacı ve mortalite ile ilişkili olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (71). Agusti ve ark.'larının ECLIPSE kohortu ile yaptıkları çalışmada lökosit, CRP, IL-6, fibrinojen hava yolu obstruksiyonu şiddetiyle ilişkili olarak hafif yüksek bulunurken, TNF- $\alpha$  ve IL-8 ile hava yolu obstruksiyonu arasında ilişki saptanamamıştır. Ayrıca aynı çalışmada bu biyobelirteçlerin GOLD evreleri ile tutarlı ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir (57). Biz de çalışmamızda GOLD evreleri ile biyobelirteçler arasında anlamlı ilişki bulamadık. FEV1'e göre hastalar hafif-orta, ağır-çok ağır olmak üzere iki gruba ayrıldığında, IL-8 ağır-çok ağır FEV1'e sahip grupta ortalama değer açısından daha yüksek olmakla birlikte, biyobelirteçler açısından gruplar arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Ancak GOLD 2011 sınıflamasında kullandığımız parametreler kategorik olarak ele alındığında (Tablo 13A ve 13B) biyobelirteçler FEV1  $\geq$ %50 ve FEV1<%50, CAT $\geq$ 10, CAT<10 grupları arasında arasında anlamlı bir farklılık göstermezken, son 1 yıl içindeki alevlenme sayısı  $\geq$ 2 olan grupta 0-1 olan gruba göre sedimentasyon hızı ve nötrofil(%) anlamlı yüksek bulunmuş, mMRC dispne skoru  $\geq$ 2 olan grupta ise 0-1 olan gruba göre IL-3 anlamlı yüksek bulunmuştur.

Dickens ve ark.'larının yaptığı ECLIPSE kohort çalışmasında; CRP, fibrinojen, IL-6, surfaktan protein-D 3 aylık periyotlarda takip edildiğinde alevlenme geçiren grupta daha yüksek saptanmıştır, ayrıca 3 aylık takipte fibrinojen en az değişen belirteç olması, hastalarda kontrollerden daha yüksek seyretmesi, retrograd olarak geçirilen alevlenme sayısı ile ilişkili olması, düşük egzersiz kapasitesi ile ilişkisi, BODE ve MRC ile korelasyonu nedeniyle tekrarlanabilirlik ve takip belirteçi olma açısından umut vaad ederken, CRP oldukça değişken bir seyir izlemiştir. Aynı çalışmada IL-8,  $\beta$ -defensin-2 ,MMP-8, MMP-9, adiponektin ve hepatosit growth factor ile GOLD evresi arasında zayıf korelasyon saptanmıştır (3).



Celli ve ark.'larının 9 biyobelirteç (lökosit ve nötrofil sayıları, serum fibrinojen, CCL-18, SP-D, hs-CRP, CC-16, IL-6, IL-8, TNF-) ile yaptığı kohort çalışmasında Kaplan-Meier sağkalım analizi ile IL-6, nötrofil sayısı, fibrinojen, hs-CRP, CCL-18 ve SP-D yüksekliğinin 3 yıllık mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (72).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

KOAH'ın klinik değerlendirmesinde, kontrolünde ve takibinde çeşitli parametreler mevcuttur. Güncel çalışmalar, KOAH fenotiplerinin tanınmasının, bu fenotiplerle ilişkili parametrelerin tanımlanmasının sağlayacağı yararlar üzerinde durmaktadır. Özellikle inflamatuvar belirteçler, patogenezdaki rolleri itibariyle tanı ve takip parametresi olmaya adaydır.

Çalışmamızda CRP' nin hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre yüksek seyretmesi stabil KOAH hastalarında kronik inflamasyon varlığını desteklemektedir. Klinik ve hekim fenotipi ile amfizem olarak değerlendirilen hastalarda eozinofil (%) değeri yüksek saptanmıştır, ancak diğer inflamatuvar belirteçlerle hekim, klinik, radyolojik fenotipler arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Dolayısıyla sadece YRBT skoru, amfizem/ kronik bronşit değerlendirmesi veya fizyolojik parametrelerle veya tek başına biyobelirteç düzeyleri ile fenotip tayin etmek mümkün görülmemektedir.

KOAH'ın kompleks yapısı nedeniyle hastalığa yaklaşım için bileşik indeksler ve semptom testleri tanımlanmıştır. Çalışmamızda mMRC ile *IL-3*, *eozinofil (%)*, 6 DYT ile *sedimentasyon hızı ve nötrofil (%)*, SGRQ yaşam kalitesi anketi total skoru ile *IL-3*, *nötrofil (%)*, *eozinofil (%)* ilişkili bulunurken, CAT skoru ve BODE indeksi ile inflamatuvar belirteçler arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Özellikle *IL-3* 'ün rol oynadığı inflamasyonun semptomlar, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesini etkilediği farkedilmektedir.

pO<sub>2</sub> ile *IL-3* arasında negatif korelasyon, pCO<sub>2</sub> ile *fibrinojen* ve *TNF α* arasında negatif, *IL-3* arasında ise pozitif korelasyon saptanması hipoksinin bekleneceği üzere inflamasyonu arttırdığını ve bunu da yine *IL-3* üzerinden tetiklediği görülmüştür. Birçok kronik hastalıkta ve bazı hematolojik malignansilerde GM-CSF, *IL-3*, veya *IL-5* sitokin reseptör sinyalizasyonundaki bozukluğun rol oynadığı bilinmektedir. Olası sinyal bozukluğunun özellikle *IL-3* üzerinden KOAH'taki kronik sistemik inflamasyonda rol oynaması beklenebilir. Bu konuda literatürde yeterli veri bulunmamakta, ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar komorbiditelerin KOAH'ın hastalık yükünü, hastalık şiddetini, hatta mortalitesini arttırdığını kanıtlamıştır. Bizim çalışmamızda çoklu komorbiditesi olan hastalarda lökosit ve nötrofil(%) değerlerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum komorbiditelerin varlığının yanında sayılarının da fazla olmasının inflamasyonda önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda hastalar GOLD 2011 evrelerine göre inflamatuvar belirteçler açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalar GOLD 2011 evreleme kriterlerine göre kategorik olarak değerlendirildiğinde FEV1 ağırlığı ve CAT skoru ile inflamatuvar belirteçler arasında anlamlı fark saptanmazken, son bir yılda 2 ve daha fazla alevlenme geçiren hastalarda *sedimentasyon hızı ve nötrofil (%) daha yüksek*, mMRC skoru 2 ve üzeri olan hastalarda ise *IL-3 daha yüksek* bulunmuştur. Bu bulgular inflamasyon varlığının alevlenme riskini ve dispne şiddetini arttırdığı düşüncesini desteklemektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma KOAH'lı hastalarda inflamasyon ağırlığının, semptom şiddetinde artma, egzersiz kapasitesinde azalma, yaşam kalitesinde kötüleşme ve hipoksemi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu parametrelerle ayrıca bir fenotiplendirme yapılabilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2014([www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)).
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2011([www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)).
3. Dickens JA, Miller BE, Edwards LD, et al, COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort, Respiratory Research 2011;12:146.
4. Kocabas A, Hancioglu A, Türkyilmaz S, et al. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). Proceedings of the American Thoracic Society. 2006; 3 (Abstract Issue): A543.
5. Örnek T. Zonguldak İl Merkezinde Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Prevalansının Değerlendirilmesi [Prevalence Of Chronic Obstructive Lung Disease In Zonguldak Province Of Turkey] Uzmanlık Tezi. Zonguldak 2006
6. World Health Organization, Burden of COPD.WHO (<http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>).
7. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve tedavi uzlaşma raporu, 2010.
8. World Health Organization. World Health Report 2004; Changing History. Geneva, World Health Organization, 2004.
9. Ulubay G, Yıldız Ö.kronik obstrüktif akciğer hastalığı. 1. Basım, s.19-20, Bil-Net Matbaacılık, Ankara 2013.
10. Schmier J, Halpern MT, Higashi MK, et al. The quality of life impact of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB):a literature review. Quality of Life Research 2005; 14:329-47.
11. Tor M. KOAH ve maliyeti. KOAH bülteni 2012;3:22-26.
12. Örnek T, Tor M, Altın R, Atalay F, Geredeli E, Soylu O, Erboy F.Clinical factors affecting the direct cost of patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.Int J Med Sci.2012;9(4):285-90. Epub 2012 Jun 5.

13. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha 1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365:2225-36.
14. De Serres FJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency is not a rare disease but a disease that is rarely diagnosed. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1851-4.
15. Molfino NA. Genetics of COPD. *Chest* 2004; 125: 1929-40.
16. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645-8.
17. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115; 195-205.
18. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007; 370: 751-7.
19. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374: 733-43.
20. Lopez AD, Mathers CD, Ezatti M. Global burden of disease and risk factors. Washington, DC: World Bank, 2006.
21. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303: 671-5.
22. Menezes AM, Perez-Padilla P, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366:1875-81.
23. Pride N. Smoking, allergy and airways obstruction: revival of the "Dutch hypothesis". *Clin Allergy* 1986; 16: 3-6.
24. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, et al. Risk factors associated with presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003; 58: 322-7.
25. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum sistemi ve hastalıkları, 2010;663-682.

26. Bernard M Fischer, Elizabeth Pavlisko, Judith A Voynov. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation. *International journal of COPD* 2011;6 413-421.
27. Owen CA. Proteinases and Oxidants as Targets in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 373-85.
28. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: moleküler and celluler mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22:672-88.
29. Turato G, Zuin R, Saetta M. Pathogenesis and pathology of COPD. *Respiration* 2001; 68: 117-28.
30. Pesci A, Balbi B, Majori M et al. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive ppulmonary disease. *Eur respir J* 1998; 12:380-6.
31. Stringer KA, Tobias M, O'Neill HC, Frankin CC. Cigarette smoke extract-induced suppression of caspase-3-like activity impairs human neutrophil phagocytosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:1572-9.
32. Barnes PJ. The Citokine Network In COPD. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009; 41: 631-8.
33. Rovina N, Koutsoukou A, Koulouris NG. Inflammation and immune response in COPD:where do we stand?. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:9.
34. Kim V, Rogers TJ, Criner GJ. New concepts in the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Thorac Soc* 2008;5:478-485.
35. Rosenberg S, Kalhan R. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Translational Researc* 2012;159:228-239.
36. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Inoue S, Hino T, Saito H, Yuki H, Kato S, Tomoike H. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- $\alpha$  system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1179-84.
37. Barcelo B, Pons J, Fuster A, Sauleda J et al. Intracelluler cytokine profile of Tlymphocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Immunol* 2006;145:474-479.
38. Gross NJ, Novel antiinflammatory therapies for COPD, *Chest* 2012;142:1300-1307.

39. Friedlander AL, Lynch D, Dyar LA, Bowler RP. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease.COPD. Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2007;4:355-384.
40. Han MK, Agausti A, Calverley PM et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes:the future of COPD. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182:598-604.
41. Agusti A, Calverley PM, Celli B,et al. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterisation od COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. Respir Res. 2010;10:122.
42. Jones PW, Agusti AGN. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2006;27:822-832.
43. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2010 ([www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)).
44. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2003;21:347-360.
45. Chailleux E, Laaban JP, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy. Chest 2003;123:1460-1466.
46. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl Med. 2010;363:1128-1138.
47. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluna JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications of guidelines. Arch Bronconeumol. 2012;48:86-98.
48. Brendan J.Carolan, Rand Sutherland. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. 2013 American Academy of Allergy, Asthma&immunology.
49. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD,et al ve on behalf of ECLIPSE investigators. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. N Engl J Med. 2011;365(13):1184-1192.
50. Mannino DM, Reichert MM, Davis KJ. Lung function decline and outcomes in an adult population. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:985-990.

51. Casanova C, Cote C, Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:591-597.
52. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluna JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol.* 2012; 48:86-98.
53. Travers J, Laveneziana P, O'Donnell DE. Physiologic assessment of COPD. *Respiratory Medicine* 2011: 33-57.
54. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, et al. The 6-min walk distance; change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J.* 2004; 23:28-33.
55. Wright JL, Levy RD, Churg A. Pulmonary hypertension chronic obstructive pulmonary disease: Current theories of pathogenesis and their implications for treatment. *Thorax* 2005;60: 605-609.
56. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Kubo K, Honda T. Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT. *Respir Med* 2006;100:1742-1752.
57. Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, et al, Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: A novel phenotype, *PlosONE* 2012;7(5):37483.
58. Ye M, Yu H, Yu W, et al, Evaluation of the significance of circulating insulin-like growth factor-1 and C-reactive protein in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *The Journal of International Medical Research* 2012; 40:1025-1035.
59. Camiciottoli G, Bigazzi F, Bartolucci M, BODE-index, modified BODE-index and ADO-score in chronic obstructive pulmonary disease: Relationship with COPD phenotypes and CT lung density changes, *COPD* 2012;9(3):297-304.
60. Martinez CH, Chen Y-H, Westgate Pm, Liu LX, et al. relationship between quantitative CT metrics and health status and BODE in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012; 67:399-406.



61. Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E, Leprotti S, et al. Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax* 2006;61(12):10037-42.
62. Papaioannou A, Mazioti A, Kiropoulos T, et al. Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patient COPD. *Resp Med* 2010;104(2):275-282.
63. Yanbaeva DG, Dentener MA, Spruit MA, IL-6 and CRP haplotypes are associated with COPD risk and systemic inflammation: a case-control study, *BMC Med Genet* 2009;10:23 doi:10.1186/1471-2350-10-23.
64. Agarwal R, Zaheer MS, Ahmad Z, Akhtar J. The relationship between C-reactive protein and prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease, *Multidisciplinary Respiratory medicine* 2013; 8:63.
65. Garcia-Aymerich J, Serra I, Gomez FP, et al. Physical activity and clinical and functional status in COPD. *Chest* 2009;136: 62-70.
66. Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lanset Respir Med* 2012;1(1);73-83.
67. Miller J, Edwards LD, Agustí A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013; 107(9):1376-84.
68. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, et al, Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1008-1011.
69. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et al. Airway and systemic inflammation and decline lung function in patient with COPD. *Chest* 2005; 128:1995-2004.
70. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011; 365:1184-92.
71. Dahl M, Vestbo J, Lange P, et al, C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;175:250-255.

72. Celli BR, Locantone N, Yates J, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Care Med* 2012;185: 1065-72.

## 8. EKLER

### Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.  
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

20

TOPLANTI TARİHİ : 31/10/2012  
TOPLANTI NO : 2012/22

#### KARARLAR :

- 1- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. M. Meltem TOR'un sorumluluğunda yapılacak olan 2012-122-16/10 Protokol no'lu "Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Klinik-Radyolojik Fenotiplerinin Serum Biyobelirteçleri ile Olan İlişkinin Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın Etik Kurul ilkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

ASLI GİBİDİR

Doç. Dr. Banu DOĞAN GÜN  
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı