



**T.C.**

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

**STABİL DÖNEMDE EOZİNOFİLİK VE NON-EOZİNOFİLİK  
KOAHLILARDA KLİNİK, FONKSİYONEL VE SİSTEMİK  
İNFLAMATUAR PARAMETRELER**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Gilman Tuğçe OYMAN**

**KIRIKKALE, 2019**



**T.C.**

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

**STABİL DÖNEMDE EOZİNOFİLİK VE NON-EOZİNOFİLİK  
KOAHLILARDA KLİNİK, FONKSİYONEL VE SİSTEMİK  
İNFLAMATUAR PARAMETRELER**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Gılman Tuğçe OYMAN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. M. Savaş EKİCİ**

**KIRIKKALE, 2019**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca titiz, yenilikçi ve disiplinli çalışmalarını kendime örnek aldığım, tezimin planlanması, yürütülmesi sırasında bana yol gösteren, benden ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. M. Savaş Ekici'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerinden yararlandığım, kendilerinden çok şey öğrendiğim, değerli hocalarım Prof. Dr. A. Füsün Kalpaklıoğlu'na, Prof. Dr. Aydanur Ekici'ye, Doç. Dr. Ayşe Baççioğlu'na,

Birlikte büyük bir uyum ve zevkle çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına,

Benim bu günlere gelmemde büyük emekleri ve destekleri olan, haklarını ömür boyu ödeyemeyeceğim annem ve babam Nurten-Rıza Oyman'a, hayatımı güzelleştiren kardeşim Erçen Oyman'a teşekkür ederim.

Dr. Gılman Tuğçe OYMAN

## ÖZET

**Oyman G.T. ; Stabil dönemde Eozinofilik ve Non-Eozinofilik KOAH'lılarda klinik, fonksiyonel ve sistemik inflamatuvar parametreler**

**Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale 2019.**

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Stabil dönemde Eozinofilik Kronik Obstruktif Akciğer Hastalarının'da (KOAH) klinik, fonksiyonel ve sistemik inflamatuvar parametreler Non-Eozinofilik KOAH'lılardan farklı olabilir. Araştırmamızın amacı stabil dönemde Eozinofilik KOAH'lılarda klinik, fonksiyonel ve sistemik inflamatuvar parametrelerin Non-Eozinofilik KOAH'lılardan farklı olup olmadığını araştırmaktır.

**METOD:** Çalışma prospektif, vaka-kontrollü ve Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde (KÜTF) tek merkezli olarak Etik Kurulu onayı (Etik no:06/10) ve Bilimsel Araştırmalar Proje (BAP no: 2018/064) biriminin desteği ile yapıldı. Çalışmamıza Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran GOLD 2018 kriterlerine göre KOAH tanısı olan ve tedavi alan 114 olgu alındı. Poliklinikte bakılan kan örneklerinde eozinofil yüzdesine göre KOAH'lı hastalar, Eozinofilik ve Non-Eozinofilik olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların retrospektif sağlık verileri tarandı ve prospektif olarak semptomlar, fizik muayene bulguları ve Serum Amiloid A Protein (SAA) değeri bakılması için kan örnekleri alındı.

**BULGULAR:** Non-Eozinofilik KOAH (n:53) ve Eozinofilik KOAH (n:61) hastalarının yaş ortalaması, KOAH hastalık süresi, KOAH GOLD grupları derecesi ve dispne skala derecesi, nebülizatör, oksijen konsantratörü ve non-invaziv mekanik ventilasyon cihazı kullanımı, kanda üre ve pro-bnp değeri, kan gazında PCO<sub>2</sub> değeri, acile başvuru sayısı, son bir yıl içerisinde hastane yatış sayısı ve hastanede yatış süresi Non-Eozinofilik KOAH'lılarda istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (**p=0.047, p=0.047, p=0.022, p=0.017, p=0.009, p=0.010, p=0.003, p=0.035, p=0.015, p=0.001, p=0.018, p=0.043, p=0.035**).

Eozinofilik KOAH'lılarda FEV1 ve FVC değeri, kanda lenfosit miktarı ve yüzdesi, nötrofil yüzdesi ve laktat klirensi istatistiksel olarak anlamlı farklı izlendi (**p=0.003, p=0.000, p=0.027, p=0.001, p=0.000, p=0.007**).

SAA proteini ise, Non-Eozinofilik ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında anlamlı farklı saptanmadı (**p=0.211**)

**SONUÇ:** Çalışmamızda Non-Eozinofilik KOAH'lıların klinik, fonksiyonel ve sistemik inflamatuvar parametreleri, Eozinofilik KOAH'lılardan daha ciddi olduğu görüldü. Eozinofilik KOAH'lıların ise solunum fonksiyonların daha yüksek, egzaserbasyonları daha hafif olduğu izlendi. SAA erken tanı koymak ve hastalığın prognozu için değerlidir. Fakat çalışmamızda, SAA proteini Eozinofilik KOAH'lılarda ortalama değer olarak daha yüksek bulundu ama istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda hasta sayısının kısıtlılığı en önemli sorundu ancak ileride yapılacak daha kapsamlı çalışmaların, SAA protein belirtecinin KOAH'da klinik önemini daha net bir şekilde ortaya koyabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Eozinofilik, Non-Eozinofilik, KOAH, SAA, sistemik inflamatuvar parametreler, solunum fonksiyon testi

## ABSTRACT

**AIMS AND BACKGROUND:** The clinical, functional and systemic inflammatory parameters of Eosinophilic COPD patients in stable stage may be different from Non-Eosinophilic COPD patients. The aim of our study was to investigate whether clinical, functional and systemic inflammatory parameters differed from Non-Eosinophilic COPD patients in stable stage Eosinophilic COPD patients.

**METHODS:** The study was conducted with the support of the Ethics Committee (Ethics number: 06/10) and Scientific Research Project (BAP no: 2018/064) with a single center, in a prospective, case-controlled, and Kirikkale University Faculty of Medicine (KUTF). The study included 114 patients who were diagnosed with COPD according to the GOLD 2018 criteria who applied to the Chest Diseases outpatient clinic. Patients with COPD were divided into two groups as Eosinophilic and Non-Eosinophilic according to the percentage of eosinophils in the blood samples. Retrospective health data of the patients were screened and blood samples were taken prospectively for symptoms, physical examination findings and Serum Amyloid A Protein (SAA) values.

**RESULTS:** The mean age of patients with Non-Eosinophilic COPD (n: 53) and Eosinophilic COPD (n: 61), duration of COPD disease, degree of COPD GOLD groups and degree of dyspnea scale, nebulizer, oxygen concentrator and non-invasive mechanical ventilation device, the pro-bnp value, PCO<sub>2</sub> value in blood gas, the number of admission to the emergency room, the number of hospitalizations in the last year and the length of hospital stay were found to be significantly different in Non-Eosinophilic COPD patients (**p=0.047, p=0.047, p=0.022, p=0.017, p=0.009, p=0.010, p=0.003, p=0.035, p=0.015, p=0.001, p=0.018, p=0.043, p=0.035**). FEV<sub>1</sub> and FVC values, lymphocyte amount and percentage, neutrophil percentage and lactate clearance were statistically significant in Eosinophilic COPD patients (**p=0.003, p=0.000, p=0.027, p=0.001, p=0.000, p=0.007**). SAA protein was not significantly different between patients with Non-Eosinophilic and Eosinophilic COPD (**p=0.211**). In our study, the clinical, functional and systemic inflammatory

parameters of Non-Eosinophilic COPD patients were found to be more serious than those with Eosinophilic COPD. Eosinophilic COPD patients were found to have higher respiratory functions and lighter exacerbations. SAA is valuable for early diagnosis and prognosis of the disease. However, in our study, SAA protein was found to be higher in Eosinophilic COPD patients, but there was no statistically significant difference. In our study, the limitation of the number of patients was the most important problem, but we believe that more comprehensive studies in the future may reveal the clinical importance of SAA protein marker in COPD more clearly.

**Keywords:** COPD, Eosinophilic, Non-Eosinophilic, SAA, systemic inflammatory parameters, pulmonary function test.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	vi
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	viii
TABLolar DİZİNİ .....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	12
2. GENEL BİLGİLER .....	14
KOAH .....	14
2.1. Tanım .....	14
2.2. Epidemiyoloji.....	14
2.2.1. Prevalans .....	14
2.2.2. Morbilite ve mortalite .....	15
2.2.3. Ekonomik yük .....	16
2.3. Risk faktörleri.....	16
2.3.1. Genetik faktörler .....	16
2.3.2. AAT Eksikliği .....	16
2.3.3. Yaş ve cinsiyet .....	17
2.3.4. Akciğer büyüme ve gelişmesi .....	18
2.3.5. Düşük doğum ağırlığı.....	18
2.3.6. Partiküllere maruziyet .....	18
2.3.7. Astım ve hava yolu hiperreaktivitesi.....	19
2.3.8. Kronik bronşit .....	19
2.3.9. Enfeksiyonlar .....	19
2.3.10. Beslenme .....	19
2.3.11. Prognoz ve doğal seyir .....	20
2.4. PATOLOJİ .....	21
2.4.1. Santral hava yolları .....	21
2.4.2. Periferik hava yolları.....	22



2.4.3. Akciğer parankimi.....	22
2.4.4. Akciğerlerde gaz değişim anormallikleri.....	24
2.5. Patogenez .....	25
2.5.1. Makrofajlar ve monositler:.....	25
2.5.2. Nötrofiller.....	25
2.5.3. Lenfositler .....	26
2.5.4. Eozinofiller.....	26
2.5.5. Dendritik hücreler .....	27
2.5.6. Epitel hücreleri .....	27
2.5.7. Proteaz-antiproteaz dengesizliği .....	28
2.5.8. Oksidan stres .....	29
2.6. TANI VE SINIFLAMA .....	30
2.6.1. Klinik tanı .....	30
2.6.2. Klinik bulgular .....	30
2.6.3. Semptomlar .....	31
2.6.4. Modifiye British Medical Research Council (mMRC) anketi yardımıyla nefes darlığı değerlendirmesi: .....	31
2.6.5. KOAH değerlendirme testi (CAT).....	32
2.6.6. Fizik muayene .....	33
2.6.7. Tanı ve takip için kullanılan testler .....	35
2.6.7.1. Solunum fonksiyon testi.....	35
2.6.7.2. Basit spirometri: .....	35
2.6.7.3. Diffüzyon kapasitesi .....	38
2.6.7.4. Ek tetkikler .....	39
2.6.7.5. Ayırıcı tanı .....	41
2.6.7.6. KOAH alevlenme riskinin değerlendirilmesi.....	42
2.6.7.7. KOAH birleşik değerlendirme (GOLD 2018 ABCD evrelemesi)....	43
2.7. KOAH'IN DEĞERLENDİRİLMESİ, TEDAVİSİ VE İZLENMESİ .....	43
2.7.1. KOAH'ın değerlendirilmesi .....	43
2.7.2. $\beta$ 2 agonistler .....	46
2.7.3. Antikolinergikler .....	46
2.7.4. Metil ksantinler: .....	47

2.7.5. Aşılar:.....	47
2.7.6. Oksijen tedavisi:.....	47
2.7.7. Stabil KOAH hastalarında noninvaziv mekanik ventilasyon kullanımı ..	47
2.7.8. Farmakolojik olmayan tedavi.....	48
2.7.8.1. Fiziksel aktivite .....	48
2.7.8.2. Pulmoner rehabilitasyon programları.....	49
2.7.8.3. Egzersiz eğitimi.....	49
2.7.8.4. Özyönetim eğitimi.....	49
2.7.8.5. Yaşam sonu ve palyatif bakım .....	50
2.7.8.6. Girişimsel bronkoskopi ve cerrahi .....	50
2.7.9. KOAH'da yaşam kalitesi .....	52
2.7.9.1. Yaşam kalitesi değerlendirilmesi .....	52
2.7.9.2. Kısa Form 36 sağkalım anketi (KF-36) .....	53
2.7.9.3. Saint George solunum anketi (SGRQ).....	54
2.8. KOAH ATAK .....	54
2.9. KOAH ATAK DEĞERLENDİRME, ÖNEMİ VE TANISI.....	55
2.9.1. Tanım ve sınıflama.....	55
2.9.3. Alevlenmenin önemi .....	56
2.9.4. KOAH ataklarının şiddetinin belirlenmesinde dikkat edilecek noktalar .	57
2.9.5. Alevlenmenin tanısı .....	58
2.9.6. Alevlenme tanısı için kullanılacak yöntemler.....	58
2.9.7. KOAH alevlenme şiddetine göre yapılması önerilen işlemler.....	59
2.9.8. Alevlenmenin farmakolojik tedavisi .....	60
2.9.9. Yardımcı tedaviler.....	61
2.9.10. Evde tedavi.....	62
2.9.11. Hastanede tedavi .....	63
2.9.12. Yoğun bakımda tedavi .....	63
2.9.13. KOAH hastalarında hastaneye yatış kriterleri.....	63
2.9.14. KOAH alevlenmesinde yoğun bakım ünitesine yatırma kriterleri:.....	64
2.9.16. Hastaneden taburculuk .....	65
2.9.17. Prognoz .....	65
2.9.18.1. Epidemiyoloji:.....	67

2.9.18.2. Risk faktörleri: .....	67
2.9.19. Önleme: .....	68
2.10. KOAH'DA KOMORBİTELER.....	70
2.10.1. Kardiovasküler hastalıklar .....	70
2.10.2. Osteoporoz .....	72
2.10.3. Anksiyete ve depresyon .....	72
2.10.4. Akciğer kanseri .....	73
2.10.5. Enfeksiyonlar .....	73
2.10.6. Metabolik sendrom ve diyabet.....	73
2.10.7. Anemi.....	74
3. SERUM AMİLOİD A PROTEİN.....	75
4.KOAH FENOTİPLERİ:.....	77
5. GEREÇ VE YÖNTEM .....	78
5.1. Etik kurul onayı ve proje desteği .....	78
5.2. Çalışma protokolü .....	78
5.3. Vaka alımı .....	79
5.4. Kan parametreleri.....	79
5.5. Serum amiloid a protein (SAA) .....	79
5.6. Arter kan gazı.....	80
5.7. Solunum fonksiyon testi.....	80
5.8. Difüzyon testi: .....	80
5.9. İstatistiksel analiz .....	81
6.BULGULAR .....	82
6.1. Tüm olguların demografik verileri, cinsiyet, eğitim durumu, meslek dağılımı .....	82
6.2. Tüm olguların vücut kitle indeksi (BKI), KOAH hastalık süresi, KOAH tanı yaşı, GOLD grubu, ailede KOAH öyküsü, sigara, meslek ve biomass maruziyeti	83
6.3. Olguların dispne Skalası, balgam özellikleri, öksürük, soğuk algınlığı, boğaz ağrısı ve diğer şikayetleri .....	86
6.4. Olguların kullandıkları solunum cihazları .....	88
6.5. Olguların solunum fonksiyon testi ve difüzyon testi sonuçları.....	88
6.6. Olguların kan laboratuvar parametreleri .....	89

6.7. Olguların arter kan gazı değerleri .....	91
6.8. Olguların idrar parametreleri.....	91
6.9. Olguların akciğer grafileri, tomografileri ve amfizem skoru .....	92
6.10. Olguların tanı anından ve son bir yıl içerisinde poliklinik ve acil başvuruları, başvuru günleri ve mevsimleri, hastanede yatış süreleri ve atak durumları .....	94
6.11. Olguların Kullandığı KOAH İlaçları .....	96
6.12. KOAH tanılı hastalarda eşlik eden hastalıkların dağılımı.....	97
6.13. Non-Eozinofilik KOAH ve Eozinofilik KOAH tanılı hastaların demografik verileri .....	99
7.TARTIşMA .....	102
8. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	121
9. KAYNAKLAR .....	123

## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AAT</b>	: $\alpha$ -1 antitripsin
<b>AKG</b>	: Arter kan gazı
<b>ATS</b>	: American Thoracic Society
<b>BKİ</b>	: Beden kitle indeksi
<b>BNP</b>	: Beyin natriuretik peptid
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>CAT</b>	: KOAH Değerlendirme Testi (COPD Assessment Test)
<b>COPD</b>	: Chronic Obstructive Pulmonary Disease
<b>CO<sub>2</sub></b>	: Karbondioksit
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DLCO</b>	: Karbonmonoksit için difüzyon kapasitesi
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>ERS</b>	: European Respiratory Society
<b>FEV<sub>1</sub></b>	: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim
<b>FRC</b>	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
<b>FVC</b>	: Zorlu ekspiratuar volüm
<b>GOLD</b>	: Global Initiative for Obstructive Lung Disease
<b>HCO<sub>3</sub></b>	: Bikarbonat
<b>HCT</b>	: Hematokrit
<b>HG</b>	: Hemoglobin
<b>IMV</b>	: İnvaziv mekanik ventilasyon
<b>İKS</b>	: İnhaler kortikosteroid
<b>KOAH</b>	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>LABA</b>	: Uzun etkili beta 2- agonist
<b>LAMA</b>	: Uzun etkili antikolinerjik
<b>mMRC</b>	: Modified Medical Research Council
<b>NIMV</b>	: Non-invaziv mekanik ventilasyon
<b>NLO</b>	: Nötrofil Lenfosit Oranı
<b>NOS<sub>3</sub></b>	: Endotelial Nitrik Oksid Sentazı
<b>PLO</b>	: Platelet Lenfosit Oranı
<b>SAA</b>	: Serum Amiloid A Protein
<b>SABA</b>	: Kısa etkili beta 2- agonist
<b>SAMA</b>	: Kısa etkili antikolinerjik
<b>SGRQ</b>	: St George Solunum Anketi
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	: Arteryel kanda karbondioksit basıncı
<b>PaO<sub>2</sub></b>	: Arteryel kanda oksijen basıncı
<b>PH</b>	: Hidrojen gücü
<b>SFT</b>	: Solunum fonksiyon testleri
<b>VA</b>	: Alveolar volüm
<b>YÇBT</b>	: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Dünyada en sık görülen ölüm nedenleri .....	15
Tablo 2. KOAH'da prognostik öneme sahip parametreler .....	21
Tablo 3. KOAH'da patolojik değişiklikler .....	24
Tablo 4. Postbronkodilatatör sonrası KOAH GOLD Sınıflaması .....	30
Tablo 5. Modifiye British Medical Research Council (mMRC) Dispne Skalası .....	32
Tablo 6. KOAH Değerlendirme Anketi (CAT) Skor .....	33
Tablo 7. KOAH Tanısını düşündüren diğer parametreler .....	35
Tablo 8. ASTIM-KOAH farkları .....	41
Tablo 9. KOAH ayırıcı tanısı .....	42
Tablo 10. Diğer İlaçlar .....	48
Tablo 11. KOAH'da korunma ve semptomların tedavisi .....	51
Tablo 12. Türk toplumu için KF-36 normal değerleri .....	53
Tablo 13. KOAH atak nedenleri .....	56
Tablo 14. KOAH Atak Semptom ve Bulguları .....	57
Tablo 15. KOAH alevlenme şiddetine göre yapılması önerilen işlemler .....	59
Tablo 16. KOAH alevlenme ile yatırılan hastalarda kötü prognoz göstergeleri .....	64
Tablo 17. KOAH nedeniyle yeniden hastaneye yatışlar ile ilişkili risk faktörleri .....	68
Tablo 18. Olguların demografik verileri, cinsiyet, eğitim durumu, meslek dağılımı .....	83
Tablo 19. Olguların yaş ortalaması, BKİ, KOAH hastalık süresi, KOAH tanı yaşı, GOLD Grubu, aile öyküsü, sigara ve biomass maruziyeti .....	85
Tablo 20. Olguların dispne skalası, balgam özellikleri, öksürük, soğuk algınlığı, boğaz ağrısı ve diğer şikâyetleri .....	87
Tablo 21. Olguların kullandıkları solunum cihazları .....	88
Tablo 22. Olguların solunum fonksiyon testi ve difüzyon testi sonuçları .....	89
Tablo 23. Olguların kan laboratuvar parametreleri .....	90
Tablo 24. Olguların arter kan gazı değerleri .....	91
Tablo 25. Olguların idrar parametreleri .....	92
Tablo 26. Olguların akciğer grafileri, tomografileri ve amfizem skoru .....	93

Tablo 27. Olguların tanı anından ve son bir yıl içerisinde poliklinik ve acil başvuruları, başvuru günleri ve mevsimleri, hastanede yatış süreleri ve atak durumları.....	95
Tablo 28. Olguların kullandığı KOAH ilaçları .....	97
Tablo 29. KOAH tanılı hastalarda eşlik eden hastalıkların dağılımı .....	98



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. KOAH patoloji .....	23
Şekil 2. KOAH'da yer alan inflamatuvar ve immun hücreler .....	28
Şekil 3. Oksidan stresin KOAH patogenezindeki rolü .....	29
Şekil 4. Akciğer Volümleri .....	36
Şekil 5. Genç ve yaşlı hastalarda FEV1 Düşüşü .....	36
Şekil 6. Akım-volüm halkası .....	38
Şekil 7. KOAH'da birleşik değerlendirme .....	43
Şekil 8. GOLD 2018 raporu ABCD evrelemesine göre tedavi önerileri .....	45
Şekil 9. KOAH klinik seyir .....	66
Şekil 10. SAA sentez mekanizması .....	76



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveoler anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlarla karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1).

Stabil KOAH; semptomlarda ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanacak şekilde akut bir kötüleşme olmamasıdır (1).

Yakın zamanda birçok hastalık grubunda inflamatuvar süreçle ilişkili olan yeni belirteçler bildirilmektedir. C-reaktif protein (CRP)' e benzer şekilde Serum Amyloid A protein'i (SAA) ölçümü inflamatuvar olayların tanısında yararlıdır. SAA, HDL (Yüksek yoğunluklu lipoprotein) metabolizmasında düzenleyici rolü olan bir apolipoproteindir ve enfeksiyöz olsun olmasın inflamasyona yanıt olarak kan konsantrasyonu hızla yükselir (2). SAA protein aktivitesine bakılarak hastalığın ve tedavisinin takibi yapılabilir. SAA erken tanı koymak ve hastalığın prognozu için değerlidir. KOAH hastalarında, diğer önemli akut faz reaktanlarıyla birlikte SAA proteinin de arttığı gösterilmiştir (3).

KOAH'lı hastalarda kanda eozinofil seviyesi %2'den fazla olanlar Eozinofilik KOAH, düşük olanlar Non-Eozinofilik KOAH olarak tanımlanmıştır. Yüksek kan eozinofil değerleri ile artmış alevlenme sıklığı arasında ilişki bildirilmiştir (4).

Solunum fonksiyon testleri (SFT), solunum hastalıklarının tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemidir. KOAH kesin tanısı spirometri ile konur (1).

Tanı kriteri postbronkodilatör FEV1/FVC <%70 olmasıdır. Karbonmonoksit difüzyon (DLCO) ölçümü pulmoner gaz değişimi hakkında bilgi veren noninvaziv bir testtir. Kronik hava yolu hastalıklarında DLCO kapasitesi obstrüksiyona paralel olarak azalmaktadır. DLCO değerleri kronik hava yolu hastalıklarının değerlendirilmesinde ve hastalık şiddetinin belirlenmesinde kullanılabilir (1).

Arter kan gazı (AKG), birçok hastalığın tanı ve izleminde kullanılan, oksijenasyon (O<sub>2</sub>) ve karbon dioksit (CO<sub>2</sub>) eliminasyonu ile ilgili önemli bilgiler sağlayan bir yöntemdir (1).

Akciğer grafisi, atak ile gelen KOAH'lı hastayı değerlendirmede önemli bir yöntemdir. Tanıyı destekleyici bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Büyük ve küçük havayolları çaplarının bilgisayarlı tomografi (BT) ile ölçümü KOAH'lı hastalarda yararlı bir yöntemdir (1).

KOAH'da komorbiditeler; semptomları, yaşam kalitesini, komplikasyonları, hastalığın yönetimini, ekonomik yükünü ve mortalitesini etkilemektedir (1).

KOAH atak tanımı semptomlarda ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanacak şekilde akut bir kötüleşme olarak tanımlanmıştır (1).

Stabil dönemde Eozinofilik KOAH'lılarda klinik, fonksiyonel ve sistemik inflamatuvar parametreler Non-Eozinofilik KOAH'lılardan farklı olabilir. Araştırmamızın amacı stabil dönemde Eozinofilik KOAH'lılarda klinik, fonksiyonel ve sistemik inflamatuvar parametrelerin Non-Eozinofilik KOAH'lılardan farklı olup olmadığını araştırmaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **KOAH**

#### **2.1. Tanım**

GOLD 2018 raporuna göre; KOAH, genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveoler anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlarla karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1).

KOAH'ın karakteristik özelliği olan kronik hava akımı kısıtlanması, küçük hava yolu hastalığı ve parankim yıkımının birlikteliği sonucu gelişir. Bu patolojiler her zaman birlikte olmaz fakat zaman içinde değişik oranlarda gelişir. Kronik inflamasyon küçük hava yollarını daraltan ve akciğer parankimini harap eden yapısal değişikliklere neden olur. Küçük hava yollarının kaybı da hava akımı kısıtlanması ve mukosilyer fonksiyon bozukluğuna neden olur. Hava akımı kısıtlanması genellikle spirometri ile ölçülür (1).

#### **2.2. Epidemiyoloji**

KOAH, tüm dünyada önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Bu durum önemli boyutlarda ve giderek artan ekonomik ve sosyal yüke neden olmaktadır. KOAH prevalansı genellikle doğrudan tütün kullanım prevalansı ile ilişkilidir. Fakat birçok ülkede temel risk faktörleri mesleki maruziyet ve dış/iç ortam hava kirliliğidir. KOAH risk faktörleri ile maruziyetin devam etmesi ve dünya nüfusunun yaşlanmasına bağlı olarak önümüzdeki on yıllarda KOAH prevalansı ve yükünün artacağı öngörülmektedir (1).

##### **2.2.1. Prevalans**

Mevcut KOAH verileri yapılan çalışmalarda farklılıklardan dolayı büyük çeşitlilik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, hastalığın sigara içenlerde ve ileri yaşlarda arttığı, gelişmekte olan ülkelerde erkeklerde, gelişmiş ülkelerde ise her iki cinsiyette eşit veya kadınlarda arttığını göstermektedir (1).

## 2.2.2. Morbilite ve mortalite

KOAH, dünya genelinde yaşam kalitesini ciddi anlamda düşüren, mortalite ve morbidite oranlarında ise ciddi artışa neden olan hastalıktır. Kronik Göğüs Hastalıklarıyla ilgili yapılan istatistik çalışmalarında morbidite oranının önemli bir kısmının KOAH odaklı olduğu belirtilmektedir (5). 2010 yılında yapılan bir çalışmada Kronik Göğüs Hastalıklarından kaynaklı yaşanan 3.800.000 ölümün 2.900.000'unun KOAH nedeni olduğu belirtilmektedir. Prevelanstaki artışın, artan yaşlı nüfus ve artan risk faktörleriyle doğru orantılı olduğu söylenmekte ve önümüzdeki süreçte daha yüksek bir artışın yaşanacağı öngörülmektedir (6, 7). Türkiye' de 2000 yılında Sağlık Bakanlığı tarafınca yapılmış olan Ulusal Hastalık Yüklü çalışmasına göre KOAH'ın morbiditenin üçüncü nedeni olduğu, önde gelen hastalık yükü nedenleri arasında ise sekizinci sırada yer aldığı bildirilmiştir (8, 9) (Tablo 1).

Tablo 1. Dünyada en sık görülen ölüm nedenleri

Hastalıklar	Ölüm Sayısı n(X1000)	2010	1999-2010 arası mortalite değişim %
İskemik Kalp Hastalıkları	7029.3	13.3	35
İnme	5874.2	11.1	26
KOAH	2899.9	5.5	-7
Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	2814.4	5.3	-18
Akciğer Kanseri	1527.1	2.9	48
HIV/AIDS	1465.4	2.8	396
Diyare	1445.8	2.7	-42
Yol Kazaları	1328.5	2.5	47
Diyabet	1281.3	2.4	93
Tüberküloz	1196.0	2.3	-18
Tüm Nedenlerden	52769.7	100	13.5

### **2.2.3. Ekonomik yük**

KOAH önemli boyutta ekonomik yüke neden olur. Toplam KOAH yükünün en büyük kısmından KOAH alevlenmeleri sorumludur. Hastalık şiddeti arttıkça, sağlık hizmeti maliyetleri de artmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde KOAH'ın işyeri ve ev üretkenliği üzerine etkileri doğrudan maliyetten daha önemlidir (1).

### **2.3. Risk faktörleri**

Sigara içimi KOAH risk faktörleri arasında en çok çalışılanı olup bu hastalık için tek risk faktörü değildir. Sigara içmeyen kişilerin de havayolu kısıtlanmasının olabileceği bilinmektedir. Yine de sigara içmeyenlerde içenlere göre hem hastalık seyrinin daha hafif olduğu hem de inflamatuvar yükün daha az olduğu saptanmıştır. KOAH oluşumunda genetik ve çevresel faktörler bir arada etkilidir. Ağır sigara içicilerinin bile yalnızca %50'sinde KOAH gelişmektedir. Bu da çevresel risklerin etkisinin genetik özelliklere göre değiştiğini ve ek risk faktörlerinin etkili olabileceğini göstermektedir (1).

#### **2.3.1. Genetik faktörler**

Genetik faktörler arasında en iyi bilineni alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliği olmakla beraber çok az sayıda kişide hasarla ilişkilidir ve yalnızca çevresel hasarı arttırdığı saptanmıştır. KOAH ile ilgili birçok genetik çalışma yapılmakla birlikte bu genlerin ya da ürettikleri yapıların doğrudan KOAH oluşumuyla bağlantısı saptanmamıştır (1).

#### **2.3.2. AAT Eksikliği**

KOAH için en iyi bilinen genetik risk faktörü, ağır kalıtsal AAT eksikliğidir. Bu genotipi taşıyan bireyler erken yaşta ağır KOAH gelişme riski taşımaktadırlar (10). AAT akciğerde nötrofil elastaza karşı koruma sağlar. Eksikliği durumunda alveol duvarında harabiyet ve amfizem gelişir. Gelişen amfizem panasiner özellikte olup genellikle akciğer tabanlarından başlar (11). Büyük oranda karaciğerde üretilmekle birlikte, bir miktar da alveolar makrofajlar ve periferik kan

monositlerince de üretimi olmaktadır (12). Ağır AAT eksikliğinde potansiyel etkisi olabilecek genetik düzenleyicileri araştıran bir çalışmada endotelial nitrik oksid sentazı (NOS3) kodlayan gendeki polimorfizmin KOAH gelişiminde etkisi olabileceğine vurgu yapılmıştır (13).

AAT incelenmesi gereken durumlar:

1. Sigara içmeyen bir kişide hava akımı obstrüksiyonu ile birlikte kronik bronşit
2. Risk faktörü olmaksızın gelişen bronşektazi
3. 50 yaş altında başlayan KOAH
4. Akciğer bazallerinde belirgin amfizem görünümü
5. Özellikle 50 yaş altında tedaviye yanıt vermeyen astım
6. Ailede AAT eksikliği ve 50 yaş altında başlayan KOAH öyküsü
7. Belirgin bir risk faktörünü olmaksızın siroz.

KOAH gelişimine etkisi olduğu düşünülen birçok aday gen olduğu ileri sürülmektedir. Vaka-kontrol çalışmaları ile KOAH ile ilişkilendirilmiş aday genler: Alfa-1 antitripsin, Matriks metalloproteinaz-1, Matriks metalloproteinaz-9, Matriks metalloproteinaz-12, Doku metalloproteinaz inhibitörü-2 (TIMP-2), Alfa-1 antikimotripsin, Hem oksijenaz-1, Mikrozomal epoksid hidrolaz, Glutasyon S-transferaz (M1, T1, P1), Tümör nekroz faktör- alfa, Kistik fibroz transmembran regülatörü, B2 adreno reseptörü, Human B defensin, Sitokrom P4501A1, Vitamin D bağlayıcı protein, HLA, Lewis ABO kan grupları (13).

### **2.3.3. Yaş ve cinsiyet**

Yaş her zaman KOAH için bir risk faktörü olarak belirtilmiştir. Aslında yaşlanma havayollarında ve parankimde benzerleri KOAH'da da görülen bazı yapısal değişikliklere yol açar. Geçmişte erkek cinsiyetin KOAH açısından daha fazla risk taşıdığı düşünülse de son dönemdeki çalışmalar sigara içimi eğilimlerinin bunu belirlediğini göstermektedir. Hatta son dönemde oluşan bir karşıt görüş kadınların sigara içiminin yarattığı hasara daha duyarlı olduğunu ve eşit sigara içimi sonucu kadınlarda daha ciddi hastalık tablosu oluştuğunu söylemektedir (1).

### **2.3.4. Akciğer büyüme ve gelişmesi**

Akciğer gelişimi gestasyonel, çocukluk ve gençlik dönemindeki maruziyetlerden daha fazla etkilenir. Gestasyonel ya da çocukluk çağında akciğer gelişimine etki eden her faktörün KOAH oluşumunda risk yaratabileceği söylenmektedir. Son dönemde yapılan bir çalışmada KOAH olan hastaların %50'sinin akciğer gelişimde anormallik olduğu, geri kalan %50'sinin ise normal akciğer gelişimine rağmen KOAH olduğu saptanmıştır. Annelerin, gebelikleri sırasında sigara içmesi, fetus için önemli bir risk faktörü olup, intrauterin büyümeyi ve immün sistemin gelişimini olumsuz etkiler (1).

### **2.3.5. Düşük doğum ağırlığı**

Düşük doğum ağırlığı ile dünyaya gelen çocukların yaşamlarının sonraki dönemlerinde ulaşabilecekleri maksimum akciğer fonksiyonları normalden az olduğundan KOAH gelişme riski artmaktadır (14). Bebeklerde erken doğum nedeniyle oluşan bronkopulmoner displazide yetersiz akciğer gelişimi vardır. Bebekliklerinde bronkopulmoner displazi tanısıyla tedavi almış kişilerin erişkin dönemde spirometrik obstrüksiyon bulguları ve radyolojik amfizem bulguları taşıdığı gösterilmiştir (15).

### **2.3.6. Partiküllere maruziyet**

Sigara dışında diğer tütün ürünleri ve esrarın da KOAH riskini arttırdığı bilinmektedir (16, 17). Pasif içicilik olarak adlandırılan sigara içen insanlarla aynı ortamda bulunmanın da respiratuvar semptomlara ve KOAH'a neden olabileceği bilinmektedir (18). Organik-inorganik tozları, duman ve kimyasalları içeren mesleki maruziyet de küçümsenmiş olmasına rağmen aslında önemli risk faktörlerindedir (19, 20). Bunlarla beraber odun, kömür ve hayvan artıklarının ev içi ısınma ya da pişirme gibi nedenlerle kullanımı da özellikle yetersiz havalandırma sağlanmış alanlarda ciddi riske neden olmaktadır (21, 22). Hava kirliliğinin ise KOAH

oluşumundaki etkisi net olarak bilinmemekle beraber, çocukluk döneminde akciğer gelişimini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (23).

### **2.3.7. Astım ve hava yolu hiperreaktivitesi**

Astım hastalığı KOAH oluşumu için risk faktörü olabilir. Astımlı hastaların %20'sinin havayolu kısıtlanmasının kalıcı hale geldiği söylenmektedir (24). Astım olan hastalarda olmayanlara göre KOAH sıklığı 12 kat fazladır (25). Ancak yetişkin hastalarda Astım ile KOAH ayrımı yapmak çoğu zaman kolay değildir. Astımda görülen aşırı havayolu duyarlılığının KOAH için bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (26, 27).

### **2.3.8. Kronik bronşit**

Kronik bronşitin ise sigara içen genç yetişkinlerde KOAH oluşumunda artışa neden olduğu bilinmektedir (28). Ayrıca atak sıklığında ve şiddetinde de artışa neden olduğu gösterilmiştir (29).

### **2.3.9. Enfeksiyonlar**

Ciddi çocukluk çağı enfeksiyonlarının akciğer gelişiminde azalmaya yol açtığı ve yetişkinlikte solunumsal semptomlarda etkisi olduğu bilinmektedir. Enfeksiyonların KOAH hastalarının ataklarında rol oynadığı bilinse de KOAH oluşumundaki etkisi net olarak bilinmemektedir (30).

### **2.3.10. Beslenme**

Diyetle alınan antioksidan özellikteki vitaminlerin ve doymamış yağ asitlerinin KOAH'a karşı koruyucu etkilerinin olduğu ileri sürülmektedir. Malnutrisyon ve kilo kaybı solunum kas gücü ve kas kütlesini azaltarak, egzersiz kapasitesinde azalmaya ve yüksek morbiditeye neden olur. Beden kitle indeksi (BKİ) düşük olan erkeklerde KOAH gelişme riskinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır (17).



### 2.3.11. Prognoz ve doğal seyir

KOAH'ın doğal seyri progresif fakat değişkindir, hastalar arasında benzerlik olmayabilir. Risk faktörlerine maruziyetin devam etmesinin yanında vücut kitle indexi (BKI), egzersiz kapasitesi, eşlik eden hastalıklar ve alevlenmelerin prognoz üzerine etkisi vardır (31, 32).

Solunum fonksiyon testleri hastalığın tanısı kadar prognozun tayininde de kilit rol oynar. KOAH seyri, yıllık FEV1 azalması ile değerlendirilir. KOAH'daki akciğer fonksiyon kayıp hızını azaltan en önemli faktör sigaranın bırakılmasıdır (33). Sigaranın bırakılması, FEV1'deki azalma hızını yavaşlatır ve FEV1 azalma hızı, hiç sigara içmemiş aynı yaştaki kişilerdeki değerlere ulaşır. Bu nedenle sigaranın bırakılması, hangi yaşta olursa olsun, prognozu olumlu yönde etkilemektedir (34).

Hastalığın gidişi, 'gün içinde normal değişikliklerin ötesinde akut olarak gelişen ve hastanın stabil durumunda bir kötüleşme' olarak tanımlanmış olan periyodik alevlenmelerle seyreder. Alevlenmeler solunum fonksiyonları düşük seviyede olanlarda daha sıktır. Hastaların çoğu bu dönemi atlatabilse de, takip eden dönemde mortalite artar (35). İyi prognoz göstergeleri: genç yaş, hastalık öncesi yaşam kalitesinin iyi olması, mental durum ve kan basıncının iyi olması, kalp hızının yüksek, kreatin, lökosit ve plazma glukozunun düşük olmasıdır. Düzenli beslenme durumu, sigaranın bırakılması, kapsamlı bir rehabilitasyon da prognozu olumlu etkiler. Hava yolu obstrüksiyonunun geri dönüşümlü olması iyi prognoz göstergesidir. Prognoz ayrıca KOAH'ın sağ ventriküle etkileri ile de yakın ilişkilidir. Pulmoner arter basıncı <20 mmHg olan hastalarda ortalama 5 yıllık yaşam %70 iken, bu değer >20 mmHg olanlarda %50'den az olmaktadır (35).

Ağır hava yolu obstrüksiyonu, hipoksi ve hiperkapni varlığı kötü prognoz göstergesidir. Ancak bu hastalarda uzun süreli oksijen tedavisi ve non-invaziv ventilasyon yararlı olabilir. FEV1 değeri, beklenenin %50'sinin altında ise prognoz kötüdür. Aşağıda prognostik öneme sahip parametreler özetlenmiştir (36) (Tablo 2).

Tablo 2. KOAH'da prognostik öneme sahip parametreler

FEV1	Medical Research Council dispne ölçęđi
Alevlenme sayısı ve şiddeti	BODE indexi
Hastane yatış sıklığı	Maksimal oksijen tüketimi
İleri yaş	Pulmoner Hipertansiyon
Vücut kitle indexi	Uzun süreli oksijen tedavisi
Arteryal kan gazı	Oral kortikosteroid kullanımı
Yaşam kalitesi	Inspiratuvar kapasite/Total akciğer kapasitesi
Komorbiteler	Egzersiz Kapasitesi

KOAH'lı hastaların yaşam süresini kısaltan nedenler: • İleri yaş • Sigara içmeye devam edilmesi • FEV1'in <%50 olması • FEV1'deki azalmanın hızlı olması • Bronkodilatöre yanıtızsızlık • Tedavi edilemeyen ileri dereceli hipoksemi • Kor pulmonale (36).

## 2.4. PATOLOJİ

KOAH'da, santral ve periferik hava yollarında, akciğer parankiması ve pulmoner vasküler yatakta inflamasyon sonucunda çeşitli patolojik değişiklikler oluşur (14). Bu değişiklikler neticesinde hastalığın kronik bronşit, obstriktif bronşiyolit, amfizem ve pulmoner hipertansiyon gibi farklı klinik görünümleri ortaya çıkar. Ağır KOAH'da bu beş patoloji beraber bulunabilir (37).

### 2.4.1.Santral hava yolları

Trakea, bronşlar ve çapı 2-4 mm'den daha geniş bronşiyollerden oluşmaktadır. Makrofaj ve CD8 T hücrelerin yoğun bulunduğu bu alandaki patolojik değişiklikler klinik olarak daha çok kronik bronşiti oluşturur. Lümen yüzeyinde mukus artışı saptanabilir. Goblet hücre hiperplazisi görülür. Epitelyal atrofi, yerel squamöz metaplazi ve siliyer anormallikler de gözlenir (38). Kronik bronşitin major

histopatolojik bulgusu olan submukozal bronşiyal glandlar büyümüştür. Reid indeksi: submukozal mukus gland tabakasının epitel tabanından iç kıkırdak yüzeyi arasındaki havayolu duvarına göre göreceli kalınlığı artmıştır. Ayrıca hava yollarının kartilaj yapısında bozulma, bağ doku ve düz kas miktarında artış vardır (39).

#### **2.4.2. Periferik hava yolları**

İç çapı 2 mm.'den küçük olan hava yolları, KOAH'lılarda hava akımına direnç artışının görüldüğü temel bölgelerdir (39). Buradaki patolojik değişiklikler klinikte daha çok obstrüktif bronşiyolit şeklinde görülür. Baskın olan inflamatuvar hücreler makrofaj, CD8 T hücreler, B lenfositler, lenfoid foliküller ve fibroblastlardır (14). Lümen kollabe görünümündedir ve mukus artışı göze çarpmaktadır. Normalde bu alanda goblet hücreleri az ve submukozal bezler yokken, klara hücrelerinin goblet hücre metaplazisine uğradığı ve sonuçta periferik havayollarında mukus oluşumuna yol açtığı görülmüştür. Normal sürfaktan tabakasının yerine mukus gelmesi de ekspirasyon sırasında havayollarının erken kapanması ile sonuçlanır. Sigara ve zararlı gazların oluşturduğu inflamasyon çerçevesinde fibroblast ve miyofibroblastların sayısı ve ekstrasellüler matriks artar. İnflamasyona bağlı oluşan hasar-tamir süreci, kollajen içeriğindeki artış ve skar oluşumu ile birlikte havayolu duvarında yapısal değişikliklere yol açar ve bu durum lümeni daraltır, yerleşik hava yolu obstrüksiyonu gelişimine neden olur. Düz kas hipertrofisi vardır. Alveolar tutamak kaybı neticesinde de bronşiyolün parankimal desteği kaybolur ve elastik rekoil kaybı ile ekspirasyonda bronşiyollerin erken kapanmasına yol açar (37, 39).

#### **2.4.3. Akciğer parankimi**

Gaz değişiminin olduğu respiratuvar bronşiyoller, alveoller ve pulmoner kapiller sistemden oluşur (39). Akciğer parankimindeki temel patolojik anormallikler alveol duvar harabiyeti ve genişlemiş hava boşluklarının oluşmasıdır. Alveolar duvar harabiyeti ile birlikte epitel ve endotel hücrelerinde apoptozis izlenir. Parankimde makrofajlar, CD8 T lenfositlerden zengin bir inflamasyon gözlenir (14). Hastalığın asinüsteki lokalizasyonuna göre 4 morfolojik tipte amfizem tanımlanmıştır (40). Bunlar; proksimal asiner amfizem, panasiner amfizem, distal asiner amfizem ve

irregüler amfizem. Pulmoner damarlardaki değişiklikler; erken dönemde intimal kalınlaşma ile başlar, bunu düz kas hipertrofisi, CD8+ T lenfositler ve makrofajlar ile inflamatuvar infiltrasyon oluşumu izler. Sigara dumanı ürünleri ve inflamatuvar infiltrasyon ile endotelial disfonksiyon oluşur (41). Hastalığın ileri dönemlerinde amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişir. Damarlardaki bu patolojik değişikliklere hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun da destek vermesiyle pulmoner hipertansiyon (PHT), sağ ventrikül dilatasyonu ve hipertrofi gelişerek kor pulmonaleye yol açar (34, 37) (Şekil 1) (Tablo 3).

Şekil 1. KOAH patoloji (42)



Tablo 3. KOAH'da patolojik değişiklikler (1)

	İltihabi hücreler	Yapısal değişiklikler
Büyük hava yolları (trakea, bronş ve çapı $\geq 3$ mm havayolları)	Makrofaj $\uparrow$ CD8 T lenfosit $\uparrow$ Az sayıda PMNL $\uparrow$ Eozinofil	Artmış goblet hücre hiperplazisi Mukus glandlarında artış Skvamoz metaplazi
Periferik Havayolları (çapı $3 \leq$ mm havayolları)	Makrofaj $\uparrow$ T lenfosit (CD8 CD4) $\uparrow$ B lenfosit $\uparrow$ Fibroblast $\uparrow$ Az sayıda PMNL Eozinofil	Bronş duvarında kalınlaşma Peribronşioler fibrozis İntramural inflamatuvar eksuda Havayollarında daralma (obstruktif bronşiolit) Goblet hücre metaplazisi
Akciğer parankimi	Makrofaj $\uparrow$ CD8 T lenfosit $\uparrow$	Alveol duvar hasarı Alveol epitelinde apoptozis Sentrilobüler amfizem Panasiner amfizem
Vasküler yapı	Makrofaj $\uparrow$ Lenfosit $\uparrow$	İntimal kalınlaşma Endotel disfonksiyonu Artmış düz kas hiperplazisi

#### 2.4.4. Akciğerlerde gaz değişim anormallikleri

Sağlıklı erişkinlerde, bazen ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dağılımının uygunsuz olduğu bilinmektedir. Yaygın havayolu obstrüksiyonu ile karakterize KOAH'lılarda bu dengesizlik daha belirgin hale gelmektedir ve bu V/Q dengesizliği, solunum mekaniklerinde değişiklik, pulmoner hiperinflasyon, hızlı yüzeyel solunum ile gaz alış verişinde bozulma ve solunum yetmezliği gelişir (11). Gaz değişim anormallikleri hipoksemi ve hiperkapni ile sonuçlanır (43). Hafif KOAH olgularında perfüzyon dağılımındaki uygunsuzluğu göstermek için perfüzyon sintigrafisi yardımcı olabilir. KOAH olgularında zayıf ventile eden alanlarla eşleşen perfüzyon defektleri izlenir. Alveoler ventilasyondaki anormallik ve pulmoner damar yatağındaki azalma, V/Q dengesizliğini daha da arttırır. KOAH olgularında, hipoksemiminin en önemli nedeninin V/Q dengesizliği olduğu bilinmektedir. Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı ( $\text{PaCO}_2$ )'nı normal sınırlarda tutabilmek için dakika

ventilasyonunun yüksek olması gerekir. Bu durum ise solunum iş yükünün artmasına neden olur (14).

## **2.5. Patogenez**

KOAH'daki inflamasyon, akciğerlerin başta sigara dumanı olmak üzere çeşitli zararlı partikül ve gazlara maruziyeti sonucu ortaya çıkmaktadır ve akciğer parankimi ve pulmoner vasküler yapıda makrofaj, nötrofil, B hücreleri, lenfositler gibi çeşitli inflamatuvar hücrelerin toplanmasıyla karakterizedir (11, 44). BAL ve balgam çalışmaları ile KOAH'ı olmayan sigara içicilerde de sigara dumanının oluşturduğu bir inflamasyon bulunduğu, ancak bu inflamasyonun KOAH'da daha belirgin olduğu görülmüştür (45). İnflamasyonun normal sigara içicilerde sigarayı bıraktıktan sonra gerilediği, KOAH'lı olgularda ise sigara bırakıldıktan sonra da devam ettiği görülmüştür. Bu artmış ve süregelen inflamasyonun mekanizmaları henüz çok iyi bilinmemekle birlikte genetik faktörlerin, latent virüs enfeksiyonları ve histon deasetilaz aktivitesinde bozulma gibi faktörlerin bu süreçte belirleyici rol oynayabileceği düşünülmektedir. Histon asetilasyonu inflamasyona yol açan genlerin transkripsiyonu ile sonuçlanır. Bu sürecin histon deasetilaz ile engellenmesi, bu enzimin artmış oksidanlar nedeniyle inaktivasyonu yüzünden tam olarak yapılamaz. Bu da KOAH'da steroide dirençli bir inflamasyona yol açmaktadır (45, 46) .

### **2.5.1. Makrofajlar ve monositler:**

Makrofajlar, KOAH'da inflamasyon gelişmesinde rol oynayan temel hücrelerden biridir. KOAH'da balgam ve BAL sıvısında, akciğer parankimi ve havayollarında makrofajlar normale göre 5-10 kat artmıştır. Makrofajlar salgıladıkları tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin 8 (IL-8) ve lökotrien B4 (LTB4) gibi kemoatraktan mediyatörler ile nötrofilik enflamasyonu artırmaktadır (14).

### **2.5.2. Nötrofiller**

KOAH'lı hastaların BAL sıvılarında ve balgamlarında artmış nötrofiller görülmektedir. Nötrofiller oksijen radikalleri, proteazlar ve sitokinlerin salınımına

neden olarak akciğer parankiminde inflamatuvar etkilerin oluşmasına neden olurlar (47). Nötrofiller pulmoner dolaşımında kapiller endotele E selektin ve ICAM-1 gibi adezyon molekülleri ile tutunurlar ve bu moleküllerin KOAH 'da arttığı gösterilmiştir. Endotele yapışan nötrofiller daha sonra solunum yollarına doğru hareket ederler. Nötrofillerden serin proteaz olan nötrofil elastaz, katepsin-G ve proteinaz 3 ile matriks metalloproteinazları olan MMP-8,MMP-9 salınır. Bu proteinazlar ve oksijen radikalleri akciğer parankiminde hasara neden olurlar. Serin proteinazlar güçlü mukus stimülasyonu yaparlar (47).

### **2.5.3. Lenfositler**

KOAH patogenezindeki rolleri halen kesin olmamakla birlikte T lenfositlerin KOAH'da akciğer parankimi, santral ve periferik havayolları ve havayolu düz kasında arttığı görülmüştür. Bu artış oranında CD8+ T hücreleri daha baskındır ancak CD4+ hücrelerde de artış vardır (14). T hücre sayısı ile havayolu obstrüksiyonu ve alveolar hasar arasında da korelasyon olduğu saptanmıştır. CD8+ T hücreler salgıladıkları perforin ve granzim gibi litik maddelerle akciğer parankim hasarı oluşturduğu gibi tip I alveolar hücrelerde apoptozu da indükleyerek patofizyolojiye katkıda bulunur. CD4+ hücrelerin bu süreçteki rolleri net olmamakla beraber immünolojik belleğe sahip oldukları, sigara dumanının olmadığı durumlarda da inflamatuvar sürecin devamını sağladıkları düşünülmektedir (44).

### **2.5.4. Eozinofiller**

KOAH'da balgam, BAL ve havayollarında eozinofil sayısında artma, BAL ve indüklenmiş balgam örneğinde eozinofilik katyonik protein (ECP) düzeyinde yükselme görülmüştür. Bu durum ataklar sırasında daha belirgindir. KOAH'da eozinofil varlığı kortikosteroidlere duyarlılığın olabileceğini ve beraberinde bir Astımın bulunabileceğine işaret edebilir. Eozinofil sayısında artma özellikle alevlenmelerde belirgin olmaktadır (14,44). Eozinofiller, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), interlökin (IL) -3 ve geç farklılaşma faktörü IL-5 etkisiyle kemik iliğinden türetilmiş son evre hücreleridir (48). Bazofil ile yakından ilişkilidirler (49). İlk adım, IL-5 ve eotaksin gibi spesifik kemoatraktanların etkisi

altında eozinofillerin kemik iliğinden üretilmesi ve salınmasıdır. İkinci olarak, hedef organ vaskülatürü, lokal olarak üretilen IL-4 ve IL-13'ün spesifik etkileriyle eozinofiller için yapışkanlığı arttırmıştır. Bu sitokinler, eozinofil-eksprese edilen ligandlar VLA-4 ve P-selektin ile bağlanan, eozinofilin eksprese ettiği ligandlar VLA-4 ve P-selektin üzerinden bağlanan vasküler hücre yapışma molekülünün (VCAM) -1 ekspresyonunu sağlar (50).

Hava yolu duvarındaki hücreler tarafından salınan eotaksin gibi CC kemokinler, eozinofiller tarafından eksprese edilen kemokin reseptörü CCR3'ü aktive eder ve böylece bu hücreleri dokuya çeker. Burada üretilen IL-5 ve GM-CSF'nin bir sonucu olarak uzun süre hayatta kalırlar. Kendine özgü sekonder granüllerde depolanan eozinofil spesifik bazik proteinler majör bazik protein ECP, eozinofil peroksidaz (EPO) ve eozinofilden türetilmiş nörotoksindir. Bu proteinlerin hepsi bronş epitel hücrelerine toksiktir. Mast hücreleri ve bazofilleri olan eozinofiller, en belirgin sisteinil-lökotrienlerin kaynağıdır ve eozinofiller ayrıca çeşitli sitokinler salgırlar (51).

### **2.5.5. Dendritik hücreler**

Dendritik hücrelerin sigara dumanı ve tütün glikoproteini ile aktive olarak nötrofil, makrofaj, lenfositler ve natural killer hücrelerin inflamasyon alanına göçüne neden olduğu düşünülmektedir (14).

### **2.5.6. Epitel hücreleri**

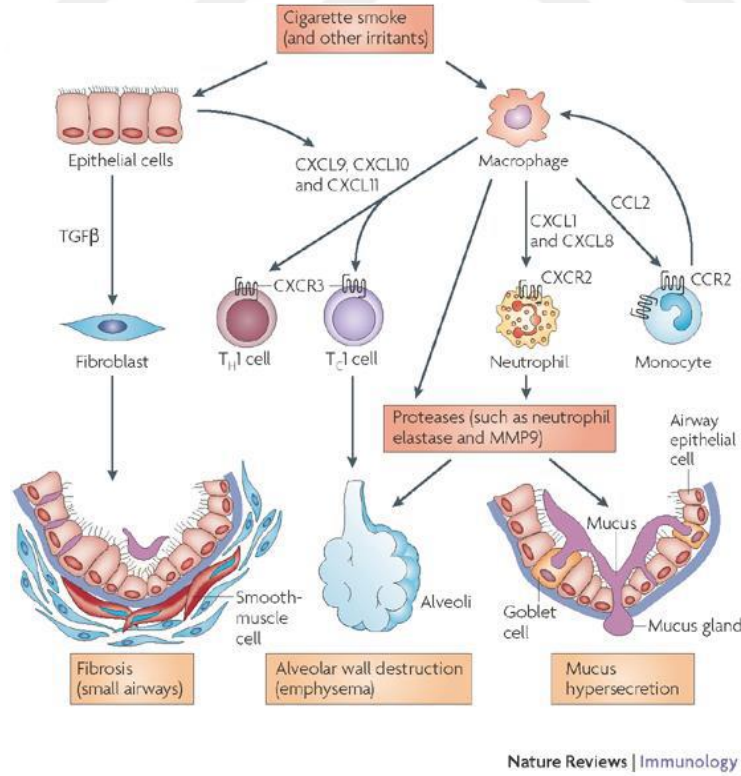
Havayolu ve alveol epitel hücreleri KOAH'da inflamatuvar mediatörler için önemli bir kaynaktır (37). Sigara dumanı ile aktive olan epitel hücreleri TNF-a, IL-1b, GM-CSF ve IL-8 gibi mediatörlerin salınımına yol açarak inflamasyona katkıda bulunurken, TGF-B ile de fibrozise yol açar (14). KOAH'daki inflamasyona çeşitli mediatör ve kemokinlerin aracılık ettiği bilinmektedir. IL-6, IL-8, TNF-a ve CRP'nin kanda artmış olması akciğer yanında sistemik bir inflamasyonun varlığını göstermektedir. Balgamdaki nötrofil ve IL-8 düzeyi ile dolaşımdaki TNF-a, CRP ve SAA düzeylerinin hastalık şiddetiyle korele olduğu söylenmiştir (37, 14).



### 2.5.7. Proteaz-antiproteaz dengesizliği

KOAH'da bir oksidan-antioksidan ve proteaz-antiproteaz dengesizliği ortaya çıkar. KOAH'da proteazlar lehine denge bozulmuştur ve nötrofil elastaz, katepsin-G ve proteaz 3 gibi serin proteazların akciğerin elastik ve kollajen yatağını enzimatik yıkımı sonucunda amfizem oluştur (35). Dengenin antiproteaz kolunda yer alan AAT, SLPI, elafin ve TIMP enzimlerinde de eksiklik söz konusudur. Sigara dumanından kaynaklanan oksidanlar ve diğer inflamatuvar hücrelerden kaynaklanan oksijen radikalleri de oksidan-antioksidan dengesini oksidan lehine bozmaktadır. Bunun neticesinde de antiproteazların aktivitesi baskılanıp proteazların aktifleşmesi sağlanarak doku harabiyeti, NFKB transkripsiyonu ile yeni inflamatuvar mediatörlerin ortaya çıkması, HDAC2 baskılanması ile steroid direnci oluşturmaktadır (37, 14) (Şekil 2).

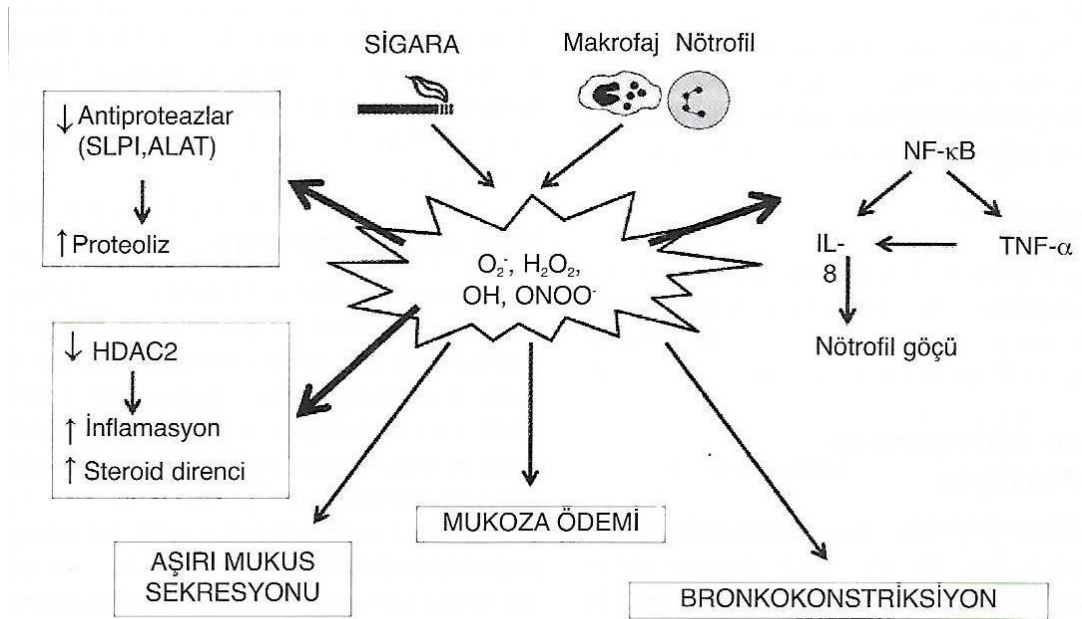
Şekil 2. KOAH'da yer alan inflamatuvar ve immün hücreler



### 2.5.8. Oksidan stres

KOAH'da oksidan-antioksidan dengesi oksidanlar lehine bozulmuştur. Bu durum hem oksidan yükteki artış, hem de antioksidanlardaki azalmadan kaynaklanabilir. Oksidanlar bir başka deyişle reaktif oksijen türleri, ekzojen olarak tütün dumanından ya da endojen olarak fagositlerden ve diğer hücrelerden kaynaklanır. Bu serbest oksijen radikalleri, proteinler, lipidler, DNA bazları gibi çeşitli biyolojik molekülleri parçalayarak hücre ölümü ve doku harabiyetine neden olurlar. Oksidan ürünlere karşı akciğerleri koruyan antioksidan sistemde; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi enzimlerle, A, C, E vitaminleri ve sistein gibi kofaktörler vardır. KOAH 'da oksidan/antioksidan dengesizliği önemli bir sorundur ve bu proteaz/antiproteaz dengesizliğine, parankimde harabiyet ve yeniden yapılanmaya, aşırı mukus sekresyonuna neden olur. Sonuç olarak; oksidanlar, proteinazlar, inflamatuvar hücre ve mediatörlerle, tetikleyici risk faktörlerinin etkileşimi ve bu etkilere karşı koruyucu tamir mekanizmalarının, antiproteaz ve antioksidan sistemlerin pek çok risk faktörü nedeni ile yeterli olamaması KOAH gelişimine yol açar (14) (Şekil 3).

Şekil 3. Oksidan stresin KOAH patogenezindeki rolü (14)



## 2.6. TANI VE SINIFLAMA

### 2.6.1. Klinik tanı

GOLD 2018 raporunda dispne, kronik öksürük veya balgam çıkarma yakınmasına sahip olan olgularda veya hastalık için risk faktörlerine maruz kalan kişilerde KOAH araştırılmalıdır. Klinik bulgular varlığında post-bronkodilatatör solunum fonksiyon testinde  $FEV_1/FVC < \%70$  olması persistan hava akımı kısıtlılığını gösterir ve KOAH tanısı için gereklidir (1) (Tablo 4).

Tablo 4. Postbronkodilatatör sonrası KOAH GOLD Sınıflaması (1)

GOLD	Spirometri (bronkodilatatör sonrası)
I: Hafif	$FEV_1 \geq \%80$ (beklenenin)
II: Orta	$\%50 \leq FEV_1 < \%80$ (beklenenin)
III: Ağır	$\%30 \leq FEV_1 < \%50$ (beklenenin)
IV: Çok ağır	$FEV_1 < \%30$ (beklenenin)

### 2.6.2. Klinik bulgular

Başlıca KOAH semptomları öksürük, kronik ve ilerleyici nefes darlığı ve balgam çıkarmadır. Kronik öksürük ve balgam çıkarma olmaksızın da önemli boyutlarda hava akımı kısıtlaması gelişebilir (1).

### 2.6.3. Semptomlar

**Dispne:** KOAH'ın temel semptomu dispnedir. Hastaneye başvuruların en önemli nedenidir. KOAH ile ilgili anksiyetenin başta gelen sebebidir. KOAH hastalarına dispne sorulduğu zaman; nefes almak için daha fazla çaba harcama, bunalma, hava açlığı ya da solunumda zorluk, çabuk yorulma hissi olarak tanımlanmaktadır (1).

**Öksürük:** Kronik öksürük genellikle KOAH da karşımıza çıkan ilk semptomdur. Hasta tarafından sigara içmenin veya çevresel etkenlere maruz kalmanın neticesinde olduğu düşünüldüğü için fazla önemsenmez. Başlangıçta öksürük aralıklı olsa da; ilerledikçe gün boyunca görülmeye başlar (1).

**Balgam çıkarma:** Genellikle öksürük periyotlarının ardından KOAH hastalarında koyu kıvamlı balgam çıkarılması olabilir. Başka bir etken olmadan, birbirini izleyen en az iki yıl, her yıl en az üç ay düzenli balgam çıkaran kişilerde yapılan spirometrik test sonuçlarında patoloji saptanmaması durumunda bu klinik durum kronik bronşit kabul edilmelidir. Pürülan balgamın varlığı inflamatuvar mediatörlerde bir artışı yansıtır ve bu gelişme bir alevlenme göstergesi olabilir (1).

**Hışiltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi:** Göğüste sıkışma hissi ile hışiltılı solunum, KOAH'da günden güne ve gün içinde değişim gösterebilen bir seyir izler. KOAH'ın nonspesifik semptomlarından. Göğüste sıkışma hissi çoğu zaman eforla ortaya çıkar. Göğüste sıkışma hissi ve hışiltılı solunum olmaması KOAH tanısını dışlamamakla birlikte, bu semptomların varlığı ise tanıyı doğrulamaz (1).

### 2.6.4. Modifiye British Medical Research Council (mMRC) anketi yardımıyla nefes darlığı değerlendirilmesi:

mMRC anketi sağlık durumunu değerlendiren diğer ölçeklerle uyumludur ve gelecekteki mortalite riskini de değerlendirmekte başarılıdır. mMRC anketi ile nefes darlığının değerlendirilmesi gösterilmiştir (52, 53) (Tablo 5).

Tablo 5. Modifiye British Medical Research Council (mMRC) Dispne Skalası (1)

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

#### 2.6.5. KOAH değerlendirme testi (CAT)

CAT sağlık durumundaki bozulmayı ölçen, tek boyutlu 8 maddeli bir testtir. Skor 0 ile 40 arasında değişmektedir; St. George Solunum Anketi (SGRQ) ile değerlendirilen sağlık durumuyla yakından bağıntılıdır ve iyi yanıt alınan bir ölçektir (54). GOLD 2018 kılavuzuna göre 10 ve üzeri CAT skoru kestirme değeri olarak önerilmektedir (1). Jones PW ve arkadaşları, KOAH'lılarda sağlık durumunu kısa sürede ortaya koyabilecek kısa ve basit bir teste duyulan ihtiyacı karşılamak amacıyla KOAH Değerlendirme Testini (COPD Assessment Test-CAT) geliştirdiler. Bu çalışma ile kısa, basit ve KOAH hastalarının hastalıktan etkilenme derecelerini ve yaşam kalitelerini gösterebilen, global uygulama yapılabilecek bir sorgulama formu geliştirilmiştir (54) (Tablo 6).

Tablo 6. KOAH Değerlendirme Anketi (CAT) Skor (1)

Aşağıdaki her madde için, şu andaki durumunuzu en iyi tanımlayan kutuya (X) işareti koyun. Her soru için sadece bir cevap seçtiğinizden emin olun.

Örnek: Çok mutluym	0	X	2	3	4	5	Çok kederliyim	SKOR
Hiç öksürmüyorum	0	1	2	3	4	5	Sürekli öksürüyorum	
Akciğerlerimde hiç balgam yok	0	1	2	3	4	5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu	
Göğsümdede hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	0	1	2	3	4	5	Göğsümdede çok daralma var	
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0	1	2	3	4	5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor	
Evdaki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0	1	2	3	4	5	Evdaki hareketlerimde çok zorlanıyorum	
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden dışarı çıkmaya çekinmiyorum	0	1	2	3	4	5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evimden dışarı çıkmaya çekiniyorum	
Rahat uyuyorum	0	1	2	3	4	5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum	
Kendimi çok güçlü enerjik hissediyorum	0	1	2	3	4	5	Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum	
<small>KOAH Değerlendirme Testi ve CAT logosu, GlaxoSmithKline şirketler grubunun ticari markalarıdır. © 2009 GlaxoSmithKline. Bütün hakları saklıdır.</small>								Toplam Skor

Yapılan çalışmalara göre en sık eşlik eden komorbiditeler HT (%22), KAH (%8.9), DM (%7.4) olarak belirtilmiştir. KOAH'lı hastalarda komorbid hastalıkların toplumun diğer popülasyonuna göre daha sık olduğu saptanmıştır (%11-12) (55) (Tablo 7).

### 2.6.6. Fizik muayene

Hastalığın erken evrelerinde genelde hava akım kısıtlamasının fizik muayene bulguları yoktur, saptansa bile bunların duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Fakat hastalık ilerledikçe klasik bulgular görülmeye başlar. Özellikle ileri evredeki hastalarda inspeksiyonda santral siyanoz görülebilir. Hava hapsine bağlı olarak göğüsün ön-arka çapı artmıştır ki buna fıçı göğüs deformitesi denir. Solunumsal

şikâyetler arttıkça solunum hızı da artar ve ekspirasyonda büyük dudak solunumu gözlenir. Yardımcı solunum kaslarının aktivitesi artmış olup suprasternal ve supraklaviküler fossada çekilmeler görülür. Alt interkostal aralıklarda paradoksal iç çekilmeyi ifade eden Hoover Belirtisi görülür. Yine ileri evre hastalarda kor pulmonalenin inspeksiyon bulgularından periferik ödem, juguler venöz dolgunluk görülebilir, palpasyonla karaciğerde büyüme hissedilebilir (56, 14, 11, 57, 39, 47).

Palpasyonda göğüs ekspansiyonunun kısıtlandığı görülür ve vokal fremitus azalmıştır. Göğüs perküsyonu ile hipersonorite fark edilebilir. Oskültasyon bulguları daha kıymetli veriler sağlayabilir. Amfizem derecesine bağlı olarak normal solunum sesi olarak tanımlanan veziküler solunum sesleri belirgin derecede azalır. Zorlu ekspirasyon zamanı önemli derecede uzamıştır. KOAH'lıların oskültasyonunda ral ve ronküs duyulabilir. KOAH hastaları için duyulan ronküslerin havayolu obstrüksiyonunun derecesiyle ve bronkodilatatörlere yanıt ile ilişkisi olduğu saptanmıştır. Raller sekresyonlara veya basınçların ani eşitlenmesi sırasında küçük havayollarının ani açılmasına bağlı olarak ortaya çıksa da sıklıkla KOAH'daki raller sekresyon artışıyla ilgilidir (11, 57, 39, 47, 58).

KOAH hastalarında kalp muayenesinde tamamen normal bulgular olabileceği gibi hiperaerasyon nedeniyle kalp seslerinin şiddeti belirgin olarak azalmış olarak da alınabilir. KOAH'lı bir kişide spirometrik parametreler değişmediği halde dispnede artış görülüyorsa, pulmoner hipertansiyon akla gelmelidir. Sağ ventriküler galo, ikinci sesin şiddetlenmesi, ikinci ses çiftleşmesi, pulmoner ve triküspid kapak yetersizliği üfürümleri kor pulmonale gelişmiş olgularda duyulabilir (14, 39).

Sinüzal taşikardi ve aritmi bulunabilir. KOAH'da aritmi multifaktöriyel nedenlerle gelişebilir, hipoksemi, asidoz, azalmış FEV1, kullanılan ilaçlar buna neden olabilir. Sağ kalp yetersizliğine bağlı periferik ödem, boyun ven dolgunluğu ve hepatomegali saptanabilir. Hepatojuguler reflü pozitif olabilir (14, 39).

Tablo 7. KOAH Tanısını düşündüren diğer parametreler (55)

Kronik öksürük	Aralıklı veya her gün olabilir
Kronik balgam çıkarma	
Dispne	İlerleyici Egzersizle kötüleşen Solunum yolu infeksiyonları ile kötüleşen
Aktivitenin kısıtlanması	Progresif Diğer nedenlere açıklanamayan
Risk faktörlerine maruziyet	
Ailede KOAH öyküsü	Sigara içimi Mesleki toz ve kimyasallar Evde yemek pişirme ve ısınmada kullanılan yakıtların dumanı

### 2.6.7. Tanı ve takip için kullanılan testler

#### 2.6.7.1. Solunum fonksiyon testi

SFT hastalığın tanısında, evresini belirlemede, hastalığın prognozunu belirlemede ve gelecekteki alevlenmeleri takip etmede kullanılmaktadır (1).

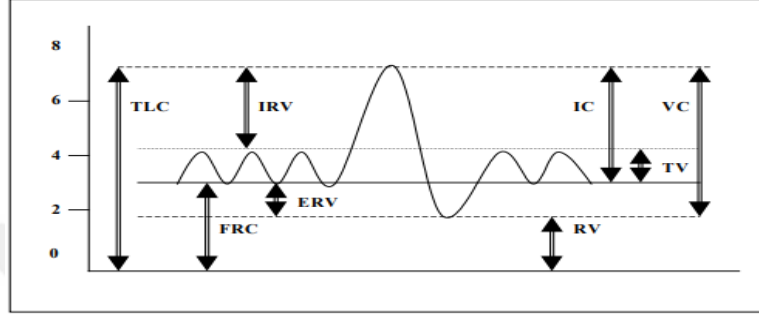
#### 2.6.7.2. Basit spirometri:

Hasta oturur pozisyonda, burun yumuşak bir mandalla kapalı iken spirometre ağızlığına yavaşça solur, 3 defa normal nefes alıp verdikten sonra bireyden derin bir nefes alması ve zorlu, derin ve hızlı bir ekspirasyonla tüm havayı dışarı boşaltması istenir. Bu esnada ekspirasyon ile atılan volüm y eksenine, zaman ise x eksenine yerleştirilerek volüm-zaman eğrisi elde edildi. Hastalardan 3 kabul edilebilir zorlu vital kapasite (FVC) manevrası yapmaları istenir ve en iyi değer kabul edilir. Bu işlemle FVC, FEV1 ve FEV1/FVC değerleri elde edilir. FEV1/FVC değerinin %70'in altında olması hava yolunda bulunun bir obstrüksiyon olduğunu göstermektedir. Tespit edilen obstrüksiyonun miktarı ise FEV1 aracılığı ile belirlenmektedir. FEV1 ölçümünde saptanan değişimler hastalığın evresini ve



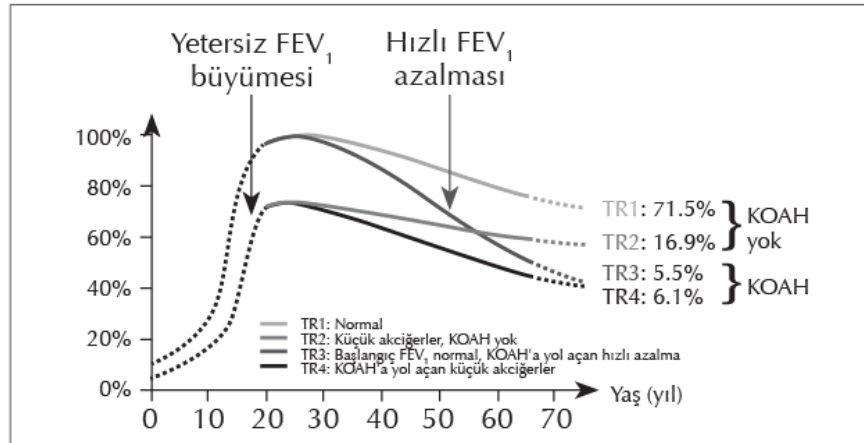
prognozunu belirlemektedir. FEV1 seviyesinin yıllık 50 ml'den fazla azalması akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulma olduğunu göstermektedir. Bu ölçümlerin sağlıklı olması ve prognoz netlik kazanması için FEV1 ölçümünün 4 yıl üst üste yapılması gerekmektedir (56, 14, 39, 58, 59) (Şekil 4).

Şekil 4. Akciğer Volümleri (60)



Bireylerin genç erişkin veya yaşlı erişkin olmasına göre KOAH'daki spirometri eğrileri değişiklik gösterebilir. Erken yetişkinlik döneminde düşük akciğer fonksiyonu, ileri yaşlarda KOAH gelişiminde yetersiz FEV1 görülürken, erken yetişkinlik döneminde normal akciğer fonksiyonu, yetişkin dönemde hızlı FEV1 azalmasına olabilir (61) (Şekil 5).

Şekil 5. Genç ve yaşlı hastalarda FEV1 Düşüşü



### Zorlu spirometrik trase çizdirilerek elde edilen parametreler:

**Zorlu Vital Kapasite (FVC):** Eforlu derin ve zorlu bir inspiryumunu takiben, zorlu, hızlı bir ekspiryumla akciğerlerden çıkartılabilen gaz hacmidir. Zorlu ya da

yavaş vital kapasite, KOAH'ın erken döneminde ve amfizem komponentinin geri planda olduğu olgularda genelde korunmuş olarak bulunur. Ancak ileri dönemde özellikle de RV'deki artışla birlikte vital kapasite azalmış olarak bulunabilir. KOAH'ın ileri evrelerinde solunum kaslarındaki güçsüzlüğe bağlı olarak da VC'de azalma meydana gelebilir (62).

**Zorlu Ekspiratuar Volüm (FEV1):** FVC manevrasının başlangıcından itibaren belirtilen sürede (T) çıkartılan gaz hacmidir. En sık birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) kullanılmaktadır. Genelde solunum yolu obstrüksiyonunun basit fakat iyi bir göstergesidir. Tüm kılavuzlarda KOAH'da hava akımı obstrüksiyon derecelendirilmesi postbronkodilatör FEV1'e göre yapılmaktadır (62).

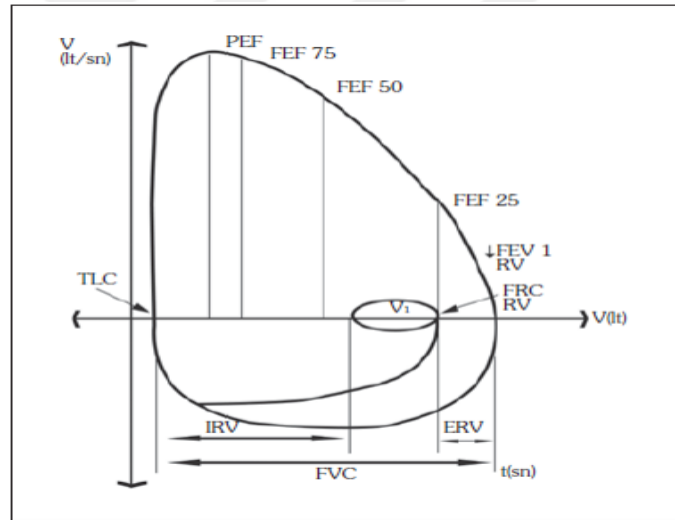
**FEV1/FVC (Tiffeneau indeksi):** FEV1/FVC'nin mutlak değeri hastanın kendi vital kapasitesinin ne kadarını bir saniyede çıkardığını gösterir. Erken dönemde obstrüksiyonun gösterilmesinde en önemli parametrelerden biridir. GOLD; FEV1/FVC < %70'i obstrüksiyon olarak kabul etmektedir (63).

**Ekspiratuar akımlar:** Küçük hava yolu obstrüksiyonu için ekspiratuar akım hızlarının (FEF25, 50, 75, 25-75) ölçümü duyarlıdır. En sık kullanılan FEF%25-75 ya da maksimum ekspiryum ortası akım hızı, ekspire edilen volümün orta kısmındaki (%25 ile 75 arası) ortalama akım hızını yansıtır. Efordan görece az etkilendiği ve küçük hava yollarının durumunu yansıttığı düşünülmektedir. Ayrıca ekspiratuar akımlar volüme bağımlı olduklarından dolayı, TLC ve RV'nin düştüğü özellikle restriktif olgularda, FEV1/FVC oranının normal olmasına, akım volüm halkasında ekspiratuar akımlarda konkavite görülmemesine karşın, ekspiratuar akımlar düşük bulunabilir (63).

**Akım-volüm halkası:** Zorlu vital kapasite manevrası sırasında spirometreden elde edilir. Sayısal değerlerin yanında eğrinin şekli de akciğerin mekanik özelliklerini yansıtır. Ekspirasyonun başındaki hava akımını belirleyen asıl güçler; ekspirasyon kaslarının kasılması, intratorasik hava yollarının çapı ve solunum merkezidir. Eğrinin ikinci bölümünü belirleyen ise hava yollarındaki direnç ve akciğer elastik liflerinin geri dönüş gücüdür. Eğrinin bu kısmı daha çok küçük hava yolları hakkında fikir vermektedir. Obstrüktif akciğer hastalıklarında ilk bulgular eğrinin ikinci bölümünde hava akım hızlarındaki azalmaya bağlı olarak içe doğru

bombeleşmedir. Bu bölgeyi sayısal değer olarak ise FEF%25-75 ile inceleyebiliriz. Amfizemli olgularda ise başlangıçtaki pikten sonra akım hızlarında ani bir düşme meydana gelir. Buna kollaps tipi eğri denir. Halka zamanla rezidüel volümdeki artışa bağlı olarak sola kaymaktadır. Yine zamanla eğrinin iç bükeyliği artmakta, PEF değerleri azalmakta ve solunum kas fonksiyon bozukluğu ile inspiratuar akımlarda da azalma meydana gelmektedir. KOAH, ekspiratuar akımın kısıtlandığı bir hastalıktır. Bu nedenle spirometre ile FVC, FEV1, FEF%25-75 değerlerinde beklenen değerlere göre azalmalar saptanır.  $FEV1/FVC \leq \%70$  ise, FEV1 prediksyon değerine göre normal kalsa ( $>\%80$ ) bile obstrüksiyon olduğu kabul edilir (64) (Şekil 6).

Şekil 6. Akım-volüm halkası (60)



### 2.6.7.3. Diffüzyon kapasitesi

Alveol ve pulmoner kapiller arasındaki gaz transferi pasif difüzyonla sağlanır. Alveole ulaşan oksijen molekülü sırasıyla alveol epitelini döşeyen sıvı tabaka, epitel, bazal membranlar, endotel, plazma ve eritrosit membranını geçerek hemoglobin ile birleşir (11). Diffüzyon kapasitesi (DLCO) karbon monoksit kullanılarak ölçülür. DLCO membran difüzyon kapasitesi ya da kapiller volümde meydana gelen değişiklikler neticesinde azalabilir (11).

Amfizemli olgularda alveolokapiller membranda harabiyet sonucunda difüzyon yapılan total alanın azalması, alveolokapiller membrana komşu kapillerlerde parçalanma sonucunda vasküler yatak kaybı, doku harabiyeti sonucu oluşan büyük hava keseciklerinde oksijen molekülünün alveol epiteline kadar katettiği mesafede genişleme ve ventilasyon-perfüzyon oranında bozulmaya bağlı olarak DLCO azalır. DLCO ile birlikte difüzyon kapasitesinin alveolar volüme oranı olan transfer katsayısı (DLCO/VA)'nın da azalması obstruksiyon için, dolayısıyla amfizem için tipik bir bulgudur. Difüzyon kapasitesi amfizemli hastaları kronik bronşit ve astımlı hastalardan ayırt etmede yararlıdır, çünkü bu iki hastalıkta DLCO normaldir (11).

#### **2.6.7.4. Ek tetkikler**

##### ***Görüntüleme***

KOAH'da kronik bronşit ve amfizem genellikle birlikte dir. Kronik bronşit hastalarının yaklaşık %50'sinde göğüs radyografisi normaldir. Kronik bronşit patolojisinde de anlatıldığı üzere bu hastalıkta submukozal bezlerde hiperplazi ve hipertrofi, duvarda hücre infiltrasyonu ve kaslarda da hipertrofi mevcuttur. Bu patolojiler perihiler bölgede duvarı kalınlaşmış bronşlara bağlı "tren rayı" görünümüne ve parankimde artmış lineer izlere bronkovasküler dallanma artışı, kirli akciğer görünümüne yol açmaktadır (39, 65).

Amfizemde radyografik bulgular; minimal derecedeki amfizemli vakalarda sensitif değildir. İleri derecedeki amfizemli vakalarda duyarlı olmakla birlikte bu olgularda tanı koyduruculuk oranı 2/3'dür (66).

Amfizemdeki hava hapsine bağlı olarak oluşan radyolojik bulgular:

- Radyolusent görünümde artış

-Düşük diyafragma: Sağ diyafragmanın, midklavikular hatta 7. ön kot ucunda veya aşağıda bulunması ve 1. kosta ile diyafragma arasındaki mesafenin 30 cm'nin üzerine çıkmasıdır

-Diyafragmada düzleşme: Kardiyofrenik ve kostofrenik sinüsleri birleştiren çizgi ile diyafragma kubbesi arasındaki mesafenin 1,5 cm'den az olmasını ifade eder.

-Yan grafide toraks ön-arka çapında artma vardır. Aortanın ön duvarı ile sternum arasındaki mesafe 3.5 cm'den büyüktür.

- Damla kalp görünümü.

- Kor pulmonale gelişmiş olgularda kalpte ve ana pulmoner arterde genişleme

- Periferik oligemi: Periferik akciğer alanlarında kan damarlarının çapında ve sayısında azalma vardır.

-Saydamlık artışı: Avasküler, hava içeren kistik lezyonlara (büller) ve parankim kaybına bağlı gelişir (14, 65, 66, 11).

Yapılan bir çalışmada aşağıdaki dört radyolojik bulgudan iki veya daha fazlasının bulunması halinde amfizem tanısının konulabileceği belirtilmiştir:

- PA grafide diyafragmanın düzleşmesi,

- Akciğerlerde düzensiz radyölüsent alanların mevcudiyeti,

- Lateral grafide retrosternal parlak alanın genişlemesi,

- Lateral grafide diyafragmanın düzleşmesi (11).

### ***Bilgisayarlı tomografi (BT)***

KOAH hastalarının rutin değerlendirilmesinde toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) önerilmemektedir. Ancak KOAH tanısında kuşku varsa, büllektomi ya da volüm azaltıcı cerrahi düşünülüyorsa ve KOAH ile birlikte bulunabilecek bronşektazi, tromboemboli veya akciğer kanseri kuşkusunun araştırılmasında BT yararlıdır. BT ile amfizemde akciğer doku dansitesinde azalma ve buna bağlı olarak düşük yoğunluklu alanlar görülebilir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT)'de amfizem duvarsız veya çok ince duvarlı düşük dansiteli alanlar şeklinde izlenir ve YÇBT ile amfizemin anatomik tipini belirlemek olasıdır (39, 11).

### ***Oksimetre ve arteriyel kan gazı***

Oksimetre, hastanın arteriyel oksijen satürasyonunun değerlendirilmesi ve oksijen ihtiyacının belirlenmesi amacıyla kullanılır. Solunum yetmezliği ya da sağ kalp yetmezliği olanlarda oksimetre ile ölçüm yapılmalıdır. Periferik arteriyel oksijen satürasyonu (SpO<sub>2</sub>)<%92 ise arteriyel kan gazı (AKG) bakılması önerilir. AKG,

oksijenizasyonun ölçümünde daha doğru sonuç vermesine rağmen, parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO<sub>2</sub>), pH ve bikarbonat (HCO<sub>3</sub>) ölçüm sonuçları minör farklarla arteriyel örnek ile benzerdir (67).

#### 2.6.7.5. Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken hastalık astımdır. Kronik astımı olan bazı hastaların KOAH'dan kesin olarak ayrımı olası değildir ve bir hastada hem astım hem de KOAH birlikte olabilir. Son yıllarda her iki hastalığın birlikte oluşu astım KOAH Overlap (AKO) olarak tanımlanmıştır. Astım komponenti olan olgularda tedavide İKS kullanılması gerekir. Böyle olguların saptanması için öyküde astımla uyumlu olabilecek semptomların sorgulanması ve sinüzit, alerjik rinit gibi ek hastalıkların incelenmesi gerekir. Bu tür hastaların takiplerinde SFT'deki değişikliklerin monitorize edilmesi gereklidir (1) (Tablo 8, 9).

Tablo 8. ASTİM-KOAH farkları (1)

ÖZELLİKLER	KOAH	ASTİM
Klinik		
Genç yaşta başlangıç	-	++
Ani başlangıç	-	++
Sigara öyküsü (aktif/exsmoker)	+++	+
Atopi	+	++
Eozinofili (Total IgE artışı)	+	++
Tekrarlayan nefes darlığı, wheezing	+	++
Nazal semptomlar		++
Başlıca anormallikler		
Havayolu hiperreaktivitesi	++	+++
Reversibilite (erken ve/veya geç)	-	++
Parankim harabiyeti	+	-
Difüzyon kapasitesinde azalma	+	-

(-) Hemen hiç yok, (+) bazen var, (++) genellikle var, (+++) hemen daima var

Tablo 9. KOAH ayırıcı tanısı (1)

TANI	ÖZELLİKLER
KOAH	Başlangıç orta yaşlarda Yavaş ilerleyen semptomlar Uzun süre sigara içme öyküsü Egzersiz sırasında dispne Büyük ölçüde irreversible hava akımı kısıtlaması
Astım	Başlangıç erken yaşlarda Gece veya günün ilk saatlerinde semptomlar Allerji, rinit ve/veya egzema varlığı Aile hikayesi varlığı Çoğunlukla reversible hava akımı kısıtlaması
Konjestif kalp yetmezliği	Oskültasyonda bazallerde ince raller Akciğer grafisinde genişlemiş kalp Pulmoner ödem Solunum fonksiyon testlerinde restriksiyon
Bronşektazi	Yoğun miktarda artmış balgam Çoğunlukla bakteriyel enfeksiyonla birliktelik Oskültasyonda kaba raller Akciğer grafisi ve/veya BT’de bronşiyal dilatasyon ve bronşiyal duvar kalınlaşması
Tüberküloz	Tüm yaşlarda başlayabilme Radyografide akciğerde infiltrasyon Mikrobiyolojik doğrulama Prevalansı yüksek bölgelerde bulunma
Obliteratif bronşiolit	Genç yaşlarda ve sigara içmeyenlerde başlangıç Romatoid artrit ve/veya duman maruziyeti öyküsü Ekspirasyon tomografisinde hipodens alanlar
Diffüz panbronşiolit	Çoğunlukla sigara içmeyen erkeklerde etkilenme Kronik sinüzit birlikteliği Akciğer grafisi ve BT’de yaygın küçük sentrilobüler nodüler opasiteler ve hiperinflasyon

#### 2.6.7.6. KOAH alevlenme riskinin değerlendirilmesi

KOAH alevlenme; hastanın solunum yolu semptomlarında günlük gözlemlenen normal değişikliğin ilerisinde ve ilaç değişikliğine yol açan bir kötüleşme ile karakterize akut olay olarak tanımlanmaktadır. GOLD spirometrik sınıflandırmasına göre hava akım kısıtlanmasında arttıkça alevlenme, hastaneye yatış ve mortalite artış göstermektedir (68).

### 2.6.7.7. KOAH birleşik değerlendirme (GOLD 2018 ABCD evrelemesi)

Bu yaklaşıma göre hastalar 4 grupta incelenmektedir:

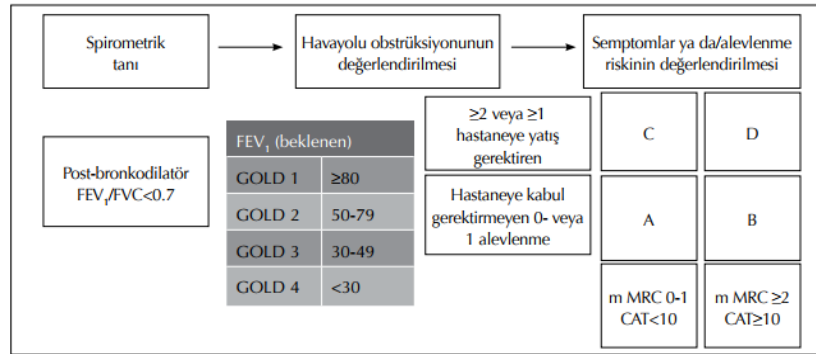
Grup A: Düşük risk, daha az semptom, yılda 0-1 alevlenme ve mMRC 0-1 derece ya da CAT skoru < 10

Grup B: Düşük risk, daha fazla semptom, yılda 0-1 alevlenme ve mMRC  $\geq 2$  derece ya da CAT skoru  $\geq 10$

Grup C: Yüksek risk, daha az semptom, yılda  $\geq 2$  alevlenme ve mMRC 0-1 ya da CAT skoru < 10

Grup D: Yüksek risk, daha fazla semptom, yılda  $\geq 2$  alevlenme ve mMRC  $\geq 2$  ya da CAT skoru  $\geq 10$  (1) (Şekil 7)

Şekil 7. KOAH'da birleşik değerlendirme (1)



## 2.7. KOAH'IN DEĞERLENDİRİLMESİ, TEDAVİSİ VE İZLENMESİ

### 2.7.1. KOAH'ın değerlendirilmesi

KOAH'daki patolojik değişikliklerin oluşumuna yol açan inflamatuvar süreç sürekli olduğu için, buna paralel olarak akciğer fonksiyonları da progresif olarak bozulmaktadır. Akciğer fonksiyonlarındaki bu ilerleyici kayıp ve semptomların kötüleşmesi zaman içinde tedavinin giderek artırılmasını gerekli kılmaktadır. Bugün için tedavide kullanılan ilaçlardan hiçbirisi akciğer fonksiyonlarındaki bu azalmayı önleyememektedir. Tedavinin temel taşlarından



bronkodilatörler FEV1’de çok hafif bir düzelme yapmaktadırlar. Buna karşın semptomlarda, egzersiz kapasitesinde ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşme sağlamaktadırlar. Bu etkilerinin mekanizmasının, mevcut hiperinflasyonu azaltmak olduğu düşünülmektedir. Etkili bir KOAH tedavi planı üç bileşenden oluşur:

1. Hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesi
2. Stabil KOAH tedavisi
3. Alevlenmelerin tedavisi (1) (Tablo 10).

### **1) Hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesi**

Asıl hedef hastalığın önlenmesi olmakla birlikte, KOAH tanısı konulduktan sonra hasta, hastalığı konusunda bilgilendirilip eğitilmeli; tedaviye aktif olarak katılması sağlanmalı ve olabildiğince aktif bir yaşam sürmeye teşvik edilmelidir (1).

### **2) Stabil KOAH tedavisi**

KOAH farmakolojik tedavinin mortaliteye etkisi gösterilememiştir. Tüm bu nedenlerle GOLD 2018 raporunda farmakolojik tedavide semptomların kontrolü ve alevlenme sıklığının azaltılmasının hedeflendiği vurgulanmaktadır. KOAH’da tedavinin temeli bronkodilatörlerdir. Her ne kadar KOAH patogenezinde inflamasyon ve rejenerasyondaki bozulma sorumlu olsa da günümüzdeki antiinflamatuvar ilaçlar KOAH’daki inflamasyonu engelleyememekte ve geri döndürememektedirler. GOLD 2018 raporunda yeni ABCD evreleme sistemi farmakolojik tedavi kararında FEV-1 ’i dışarıda bırakmıştır. Gruplar:

Grup A: GOLD 2018 raporuna göre bu gruptaki hastalara bronkodilatör tedavi başlanması önerilmekte ve başlangıç tedavide kısa veya uzun etkili bronkodilatör başlanabileceği belirtilmektedir. Tedavi yanıtı alınmayan hastalarda bronkodilatör değişikliği önerilmektedir. Devam eden nefes darlığı olan olgularda uzun etkili bronkodilatör tedavinin kısa etkili bronkodilatörlerin düzenli kullanımına göre daha etkili olduğu görülmüştür (1).

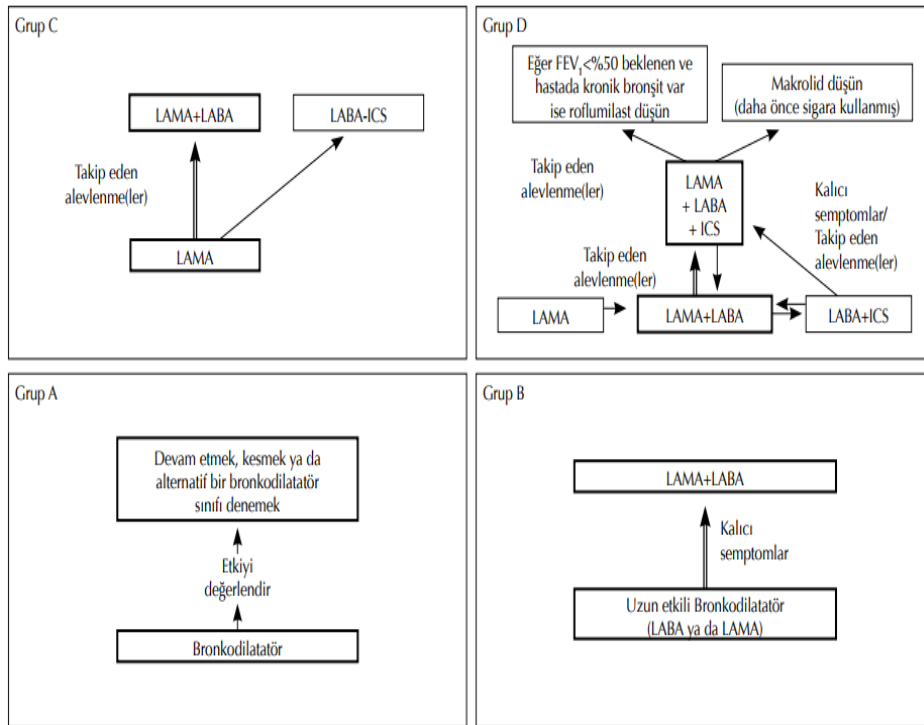
Grup B: GOLD 2018 raporuna göre bu gruptaki hastalara uzun etkili bir bronkodilatör tedavi LABA (uzun etkili beta reseptör agonisti) ya da LAMA (uzun etkili antikolinergik) başlanması ve tedavi yanıtı alınmayan hastalarda bu iki grubun kombine edilmesi önerilmektedir. LAMA/LABA birlikte kullanılması tek başına

LABA veya LAMA kullanılmasına göre akciğer fonksiyonları, semptomlar ve alevlenmeler üzerine daha etkilidirler (1).

Grup C: GOLD 2018 raporuna göre bu gruptaki hastalarda başlangıç tedavisinin LAMA ile yapılması ve tedavi yanıtı alınmayan hastalarda LABA ile kombine edilmesi önerilmektedir. LAMA ile yanıt alınamayan olgularda bir seçenek İKS (inhaler kortikosteroid) ile birlikte LABA'ya geçiş olabilir. LAMA'nın alevlenmelerin önlenmesinde LABA'ya göre daha etkin olduğunun gösterilmesi nedeniyle tedaviye bu grup hastalarda LAMA ile başlanması önerilmiştir (1).

Grup D: GOLD 2018 raporu grupta LAMA+LABA kombinasyonu ile tedavi başlanmasını alevlenme kontrolünün sağlanamadığı olgularda LAMA+LABA+İKS'yi kullanılabileceğini önermiştir. Başlangıçta alternatif olarak tek LAMA'ya da yer verilmiştir. Üçlü tedaviye rağmen halen alevlenen olgularda uzun süreli makrolid ya da kronik bronşiti olan olgularda FEV-1<%50 ise roflumilast'ın tedaviye eklenmesi önerilmektedir (1) (Şekil 8).

Şekil 8. GOLD 2018 raporu ABCD evrelemesine göre tedavi önerileri (1)



### 2.7.2. $\beta_2$ agonistler

$\beta_2$ -agonistler, düz kas hücrelerinde  $\beta_2$ -adrenerjik reseptörleri aktive eder. Bu siklik adozin monofosfatı artırarak bronkodilatasyon sağlar. Terbutalin ve salbutamoldan dakikalar içinde yanıt alınırken, etkileri 4-6 saat sürer. Buna karşın uzun etkili formoterol ve salmeterolun etkisi 12 saat ve üzerindedir. Beta-2 agonistler bronkodilatasyon ile hiperinflasyonu azaltarak semptomlarda iyileşme ve egzersiz kapasitesinde artışa yol açarlar. Bronkodilatör etkisine ilaveten antiinflamatuvar ve antibakteriyel etkileri de gösterilmiştir (14). Çarpıntı, aritmi, tremor, hipokalemi, baş ağrısı gibi yan etkileri yanında düzenli dozlarda kullanıldığında bronkoprotektif etkilerine karşı taşiflaksi gelişme riski vardır (69).

### 2.7.3. Antikolinergikler

Akciğerlerin dominant inervasyonu kolinerjik sistem tarafından sağlanır. Bu sisteme ait muskarinik reseptörlerin aktivasyonu ile havayolu düz kasında kasılma, mukus sekresyonunda artma, sil hareketinde hızlanma ve vazodilatasyon meydana gelir (14, 11). M1, M2, M3 olmak üzere üç alt tipi bulunan muskarinik reseptörler daha çok büyük havayollarını etkilemektedirler. M1 reseptörler bronkokonstriksiyona, M3 reseptörler bronkokonstriksiyona ve hipersekresyona yol açarken M2 reseptörler ise asetil kolin salınımının feed-back inhibisyonu ile bronkokonstriksiyonu sınırlar (11). Antikolinergik ilaçlar muskarinik reseptörleri bloke ederek bronkodilatasyon sağlarlar. İpratropiyum kısa etkilidir ve günde dört kez kullanılırken, tiotropiyum ise uzun etkili bir ajan olup günde tek doz kullanımı yeterlidir. Uzun etkili  $\beta_2$ -agonistlerle uzun etkili antikolinergikler birlikte kullanıldıklarında, farklı etki mekanizması ve etki süreleri ile tek başına kullanımlarına göre daha iyi bir bronkodilatasyon sağlandığı belirtilmektedir. Antikolinergikler ağız kuruluğu yapmaktadırlar. Glokomu olanlarda göze direk temastan kaçınılmalıdır (14, 11).

#### **2.7.4. Metil ksantinler:**

Teofilin fosfodiesteraz, adenozin ve prostaglandin inhibisyonu yapıcı, katekolamin salınımını artırıcı, solunum merkezini uyarıcı, kalp debisini artırıcı, diürez yapıcı, diyafragma ve solunum kaslarını güçlendirici ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Bulantı, kusma, taşikardi, konvulsiyon gibi yan etkileri olabilir. Tedavide kullanılan diğer ilaçlar Tablo 10 de gösterilmiştir (14).

#### **2.7.5. Aşılar:**

KOAH'da influenza ve pnömokok aşılarının kullanılması önerilmektedir. İnfluenza aşısı KOAH hastalarında ciddi hastalık ve ölüm riskini yaklaşık %50 oranında azaltabilmektedir (1). 65 yaş ve üstü hastalar için pnömokok aşılması da önerilmektedir. Pnömokok aşısının 65 yaş altındaki FEV1 değeri <%40 olan hastalarda toplumdan kazanılmış pnömoni insidansını düşürdüğü gösterilmiştir (1).

#### **2.7.6. Oksijen tedavisi:**

Oksijen tedavisinde amaç; hipoksiyi düzeltmek, PaO<sub>2</sub>'yi en az 60mmHg'nin üzerinde tutmaktır. Kronik solunum yetersizliği bulunan hastalarda uzun süreli oksijen tedavisinin (USOT) (günde 15 saatten fazla) sağkalımı olumlu etkilediği gösterilmiştir. USOT genellikle şu özellikteki evre IV KOAH hastalarına uygulanmaktadır:

- 1.Hiperkapni olsun ya da olmasın PaO<sub>2</sub> ≤55 mmHg ya da saturasyon ≤%88 ise
- 2.Pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliğini düşündürecek periferik ödem ya da polisitemi (hematokrit>%55) bulguları varsa, PaO<sub>2</sub> 55-60 mmHg ya da saturasyon <%89 olursa (1).

#### **2.7.7. Stabil KOAH hastalarında noninvaziv mekanik ventilasyon kullanımı**

Noninvaziv mekanik ventilasyon (NIV), stabil çok ağır KOAH hastalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Kronik solunum yetmezliği zemininde alevlenme gelişen

ve hastaneye yatırılan KOAH hastalarının taburcu olduktan sonra evde kronik NIV kullanımını netlik kazanmamıştır. NIV, özellikle belirgin gündüz hiperkapnisi ( $\text{PaCO}_2 \geq 52$  mmHg) olan kişilerde, hastaneye yatış süresini uzatmaktadır (1).

Tablo 10. Diğer İlaçlar (1)

Kortikosteroidler	LABA ile kombine IKS orta-çok ağır KOAH'da akciğer fonksiyonları ve sağlık durumunun düzelmesinde ve alevlenmelerin azaltılmasında her bir komponentten daha etkilidir.
Oral glukokortikoidler	Oral glukokortikoidlerin uzun süreli kullanımının yararı bulunmamakla birlikte birçok yan etkisi vardır.
PDE4 inhibitörleri	Kronik bronşit, ağır-çok ağır KOAH ve alevlenme öyküsü olan hastalarda: PDE-4 inhibitörü akciğer fonksiyonlarında düzelme ve orta-ağır alevlenmelerde azalma sağlar. LABA/IKS sabit doz kombinasyonlarını kullanan hastalarda akciğer fonksiyonlarında düzelme ve orta-ağır alevlenmelerde azalma sağlar.
Antibiyotikler	Uzun süreli azitromisin ve eritromisin tedavisi bir yıldan daha uzun sürede alevlenmeleri azaltır, akciğer fonksiyonlarını düzelme ve orta-ağır alevlenmelerde azalma sağlar. Azitromisin tedavisi bakteriyel direnç insidansında artma akciğer fonksiyonlarında düzelme ve orta-ağır alevlenmelerde azalma sağlar. Akciğer fonksiyonlarında düzelme ve orta-ağır alevlenmelerde azalma sağlar.
Mukolitikler/ antioksidanlar	Düzenli N-asetil sistein ve karbosistein kullanılması seçilmiş hastalarda alevlenmeleri azaltır.
Statinler	Statin kullanma endikasyonu olmaksızın alevlenme riski olan KOAH'lı hastalarda simvastatin alevlenmeleri önlememektedir. Ancak gözlemsel çalışmalar, kardiyovasküler ve metabolik endikasyonu bulunan KOAH'lı hastalarda, statinlerin bazı olumlu yararları olduğunu düşündürmektedir.
Lökotrien düzenleyiciler	KOAH'da yeterli şekilde test edilmemiştir.

## 2.7.8. Farmakolojik olmayan tedavi

### 2.7.8.1. Fiziksel aktivite

KOAH hastalarında fiziksel aktivite azalmaktadır. Fiziksel aktivitenin azalması; hastaların yaşam kalitesini düşürmekte, hastaneye yatış ve hastalıktan ölüm oranlarını arttırmaktadır. Fiziksel aktiviteyi arttırmak amacıyla davranış hedefli yaklaşımlar gerçekleştirilmeli ve hastalar bu programlara yönlendirilmelidir (1).

### **2.7.8.2. Pulmoner rehabilitasyon programları**

Sık alevlenme geçiren ve fazla semptomu olan hastalar (Grup B, C, D) hasta hedeflerini içeren, hastanın bireysel özelliklerini ve komorbid hastalıklarını dikkate alarak düzenlenmiş tam bir pulmoner rehabilitasyon programına katılmak üzere yönlendirilmelidir (1). Pulmoner rehabilitasyonun içeriği, her hasta için değişiklik gösterebilmekle birlikte; temel olarak şunları içermelidir: Bireysel olarak düzenlenmiş egzersiz eğitimi, sigaranın bırakılması, vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi, gerekli olgularda beslenme desteği ve özyönetim eğitimidir. Pulmoner rehabilitasyon programlarının hastalığın başlangıcından son dönemine kadar sürmesi gerektiği ve uzun süreli programların daha etkin olduğu gösterilmiştir. Pulmoner rehabilitasyonun alevlenme döneminden sonra erken dönemde başlaması, katılımın devamlılığının sağlanması amacıyla hasta seçiminin iyi değerlendirilmesi önerilmektedir. Pulmoner rehabilitasyonun evde uygulanması durumunda; hastanın tedaviye uyumunun arttığı, verilen eğitim ve egzersiz, diyet ve davranışsal öğretilerin hayata uyarlanmasının daha yüksek oranlarda gerçekleştiği gösterilmiştir (1).

### **2.7.8.3. Egzersiz eğitimi**

Rehabilitasyon programlarında; dayanıklılık ve kuvvet egzersizlerinin kombine edilmesi, her iki yöntemin tek başına uygulanmasından daha iyi sonuçlar vermektedir. Kapsamlı bir PR programı üst ekstremitelerde egzersiz eğitimi ve inspiratuvar kas eğitimini de içermelidir (1).

### **2.7.8.4. Özyönetim eğitimi**

Hastaların devam eden bakımlarında aktif rol oynamalarını sağlamanın temel kuralı hastada gerekli bilgi ve beceriyi oluşturmaktır. Eğitim programları; sigarayı bırakma, KOAH hakkında genel bilgiler, tedaviye genel yaklaşım ve tıbbi tedavinin özel yönleri dispneyi azaltan yöntemler, alevlenmelerin yönetimi ve yaşam sonunun planlanması konularını içermelidir. Bu eğitimlerin yoğunluğu ve içeriği, hastanın hastalığının ciddiyetine bağlı olarak değişmekle birlikte, eğitimin pulmoner rehabilitasyondan sonra ortaya çıkan gelişmelere spesifik katkısının düzeyi

belirsizliğini korumaktadır. Özyönetim, hastaya kendi sağlığıyla ve iyilik durumuyla ilgili sorumluluk yüklemektedir. Ülkemizde özyönetim eğitimi yeterli etkinlikte verilememektedir. Bu konuda uğraş içinde olan merkezlerde bile özellikle ileri düzeyde hastalığı olan olgularda genel eğitim düzeyinin düşük olduğu, hastaların hastalıklarına ilgisiz oldukları, özsaygılarının az olduğu ve tedavi uyumunun çok az olduğu gözlemlenmektedir (1).

#### **2.7.8.5. Yaşam sonu ve palyatif bakım**

Palyatif bakımın amacı; kronik hastalığa bağlı fiziksel ve psikososyal semptomların kontrolünün sağlanması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi yoluyla hastaların ve ailelerinin şikâyetlerini hafifletmektir. Bu süreçte hasta ve ailesine gerekli bilgilendirme yapılmalıdır (1).

#### **2.7.8.6. Girişimsel bronkoskopi ve cerrahi**

GOLD 2018 raporu heterojen veya homojen amfizemi olan, medikal tedaviye rağmen belirgin hiperinflasyonu bulunan hastalar için cerrahi veya bronkoskopik hacim azaltıcı tedaviler önermektedir. Hacim azaltıcı tedaviler için değerlendirme:

- 1) Öykü ve fizik muayene
- 2) Akciğer volümlerini de içeren solunum fonksiyon testleri
- 3) YÇBT
- 4) Altı dakika yürüme testini içermelidir.

Bu konudaki çalışmalarda hasta alım kriterlerinden yola çıkarak: ciddi hava yolu obstrüksiyonu ( $FEV_1 < 20-45\%$ ), hiperinflasyonu (reziduel volüm (RV)  $> 175\%$  veya RV/total akciğer kapasitesi (TLC)  $> 0,58$ ) ve 6 dakika yürüme testi 100-500 m olan hastalar bu tedaviler için aday olarak değerlendirilebilir (1).

Ciddi pulmoner hipertansiyonu (sistolik pulmoner arter basıncı  $> 50$  mmHg) ve ciddi komorbid hastalıkları olan, klinik olarak belirgin bronşektazisi bulunan, daha önce lobektomi, pnömonektomi, akciğer transplantasyonu gibi cerrahi işlem geçiren,  $PCO_2 < 60$  mmHg ve/veya  $PO_2 < 45$  mmHg,  $DLCO < 20\%$  olan, konjestif kalp yetmezliği olan ya da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu  $< 40\%$  olan, idame

antikoagulan, klopidogrel ve benzeri antiagregan alan hastalarda uygulanmaması önerilmektedir (1).

Bronkoskopik hacim azaltıcı işlemler veya cerrahinin amfizemli hastalarda uygulanmasında dikkate alınması gereken; YÇBT amfizem yaygınlığı ve paterni, YÇBT’de fissür bütünlüğü veya endoskopik balon oklüzyonu ve akım ölçümüyle kollateral ventilasyonun belirlenmesidir. Ayrıca bu prosedürlerin uygulanabilirliği ve hasta tercihi de dikkate alınmalıdır. Fissür bütünlüğü olmayan, interlober kollateral ventilasyon olan hastalarda coil veya cerrahi uygulanabilir. Valv bu hastalarda işe yaramamaktadır. Heterojen üst lob hakim amfizemde hem cerrahi hem de bronkoskopik tedaviler uygulanabilir. Homojen amfizemi olanlarda ise cerrahi tercih edilmemektedir (1) (Tablo 11).

Tablo 11. KOAH’da korunma ve semptomların tedavisi (70, 71)

<b>Temel Yaklaşım</b> (Hastalık gelişiminin ve ilerlemesinin önlenmesi)	<ol style="list-style-type: none"><li>1.Sağlığın sosyal belirleyicilerinin iyileştirilmesi</li><li>2.Gebelik, yeni doğan ve yetişkin dönemlerinde risk faktörlerinin azaltılması<ol style="list-style-type: none"><li>a. Tütün/nikotin kullanımına başlanmaması, başlanmışsa bırakılması</li><li>b. İç ve dış ortam hava kirliliğinin önlenmesi</li><li>c. Mesleki maruziyetlerin önlenmesi</li><li>d. Çocukluk dönemi enfeksiyonlarının önlenmesi</li></ol></li><li>3.Uygun kilonun korunması, düzenli fiziksel aktivite</li><li>4.Aşılama</li></ol>
<b>Semptomların Tedavisi</b> (Farmakolojik Tedavi)	<ol style="list-style-type: none"><li>1.Bronkodilatörler</li><li>2.Kortikosteroidler (inhale, sistemik)</li><li>3.Fosfodiesteraz-4 inhibitörleri</li><li>4. Diğer farmakolojik tedaviler</li></ol>
<b>Diğer Yaklaşımlar</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1.Pulmoner rehabilitasyon</li><li>2.Cerrahi yaklaşımlar</li><li>3.Uzun süreli ev oksijen tedavisi, ventilatör desteği</li><li>4.Bronkoskopik volüm küçültme</li></ol>



### **2.7.9. KOAH'da yaşam kalitesi**

Dispnenin detaylı olarak değerlendirilebilmesi ile bu semptomun kişinin yaşamı ve günlük aktiviteleri üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla yaşam kalitesi anketleri geliştirilmiştir. Fizyolojik ölçümler, hastalığın kişi üzerindeki etkisini tam olarak yansıtamadığı için, kişinin sağlığı, günlük yaşantısı ve iyilik hali üzerindeki etkileri, doğrudan hastadan öğrenilmelidir. Yaşam kalitesi 'kişinin kendi durumunu kendi kültürü ve değerleri sistemi içinde algılayış biçimi' olarak tanımlanabilir. Fiziksel ve ruhsal sağlık, sosyal ilişkiler ve çevre etkenleri, aktiviteler, alışkanlıklar ve beklentiler bu tanımlamalar içinde yer alır. Yaşam kalitesi ve sağlık durumu ölçümleri birbiri içinde yer aldığından 'sağlıkla ilgili yaşam kalitesi' (SIYK, orijinal kısa adı HRQoL) terimi de kullanılmaktadır. Yaşam kalitesini değerlendirme, kişilerin var olan sağlık durumlarını kendilerinin tanımlamasına dayalı anketle değerlendirme yöntemidir. Subjektif bir yöntem olup fizik muayene ve laboratuvar değerleri ile farklılık gösteren sonuçlar ortaya çıkabilir (72, 73).

#### **2.7.9.1. Yaşam kalitesi değerlendirilmesi**

KOAH hastalarının azalmış egzersiz toleransları hayat kalitelerini etkileyen en önemli faktördür. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi genel sağlık anketleri ve hastalığa özgü anketler kullanılarak yapılabilir. Genel iyilik halini değerlendirmek için kullanılan, fiziksel ve emosyonel herhangi bir hastalık veya tedavi ile değişen genel sağlık durumu belirlenebilir. Bu yöntemlerin en büyük avantajı hastalıkların veya tedavilerin genel etkilerini varolan sağlık durumu ile ortaya koymasıdır. KOAH başta olmak üzere solunum sistemi hastalıklarında yaygın olarak kullanılan üç temel anket mevcuttur. Bunlar Hastalık Etki Profiline Değerlendirilmesi (Sickness Impact Profile- SIP), Kısa Form 36 sağlık anketi (SF 36) ve Nottingham Sağlık Etki Profili (Nottingham Health Profile-NHP)'dir. Yaşam kalitesi için 800'ün üzerinde anket mevcuttur. Bunların 30 tanesi de kronik solunum yolu hastalıkları için kullanılmaktadır (74).

### 2.7.9.2. Kısa Form 36 sağkalm anketi (KF-36)

KF-36'nın Türkçe için güvenilirlik çalışmalarında her bir alt ölçek için Cronbach alfa katsayısı hesaplanmıştır ve 0.7324-0.7612 arasında elde edilmiştir. Madde-toplam puan korelasyon katsayıları da her bir alt ölçek için ilgili maddelerle ayrı ayrı hesaplanmıştır. Fiziksel fonksiyonda 0.4712-0.7348 arasında, sosyal fonksiyonda 0.8353-0.8445 arasında, emosyonel rol kısıtlaması'nda 0.6539-0.8257 arasında, fiziksel rol kısıtlaması'nda 0.6883- 0.9034 arasında, ağrıda 0.7887-0.8872 arasında, mental sağlıkta 0.6893-0.7815 arasında, vitalite (enerji)'de 0.6167-0.7943 arasında ve sağlığın genel olarak algılanmasında 0.5690- 0.7812 arasında bulunmuştur. Ölçek 0-100 arasında değerlendirme sağlamaktadır ve daha yüksek puan daha iyi sağkık düzeyini göstermektedir. Maddelerin ait olmadıkları alt ölçeklerin toplam puanlarıyla korelasyonları, ait oldukları ölçeklerle bulunanlara göre daha düşük düzeyde elde edilmiştir. Bu veriler göz önünde bulundurulduğunda KF-36'nın Türkçe için güvenilir olduğu anlaşılmaktadır (75). KF-36'nın özellikle kullanılması önerilen hasta grubu ise göğüs hastalıklarıdır. Bunlar içinde KOAH ve Astım KF-36'nın özellikle başarılı olduğu ve yararlı bulunduğu hasta gruplarıdır (76, 77) (Tablo 12).

Tablo 12. Türk toplumu için KF-36 normal değerleri (78)

	Kadın ( $\pm$ Standart Sapma)	Erkek ( $\pm$ Standart Sapma)
Fiziksel Fonksiyon	80.6 $\pm$ 21.7	87.2 $\pm$ 17.1
Fiziksel Rol Güçlüğü	82.9 $\pm$ 28.6	89.8 $\pm$ 19.3
Ağrı	81.0 $\pm$ 20.2	85.1 $\pm$ 16.4
Genel Sağkık Algısı	69.1 $\pm$ 16.9	73.6 $\pm$ 14.9
Enerji / Canlılık / Vitalite	63.4 $\pm$ 13.7	65.7 $\pm$ 11.9
Sosyal İşlevsellik	90.1 $\pm$ 12.9	91.7 $\pm$ 12.8
Emosyonel Rol Güçlüğü	89.0 $\pm$ 22.5	92.8 $\pm$ 15.1
Ruhsal Sağkık	70.1 $\pm$ 11.4	71.0 $\pm$ 10.6

### **2.7.9.3. Saint George solunum anketi (SGRQ)**

Spesifik yaşam kalitesi anketleri, genel sağlık anketlerine göre daha duyarlıdır. Özel bir hastalık için hazırlanmış sorular içerir. Tedaviye karşı gelişen yanıtı değerlendirmede daha duyarlıdır. KOAH ve Astımlı hastalarda en yaygın kullanılan güvenilirliği ve geçerliliği gösterilmiş anket Saint George Solunum Anketi (Saint George Respiratory Questionnaire-SGRQ)'dir. 1992 yılında PW Jones tarafından geliştirilmiştir (79). Yaklaşık 15 dakika içerisinde doldurulabilen 76 sorudan oluşur. Solunum semptomlarını (dispne, öksürük, balgam, wheezing, şiddet ve sıklığını), aktivite durumunu (nefes darlığı yaratan fiziksel fonksiyonlar, ev işleri, hobiler) ve hastalığın etkisini (sosyal aktiviteler ve psikolojik durum) değerlendiren üç alt gruptan oluşur. Bilgisayar tarafından hesaplanan bir puanlama sistemine sahiptir. 0-100 arasında puanlanır. 100 en kötü puandır. Hastalık şiddetini detaylı ve yüksek duyarlılıkla belirleme şansı verir. GOLD 2018 kılavuzuna göre 25 ve üzeri SGRQ skoru kestirme değeri olarak önerilmektedir. Bu değer üzerindeki semptomatik hastalara tedavi başlanması vurgulanmaktadır. Normal kişiler için bir veri tabanı mevcuttur, daha yüksek skorlar hastalıktaki kötüleşme ve semptomlarda artışı ifade eder. Her skor için 4 ünite değişim klinik olarak anlamlıdır (KAD). KOAH da güvenilirliği ve yanıt verebilirliği iyidir. Yüksek SGRQ puanlarının sağkalımda azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (80). KOAH'da hastalığa özel olarak en sık kullanılan yaşam kalitesi anketi SGRQ'dir. SGRQ, ayırt edici (hastalar arasındaki farklı şiddet düzeylerini ayırt edebilen) ve tanımlayıcı (hastalığın progresyonu veya tedaviyle oluşacak değişiklikleri saptayabilen) özelliklere sahiptir (81, 82).

### **2.8. KOAH ATAK**

KOAH atağa neden olan bakteriyel ve viral infeksiyonların, patogenez üzerindeki etkileri henüz tam anlaşılammıştır. Sigara içmek, havayollarının savunma mekanizmalarını bozar, siliyalı epitel tabakasını hasarlandırır, mukusun viskozitesini artırır ve mukosilyer klirensi azaltır. Bu patolojiler alt solunum yollarında bakteriyel kolonizasyonuna sebep olur. Bakteriler, mukus tabakasına ve

bronş epitel hücrelerine yapışarak salgıladıkları ürünler ile aşırı mukus üretimini uyarırlar, siliyaların hareket sıklığı azalır, epitelyum hücreleri hasarlanır ve immün efektör hücre fonksiyonunu bozarlar. Ayrıca bakteriyel proteazlar lokal immünglobulinleri de parçalar. Bakterilerin etkilerine sekonder olarak, başta nötrofiller olmak üzere pek çok inflamatuvar hücre bu bölgede toplanır. Nötrofillerden salınan proteazlar ve toksik oksijen radikalleri, epitel tabakasındaki hasarı daha da artırır (83, 84).

## **2.9. KOAH ATAK DEĞERLENDİRME, ÖNEMİ VE TANISI**

### **2.9.1. Tanım ve sınıflama**

KOAH alevlenmesi genel olarak; hastada solunum yolu semptomlarını günlük normal değişkenliklerin ilerisinde ve ilaç tedavisinde değişiklik gerektirecek şekilde kötüleştiren, mortalite, hospitalizasyon ve sağlık bakımında artışa neden olan akut olay şeklindedir. KOAH hastalarında solunum semptomlarında alevlenmeler sık görülür. Bunun nedenleri ise bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, çevre kirliliği ya da bilinmeyen nedenlerle tetiklenmedir. Alevlenme anında dispnenin artma nedeni aşırı havalanma sonucu gaz hapsindeki artış ve ekspiratuar akımdaki azalmadır. GOLD 2018 raporunda alevlenme şiddetinin sınıflandırılması yine uygulanan tedavi seçeneklerine göre belirlenmiştir. Buna göre; hafif, orta ve ağır olarak gruplandırılmıştır (1):

- Hafif: Yalnızca kısa etkili bronkodilatörler (SABA) ile tedavi edilen hasta
- Orta: SABA yanında antibiyotikler ve/veya oral kortikosteroidler ile tedavi edilen hasta
- Ağır: Acil servise başvuran veya hastaneye yatırılan hasta (1).

### **2.9.2. KOAH atak nedenleri**

KOAH atak nedenleri Tablo 13’de özetlenmiştir.

Tablo 13. KOAH atak nedenleri (14)

Primer nedenler	Sekonder nedenler
Trakeobronşiyal enfeksiyonlar Hava kirliliği	Pnömoni Pnömotoraks Pulmoner emboli Göğüs travması/ kot fraktürleri Uygun olmayan oksijen tedavisi Sedatif, narkotik ve beta-bloker ilaçların aşırı dozda kullanılması Sağ ve sol kalp yetmezliği /aritmiler Metabolik hastalıklar (diyabet, elektrolit bozukluğu v.b.) Beslenme bozukluğu Diğer hastalıklar (gastrointestinal kanama vb)

### 2.9.3. Alevlenmenin önemi

Semptomları artırır ve birkaç hafta boyunca akciğer fonksiyonu üzerinde etkisi devam eder (Tablo 14). Akciğer fonksiyonunda ki azalmayı hızlandıracak etki gösterir. Yapılan çalışmalar sonucunda hava akımı kısıtlanması arttıkça; alevlenme, hastaneye yatırılma ve mortalitede artış olduğu gösterilmiştir. Hiperkapnik alevlenme ve asidoz sebebiyle hospitalize edilen hastalarda mortalite oranı yaklaşık %11 civarındadır. Hospitalizasyon süresinde mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda taburculuk sonrası ilk 1 yılda mortalite %43'e çıkar ve yatış sonrası 2 yılda bütün nedenlere bağlı mortalite %49'a kadar ulaşabilir. Bu yüzden alevlenmelerin hızlı şekilde tedavisi önemlidir (14).

KOAH alevlenmesinin en sık nedeni viral ya da bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları olduğu düşünülmektedir. Alevlenmeleri taklit edebilen ve veya ağırlaştırabilen durumlar (pnömoni, pulmoner tromboemboli, konjestif kalp yetmezliği, pnömotoraks ve plevral effüzyon gibi) ayırıcı tanı açısından mutlaka akılda tutulmalı ve bu durumlar varsa tedavi edilmelidir. Hastalarda KOAH atağı için risk faktörleri :

- Ağır KOAH
- FEV1<%50
- Hipoksi ve hiperkarbi

- Yılda dörtten fazla atak geçirme
- Altta yatan başka hastalık varlığı
- İleri yaş
- Kronik sistemik kortikosteroid kullanımı
- Geçirilmiş pnömoni
- Yoğun bakıma yatış hikayesi
- Sigara içiminin devam etmesi
- Düşük BKİ
- Anksiyete
- Depresyon
- Yetersiz/yanlış tedavi
- Tedavi uyumsuzluğu (14).

Tablo 14. KOAH Atak Semptom ve Bulguları

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>. Dispne</li><li>. Öksürük</li><li>. Balgam</li><li>. Ral (özellikle pnömoni varlığında)</li><li>. Ateş (enfeksiyöz-bakteriyel alevlenmelerde ya da enfeksiyöz dışı-pulmoner emboliye sekonder alevlenmelerde, atelektazide)</li><li>. Takipne (solunum yetmezliği bulgusu)</li><li>. Taşikardi (atriyal taşikardi sıklığı)</li><li>. Paroksizmal nokturnal dispne (kalp yetmezliği varlığında)</li><li>. Ödem (özellikle sağ kalp yetmezliği varlığında)</li><li>. İnsomnia</li><li>. Konfüzyon (özellikle hiperkapnik solunum yetmezliğinde)</li></ul> |
|--|

#### **2.9.4. KOAH ataklarının şiddetinin belirlenmesinde dikkat edilecek noktalar**

##### **1. Basamak**

KOAH alevlenme semptomları, nefes darlığında artma, artmış balgam miktarı, balgam pürülansında artma (85).

## **2.Basamak**

Hastanın klinik durumu, hastalık şiddeti (FEV1 düzeyi), semptom süresi (kötüleşen ya da yeni gelişen), daha önceki atak / hastaneye yatış sayısı, eşlik eden hastalıklar (DM, kardiyovasküler, kas-iskelet), kullandığı tedavi rejimi, sosyoekonomik durum (85).

## **3.Basamak**

Fizik muayene bulguları, hızlı ve yüzeysel solunum, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, paradoksal göğüs duvarı hareketi, wheezing, solunum seslerinde azalma/kaybolma, perküsyonla hipersonorite, büyük dudak solunumu, taşikardi, sağ kalp yetmezliği bulguları, periferik ödem, hemodinamik instabilite, şuurun bozulması, santral siyanoz (yeni başlayan ya da kötüleşen) (85).

## **4.Basamak**

Diğer klinik durumların araştırılması, pnömoni, pnömotoraks, plevral efüzyon, akciğer kanseri, üst hava yolu obstrüksiyonu, kot fraktürü, pulmoner embolizm, sağ/sol kalp yetersizliği, sedatif/narkotik ilaç kullanımı (85).

### **2.9.5. Alevlenmenin tanısı**

Alevlenme, günlük semptomlardaki dalgalanmalardan çok akut değişikliklerin oluşturduğu klinik durumdur. Alevlendirme değerlendirilirken klinik durum, laboratuvar parametreleri ve tıbbi öyküden faydalanılır. Şiddetli akut bulguların değerlendirilmesi için yardımcı solunum kasların çalışması, paradoksal solunum hareketi, santral siyanoz (yeni başlayan ya da artan), periferik ödemin oluşması, hemodinamik instabilite, mental status bozukluğu değerlendirilir. Tıbbi öykü değerlendirilirken ise hastalığın veya semptomların süresi, KOAH'ın şiddeti, daha önce geçirdiği atak sayısı (toplam sayı ve hastaneye yattığı sayı), ek hastalıklar, mevcut kullandığı ilaçlar, mekanik ventilasyon uygulanıp uygulanmadığı sorgulanmalıdır (1).

### **2.9.6. Alevlenme tanısı için kullanılacak yöntemler**

Pulse oksimetre; oksijen tedavisinin yeterliliği ve oksijen desteği ayarlamak için gereklidir. Arteriel kan gazı ölçümü hastalığın değerlendirilmesinde çok

önemlidir. Asit baz durumu değerlendirilmesi mekanik ventilasyona karar vermek için gereklidir. Ayırıcı tanı açısından x-ray görüntüleme ve ekg önemlidir. Tam kan sayımı ile hastanın mevcut durumuna ışık tutulur (polisitemi, anemi, lökositoz, eozinofil...). Biyokimyasal parametrelerde ki değişiklikler hem komorbid hastalıklara hem de KOAH'a bağlı oluşabilir. Alevlenme esnasında pürülan balgam olması durumunda ampirik antibiotik başlanması uygun olacaktır (86). Alevlenme anında balgamdan izole edilen ve en sık görülen ajanlar; Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae ve Moraxella catarrhalis'dir (87).

### 2.9.7. KOAH alevlenme şiddetine göre yapılması önerilen işlemler

KOAH alevlenme şiddetine göre yapılması önerilen işlemler Tablo 15'de gösterilmiştir (86).

Tablo 15. KOAH alevlenme şiddetine göre yapılması önerilen işlemler

Tanısal işlemler	Düzyey 1 (Evde tedavi)	Düzyey 2 (Hastanede tedavi )	Düzyey 3 (Yoğun bakımda tedavi)
Oksijen saturasyonu	Evet	Evet	Evet
Arteriyel kan gazı	Hayır	Evet	Evet
Akciğer grafisi	Hayır	Evet	Evet
Kan testleri (hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, elektrolitler)	Hayır	Evet	Evet
Serum ilaç konsantrasyonları (teofilin, warfarin, karbamazepin, digoksin vb )	Mümkünse	Mümkünse	Mümkünse
Balgam gram boyama ve kültür	Hayır (hasta son zamanlarda antibiyotik kullanmışsa düşünülmelidir)	Evet	Evet
EKG	Hayır	Evet	Evet



### 2.9.8. Alevlenmenin farmakolojik tedavisi

Bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotikler en sık kullanılan üç ilaçtır (1):

#### ***Kısa etkili bronkodilatör:***

KOAH alevlenmesi durumunda tercih edilen şekli ya tek başına kısa etkili  $\beta$  2 agonist ya da antikolinergiklerle kombine şeklidir. Kısa etkili bronkodilatör uygulama yolu açısından ölçülü doz inhaler ile nebulizatör arasında anlamlı bir FEV1 farkı saptanmamıştır, hastalık kliniği ağırsa nebulizatör kullanılması uygulanmaktadır. Metilksantin tedavisi sadece kısa etkili bronkodilatör tedaviye yanıtı az olduğu durumda kullanılır bu yüzden ikinci sınıf tedavidir (1).

#### ***Kortikosteroidler:***

KOAH alevlenme nedeni başvuran hastalarda sistemik kortikosteroid tedavisi, akciğer fonksiyonlarını düzeltir (FEV1'de daha fazla artış sağlar), tedavi başarısızlığında azalma sağlar ve hospitalizasyon süresini kısaltır. Tavsiye edilen günlük doz 30-40 mg'dır, bu doz yaklaşık 10-14 gün boyunca kullanılmalıdır. Tedavi olarak tercih edilecek ajan olarak oral prednizolon önerilmektedir. Alevlenme anında ise inhale steroidler alevlenme sıklığını azaltır. İn hale Budenosid sistemik kortikosteroidin iyi bir alternatifidir (1).

#### ***Antibiyotikler:***

KOAH alevlenmelerinde sebep bakteriyel ya da viral enfeksiyonlar sorumlu olabilir, ancak alevlenme anında antibiyotik kullanımı hala tartışmalıdır. Hastalarda balgam miktarında artış varsa ve KOAH alevlenmesi esnasında balgam pürülansı artan kişilerde antibiyotik tercih edilmesi önerilmektedir (1).

İnvaziv veya noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuş KOAH alevlenme ile başvuran hastalar üzerinde yapılan bir çalışmaya göre hastaya antibiyotik verilmemesi durumunda ikincil bir nazokomiyal pnömoni oranında ve mortalitede artış belirlenmiştir. Ampirik antibiyotik tedavisi olarak çoğunlukla klavulonik asitle kombine veya tek başına aminopenisilin, makrolid ya da tetrasiklin

tercih edilir. Sık alevlenme geçirme, hava akımı kısıtlanması olan ve/veya alevlenme sırasında mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda gram negatif bakteriler ya da ampirik tedavi için uygulanan antibiyotiklere direnç olabileceğinden, balgam veya akciğer örnekleme kültürü yapılmalıdır (1).

### **2.9.9. Yardımcı tedaviler**

Komorbiditelerin tedavisi, sıvı dengesinin düzenlenmesi, beslenme düzeninin sağlanması, aktif sigara içiciliğini önlemeye yönelik çalışmalar yapılmalıdır (1).

#### ***Oksijen tedavisi:***

KOAH alevlenmesi ile gelen hastanın tedavisinin temel unsuru oksijen tedavisidir. Hipoksemiye düzeltmek için oksijen saturasyonunda hedefimiz %88-92 olmalıdır (88). Ağız maske kullanımı nasal kanüllere göre daha kontrollü ve daha doğru oksijen uygulanmasına olanak verir, hastanın tolere edebilmesi daha zordur (89).

#### ***Ventilasyon desteği:***

KOAH alevlenmesi sırasında mekanik ventilasyon desteği invaziv (orotrakeal tüp ve trakeostomi) veya noninvaziv (nasal kanül ve yüz maskesi) şekilde sağlanabilir. Bazı hastaların yoğun bakıma yatırılarak takip edilmesi gerekir (1).

#### ***Noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV):***

KOAH alevlenme esnasında akut solunum yetmezliği gelişmiş olan hastalarda NIMV birçok çalışmada %80 civarı başarı oranı bildirilmiştir (90). NIMV sayesinde asidoz düzelir, solunum hızı yavaşlar, nefes darlığı semptomu hafifler, ventilatör ilişkili pnömoni benzeri komplikasyonlar azalır ve hospitalizasyon süresi kısalır ve böylelikle mortalite ve entübasyon oranları azalır (91).

#### ***İnvaziv mekanik ventilasyon (IMV) :***

Çok ağır KOAH hastalarında IMV uygulamasını etkileyen birkaç faktör vardır. Bunlar alevlenmeye sebep olan olay geri dönüşlü olup olmadığı, hastanın isteği ve yoğun bakıma ulaşım olanaklarıdır. IMV'nun önemli riskleri arasında

ventilatöre bağı pnömoni, barotravma ve spontan solunuma tekrar başlayamaması gösterilebilir (1).

KOAH hastalarında mekanik ventilasyonun durdurulması da başlı başına bir sorundur ve bu aşamada sorun yaşamamak için öncelikli olarak solunum yükü ile solunum kaslarının bu yükü baş etme kapasitesi arasında denge önemlidir. Ekstübasyonun başarılı olamadığı hastalarda yardımcı işlem olarak NIMV kullanılabilir, bu NIMV uygulaması ayrılmayı kolaylaştırır ve tekrarlayan entübasyonu engeller ve mortalite oranını azaltır. Ekstübe edildikten sonra spontan solunum denenirken hiperkapni gelişen hastalara erken zamanda NIMV başlanması solunum yetmezliği riskini ve 90 günlük mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (92).

### ***Önerilen İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları (1):***

1. NIMV'nun bulunmaması ya da hasta tarafından tolere edilememesi
2. NIMV'a rağmen hayatı tehdit eden hipoksi
3. Bilinçte azalma ya da sedasyon yanıtı azalmış ajitasyon
4. Masif aspirasyon ya da inatçı kusma
5. Solunum sekresyonlarını temizlemedeki yetersizlik
6. Sıvı ve vazoaaktif ajanlara yanıtı azalmış hemodinamik instabilite
7. Ciddi ventriküler ya da supraventriküler aritmiler
8. Solunum-kardiyak arrest sonrası (1).

### **2.9.10. Evde tedavi**

1. Kısa etkili bronkodilatörlerle tedaviye başla, hasta bu ilaç veya ilaçları daha önce kullanıyorsa dozunu ve sıklığını artırın

2. Antibiyotik uygulamasını düşünün

3. Birkaç saat sonra hastayı yeniden değerlendirin

A. Semptom ve bulgularda düzelme ya da azalma varsa, tedaviye devam et, mümkün olduğunca azalt ve uzun süreli tedaviyi gözden geçirin

B. Semptom ve bulgularda düzelme ya da azalma yoksa oral steroid ekle (FEV<sub>1</sub> değeri < % 50 ise 30-40 mg prednizolon/gün). Birkaç saat sonra hastayı yeniden değerlendirin. Düzelme varsa 3a maddesindeki önerileri uygulayın. Eğer düzelme yoksa hastaneye sevk edin (93, 94).

### 2.9.11. Hastanede tedavi

1. Semptomların ağırlığını kan gazları ve akciğer grafisi ile değerlendirin.
2. Kontrollü oksijen tedavisi uygulayın ( $SaO_2 < \% 90$  veya  $PaO_2 < 60\text{mmHg}$  ise) ve 30-60 dakika sonra arteriyal kan gazı ölçümünü tekrarlayın.
3. Kısa etkili bronkodilatörlerin dozunu ve/veya sıklığını artırın, kısa etkili beta agonistle kısa etkili antikolinerjiği birlikte kullanın, bu ilaçları hava haznesi veya basınçlı nebulizerlerle kullanın.
4. Oral ya da intravenöz glikokortikosteroid ekleyin.
5. Bakteriyal enfeksiyon belirtisi varsa antibiyotik vermeyi düşünün (oral ya da bazen intravenöz).
6. NIMV'ü düşünün.
7. Tüm bu sürede hastanın durumunu yakından izleyin, sıvı dengesi ve beslenmeyi izleyin, subkutan heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin vermeyi düşünün, eşlik eden hastalıkları (kalp yetmezliği, aritmi vb) saptayın ve tedavi edin.
8. Hastanın durumunu yakından izleyin (1, 95).

### 2.9.12. Yoğun bakımda tedavi

Yukarıdaki tedaviye ek olarak IMV uygulayın (1).

### 2.9.13. KOAH hastalarında hastaneye yatış kriterleri

- Yüksek riskli ek hastalıkların varlığı (pnömoni, kardiyak aritmi, diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, böbrek veya karaciğer yetmezliği)
- Ayakta yapılan tedaviye yetersiz semptomatik yanıt
- Dispne belirgin artış
- Semptomlar nedeniyle yemek yiyememe, uyuyamama ve fiziksel aktivitede kısıtlılık
- Hipoksemide kötüleşme
- Hiperkarbide kötüleşme
- Mental durum değişikliği
- Hastanın kendine bakmada yetersizlik (ev desteği yokluğu)
  - Tanıda kuşku (93-95).

#### 2.9.14. KOAH alevlenmesinde yoğun bakım ünitesine yatırma kriterleri:

- Acil tedaviye yanıt alınamayan ciddi dispne
- Konfüzyon, letarji ve koma
- Solunum kas yetmezliği
- NIMV'a rağmen ciddi/artan respiratuvar asidoz
- Persistan veya artan hipoksi (96, 97).

#### 2.9.15. KOAH alevlenme ile yatırılan hastalarda kötü prognoz göstergeleri

KOAH alevlenme ile yatırılan hastalarda kötü prognoz göstergeleri Tablo 16'da belirtilmiştir (1).

Tablo 16. KOAH alevlenme ile yatırılan hastalarda kötü prognoz göstergeleri (1)

İleri yaş
Erkek cinsiyet
KOAH'ın ağırlığı (FEV1 veya mMRC skalasına göre)
Önceden KOAH alevlenme nedeniyle sık hastaneye yatış olması
Sigara içmeye devam edilmesi
Anthonisen kriterleri sayısı (dispne, balgam miktarı ve pürülansı artışı)
Klinik bulguların ağırlığı
Eşlik eden hastalık varlığı (DM, KVH, SVH, kronik karaciğer yetersizliği, vb.)
Sepsis varlığı ve çoklu organ yetmezliği
Kan gazında pH ve oksijen saturasyonu düşüklüğü
Daha yüksek APACHE II skoru
Serum albumin düzeyi düşüklüğü
Hastanede solunum hastalıkları konusunda uzmanlaşmış ekibin yetersizliği ve rehberlere uyum eksikliği gibi hastane yönetim ve olanaklarının eksikliği

### 2.9.16. Hastaneden taburculuk

KOAH alevlenmelerinde hastanede tedavi süresinin ne kadar olması gerektiği konusunda yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Taburculuktan önce gelecek alevlenmelerin önlenmesi için sigara içiminin bırakılması, influenza ve pnömokok aşılması, inhaler tekniği dahil tedavi şeması hakkında bilgi ve alevlenme semptomları ile ilgili bilgi düzeyi mutlaka gözden geçirilmelidir (1).

KOAH Alevlenmelerinde taburculuk kriterleri:

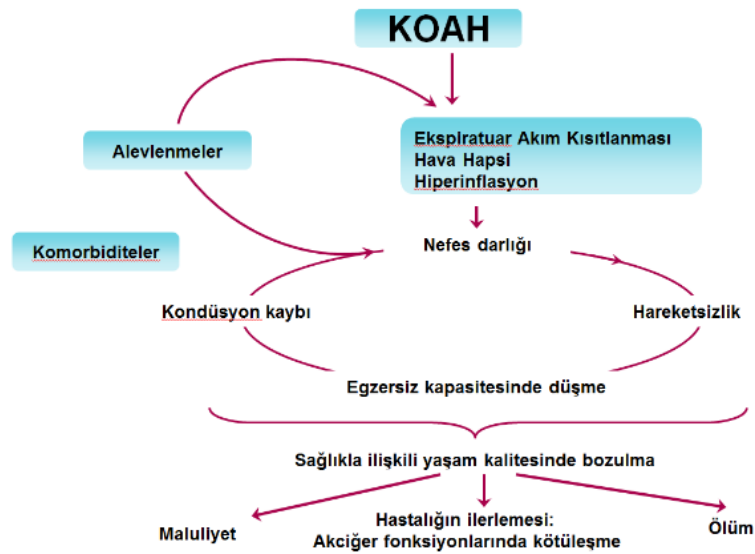
- 1) Uzun etkili bronkodilatörleri kullanabilir hale gelmesi
- 2) İnhale kısa etkili bronkodilatör tedavinin her 4 saatte bir uygulamadan daha sık uygulanmasına gerek kalmaması
- 3) Daha önce gezebilir durumda olan hastanın, odada dolaşabiliyor hale gelmesi
- 4) Hasta yemek yiyebiliyor ve nefes darlığı nedeniyle sık sık uyanmıyor
- 5) Klinik olarak ve arteriyel kan gazları yönünden 12-24 saattir stabil
- 6) Hasta (ya da evdeki bakıcısı) ilaçların doğru kullanımını tam olarak anlamış
- 7) İzlem ve evde bakım olanakları (örn. Hemşirenin ev ziyareti, oksijen desteği ve beslenme) tamamlanmış
- 8) Hasta, ailesi ve hekim hastanın evde başarıyla tedavi edilebileceği düşüncesinde olması (1).

### 2.9.17. Prognoz

Ataklar sıklıkla 7-10 gün civarında sürmektedir ama bazen daha uzun da sürebilir. Bununla beraber, atak sonrası 8. haftada hastaların %20'sinin atak öncesi durumuna dönmediği gösterilmiştir (98). Bu da atakların hastalık progresyonunu arttırdığının bir göstergesidir. İyileşme süresi beklenenden uzun olan atakların progresyona etkisi daha fazladır (99). Ancak, bazı hastalar yılda 2 ve üzerinde atak geçirirler ki artan atak sıklığı sağ kalımı ve hayat kalitesini etkilemektedir (100). Sık atak geçirme açısından riski belirlemede en önemli faktör hastanın bir önceki yıl geçirdiği atak sayısıdır (101). Ayrıca önceki yıla göre atak sıklığı artan hastaların

daha ileri evre KOAH oldukları ve FEV1 değerindeki düşüşün atak sıklığında artışla ilişkili olduğu saptanmıştır (102). Atak sıklık ve ciddiyetinde artışa neden olan diğer faktörler aorta oranla artmış pulmoner arter çapı (103), BT’de ölçülen amfizem miktarı ve bronşiyal duvar kalınlığındaki azalma (104) ile kronik bronşit varlığıdır. Akut solunum yetmezliği ile hastane yatan hastaların yatış esnasındaki mortalitesi %17-49 arasında saptanmıştır (105). KOAH atak nedenli hastane yatışı sonrası 5 yıllık mortalite %50 civarındadır (106). Bir çalışmada atak sonrası olumsuz sonuçlarla ilişkili faktörler ileri yaş, düşük VKI, ek komorbiditelerin varlığı, önceki atak nedenli hastane yatışlarının varlığı, atağın ciddiyeti ve taburculuk sonrası oksijen ihtiyacının devam etmesi olarak saptanmıştır (107). Diğer bir çalışma ise atakların sıklığı ve ciddiyeti arttıkça ve hastaların akciğer-egzersiz kapasiteleri, yaşam kalitesi azaldıkça ve BT’de bronşiyal duvar kalınlıkları azaldıkça mortalitede artış saptanmıştır (108). Atak ciddiyetinin kötü sonuçlarla ilişkisi olmasına rağmen KOAH atak nedenli invaziv mekanik ventilatöre bağlı izlenen hastaların mortalitesi diğer entübe hastalara göre daha düşüktür. Bu hasta grubunda 1 yıllık mortaliteyi tahmin etmede en önemli olan kriterler başvuru öncesinde düşük akciğer kapasitesi varlığı (FEV1<%30), akciğer dışı ek komorbidite varlığı ve yatağa bağımlı olmasıdır (109) (Şekil 9).

Şekil 9. KOAH klinik seyir



## **2.9.18. Yeniden hastaneye yatış:**

### **2.9.18.1. Epidemiyoloji:**

KOAH alevlenme nedeniyle hastanede yatan hastalarda bakım kalitesinin farklılığı nedeniyle bu hastalarda taburculuğu izleyen dönemde mortalite ve yeniden yatış riskinin arttığı belirtilmektedir (110, 111). KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda, gün içinde yeniden hastaneye yatış riskinin düşük gelirli bölgelerde yaşayanlarda daha yüksek olduğu görülmüştür (112). Bu bulgular yeniden yatışı azaltmak için sadece hastaneye erişimin değil, taburculuk sonrası bakımın koordinasyonu ve kalitesi ile aynı zamanda sosyoekonomik statü ile bağlantılı kaynakların geliştirilmesi gerektiğini düşündürmektedir (113).

### **2.9.18.2. Risk faktörleri:**

KOAH akut alevlenmeleri sonrasında hastaların hastaneye yeniden yatış riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (113). Yeniden yatırılan hastaların üçte ikisinden fazlasında primer tanı KOAH değildir ve yarısından fazlasında solunumsal bir hastalık gözlenmemiştir (114, 115). Bu nedenle eşlik eden hastalıkların; KOAH ile ilişkili yeniden yatış üzerine önemli bir etkisinin olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda yeniden yatırılan hastalar daha düşük görünümde ve Charlson komorbidite skorlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (114, 116). Yeniden yatırılanlarda artmış insidans ile ilişkili olanların tümünde karaciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve solid organ tümörleri tespit edilmiştir (114, 115).

Sistemik kortikosteroidler, kısa etkili bronkodilatörler ve uzun süreli oksijen tedavisi gibi bazı tedavilerin artmış kullanımı, önceki hastaneye yatış indeksi gibi nedenlerle de yeniden yatış arasında bir ilişki gözlenmiştir (117). Kısa veya uzun hastanede kalış süreleri, hedef taburculuk ve izlem eksikliği gibi belirli sistem temelli uygulamaların da yeniden hastaneye yatış riskine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (114, 115, 118). Düşük gelirli KOAH alt grubunda yeniden yatış açısından orantısız bir yüksek risk mevcuttur (117) (Tablo 17).



Tablo 17. KOAH nedeniyle yeniden hastaneye yatışlar ile ilişkili risk faktörleri

Hastaya ait faktörler	Hastane ve sağlık sistemine ait faktörler
1. İleri yaş	1. Hastanede yatış süresi (<2 veya >5 gün)
2. Hastalık ciddiyeti	2. Taburculuk sonrası takiplerin yetersizliği
3. KOAH nedeniyle önceki yatışlar veya acil servis başvuruları	3. Taburcu olurken oral steroid veya antibiyotik olmaması
4. Komorbiditeler	
5. Psikososyal sorunlar	
6. Düşük sosyoekonomik durum	
7. Madde bağımlılığı	
8. Tıbbi tedavi veya oksijen tedavisine uyumsuzluk	

### 2.9.19. Önleme:

KOAH yeniden yatışlarını azaltmak için çok yönlü bir yaklaşımın başarı şansının en yüksek olması beklenir. Bu müdahaleler uygulama zamanına göre üç geniş gruba bölünebilir. Bunlar; akut bakım, akut sonrası geçici bakım ve uzun süreli bakımdır.

#### **Akut bakım yönetimi:**

**Doktorun Rolü:** Bronkodilatörler, steroidler ve antibiyotikler KOAH alevlenmesinin akut yönetiminin anahtar bileşenleridir (2). KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye yatan ve taburcu olan hastalarda oral antibiyotik ve steroid tedavisinin retrospektif olarak 30 gün içinde yeniden yatışları azalttığı tespit edilmiştir (39). Stefan ve ark. tarafından KOAH alevlenme için steroidler ile tedavi edilen 50 binden fazla yatan hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada antibiyotik alanlarda yeniden hastaneye yatış riskinin %13 oranında azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada florokinolon tedavisi alan hastalarda makrolid tedavisi alanlara göre KOAH için 30 günlük yeniden yatış oranlarının önemli ölçüde daha

yüksek olduğu belirtilmiştir (1). Kısa etkili bronkodilatörler, KOAH alevlenmesi akut yönetiminin temel yapı taşlarıdır. Komorbiditelerin genellikle KOAH ile ilişkili olduğu ve hastalığın seyrini etkilediği görülmektedir (2, 11, 39). 65 yaş üzeri hastalarda yapılan yakın zamanlı bir çalışmada hastanede yatarken oral nutrisyonel ek besinlerin kullanılması ile yatış süresinin kısaltıldığı, hastane yatış maliyetinin ve yeniden yatış sıklığının azaldığı gösterilmiştir (14).

### **Akut Sonrası Geçici Bakım:**

**1) Taburculuk öncesi yönetim:** Yapılan bir çalışmada sigaranın bırakılması, hasta eğitimi, inhaler tekniğinin değerlendirilmesi, pulmoner rehabilitasyon ve taburculuk öncesi takip vizitlerinin ayarlanmasıyla yeniden yatışlarda % 6'lık bir azalma olduğu görülmüştür (119). Başka çalışmada ise sigaranın bırakılması, gastro-özefageal reflü hastalığı, anksiyete ve depresyon açısından değerlendirme, KOAH eğitimi ve bakım verenler arasındaki iletişimle yeniden yatışlar değerlendirildiğinde yeniden yatış açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (120).

**2) Taburculuk sırasındaki yönetim:** Hastaneden çıktıktan sonraki izlemlerin yapılmamasının yeniden yatışlar için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bir kohort database çalışmasında takibe gelen ve takibe gelmeyen hastaların 30 günlük yeniden yatış oranları karşılaştırılmış, gelenler için % 7,6 ve gelmeyenler için % 10,9 olarak bulunmuş ve bu farklılık anlamlı kabul edilmiştir (115). Yakın tarihli çalışmalarda yeniden yatışların %60' nın taburculuk sonrası ilk iki hafta içerisinde geliştiği gösterilmiştir (114). Bu nedenle bu süre içindeki takip ve kontrollerin en yüksek fayda sağlayacağı düşünülmüştür. KOAH'a bağlı hastaneye yatışlar azalmış kas gücü, azalmış egzersiz kapasitesi ve hastalık sebebiyle azalmış hayat kalitesi gibi kötü sonuçları da beraberinde getirmektedir (121). Bu nedenle KOAH akut atak ile meydana gelen yatışlarda erken dönemde başlanan pulmoner rehabilitasyonun önemi artmaktadır (121, 122).

### **Uzun Süreli Bakım:**

KOAH hava akımı kısıtlaması ile giden ve ataklarla kötüleşen progresif bir hastalıktır (123). Bir çok çalışma artık hastalığı stabil tutmak ve alevlenmeleri

önlemek üzerine yoğunlaşmıştır (122). İnhalerler özellikle uzun etkili bronkodilatörler KOAH tedavisinin temelini oluştururlar. Genel olarak alevlenmeleri önlemede uzun etkili antikolinergikler uzun etkili beta agonistlerden daha üstün görünmektedir (124). Sigara içiminin bırakılmasının KOAH'dan korunmada ve KOAH'ı hafifletmede en önemli yol olduğu bilinmektedir, ancak sigara içiminin bırakılmasının KOAH akut alevlenmelerini önlenmesi ile ilgili az miktarda kanıt mevcuttur (122). Gece boyu NİMV kullanımının yeniden yatışları önlemede bir faydası gösterilememiştir (125, 126). Öz-yönetim girişimleri KOAH'lı hastalarda öz sağlık davranışları ve öz bakım becerilerini artırmak için planlanmıştır. Bu girişimler sigarayı bırakmak ile alevlenmeyi tanımak, diyet ve hayat stili eğitimi almak arasında uzanan geniş bir yelpazede incelenir (127).

## **2.10. KOAH'DA KOMORBİTELER**

KOAH'da komorbiditeler; semptomları, yaşam kalitesini, komplikasyonları, hastalığın yönetimini, ekonomik yükünü ve mortalitesini etkilemektedir (1).

Komorbiditelerin önemi, KOAH'ın sonuçları üzerine olan etkilerinden kaynaklanmaktadır. KOAH'da en sık saptanan komorbiditeler: kardiyovasküler, endokrinolojik, psikolojik olanlar ve akciğer kanseridir. KOAH olgularının en az %50'sinde üç veya daha fazla komorbidite bulunmaktadır. Ancak bu komorbiditelerin aktif tedavisinin, KOAH'ın sonuçlarını etkilediğine dair kesin bir kanıt yoktur. Diğer taraftan kardiyovasküler hastalıklar ve akciğer kanseri gibi komorbiditeler, KOAH mortalitesi üzerinde önemli etkiye sahiptir. Çeşitli çalışmalar, Charlson komorbidite indeksinin veya KOAH spesifik komorbidite indeksinin (COTE) KOAH mortalitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 406 KOAH'lı hastadan oluşan bir kohortta hipertansiyon %22; koroner kalp hastalığı %8,9; diabetes mellitus %7,4; kanser %6,4; kalp yetmezliği %4,9 ve serebrovasküler hastalıklar %2 olarak bulunmuştur (128).

### **2.10.1. Kardiyovasküler hastalıklar**

KOAH'a eşlik eden komorbiditelerin başında gelir. En önemli ve en yaygın komorbiditedir denebilir (129).

### ***İskemik kalp hastalığı:***

İskemik Kalp Hastalığı risk faktörlerinin çoğu KOAH hastasında da mevcuttur bu nedenle ki KOAH hastalarında iskemik kalp hastalığı oranı yüksektir (130). KOAH hastalarında myokard hasarı gözden kaçabilir bu yüzden yeteri kadar tanısının doğru konulmadığını gösteren kanıtlar vardır (131). İskemik kalp hastalığı hastalarında KOAH tedavisi için farklı bir öneri yoktur, normalde nasıl tedavi ediliyorsa öyle tedavi edilmelidir. Unstabil anjinası olan hastalarda KOAH tedavisi çok incelenmemiştir ancak yine de yüksek doz beta agonist kullanmaktan kaçınmanın faydası olacaktır (1). Aynı şekilde KOAH hastalarında iskemik kalp hastalığı tedavisi içinde farklı bir öneri yoktur. Kardioselektif  $\beta$  1 blokörler kullanımı daha güvenli olacağı söylenmektedir (132).

### ***Kalp yetmezliği:***

Kalp yetmezliği yaygın bir komorbidedir. Stabil KOAH hastaların da bile yaklaşık %32 civarı kalp yetmezliği vardır (133). Benzer bir şekilde Kalp yetmezliği hastalarının yaklaşık olarak %35 civarında da KOAH saptanmıştır (134). Hatta çoğu zaman da akut kalp yetmezliği nedeniyle hospitalizasyonun nedeni KOAH'dır (1). KOAH hastalarında kalp yetmezliği tedavisi için farklı bir öneri yoktur, kalp yetmezliği tedavisi kalp yetmezliği rehberleri önerilerine göre devam etmelidir. Selektif  $\beta$  1 bloker tedavisi kalp yetmezliği hastalarında sağ kalıma önemli etkisi olmasına karşın ek olarak KOAH bulunması bu tedaviyi sekteye uğratar, ve bu hastalarda optimal tedavi almanın önündeki önemli bir engeldir (1).

### ***Atrial fibrilasyon (AF):***

KOAH hastalarında en sık görülen kardiyak aritmi şekli atrial fibrilasyondur ve KOAH hastalarında insidansı da daha yüksektir (135). KOAH hastalarında AF tedavisinde farklı bir öneri yoktur bu yüzden olağan rehberlerin önerilerine göre tedavi edilmelidir. Eğer  $\beta$  bloker tedavisi tercih edilecekse selektif  $\beta$ 1 bloker tercih

edilmelidir. AF hastalarında KOAH içinde ek öneri yoktur, çünkü AF hastalarında KOAH ilaçlarıyla ilgili yeterli veri yoktur (1).

### ***Hipertansiyon:***

Hipertansiyon (HT) KOAH hastalarında muhtemelen en sık görülen komorbiditedir ve prognozu etkiler (135). Ne KOAH hastalığı olanlarda HT tedavisine ne de HT hastalığı olanlarda KOAH tedavisine yönelik özel bir tedavi önerisi yoktur. Bu yüzden mevcut rehberler eşliğinde tedavileri yapılmalıdır. KOAH hastalarında ki HT tedavisinde  $\beta$  bloker kullanılacaksa selektif  $\beta$  1 bloker tercih edilmelidir (1).

### **2.10.2. Osteoporoz**

Osteoporoz çoğu zaman fark edilememesine rağmen KOAH'da prevalansının yüksek olduğu belirtilmiştir (136). KOAH'da osteoporoz prevalansının nedenleri; sigara, kortikosteroid kullanımı, yaşlılık ve immobilizasyon başta gelir (137). Ne KOAH hastalarında osteoporoz için ne de osteoporoz hastalarında KOAH tedavisi için farklı bir öneri yoktur. Bazı çalışmalarda inhale kortikosteroidlerle kırıklar arasında bağlantı bulunmuştur, ancak bu çalışmalarda KOAH ağırlık derecesi ve atak tedavisi göz önünde tutulmamıştır. Sistemik kortikosteroidler ise osteoporoz riskini anlamlı ölçüde artırmaktadır işte bu yüzden mümkün olduğu sürece KOAH alevlenmelerinde sistemik kortikosteroid tedavisinde tercih etmemek daha güvenilirdir (1).

### **2.10.3. Anksiyete ve depresyon**

Hem anksiyete hem depresyon KOAH'da en önde gelen komorbiditeler arasındadır ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Anksiyete de, depresyon da genç yaş, kadın cinsiyet, sigara kullanma, FEV 1 düşüklüğü, öksürük, SGRQ skor yüksekliği ve kardiovasküler hastalık öyküsüyle ilişkilidir (138). Hem KOAH hastalarında anksiyete ve depresyon tedavisi hem de depresyon ve anksiyete bozukluğu olan

kişilerde ki KOAH tedavisi için özel bir tedavi önerisi yoktur. Bu yüzden olağan rehberler ışığında tedavi edilmelidir (1).

#### **2.10.4. Akciğer kanseri**

Akciğer kanseri KOAH hastalarında sık görülen bir komorbiditedir, KOAH'lı hastalarda en sık mortalite nedenlerinden birisi olduğu belirtilmiştir (139). Ne KOAH hastalarında ki akciğer kanseri ne de akciğer kanseri hastalarında ki KOAH tedavisi için farklı ek bir tedavi protokolü önerisi yoktur. Mevcut rehberler ışığında tedaviler devam ettirilmelidir. Ancak KOAH hastalarında ki akciğer fonksiyonunda ki azalmanın neticesi olarak kansere yönelik cerrahi girişim kısıtlanacaktır (1).

#### **2.10.5. Enfeksiyonlar**

KOAH hastalarında ciddi enfeksiyonlar görülür, KOAH'ın evresine göre insidansı arttığı belirtilmiştir. Özellikle de alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında hospitalizasyon yüksek bulunmuştur (140). KOAH hastalarında enfeksiyon tedavisi için farklı bir öneri yoktur ancak tekrar tekrar aynı antibiyotik kürleri uygulanması dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyon riskini artırır. İnhal kortikosteroid tedavisi altındaki hastalarda tekrarlayan pnömoniler oluşuyorsa inhale kortikosteroid tedavisi kesilmeli tekrarlayan enfeksiyonun sebebi inhale kortikosteroid mi tespit edilmelidir (1).

#### **2.10.6. Metabolik sendrom ve diyabet**

Yapılan araştırmalarda diyabet ve metabolik sendrom KOAH hastalarında daha fazla görüldüğü bulunmuştur. Akciğer fonksiyonunda azalma olan kişilerde hospitalizasyon ve mortalitede bu komorbiditeler daha fazla risk taşımaktadır (141). Ne diyabet hastalarında KOAH tedavisine ne de KOAH hastalarında diyabet tedavisi için farklı bir öneri bulunmadığından rehberler ışığında tedavi edilmelidir. Ancak ağır KOAH'ı olan hastaların BKİ 21 kg/m<sup>2</sup> altında tutulması önerilmektedir (1).

### 2.10.7. Anemi

Anemi erkeklerde Hb değerinin 13 mg/dl'nin altında, kadınlarda ise 12 mg/dl'nin altında olması durumu olarak tanımlanabilir. KOAH'ın extrapulmoner bulgularından birisidir. Sebebinin ne olduğu, gerçek prevalansı ve klinik yansıması tam olarak bilinmemektedir (142). Son yıllarda KOAH hastalarında yapılan çalışmaların sonuçlarına göre anemi sıklığı beklenenden daha yüksek olduğu saptanmıştır (143). Böylece anemi KOAH için önemli bir komorbidite haline gelmiştir (144).



### 3. SERUM AMİLOİD A PROTEİNİ

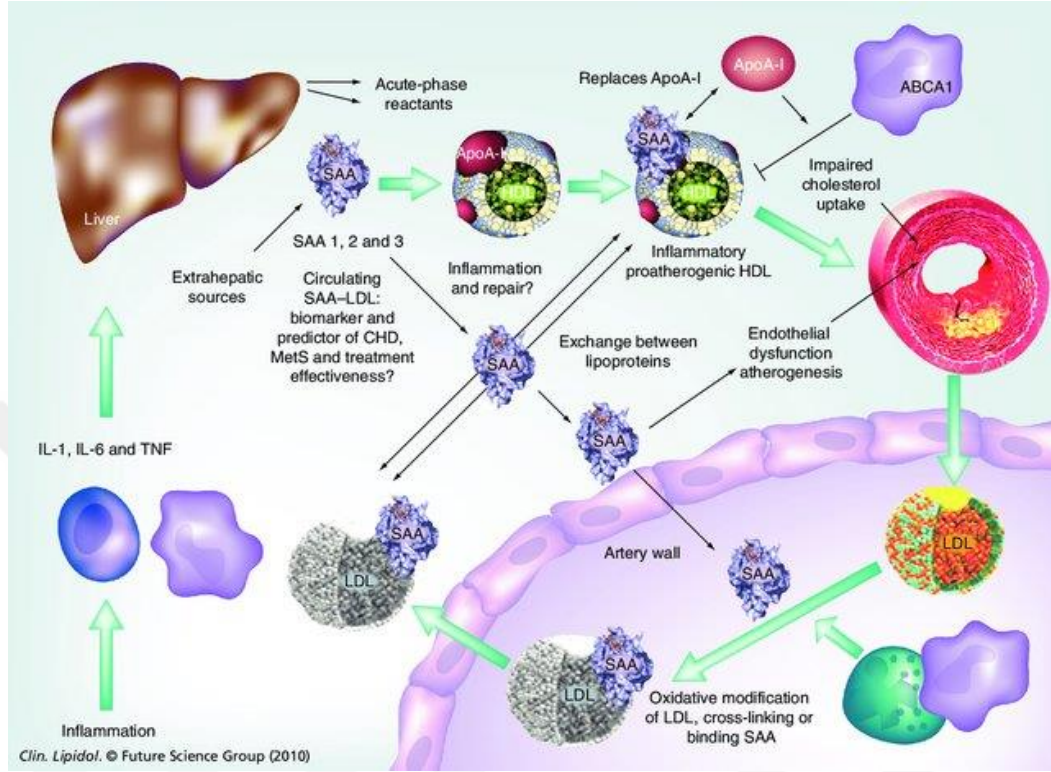
Serum amiloid A (SAA) proteini, majör bir akut faz proteindir. HDL metabolizmasında düzenleyici rolü olan bir apolipoproteindir (145). SAA'nın 4 üyesi vardır: SAA1/2/3/4. Birçok inflamatuvar hastalıkta artan konsantrasyonları bildirilmiştir. Bakteriyel enfeksiyonlarda, yüksek seviyeler C-reaktif protein (CRP) ile koreledir. CRP değişikliklerinin zayıf olduğu viral enfeksiyonlarda, SAA erken tanı koymak ve hastalığın prognozu için değerli olabilir (3).

SAA proteini, apolipoprotein ailesine ait majör bir akut faz proteindir (APP). Akut faz cevabı (APR) sırasında birçok sitokin, çoğunlukla hepatosit tarafından üretilmesini sağlar, ancak ekstrahepatik üretim de belgelenmiştir (146) (Şekil 10). Uzun yıllar boyunca, SAA, işlevsiz bir proteindi, ancak bugün, akut enflamasyon sırasında, immün hücre kemotaksisini uyardığı ve sitokin üretimini, epitel hücrelerine bakteri yapışmasını önlediği ve doğrudan bir antimikrobiyal etkiye sahip olduğu bilinmektedir (147).

SAA'nın klinik önemi birçok yazar tarafından analiz edildi. Ancak bulaşıcı hastalıkların laboratuvar tanısında rolü değerlendirilememektedir. Pozitif bir APP olarak, akut enfekte olmuş hastalardaki SAA konsantrasyonları, ilk 3-6 saatte hızla 1000 kat artar, üçüncü günde zirve yapar ve dördüncü günde taban çizgisine geri döner (148). Bakteriyel enfeksiyonlarda, SAA, artan CRP seviyelerine paralel olarak, ancak ciddiyetle ilişkili olarak daha hızlı bir şekilde, 2000 mg/l'lik bir konsantrasyonuna ulaşır (149). Viral enfeksiyonlarda, CRP değişiklikleri daha dar bir aralıktadır, bu nedenle erken tanı, şiddetli klinik seyir ve komplikasyonlar için daha hassas bir inflamasyon belirteci gereklidir. KOAH'lı hastalar artmış dolaşımdaki sitokinler, kemokinler ve akut faz proteinleri veya dolaşımdaki hücrelerde anormallikler olarak ölçülen sistemik inflamasyon gösterirler (150, 151). Akut faz reaktanları en çok çalışılan biyobelirteçler arasındadır. Özellikle, CRP, akciğer fonksiyonunda hızlanan bir düşüşle ve klinik olarak diğer birçok sonuçla ilgilidir (152, 153). KOAH hastalarında, diğer önemli akut faz reaktanlarının SAA proteinin de arttığı gösterilmiştir (154).



Şekil 10. SAA sentez mekanizması



#### 4. KOAH FENOTİPLERİ:

KOAH'lı hastaların %40'ına varan bir periyodik kan diferansiyel eozinofil yüzdesi %2 veya daha fazla olan ve kübik milimetre başına yaklaşık 150 ila 200 eozinofile denk gelen eozinofilik bir fenotip vardır (155, 156). Bu seviyedeki kan eozinofil sayıları, KOAH alevlenmesi riskinin artmasıyla ilişkilidir; inhale glukokortikoidlerle uzun süreli tedavi ile risk kısmen hafifletilebilir (3, 157). Ayrıca, bu hastaların akut alevlenmelerde oral glukokortikoidlerle tedaviye cevabı iyidir (158, 159). Bu bulgular, KOAH alevlenmelerindeki eozinofiller için patojenik bir rol ile tutarlıdır ve eozinofilik enflamasyonu spesifik olarak inhibe eden tedaviler için güçlü bir gerekçe sağlar (160, 161). Bazı çalışmalar KOAH hastalarında daha yüksek kan eozinofil sayısının ileride daha fazla alevlenme olabileceğini göstermiştir. Bu KOAH alt grubunda eozinofilik inflamasyonun varlığı astıma benzerliklerin bulunduğunu düşündürmektedir (162, 163).

Aslında, Eozinofilik KOAH astım-KOAH örtüşmesinin bir parçası olarak etiketlendi, ayrıca astım KOAH örtüşme sendromu (ACOS) olarak da adlandırıldı (164). Astım-KOAH örtüşmesi, farklı klinik ve patofizyolojik özellikleri olan hasta alt gruplarından oluşur ve bu alt grupların özelliklerini daha fazla tanımlamaya ihtiyaç duyulmaktadır (165).

## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

### 5.1. Etik kurul onayı ve proje desteği

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 20.03.2018 tarih ve 06/10 sayı ile etik kurul onayı alındı ve çalışma başlatıldı. Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Koordinasyon biriminden destek alındı (BAP no: 2018/064) ve sonrasında çalışma başlatıldı.

### 5.2. Çalışma protokolü

Çalışma Nisan 2018- Kasım 2018 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği' ne başvuran, 40 yaş ve üzeri olup GOLD 2018 kriterlerine göre KOAH tanısı alan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 114 olgu ile yapıldı. Hasta alımı KÜTF Göğüs Hastalıkları Polikliniğinin de Dr. G. Tuğçe OYMAN tarafından yapıldı. Etik onay alındıktan sonra hastalarla çalışılmaya başlandı. En az 3 ay süreli KOAH tanısı olup, KOAH tedavisi almakta ve stabil dönemde olup poliklinik kontrolüne gelmiş hastalar çalışmaya davet edildi. GOLD kriterlerine göre KOAH tanısı almış 114 hastaya çalışma ile ilgili sözel ve yazılı bilgilendirme yapıldıktan sonra, hastanın yazılı onamı alındı, çalışmaya dahil edilen hastalara anket formları çalışmacı hekim tarafından birebir yüz yüze görüşme ile dolduruldu. Anket formunda, hastaların demografik verileri, KOAH'a eşlik eden komorbiditeler, hastaların kullanmakta oldukları ilaçları ve dozları, KOAH tanısı koyma aşamasında istenmiş olan tetkiklerin sonuçları (rutin olarak istenen hemogram incelemesinde (eozinofil, nötrofil, lenfosit, trombosit değeri...), solunum fonksiyon testi değerleri (FEV1, FVC, FEV1/FVC), difüzyon kapasitesi testi değerleri (DLCO, DLCOcorr, DL/VA), rutin olarak çalışılmış biyokimya ve koagülasyon (sodyum, potasyum, üre, kreatin, glomerüler filtrasyon hızı, laktat klirensi, crp, sedimantasyon, pro-kalsitonin, d-dimer, pro-bnp, troponin), tam idrar tahlili, arter kan gazı değeri, akciğer grafisi değerlendirilmesi, akciğer tomografisinin değerlendirilmesi, KOAH atak ve acile geliş sayısı, hastanede yatış sayı ve süresi, evde oksijen ve non invaziv mekanik ventilasyon kullanımı ve hastaların tedaviye uyumları değerlendirildi. Hastaların verileri hastane otomasyon

sisteminden elde edildi. Dahil olma kriterlerini karşılayan 114 hastanın sonuçları değerlendirilmeye alındı.

### **5.3. Vaka alımı**

#### **A) Çalışmaya dahil edilme kriterleri;**

1. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran GOLD ve Ulusal KOAH Rehberi'ne göre KOAH tanısı almış olmak

2. 40 yaş ve üzeri erkek – kadın olgular.
3. En az 3 aydır KOAH tanısı ile takip ediliyor olmak
4. Çalışmaya katılmayı kabul ediyor olmak.

#### **B) Çalışmadan hariç tutulma kriterleri;**

1. 40 yaşından küçük olmak
2. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler.

### **5.4. Kan parametreleri**

Tam kan sayım parametreleri ise BC 6800 Mindray cihazı ile çalışıldı. Hemogram incelemesinde (eozinofil, nötrofil, lenfosit, trombosit değeri), biyokimya ve koagülasyon (sodyum, potasyum, üre, kreatin, glomerüler filtrasyon hızı, laktat klirensi, crp, sedimantasyon, pro-kalsitonin, d-dimer, pro-bnp, troponin), NLO ve PLO sırayla tam kan sayımındaki nötrofil değerinin lenfosit değerine bölümünden ve trombosit değerinin lenfosit değerine bölümünden hesaplandı.

### **5.5. Serum amiloid a protein (SAA)**

Hastalara yapılan rutin kan tetkiklerine ek olarak hastalardan SAA düzeyi için 5 cc kan alındı. Alınan kan örnekleri 15dk 3000 devirde santrifüj edildikten sonra serum pipetle ependorf tüplerine alınarak ve dondurularak -80 derecede inceleme zamanına kadar saklandı. SAA seviyeleri ölçümü Human SAA/SAA1 PicoKine

ELISA, P0DJI8 kodlu, 1.56-100ng/mL aralığında ölçüm yapan, <150 pg/mL sensitiviteye sahip kit kullanılarak hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

### **5.6. Arter kan gazı**

AKG analizi, hasta oturur konumda iken, sterilize ve en az 0,1 ml heparin ile yıkanmış olan enjektör ile Allen manevrası sonrasında radial artere dike yakın açı ile girilerek alındı. AKG, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkezi Biyokimya Laboratuvarında Techno Medica GASTAT 1835 model cihaz ile çalışıldı. Arteriyel pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, Ph, SpO<sub>2</sub> ve HCO<sub>3</sub> parametrelerine bakıldı.

### **5.7. Solunum fonksiyon testi**

SFT, deneyimli bir personel tarafından, burun kapalıyken ve oturur pozisyonda üç kez tekrarlanarak, Cosmed Quark PFT marka spirometri cihazı ile yapıldı. FEV<sub>1</sub>, FVC, MMF ve FEV<sub>1</sub>/FVC parametreleri ölçüldü ve en iyi değer kaydedildi. SFT öncesinde tüm olgular hafif elbiselerle tartıldı ve boyları ölçüldü, ölçüldü, kg cinsinden ağırlık m<sup>2</sup> cinsinden boya oranlanarak kg/m<sup>2</sup> olarak ifade edilen boyla vücut ağırlığının oranına göre BKİ hesaplandı.

### **5.8. Difüzyon testi:**

Difüzyon testi, deneyimli bir personel tarafından, burun kapalıyken ve oturur pozisyonda üç kez tekrarlanarak, Cosmed Quark PFT marka spirometri cihazı ile yapıldı. DLCO, DLCO corr ve DL/VA parametreleri ölçüldü, en iyi değer kaydedildi. Difüzyon Testi yapacak durumda olmayan hastalar içinse hastane kayıtlarından daha önceden yapılmış olan en yakın tarihli Difüzyon Testi ölçümleri bulundu ve kaydedildi.

Yapılan anket formuyla, solunum parametreleri, şikâyetleri, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları değerlendirilerek hastaya KOAH hakkında bilgi verilmiş, hastalığı ile birlikte nasıl yaşayacakları anlatılmıştır. Hasta uyumu açısından tedavide önemli olan cihaz seçimi hasta ile birlikte yapıldı sonrasında cihaz eğitimi verildi. Hastaların tedavileri, kılavuza göre düzenlendi. Eğitimlerde ek kronik hastalığı olanlara (diabet, hipertansiyon, hipotiroidi vb) ek hastalığı için gerekli konsültasyonlar yapılarak öneriler doğrultusunda tedaviler düzenlendi.

## 5.9. İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 16.0 (Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistiksel analiz yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Grupların ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. İki grubun ortalamaları 'student-t' testi veya Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Değişkenler arasındaki ilişki 'pearson korelasyon' testi ile değerlendirildi. Grupların belirleyicilerini araştırmak için Multiple linear regresyon analizi yapıldı. Analiz sonuçları ve ortalama  $\pm$  standart sapma (Ort  $\pm$  SS) olarak ifade edildi. p değerinin  $< 0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 6. BULGULAR

Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğ'in'de en az 3 ay süreli KOAH tanısı olup ve stabil dönemde poliklinik kontrolüne gelmiş olan 53 tane Non-Eozinofilik KOAH ve 61 tane Eozinofilik KOAH toplamda 114 hasta alınmıştır.

### 6.1. Tüm olguların demografik verileri, cinsiyet, eğitim durumu, meslek dağılımı

Non-Eozinofilik KOAH hastalarının %22.6 (n=12)'ı kadındı ve yaş ortalaması 65.6 yıldır. İlkokul-ortaokul mezunu %83 (n=44), lise mezunu %13.2 (n=7) ve üniversite mezunu %3.8 (n=2) kişi idi. Meslek olarak ise 6 (%11.3) kişi çalışmıyor, 13 (% 24.5) kişi işçi ve geriye kalan 34 (%64.2) kişi ise diğer mesleklere mensuptu.

Eozinofilik KOAH hastalarının %23 (n=14)'sı kadındı ve yaş ortalaması 61.55 yıldır. İlkokul-ortaokul mezunu %68.9 (n=42), lise mezunu %29.5 (n=18) ve üniversite mezunu %1.6 (n=1) kişi idi. Meslek olarak ise 10 (%16.4) kişi çalışmıyor, 1 (% 1.6) kişi memur, 15 (% 24.6) kişi işçi ve geriye kalan 35 (%57.4) kişi ise diğer mesleklere mensuptu.

Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında cinsiyet (p=0.574), eğitim durumu (p=0.096) ve meslek (p=0.659) anlamlı fark yoktur. Non-Eozinofilik KOAH'lı grubun yaş ortalaması daha fazladır. İki grubun yaş ortalamaları arasında anlamlı fark vardır (p=0.047) (Tablo 18).

Tablo 18. Olguların demografik verileri, cinsiyet, eğitim durumu, meslek dağılımı

	NonEozinofilik Ort ± SS* (n=53)	Eozinofilik Ort ± SS* (n=61)	P**
Cinsiyet; n%			0.574
Kadın	%22.6 (n=12)	%23 (n=14)	
Erkek	%77.4 (n=41)	%77 (n=47)	
Eğitim; n%			0.096
İlkokul-Ortaokul	%83 (n=44)	%68.9 (n=42)	
Lise	%13.2 (n=7)	%29.5 (n=18)	
Üniversite	%3.8 (n=2)	%1.6 (n=1)	
Meslek; n%			0.659
Çalışmıyor	%11.3 (n=6)	%16.4 (n=10)	
Memur	%0 (n=0)	%1,6 (n=1)	
İşçi	%24.5 (n=13)	%24.6 (n=15)	
Diğer	%64.2 (n=34)	%57.4 (n=35)	

\*Ortalama ve standart sapma

\*\*p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

## 6.2. Tüm olguların vücut kitle indeksi (BKI), KOAH hastalık süresi, KOAH tanı yaşı, GOLD grubu, ailede KOAH öyküsü, sigara, meslek ve biomass maruziyeti

Non-Eozinofilik KOAH'lıların BKI %5.7 (n=3)<20 kg/m<sup>2</sup>, %30.2 (n=16) 20-24.9 kg/m<sup>2</sup>, %52.80 (n=28) 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> ve %11.3 (n=6) >30 kg/m<sup>2</sup>. Hastaların KOAH tanı süresi 7.69 ± 6,48 yıl idi. KOAH tanı yaşı 57.81 ± 7.30 idi. KOAH GOLD grupları %11.3 (n=6) kişi A grubu, %41.5 (n=22) B grubu, %26.4 (n=14) C grubu ve %20.8 (n=11) D grubu idi. Ailede KOAH öyküsü olan %13.2 (n=7) kişi vardı. Sigara kullanım öyküsüne bakıldığında %1.9 (n=1)'unun pasif maruziyeti vardı, %67.9 (n=36)'ü daha önce sigara kullanmış ve bırakmıştı, %30.2 (n=16)'si şu an aktif olarak sigara kullanmakta idi. Sigara kullanım miktarı %0 (n=0) hiç içmemiş, %7.5 (n=4) 0-10 paket/yıl öyküsü var, %20.8 (n=11) 11-20 paket/yıl , %34



(n=18) 21-30 paket/yıl, %18.9 (n=10) 31-40 paket/yıl ve %18.9 (n=10) 41 paket/yıldan daha fazla kullanımı mevcut idi. Mesleki maruziyet %1.9 (n=1) kişinin mevcuttu %5.7 (n=3)'inin biomass maruziyeti vardı. Biomass maruziyeti süresi 10 yıl ve üzeri olan %5.7 (n=3) hiç biomass maruziyeti olmayan %94.3 (n=50) kişi vardı.

Eozinofilik KOAH'lıların BKI %0 (n=0) <20 kg/m<sup>2</sup>, %39.3 (n=24) 20-24.9 kg/m<sup>2</sup>, %44.3 (n=27) 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> ve %16.4 (n=10) >30 kg/m<sup>2</sup>. Hastaların KOAH tanı süresi 5.54 ± 4.94 yıl idi. KOAH tanı yaşı 56.01 ± 9.80 idi. KOAH GOLD grupları %11.5 (n=7) kişi A grubu, %57.4 (n=35) B grubu, %29.5 (n=18) C grubu ve %1.6 (n=1) D grubu idi. Ailede KOAH öyküsü olan %11.5 (n=7) kişi vardı. Sigara kullanım öyküsüne bakıldığında %1.6 (n=1)'unun pasif maruziyeti vardı, %67.92 (n=34)'ü daha önce sigara kullanmış ve bırakmıştı, %31.1 (n=19)'si şu an aktif olarak sigara kullanmakta idi. Sigara kullanım miktarı %1.6 (n=1) hiç içmemiş, %8.2 (n=5) 0-10 paket/yıl öyküsü var, %29.5 (n=18) 11-20 paket/yıl, %19.7 (n=12) 21-30 paket/yıl, %16.4 (n=10) 31-40 paket/yıl ve %24.6 (n=15) 41 paket/yıldan daha fazla kullanımı mevcut idi. %8.2 (n=5)'inin biomass maruziyeti vardı. Mesleki maruziyet %3.3 (n=2) kişinin mevcuttu. Biomass maruziyeti süresi 10 yıl ve üzeri olan %4.9 (n=3) hiç biomass maruziyeti olmayan %94.3 (n=50) kişi vardı.

Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında KOAH tanı yaşı (p=0.276), ailede KOAH öyküsü (p=0.781), sigara içimi (p=0.889), sigara miktarı (p=0.807), meslek maruziyeti (p=0.643), biomass maruziyeti (p=0.601) ve biomass maruziyet süresi (p=0.749) anlamlı fark yoktur. İki grubun yaş ortalamaları (p=0.047), KOAH hastalık süresi (p=0.047) ve KOAH GOLD grupları (p=0.022) arasında anlamlı fark vardır (Tablo 19).

Tablo 19. Olguların yaş ortalaması, BKI, KOAH hastalık süresi, KOAH tanı yaşı, GOLD Grubu, aile öyküsü, sigara ve biomass maruziyeti

	NonEozinofilik Ort $\pm$ SS*(n=53)	Eozinofilik Ort $\pm$ SS*(n=61)	P
Yaş Ortalaması	65.16	61.55	0.047**
YAŞ			0.693
<54	%5.7 (n=3)	%26.2 (n=16)	
55-64	%39.6 (n=21)	%32.8 (n=20)	
65-74	%39.6 (n=21)	%29.5 (n=18)	
75<	%13.2 (n=7)	%9.8 (n=6)	
BKI			0.622
<20	%5.7 (n=3)	%0 (n=0)	
20-24.9	%30.2 (n=16)	%39.3 (n=24)	
25-29.9	%52.80 (n=28)	%44.3 (n=27)	
30<	%11.3 (n=6)	%16.4 (n=10)	
KOAH hastalık süresi	7.69 $\pm$ 6.48	5.54 $\pm$ 4.94	0.047**
KOAH tanı yaşı	57.81 $\pm$ 7.30	56.01 $\pm$ 9.80	0.276
KOAH GOLD grupları			0.022**
A	%11.3 (n=6)	%11.5 (n=7)	
B	%41.5 (n=22)	%57.4 (n=35)	
C	%26.4 (n=14)	%29.5 (n=18)	
D	%20.8 (n=11)	%1.6 (n=1)	
Ailede KOAH öyküsü			0.781
Var	%13.2 (n=7)	%11.5 (n=7)	
Yok	%86.8 (n=46)	%88.5 (n=54)	
Sigara içimi			0.889
Sigara; n%			
Aktif içici	%30.2 (n=16)	%31.1 (n=19)	
Bırakmış	%67.9 (n=36)	%67.2 (n=34)	
Pasif maruziyet	%1.9 (n=1)	%1.6 (n=1)	
Sigara miktarı			0.807
Hiç içmemiş	%0.0 (n=0)	%1.6 (n=1)	
0-10 yıl	%7.5 (n=4)	%8.2 (n=5)	
11-20 yıl	%20.8 (n=11)	%29.5 (n=18)	
21-30 yıl	%34 (n=18)	%19.7 (n=12)	
31-40 yıl	%18.9 (n=10)	%16.4 (n=10)	
41 yıl<	%18.9 (n=10)	%24.6 (n=15)	
Meslek maruziyeti			0.643
Var	%1.9 (n=1)	%3.3 (n=2)	
Yok	%98.1 (n=52)	%96.7 (n=59)	
Biomass maruziyeti			0.601
Var	%5.7 (n=3)	%8.2 (n=5)	
Yok	%94.3 (n=50)	%91.8 (n=56)	
Biomass maruziyet süresi			0.749
Hiç	%94.3 (n=50)	%91.8 (n=56)	
5-10 Yıl	%0 (n=0)	%3.3 (n=2)	
10 Yıl<	%5.7 (n=3)	%4.9 (n=3)	

\*Ortalama ve standart sapma

\*\*p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir

### **6.3. Olguların dispne Skalası, balgam özellikleri, öksürük, soğuk algınlığı, boğaz ağrısı ve diğer şikayetleri**

Non-Eozinofilik KOAH'lılardan dispne şikayeti olan %98.4 (n=60) hasta vardı. Dispne skalası Evre 0 %7.5 (n=4), Evre 1 olan %15.1 (n=8), Evre 2 %37.7 (n=20) kişi, Evre 3 %30.2 (n=16) ve Evre 4 olan %9.4 (n=5) kişi idi. Balgam artışı olan 44 (%83) kişi ve balgam pürülansında artış olan 22 (%41.5) olgu vardı. Öksürük şikayeti olan 51 (%96.2), soğuk algınlığı 10 (%18.9), boğaz ağrısı olan 5 (%9.4), göğüs ağrısı olan 21 (%39.6) ve wheezing şikayeti olan 35 (%66) hasta vardı.

Eozinofilik KOAH'lılardan dispne şikayeti olan %98.1 (n=52) hasta vardı. Dispne skalası Evre 0 %4.9 (n=3), Evre 1 olan %41 (n=25), Evre 2 %32.8 (n=20) kişi, Evre 3 %18 (n=11) ve Evre 4 olan %3.3 (n=2) kişi idi. Balgam artışı olan 43 (%70.5) kişi ve balgam pürülansında artış olan 23 (%37.7) olgu vardı. Öksürük şikayeti olan 61 (%100), soğuk algınlığı 9 (%14.8), boğaz ağrısı olan 9 (%14.8), göğüs ağrısı olan 9 (%14.8) ve wheezing şikayeti olan 38 (% 62.3) hasta vardı.

Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında dispne (p=0.921), balgam artışı (p=0.119), balgam pürülansı (p=0.682), öksürük (p=0.128), soğuk algınlığı (p=0.561), boğaz ağrısı (p=0.392) ve wheezing (p=0.681) anlamlı fark yoktur. Dispne skalası (p=0.017) ve göğüs ağrısı olan (p=0.002) hastalar arasında anlamlı fark vardır (Tablo 20).

Tablo 20. Olguların dispne skalası, balgam özellikleri, öksürük, soğuk algınlığı, boğaz ağrısı ve diğer şikâyetleri

	NonEozinofilik Ort ± SS* (n=53)	Eozinofilik Ort ± SS* (n=61)	P
Dispne			0.921
Var	%98.1 (n=52)	%98.4 (n=60)	
Yok	%1.9 (n=1)	%1.6 (n=1)	
Dispne skalası			0.017**
EVRE 0	%7.5 (n=4)	%4.9 (n=3)	
EVRE 1	%15.1 (n=8)	%41 (n=25)	
EVRE 2	%37.7 (n=20)	%32.8 (n=20)	
EVRE 3	%30.2 (n=16)	%18 (n=11)	
EVRE 4	%9.4 (n=5)	%3.3 (n=2)	
Balgam artışı			0.119
Var	%83 (n=44)	%70.5 (n=43)	
Yok	%17 (n=9)	%29.5 (n=18)	
Balgam pürülansı			0.682
Var	%41.5 (n=22)	%37.7 (n=23)	
Yok	%58.5 (n=31)	%62.3 (n=38)	
Öksürük			0.128
Var	%96.2 (n=51)	%100 (n=61)	
Yok	%3.8 (n=2)	%0 (n=0)	
Soğuk algınlığı			0.561
Var	%18.9 (n=10)	%14.8 (n=9)	
Yok	%81.1 (n=43)	%85.2 (n=52)	
Boğaz ağrısı			0.392
Var	%9.4 (n=5)	%14.8 (n=9)	
Yok	%90.6 (n=48)	%85.2 (n=52)	
Wheezing			0.681
Var	%66 (n=35)	%62.3 (n=38)	
Yok	%34 (n=18)	%37.7 (n=23)	
Göğüs ağrısı			0.002**
Var	%39.6 (n=21)	%14.8 (n=9)	
Yok	%60.4 (n=32)	%85.2 (n=52)	

\*Ortalama ve standart sapma

\*\*p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir

#### 6.4. Olguların kullandıkları solunum cihazları

Non-Eozinofilik KOAH'lılardan nebülizatör cihazı kullanan hasta %35.8 (n=9), oksijen konsantratör cihazı olan %37.7 (n=20) ve non-invaziv mekanik ventilasyon kullanan hasta ise %26.4 (n=14) kişidir.

Eozinofilik KOAH'lılardan nebülizatör cihazı kullanan hasta %14.8 (n=9), oksijen konsantratör cihazı olan %16.4 (n=10) ve non-invaziv mekanik ventilasyon kullanan hasta ise %6.6 (n=4) kişidir.

Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında nebülizatör cihaz kullanımı (p=0.009), oksijen konsantratör cihazı kullanımı (p=0.010) ve non-invaziv mekanik ventilasyon cihaz kullanımı (p=0.003) arasında anlamlı fark vardır (Tablo 21).

Tablo 21. Olguların kullandıkları solunum cihazları

	Non-Eozinofilik Ort ± SS* (n=53)	Eozinofilik Ort ± SS* (n=61)	P
Nebülizatör kullanımı			0.009**
Var	%35.8 (n=19)	%14.8 (n=9)	
Yok	%64.2 (n=34)	%85.2 (n=52)	
Oksijen kullanımı			0.010**
Var	%37.7 (n=20)	%16.4(n=10)	
Yok	%62.3 (n=33)	%83.6 (n=51)	
NIMV kullanımı			0.003**
Var	%26.4 (n=14)	%6.6 (n=4)	
Yok	%73.6 (n=39)	%93.4 (n=57)	

\*Ortalama ve standart sapma

\*\*p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir

#### 6.5. Olguların solunum fonksiyon testi ve difüzyon testi sonuçları

Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı grubun solunum fonksiyon testi FEV1 (51.81 ± 24.51 ve 63.78 ± 17.92; p=0.003, sırasıyla), FVC (48 ± 20.54 ve 60.27 ± 15.05; p=0.000,sırasıyla) ve FEV1/FVC (110.49 ± 15.35 ve 109 ± 12.83; p =0.814, sırasıyla) idi. Difüzyon testi ise DLCO (53.18 ± 26.89 ve 84.52 ±

74.28; p=0.074, sırasıyla), DLCOcorr (56.09 ± 29.83 ve 90.81 ± 80.19; p=0.070, sırasıyla) ve DLCO/VA (97.36 ± 25.29 ve 105 ± 33.22; p=0.372, sırasıyla). FEV1 (p=0.003) ve FVC değeri (p=0.000) arasında anlamlı fark vardır (Tablo 22).

Tablo 22. Olguların solunum fonksiyon testi ve difüzyon testi sonuçları

	NonEozinofilik Ort ± SS* (n=53)	Eozinofilik Ort ± SS* (n=61)	P
FEV1 yüzde	51.81 ± 24.51	63.78 ± 17.92	0.003**
FVC yüzde	48 ± 20.54	60.27 ± 15.05	0.000**
FEV1/FVC yüzde	110.49 ± 15.35	109 ± 12.83	0.814
DLCO yüzde	53.18 ± 26.89	84.52 ± 74.28	0.074
DLCOcorr yüzde	56.09 ± 29.83	90.81 ± 80.19	0.070
DLCO/VA yüzde	97.36 ± 25.29	105 ± 33.22	0.372

\*Ortalama ve standart sapma

\*\*p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir

### 6.6. Olguların kan laboratuvar parametreleri

Non-Eozinofilik KOAH'lıların SAA 51.73 ± 26.67 mg/dL, lenfosit yüzdesi 20.97 ± 8.03, lenfosit miktarı 1.84 ± 0.78/mm<sup>3</sup>, nötrofil yüzdesi 70.74 ± 9.66, nötrofil miktarı 17.08 ± 74.95/mm<sup>3</sup>, platelet miktarı 247.13 ± 80.55/mm<sup>3</sup>, lökosit miktarı 9.44 ± 3.26/mm<sup>3</sup> platelet lenfosit oranı 166.10 ± 127.56, nötrofil lenfosit oranı 22.33 ± 125.82, sodyum miktarı 139.32 ± 3.14 mmol/L, potasyum miktarı 4.47 ± 0.62 mmol/L, üre miktarı 42.49 ± 17.40 mg/dL, kreatin miktarı 0.86 ± 0.27 mg/dL, glomerüler filtrasyon hızı 96.96 ± 29.37 mL/dk, laktat klirensi 1.25 ± 0.40 mL/dk, crp 18.21 ± 37.86 mg/L, sedimantasyon 32.55 ± 24.77 mm/saat, pro-kalsitonin 0.09 ± 0.18 ng/mL, d-dimer 0.83 ± 0.91 ng/mL, pro-bnp 1589.16 ± 3462.95 pq/mL ve troponin 0.02 ± 0.03 mg/dL idi.

Eozinofilik KOAH'lıların SAA 45.73 ± 24.29 mg/dL, lenfosit yüzdesi 26.50 ± 9.48, lenfosit miktarı 2.20 ± 0.91/mm<sup>3</sup>, nötrofil yüzdesi 61.24 ± 9.76, nötrofil miktarı 5.25 ± 2.27/mm<sup>3</sup>, platelet miktarı 256.47 ± 72.34/mm<sup>3</sup>, lökosit miktarı 8.48 ± 2.88/mm<sup>3</sup>, platelet lenfosit oranı 135.11 ± 63.70, nötrofil lenfosit oranı 4.88 ± 15.89, sodyum miktarı 130.02 ± 3.21 mmol/L, potasyum miktarı 4.48 ± 0.52 mmol/L, üre miktarı 36.17 ± 14.13 mg/dL, kreatin miktarı 1.00 ± 1.04 mg/dL, glomerüler filtrasyon hızı 93.07 ± 26.26 mL/dak, laktat klirensi 2.09 ± 1.10 mL/dk, crp 16.96 ±

37.00 mg/L, sedimantasyon 27.63 ± 19.78 mm/saat, pro-kalsitonin 0.08 ± 0.16 ng/mL, d-dimer 0.63 ± 0.63 ng/mL, pro-bnp 416.00 ± 1198.22 pq/mL ve troponin 0.01 ± 0.01 mg/dL idi.

Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında SAA (p=0.211), nötrofil miktarı (p=0.220), platelet miktarı (p=0.515), lökosit miktarı (p=0.099), platelet lenfosit oranı (p=0.097), nötrofil lenfosit oranı (p=0.285), sodyum miktarı (p=0.620), potasyum miktarı (p=0.944), kreatin miktarı (p=0.343), glomerüler filtrasyon hızı (p=0.484), crp (p=0.859), sedimantasyon (p=0.243), pro-kalsitonin (p=0.716), d-dimer (p=0.175) ve troponin (p=0.093) fark istatistiksel olarak öneme erişmemektedir. Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında lenfosit yüzdesi (p=0.001), lenfosit miktarı (p=0.027), nötrofil yüzdesi (p=0.000), üre miktarı (p=0.035), laktat klirensi (p=0.007) ve pro-bnp (p=0.015) fark istatistiksel olarak öneme erişmektedir (Tablo 23).

Tablo 23. Olguların kan laboratuvar parametreleri

	NonEozinofilik Ort ± SS* (n=53)	Eozinofilik Ort ± SS* (n=61)	P
Serum Amiloid A Protein	51.73 ± 26.67	45.73 ± 24.29	0.211
Lenfosit Yüzdesi	20.97 ± 8.03	26.50 ± 9.48	0.001**
Lenfosit Miktarı	1.84 ± 0.78	2.20 ± 0.91	0.027**
Nötrofil Yüzdesi	70.74 ± 9.66	61.24 ± 9.76	0.000**
Nötrofil Miktarı	17.08 ± 74.95	5.25 ± 2.27	0.220
Platelet Miktarı	247.13 ± 80.55	256.47 ± 72.34	0.515
Lökosit Miktarı	9.44 ± 3.26	8.48 ± 2.88	0.099
Platelet Lenfosit Oranı	166.10 ± 127.56	135.11 ± 63.70	0.097
Nötrofil Lenfosit Oranı	22.33 ± 125.82	4.88 ± 15.89	0.285
Sodyum Miktarı	139.32 ± 3.14	130.02 ± 3.21	0.620
Potasyum Miktarı	4.47 ± 0.62	4.48 ± 0.52	0.944
Üre Miktarı	42.49 ± 17.40	36.17 ± 14.13	0.035**
Kreatin Miktarı	0.86 ± 0.27	1.00 ± 1.04	0.343
Glomerüler Filtrasyon Hızı	96.96 ± 29.37	93.07 ± 26.26	0.484
Laktat Klirensi	1.25 ± 0.40	2.09 ± 1.10	0.007**
CRP	18.21 ± 37.86	16.96 ± 37.00	0.859
Sedimantasyon	32.55 ± 24.77	27.63 ± 19.78	0.243
Pro-Kalsitonin	0.09 ± 0.18	0.08 ± 0.16	0.716
D-Dimer	0.83 ± 0.91	0.63 ± 0.63	0.175
Pro-Bnp	1589.16 ± 3462.95	416.00 ± 1198.22	0.015**
Troponin	0.02 ± 0.03	0.01 ± 0.01	0.093

\*Ortalama ve standart sapma

\*\*p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir

## 6.7. Olguların arter kan gazı değerleri

Non-Eozinofilik KOAH'lı grubun Eozinofilik KOAH grubuna göre AKG'da PH ( $7.42 \pm 0.06$  ve  $7.44 \pm 0.05$ ;  $p=0.065$ , sırasıyla), PO<sub>2</sub> ( $64.75 \pm 21.55$  ve  $68.66 \pm 20.27$  mm/Hg;  $p=0.321$ , sırasıyla), PCO<sub>2</sub> ( $39.13 \pm 8.17$  ve  $34.74 \pm 6.64$  mm/Hg;  $p=0.001$ , sırasıyla), oksijen saturasyonu ( $86.56 \pm 10.56$  ve  $87.88 \pm 10.69$ ;  $p=0.511$ , sırasıyla), HCO<sub>3</sub> ( $26.08 \pm 4.98$  ve  $24.73 \pm 4.02$  mEq/L;  $p=0.113$ , sırasıyla) idi. AKG PCO<sub>2</sub> ( $p=0.001$ ) iki grup arasında anlamlı fark vardır (Tablo 24).

Tablo 24. Olguların arter kan gazı değerleri

	NonEozinofilik Ort $\pm$ SS* (n=53)	Eozinofilik Ort $\pm$ SS* (n=61)	P
PH	$7.42 \pm 0.06$	$7.44 \pm 0.05$	0.065
PO <sub>2</sub>	$64.75 \pm 21.55$	$68.66 \pm 20.27$	0.321
PCO <sub>2</sub>	$39.13 \pm 8.17$	$34.74 \pm 6.64$	0.001**
SO <sub>2</sub>	$86.56 \pm 10.56$	$87.88 \pm 10.69$	0.511
HCO <sub>3</sub>	$26.08 \pm 4.98$	$24.73 \pm 4.02$	0.113

\*Ortalama ve standart sapma

\*\*p değerinin  $<0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir

## 6.8. Olguların idrar parametreleri

Non-Eozinofilik KOAH'lı grubun Eozinofilik KOAH grubuna göre İdrar PH ( $5.46 \pm 0.63$  ve  $5.60 \pm 0.72$ ;  $p=0.272$ , sırasıyla), idrar proteini Non-Eozinofilik KOAHlılar da %24.5 (n=13) , Eozinofilik KOAH'lılar da %27.9 (n=17) kişide var. İdrarda glukoz, Non-Eozinofilik KOAH'lılar da %18.9 (n=10), Eozinofilik KOAH'lılar da %23 (n=14) hasta da var. Non-Eozinofilik KOAH'lılar da %3.8 (n=2) kişide idrarda bilirubin mevcuttan, Eozinofilik KOAH'lılar da %4.9 (n=3) olgu da vardı. İki grup arasında idrar parametreleri ile ilgili anlamlı bir fark yoktur (Tablo 25).



Tablo 25. Olguların idrar parametreleri

	NonEozinofilik Ort ± SS* (n=53)	Eozinofilik Ort ± SS* (n=61)	P
İdrar PH	5.46 ± 0.63	5.60 ± 0.72	0.272
İdrar Protein			0.686
Var	%24.5 (n=13)	%27.9 (n=17)	
Yok	%75.5 (n=40)	%72.1 (n=44)	
İdrar Glukoz			0.594
Var	%18.9 (n=10)	%23 (n=14)	
Yok	%81.1 (n=43)	%77 (n=47)	
İdrar Bilirubin			0.766
Var	%3.8 (n=2)	%4.9 (n=3)	
Yok	%96.2 (n=51)	%95.1 (n=58)	

### 6.9. Olguların akciğer grafileri, tomografileri ve amfizem skoru

Non-Eozinofilik KOAH'lıların akciğer grafilerinden normal olan %17 (n=9), lobar infiltrasyonu olan yok, plevral efüzyonu olan olgu %11.3 (n=6) ve amfizematöz olan %71.7 (n=38) hasta vardı. Tomografide amfizem skoru olmayan %3.8 (n=2), skor (%0-25 aralığında) olan %37.7 (n=20) hasta, skor (%26-50 aralığında) %15.1 (n=8) hasta, skor (%51-75 aralığında) %30.2 (n=16) kişi ve skoru (%76-100 aralığında) %13.2 (n=7) olgu vardı. Tomografi de lokalize dağılan %43.1 (n=22) ve diffüz dağılımı olan %56.9 (n=29) hasta vardı. Tomografi de üst lop tutulumu olan %29.4 (n=15), alt lop tutulumu olan %13.7 (n=7) ve hem alt hem de üst lop tutulumu olan %56.9 (n=29) hasta mevcuttu. Eozinofilik KOAH'lıların akciğer grafilerinden normal olan %36.1 (n=22), lobar infiltrasyonu olan %4.9 (n=3), plevral efüzyonu olan olgu %8.2 (n=5) ve amfizematöz olan %50.8 (n=31) hasta vardı. Tomografide amfizem skoru olmayan %3.3 (n=2), skor (%0-25 aralığında) olan %62.7 (n=41) hasta, skor (%26-50 aralığında) %13.1 (n=8) hasta, skor (%51-75 aralığında) %13.1 (n=8) kişi ve skoru (%76-100 aralığında) %3.3 (n=2) olgu vardı. Tomografide lokalize dağılan %74.6 (n=44) ve diffüz dağılımı olan %25.4 (n=15) hasta vardı. Tomografi de üst lop tutulumu olan %45.8 (n=27), alt lop tutulumu olan %28.8 (n=17) ve hem alt hem de üst lop tutulumu olan %25.4 (n=15) hasta mevcuttu.

Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında akciğer grafisi (p=0.009), tomografide amfizem skoru (p=0.001), akciğer tomografisinde

dağılımları lokalize/diffüz (p=0.001) ve üst/alt/hem üst hem alt (p=0.004) fark istatistiksel olarak öneme erişmektedir (Tablo 26).

Tablo 26. Olguların akciğer grafileri, tomografileri ve amfizem skoru

	NonEozinofilik Ort ± SS* (n=53)	Eozinofilik Ort ± SS* (n=61)	P
Akciğer Grafisi			0.009**
Normal	% 17 (n=9)	%36.1 (n=22)	
Lober İnfiltrasyon	%0 (n=0)	%4,9 (n=3)	
Plevral Efüzyon	% 11.3 (n=6)	% 8.2 (n=5)	
Amfizematöz	%71.7 (n=38)	%50.8 (n=31)	
Tomografide Amfizem Skoru	2.11 ± 1.17	1.45 ± 0.88	0.001**
Amfizem Yok	% 3.8 (n=2)	% 3.3 (n=2)	
%25	%37.7 (n=20)	%62.7 (n=41)	
%26-50	% 15.1 (n=8)	% 13.1 (n=8)	
%51-75	%30.2 (n=16)	% 13.1 (n=8)	
%76-100	% 13.2 (n=7)	% 3.3 (n=2)	
Akciğer Tomografisi Dağılımı			0.001**
Lokalize	%43.1 (n=22)	% 74.6 (n=44)	
Diffüz	%56.9 (n=29)	%25.4 (n=15)	
Akciğer Tomografisi			0.004**
Üst	%29.4 (n=15)	%45.8 (n=27)	
Alt	% 13.7 (n=7)	%28.8 (n=17)	
Hem Üst Hem Alt	%56.9 (n=29)	%25.4 (n=15)	

\*Ortalama ve standart sapma

\*\*p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir

### **6.10. Olguların tanı anından ve son bir yıl içerisinde poliklinik ve acil başvuruları, başvuru günleri ve mevsimleri, hastanede yatış süreleri ve atak durumları**

Non-Eozinofilik KOAH'lıların tanı anından itibaren acile başvuru sayısı %54.7 (n=29), son bir yıl içerisinde acile başvuru sayısı %75.5 (n=40), son bir yıl içerisinde hastane yatış sayısı %75.5 (n=40), tanı anından itibaren poliklinik başvuru sayısı %39.6 (n=21), tanı anından itibaren hastane yatış sayısını %66 (n=35) en çok oluşturan grup (1-5 kez) olmuştur. Hastanede yatış süresi en fazla %56.6 (n=30) >30 gün olan grup oluşturmaktadır. Atak sayısının büyük kısmını nadir olan %47.2 (n=25) idi. Acile geliş günleri hafta içi yok, hafta sonu %36.5 (n=19) ve hafta içi/hafta sonu beraber %63.5 (n=33) idi. Başvuru mevsimi ise ilkbahar %3.8 (n=2), sonbahar %60.4 (n=32) ve kış %35.8 (n=19) idi.

Eozinofilik KOAH'lıların tanı anından itibaren acile başvuru sayısı %80.3 (n=49), son bir yıl içerisinde acile başvuru sayısı %65.6 (n=40), son bir yıl içerisinde hastane yatış sayısı %60.7 (n=37), tanı anından itibaren poliklinik başvuru sayısı %63.9 (n=39), tanı anından itibaren hastane yatış sayısını %78.7 (n=48) en çok oluşturan grup (1-5 kez) olmuştur. Hastanede yatış süresi en fazla %37.7 (n=23) >30 gün olan grup oluşturmaktadır. Atak sayısının büyük kısmını nadir olan %72.1 (n=44) idi. Acile geliş günleri hafta içi %10.2 (n=6), hafta sonu %54.2 (n=32) ve hafta içi/hafta sonu beraber %35.6 (n=21) idi. Başvuru mevsimi ise ilkbahar %6.6 (n=4), sonbahar %44.3 (n=27) ve kış %49.2 (n=30) idi.

Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında tanı anından itibaren acile başvuru sayısı (p=0.037), son bir yıl içerisindeki hastane yatış sayısı (p=0.043), tanı anından itibaren poliklinik başvuru sayısı (p=0.018), hastane yatış süresi (p=0.035), atak sayısı (p=0.006) ve acile geliş günleri (p=0.001) anlamlı bir fark mevcuttu. Son bir yıl içerisinde acile başvuru sayısı (p=0.123), tanı anından itibaren hastane yatış sayısı (p=0.080) ve başvuru mevsimi (p=0.576) anlamlı bir fark yoktu (Tablo 27).

Tablo 27. Olguların tanı anından ve son bir yıl içerisinde poliklinik ve acil başvuruları, başvuru günleri ve mevsimleri, hastanede yatış süreleri ve atak durumları

	NonEozinofilik Ort ± SS* (n=53)	Eozinofilik Ort ± SS* (n=61)	P
Tanı Anından İtibaren Acile Başvuru Sayısı			0.037**
Hiç	% 5.7 (n=3)	% 1.6 (n=1)	
1-5	% 54.7 (n=29)	% 80.3 (n=49)	
5-10	% 28.3 (n=15)	% 14.8 (n=9)	
10 ve Üzeri	% 11.3 (n=6)	% 6.3 (n=2)	
Son Bir Yıl İçerisinde Acile Başvuru Sayısı			0.123
Hiç	% 18.9 (n=10)	% 31.1 (n=19)	
1-5	% 75.5 (n=40)	% 65.6 (n=40)	
5-10	% 5.7 (n=3)	% 3.3 (n=2)	
Son Bir Yıl İçerisinde Hastane Yatış Sayısı			0.043**
Hiç	% 20.8 (n=11)	% 37.7 (n=23)	
1-5	% 75.5 (n=40)	% 60.7 (n=37)	
5-10	% 3.8 (n=2)	% 1.6 (n=1)	
Tanı Anından İtibaren Poliklinik Başvuru Sayısı			0.018**
1-5	% 37.7 (n=20)	% 63.9 (n=39)	
5-10	% 39.6 (n=21)	% 21.3 (n=13)	
10 ve Üzeri	% 22.6 (n=12)	% 14.8 (n=9)	
Tanı Anından İtibaren Hastane Yatış Sayısı			0.080
Hiç	% 1.9 (n=1)	% 3.3 (n=2)	
1-5	% 66.0 (n=35)	% 78.7 (n=48)	
5-10	% 24.5 (n=13)	% 14.8 (n=9)	
10 ve Üzeri	% 7.5 (n=4)	% 3.3 (n=2)	
Hastanede Yatış Süresi			0.035**
0-7 Gün	% 9.4 (n=5)	% 9.8 (n=6)	
7-14 Gün	% 11.3 (n=6)	% 26.2 (n=16)	
14-21 Gün	% 13.2 (n=7)	% 21.3 (n=13)	
21-30 Gün	% 9.4 (n=5)	% 4.9 (n=3)	
30 Gün<	% 56.6 (n=30)	% 37.7 (n=23)	
Atak Sayısı			0.006**
Sıfır	% 3.8 (n=2)	% 3.3 (n=2)	
Nadir	% 47.2 (n=25)	% 72.1 (n=44)	
Sık	% 34 (n=18)	% 21.3 (n=13)	
Ciddi	% 15.1 (n=8)	% 3.3 (n=2)	
Acile Geliş Günleri			0.001**
Hafta İçi	% 0 (n=0)	% 10.2 (n=6)	
Hafta Sonu	% 36.5 (n=19)	% 54.2 (n=32)	
Hafta İçi ve Hafta Sonu	% 63.5 (n=33)	% 35.6 (n=21)	
Başvuru Mevsimi			0.576
İlkbahar	% 3.8 (n=2)	% 6.6 (n=4)	
Sonbahar	% 60.4 (n=32)	% 44.3 (n=27)	
Kış	% 35.8 (n=19)	% 49.2 (n=30)	

\*Ortalama ve standart sapma

\*\*p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir

### 6.11. Olguların Kullandığı KOAH İlaçları

Non-Eozinofilik KOAH'lılardan 20 hasta LAMA, 11 hasta Teofilin, 8 hasta LABA, IKS ve SABA sayısı aynı olup 7 kişi kullanmaktadır. Fiks kombinasyon kullanan 35 kişidir. SAMA'yı tek başına kullanan hasta yoktur. LABA 39 kişi ve LAMA 40 kişi kullanmaktadır. LABA+LAMA kullanan 20 kişidir. LABA+IKS kullanan 1 kişidir. LABA+LAMA+IKS fiks kombinasyon beraber kullanan 14 kişidir. 40 hasta ilacını doğru kullanmaktaydı. Hastaların kullandığı cihazlardan diskhaler ve nebül kullanan 14 kişi, ölçülü doz inhaler kullanan 13 , aerolizer 9 ve 3 kişi turbuhaler kullanmakta idi. Hastaların çoğunluğu 47 kişi pulmoner rehabilitasyon almamaktaydı.

Eozinofilik KOAH'lılarda da en çok kullanılan LAMA 23 hasta, en az kullanılan teofilin 2 hasta, 19 u LABA, IKS 10 kişi ve SABA 7 hasta kullanmaktadır. Fiks kombinasyon kullanan 38 kişidir. SAMA kullanan hasta 2 idi. LABA 52 kişi ve LAMA 30 kişi kullanmaktadır. LABA+LAMA kullanan 25 kişidir. LABA+IKS kullanan 8 kişidir. LABA+LAMA+IKS fiks kombinasyon beraber kullanan 4 kişidir. 46 hasta ilacını doğru kullanmaktaydı. Hastaların kullandığı cihazlardan en çok kullanılan diskhaler 23 kişi, sonra en sık olan aerolizer 19 kişi idi. Nebül kullanan 7 kişi, ölçülü doz inhaler kullanan 9. En az kullanımı olan 3 kişi turbuhaler kullanmakta idi. Hastaların çoğunluğu 58 hasta pulmoner rehabilitasyon almamaktaydı.

Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında halen kullanmakta olduğu KOAH ilaçları ( $p=0.044$ ), LAMA ( $p=0.004$ ), LABA ve IKS birlikte kullanımı ( $p=0.015$ ) ve LABA, LAMA ve IKS birlikte kullanımı ( $p=0.003$ ) fark anlamlıydı. Fiks kombinasyon kullanımı ( $p=0.681$ ), SABA ( $p=0.576$ ), SAMA ( $p=0.208$ ), LABA ( $p=0.124$ ), LAMA+LABA ( $p=0.726$ ), ilaç kullanım doğruluğu ( $p=0.994$ ), kullanmakta olduğu cihaz ( $p=0.162$ ) ve pulmoner rehabilitasyon ( $p=0.209$ ) fark anlamlı değildi (Tablo 28).

Tablo 28. Olguların kullandığı KOAH ilaçları

	NonEozinofilik Ort ± SS* (n=53)	Eozinofilik Ort ± SS* (n=61)	P
Halen Kullanmakta Olduğu KOAH İlaçları			0.044**
SABA	% 13.2 (n=7)	% 11.5 (n=7)	
LABA	% 15.1 (n=8)	% 31.1 (n=19)	
LAMA	% 37.7 (n=20)	% 37.7 (n=23)	
IKS	% 13.2 (n=7)	% 16.4 (n=10)	
Teofilin	% 20.8 (n=11)	% 3.3 (n=2)	
KOAH İlacı Fiks Kombinasyon Kullanımı			0.681
Evet	% 66 (n=35)	% 62.3 (n=38)	
Hayır	% 34 (n=18)	% 37.7 (n=23)	
SABA	% 13.2(n=7)	% 9.8 (n=6)	0.576
SAMA	% 0 (n=0)	% 3.5 (n=2)	0.208
LABA	% 73.6 (n=39)	% 85.2 (n=52)	0.124
LAMA	% 75.5 (n=40)	% 49.2 (n=30)	0.004**
LAMA ve LABA Birlikte Kullanımı	% 37.7 (n=20)	% 41 (n=25)	0.726
LABA ve IKS Birlikte Kullanımı	% 1.9 (n=1)	% 14.8 (n=8)	0.015**
LABA, LAMA ve IKS Birlikte Kullanımı	% 26.4 (n=14)	% 6.6 (n=4)	0.003**
İlaç Kullanımı Doğruluğu			0,994
Doğru	% 75.5 (n=40)	% 75.4 (n=46)	
Yanlış	% 24.5 (n=13)	% 24.6 (n=15)	
Kullanmakta Olduğu Cihazlar			0.162
Turbuhaler	% 5.7 (n=3)	% 4.9 (n=3)	
Aerolizer	% 17 (n=9)	% 31.1 (n=19)	
Ölçülü Doz İnhaler	% 24.5 (n=13)	% 14.8 (n=9)	
Diskhaler	% 26.4 (n=14)	% 37.7 (n=23)	
Nebül	% 26.4 (n=14)	% 11.5 (n=7)	
Pulmoner Rehabilitasyon			0.209
Evet	% 11.3 (n=6)	% 4.9 (n=3)	
Hayır	% 88.7 (n=47)	% 95.1 (n=58)	

\*Ortalama ve standart sapma

\*\*p değerinin &lt;0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir

### 6.12. KOAH tanılı hastalarda eşlik eden hastalıkların dağılımı

Çalışmaya katılan 53 Non-Eozinofilik KOAH tanılı 14 hastada diyabetes mellitus, 33 olguda hipertansiyon, 3 hastada obstruktif uyku apne sendromu (OSAS), 24 hastada kalp yetmezliği, 21 olguda koroner arter hastalığı, 6 hastada kronik böbrek yetmezliği (KBY), 11 hastada anemi, 9 tane olguda akciğer malignitesi, 20 hastada depresyon ve 9 kişide osteoporoz mevcuttu.

Çalışmaya katılan 61 Eozinofilik KOAH tanılı 17 hastada diyabetes mellitus, 28 olguda hipertansiyon, 5 hastada OSAS, 15 olguda kalp yetmezliği, 18 hastada koroner arter hastalığı, 6 hastada KBY, 9 kişide anemi, 4 olguda akciğer malignitesi, 17 kişide depresyon ve 8 hastada osteoporoz mevcuttu.

Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında diyabetes mellitus (p=0.863), hipertansiyon (p=0.082), OSAS (p=0.601), koroner arter hastalığı (p=0.260), KBY (p=0.799), anemi (p=0.405), akciğer malignitesi (p=0.082), depresyon (p=0.266) ve osteoporoz (p=0.567) fark anlamlı değildi. Sadece kalp yetmezliği (p=0.020) fark istatistiksel olarak öneme erişmektedir (Tablo 29).

Tablo 29. KOAH tanılı hastalarda eşlik eden hastalıkların dağılımı

	NonEozinofilik Ort ± SS* (n=53)	Eozinofilik Ort ± SS* (n=61)	P
Diyabetes Mellitus			0.863
Var	% 26.4 (n=14)	% 27.9 (n=17)	
Yok	% 73.6 (n=39)	% 72.1 (n=44)	
Hipertansiyon			0.082
Var	%62.3 (n=33)	%45.9 (n=28)	
Yok	%37.7 (n=20)	%54.1 (n=33)	
OSAS			0.601
Var	%5.7 (n=3)	%8.2 (n=5)	
Yok	%94.3 (n=50)	%91.8 (n=56)	
Kalp Yetmezliği			0.020**
Var	%45.3 (n=24)	%24.6 (n=15)	
Yok	%54.7 (n=29)	%75.4 (n=46)	
Koroner Arter Hastalığı			0.260
Var	%39.6 (n=21)	%29.5 (n=18)	
Yok	%60.4 (n=32)	%70.5 (n=43)	
KBY			0.799
Var	%11.3 (n=6)	%9.8 (n=6)	
Yok	%88.7 (n=47)	%90.2 (n=55)	
Anemi			0.405
Var	%20.8 (n=11)	%14.8 (n=9)	
Yok	%79.2 (n=42)	%85.2 (n=52)	
Akciğer Malignitesi			0.082
Var	%17 (n=9)	%6.6 (n=4)	
Yok	%83 (n=44)	%93.4 (n=57)	
Depresyon			0.266
Var	%37.7 (n=20)	%27.9 (n=17)	
Yok	%62.3 (n=33)	%72.1 (n=44)	
Osteoporoz			0.567
Var	%17 (n=9)	%13.1 (n=8)	
Yok	%83 (n=44)	%86.9 (n=53)	

\*Ortalama ve standart sapma

\*\*p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir

### **6.13. Non-Eozinofilik KOAH ve Eozinofilik KOAH tanılı hastaların demografik verileri**

GOLD grupları, şikayetleri, cihaz kullanımı, laboratuvar parametreleri, SFT, görüntüleme yöntemleri, hastaneye başvuruları, kullandıkları ilaçları ve komorbite hastalıklarının özellikleri Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında cinsiyet ( $p=0.574$ ), eğitim durumu ( $p=0.096$ ) ve meslek ( $p=0.659$ ) anlamlı fark yoktur. İki grubun yaş ortalamaları arasında anlamlı fark vardır ( $p=0,047$ ).

Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında KOAH tanı yaşı ( $p=0.276$ ), ailede KOAH öyküsü ( $p=0.781$ ), sigara içimi ( $p=0.889$ ), sigara miktarı ( $p=0.807$ ), meslek maruziyeti ( $p=0.643$ ), biomass maruziyeti ( $p=0.601$ ) ve biomass maruziyet süresi ( $p=0.749$ ) anlamlı fark yoktur. İki grubun yaş ortalamaları ( $p=0.047$ ), KOAH hastalık süresi ( $p=0.047$ ) ve KOAH GOLD grupları ( $p=0.022$ ) arasında anlamlı fark vardır .

Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında dispne ( $p=0.921$ ), balgam artışı ( $p=0.119$ ), balgam pürülansı ( $p=0.682$ ), öksürük ( $p=0.128$ ), soğuk algınlığı ( $p=0.561$ ), boğaz ağrısı ( $p=0.392$ ) ve wheezing ( $p=0.681$ ) anlamlı fark yoktur. Dispne skalası ( $p=0.017$ ) ve göğüs ağrısı olan ( $p=0.002$ ) hastalar arasında anlamlı fark vardır.

Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında nebulizatör kullanımı ( $p=0.009$ ), oksijen konsantratör kullanımı ( $p=0.010$ ) ve NIMV kullanımı ( $p=0.003$ ) arasında anlamlı fark vardır.

Non-Eozinofilik KOAH'lı grubun Eozinofilik KOAH grubuna göre solunum fonksiyon testi FEV1 ( $p=0.003$ ), FVC ( $p=0.000$ ) arasında anlamlı fark vardır. FEV1/FVC ( $p=0.814$ ) anlamlı değildi. Difüzyon testi DLCO ( $p=0.074$ ), DLCOcorr ( $p=0.070$ ) ve DL/VA ( $p=0.372$ ) fark anlamlı değildi.

Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında SAA ( $p=0.211$ ), nötrofil miktarı ( $p=0.220$ ), platelet miktarı ( $p=0.515$ ), lökosit miktarı ( $p=0.099$ ), platelet lenfosit oranı ( $p=0.097$ ), nötrofil lenfosit oranı ( $p=0.285$ ), sodyum miktarı ( $p=0.620$ ), potasyum miktarı ( $p=0.944$ ), kreatin miktarı ( $p=0.343$ ), glomerüler filtrasyon hızı ( $p=0.484$ ), crp ( $p=0.859$ ), sedimantasyon ( $p=0.243$ ), pro-



kalsitonin (p=0.716), d-dimer (p=0.175) ve troponin (p=0.093) fark istatistiksel olarak öneme erişmemektedir.

Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında lenfosit yüzdesi (p=0.001), lenfosit miktarı (p=0.027), nötrofil yüzdesi (p=0.000), üre miktarı (p=0.035), laktat klirensi (p=0.007) ve pro-bnp (p=0.015) fark istatistiksel olarak öneme erişmektedir.

Non-Eozinofilik KOAH'lı grubun Eozinofilik KOAH grubuna göre AKG PH (p=0.065), PO2 (p=0.321), PCO2 (p=0.001), SO2 (p=0.511), HCO3 (p=0.113) idi. PCO2 (p=0,001) iki grup arasında anlamlı fark vardır.

Non-Eozinofilik KOAH'lı grubun Eozinofilik KOAH grubuna göre idrar PH (p=0.272), idrar protein (p=0.686), idrar glukoz (p=0.594) ve idrar bilirubin (p=0.766) iki grup arasında anlamlı bir fark mevcut değildir.

Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında akciğer grafisi (p=0.009), tomografide amfizem skoru (p=0.001), akciğer tomografisinde dağılımları lokalize/diffüz (p=0.001) ve üst/alt/hem üst hem alt (p=0.004) fark istatistiksel olarak öneme erişmektedir.

Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında tanı anından itibaren acile başvuru sayısı (p=0.037), son bir yıl içerisindeki hastane yatış sayısı (p=0.043), tanı anından itibaren poliklinik başvuru sayısı (p=0.018), hastane yatış süresi (p=0.035), atak sayısı (p=0.006) ve acile geliş günleri (p=0.001) anlamlı bir fark mevcuttu. Son bir yıl içerisinde acile başvuru sayısı (p=0.123), tanı anından itibaren hastane yatış sayısı (p=0.080) ve başvuru mevsimi (p=0.576) anlamlı bir fark yoktu.

Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında halen kullanmakta olduğu KOAH ilaçları (p=0.044), LAMA (p=0.004), LABA ve IKS birlikte kullanımı (p=0.015) ve LABA, LAMA ve IKS birlikte kullanımı (p=0.003) fark anlamlıydı. Fiks kombinasyon kullanımı (p=0.681), SABA (p=0.576), SAMA (p=0.208), LABA (p=0.124), LAMA+LABA (p=0.726), ilaç kullanım doğruluğu (p=0.994), kullanmakta olduğu cihaz (p=0.162) ve pulmoner rehabilitasyon (p=0.209) fark anlamlı değildi.

Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında diyabetes mellitus (p=0.863), hipertansiyon (p=0.082), OSAS (p=0.601), koroner

arter hastalığı (p=0.260), KBY (p=0.799), anemi (p=0.405), akciğer malignitesi (p=0.082), depresyon (p=0.266) ve osteoporoz (p=0.567) fark anlamlı değildi. Sadece kalp yetmezliği (p=0.020) fark istatistiksel olarak öneme erişmektedir.



## 7.TARTIŞMA

KOAH, genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveoler anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlarla karakterize, yaygın, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1). Stabil KOAH ; semptomlarda ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanacak şekilde akut bir kötüleşme olmamasıdır (1).

KOAH kesin tanısı spirometri ile konur (1). AKG, kan ve idrar parametreleri hastalığın tanı ve takibinde kullanılır. Akciğer grafisi ve tomografi de hastalığın tedavi ve takibi için yardımcı görüntüleme yöntemleridir. KOAH'da komorbiditeler; semptomları, yaşam kalitesini ve hastalığın yönetimini etkilemektedir. KOAH alevlenme tanımı semptomlarda ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanacak şekilde akut bir kötüleşme olarak tanımlanmıştır (1). Ayakta yapılan tedaviye yetersiz semptomatik yanıt hastaneye yatış endikasyonudur (1, 95).

Literatürde KOAH'lı hastalarda kanda eozinofil yüzdesi 2 (%2) den fazla olanlar Eozinofilik KOAH, düşük olanlar Non-Eozinofilik KOAH olarak tanımlanmıştır (3). Dave ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Eozinofilik KOAH'lı hastaları, çalışmadaki KOAH'lı hastaların % 40'ına varan bir periyodik kan diferansiyel eozinofil yüzdesi % 2 veya daha fazla olan ve kübik milimetre başına yaklaşık 150 ila 200 eozinofile denk gelen eozinofilik bir fenotip olarak tanımlamışlardır (156). Steven ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kan eozinofil sayısının %2 den fazla olmasının, KOAH alevlenmesi riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu; inhale glukokortikoidlerle uzun süreli tedavi ile riskin kısmen hafifletilebileceği gösterilmiştir (3, 157). Ayrıca, bu hastalar akut alevlenmelerin oral glukokortikoidlerle tedavisine iyi bir tepkiye sahiptir (158, 159). Bu bulgular, KOAH alevlenmelerinde eozinofillerin patojenik bir rol oynadığı ve eozinofilik enflamasyonun tedavi ile baskılanması için güçlü bir gerekçe sağlar. Literatürde Eozinofilik KOAH kortikosteroid tedaviye yanıtın olduğu hasta alt grubu olarak gösterilmiştir (160, 161). Ayrıca, bazı çalışmalar KOAH hastalarında daha yüksek kan eozinofil sayısının gelecekte daha yüksek alevlenme oranını öngördüğünü göstermiştir (162, 163). Yapılan bir çalışmada KOAH'ın bu fenotipinde eozinofilik inflamasyonun varlığı astıma benzerlik göstermektedir. Eozinofilik KOAH, Astım-

KOAH beraberliğinin bir parçası olarak ACOS olarak da adlandırıldı (164). ACOS, farklı klinik ve patofizyolojik özellikleri olan hasta alt gruplarından oluşur ve bu alt grupların özelliklerinin daha fazla tanımlanması gerekir (165).

Literatürde yakın zamanda birçok hastalık grubunda inflamatuvar süreçle ilişkili olan yeni belirteçler bildirilmektedir (147). CRP'ye benzer şekilde SAA ölçümü inflamatuvar olayların tanısında yararlıdır. Uzun yıllar boyunca, SAA, işlevsiz bir proteindi, ancak bugün, akut enflamasyon sırasında, immün hücre kemotaksisini uyardığı ve sitokin üretimini, epitel hücrelerine bakteri yapışmasını önlediği ve doğrudan bir antimikrobiyal etkiye sahip olduğu bilinmektedir. SAA, HDL metabolizmasında düzenleyici rolü olan bir apolipoproteindir ve enfeksiyöz olsun olmasın inflamasyona yanıt olarak kan konsantrasyonu hızla yükselir. APR sırasında birçok sitokin, çoğunlukla hepatosit tarafından üretilmesini sağlar, ancak ekstrahepatik üretim de görülmüştür (146). SAA'nın serum seviyesine bakılarak KOAH'da hastalığın tedavisi ve takibi yapılabilir. Serumdan değerlendirilmeleri önemli bir avantajdır ve bu nedenle kullanımları yaygınlaşmaktadır. Bright ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP'nin KOAH alevlenmede bio-marker olarak seçici ama yeterli olmadığı, SAA'nın alevlenme başlangıcında arttığı ve tek başına CRP'ye karşı daha duyarlı olduğu görülmüştür (3).

Literatürde SAA'nın klinik önemi birçok yazar tarafından analiz edildi. Ancak bulaşıcı hastalıkların laboratuvar tanısında rolü iyi bilinmemektedir. Pozitif bir APP olarak, akut enfekte olmuş hastalardaki SAA konsantrasyonları, ilk 3-6 saatte hızla 1000 kat artar, üçüncü günde zirve yapar ve dördüncü günde taban çizgisine geri döner (148).

KOAH'lı hastalar dolaşımdaki artmış sitokinler, kemokinler ve akut faz proteinleri veya dolaşımdaki hücrelerde anormallikler olarak ölçülen sistemik inflamasyon gösterirler (150, 151). Akut faz reaktanları en çok çalışılan biyobelirteçler arasındadır. Özellikle, CRP, akciğer fonksiyonunda hızlanan bir düşüşle ve klinik olarak diğer birçok sonuçla ilgilidir. Smith ve arkadaşları KOAH hastalarında, diğer önemli akut faz reaktanlarının SAA'nın da arttığı çalışmalarında göstermişlerdir (166).

Stabil dönemde Eozinofilik KOAH'lılarda klinik, fonksiyonel ve sistemik inflamatuvar parametreler Non-Eozinofilik KOAH'lılardan farklı olabilir.

Araştırmamızın amacı stabil dönemde Eozinofilik KOAH'lılarda klinik, fonksiyonel ve sistemik inflamatuvar parametrelerin Non-Eozinofilik KOAH'lılardan farklı olup olmadığını araştırmaktır.

Literatürde yaş her zaman KOAH için bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (1). Aslında yaşlanma havayollarında ve parankimde benzerleri KOAH'da da görülen bazı yapısal değişikliklere yol açar. Ancak yaş artışı ile birlikte KOAH sıklığındaki artışın çevresel birikimin etkisinden mi yoksa yaşlanmanın oluşturduğu değişikliklerden mi kaynaklandığı bilinmemektedir (1).

Geçmişte erkek cinsiyetin KOAH açısından daha fazla risk taşıdığı düşünülse de son dönemdeki çalışmalar sigara içiminin önemini göstermektedir. Hatta son dönemde oluşan bir karşıt görüş kadınların sigara içiminin yarattığı hasara daha duyarlı olduğunu ve eşit sigara içimi sonucu kadınlarda daha ciddi hastalık tablosu oluştuğunu söylemektedir (1). Eylem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Eozinofilik KOAH'lı hastaların çoğunluğu %60'ı erkekti ve yaş ortalaması 67 idi (163). Signe ve arkadaşlarının 203 hastada yaptığı çalışmada Eozinofilik KOAH'lılarda erkek cinsiyet ve yaş ortalaması daha fazla idi (167). Yapılan bir çalışmada KOAH şiddeti ve prognozunu en iyi değerlendiren BODE indexi olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada BKI<25 olan hastalarda mortalitenin arttığı gösterilmiştir (168).

Çalışmamızda demografik özelliklerde Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında yaş ortalamaları arasında anlamlı fark vardı. Non-Eozinofilik KOAH'lıların yaş ortalaması daha fazlaydı. Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında cinsiyet, eğitim durumu ve meslek grupları arasında anlamlı fark yoktu.

Literatürde KOAH Birleşik Değerlendirme (GOLD 2018 ABCD evrelemesi) Bu yaklaşıma göre hastalar 4 grupta incelenmektedir: Grup A: Düşük risk, daha az semptom yılda 0-1 alevlenme ve mMRC 0-1 derece ya da CAT skoru < 10 Grup B: Düşük risk, daha fazla semptom, yılda 0-1 alevlenme ve mMRC  $\geq 2$  derece ya da CAT skoru  $\geq 10$  Grup C: Yüksek risk, daha az semptom, yılda  $\geq 2$  alevlenme ve mMRC 0-1 ya da CAT skoru < 10 Grup D: Yüksek risk, daha fazla semptom, yılda  $\geq 2$  alevlenme ve mMRC  $\geq 2$  ya da CATskoru  $\geq 10$ . Bu gruplara göre hastaların tedavisi planlanmaktadır (1).

Çalışmamızda iki grubun KOAH GOLD grupları ve KOAH hastalık süresi arasında anlamlı fark vardı. GOLD gruplarında özellikle C ve D grupları Non-Eozinofilik KOAH'lılarda daha fazla sayıdaydı.

Literatürde sigara içimi KOAH risk faktörleri arasında en çok çalışılanı olup bu hastalık için tek risk faktörü değildir. Sigara içmeyen kişilerin de havayolu kısıtlanmasının olabileceği bilinmektedir. Yine de sigara içmeyenlerde içenlere göre hem hastalık seyrinin daha hafif olduğu hem de inflamatuvar yükün daha az olduğu saptanmıştır. KOAH oluşumunda genetik ve çevresel faktörler bir arada etkilidir. Ağır sigara içicilerinin bile yalnızca %50'si KOAH tanısı almaktadır (1). Organik-inorganik tozları, duman ve kimyasalları içeren mesleki maruziyet de değerli görülmemesine rağmen aslında önemli risk faktörlerindedir (19, 20). Damian ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Eozinofilik KOAH'lıların daha az sigara içtiği saptanmıştır (168).Yapılan bir çalışmada Non-Eozinofilik KOAH'lılarda sigara bırakma oranının Eozinofilik KOAH'lılara göre daha fazla olduğu bildirildi. Bunlarla beraber odun, kömür ve hayvan artıklarının ev içi ısınma ya da pişirme gibi nedenlerle kullanımı da özellikle yetersiz havalandırma sağlanmış alanlarda ciddi riske neden olmaktadır (21, 22).

Çalışmamızda Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında KOAH tanı yaşı, ailede KOAH öyküsü, sigara içimi, sigara miktarı, meslek maruziyeti, biomass maruziyeti ve biomass maruziyet süresi anlamlı fark yoktu.

KOAH'la ilgili asıl semptomlar dispne, balgam çıkarma, öksürük, hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissidir. KOAH'ın temel semptomu dispnedir. Hastaneye başvuruların en önemli nedenidir. Kronik öksürük genellikle KOAH'da karşımıza çıkan ilk semptomdur (1). Hasta tarafından sigara içmenin ve/veya çevresel etkenlere maruz kalmanın neticesinde olduğu düşünüldüğü için fazla önemsenmez. Genellikle öksürük periyotlarının ardından KOAH hastalarında koyu kıvamlı balgam çıkarılması sıktır. Göğüste sıkışma hissi ile hışıltılı solunum, KOAH'ın günden güne ve gün içinde değişim gösterebilen bir seyir izler. Göğüste sıkışma hissi ve hışıltılı solunum olmaması KOAH tanısını dışlamamakla birlikte, bu semptomların varlığı ise tanıyı doğrulamaz (1). mMRC anketi yardımıyla nefes darlığı değerlendirmesi, mMRC anketi sağlık durumunu değerlendiren diğer ölçeklerle uyumludur ve gelecekteki mortalite riskini de değerlendirmekte başarılıdır

(52, 53). CAT'de hastaların nefes darlığı, öksürük, balgam çıkarma ve hırıltı solunumun yanı sıra yorgunluk ve uyku durumu gibi sistemik semptomları da kapsamı amaçlanmıştır. Bu çalışma ile kısa, basit ve KOAH hastalarının hastalıktan etkilenme derecelerini ve yaşam kalitelerini gösterebilen, global uygulama yapılabilecek bir sorgulama formu geliştirilmiştir (54) .

Mc Garvey ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaneye yatış için bakılan parametrelerden en önemlileri dispne skoru ve FEV1 değeri idi. KOAH atakla ilgili en şiddetli ilişki dispne skoru idi. Aynı çalışmada en sık alevlenme düşük BKI<20, düşük FEV1 ve yüksek dispne skalası ile koreleydi. Kadın hastalarda atak riski yüksekti (169).

Song ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KOAH'lı hastaları 4 fenotipe ayırmışlar: 1) A fenotipi (Eozinofilik KOAH) 2) B fenotipi (Non-Eozinofilik KOAH) 3) C fenotip (Öksürük şikâyeti baskın) 4) D fenotip (Dispne şikâyeti baskın). A ve D fenotipi ile B ve C fenotipi koreledir. D fenotipinde kan eozinofil yüzdesi daha fazla çıkmıştır. Aynı çalışmada Eozinofilik KOAH'lılarda prognoz daha kötü olduğu tespit edilmiştir (170).

Çalışmamızda Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında dispne skalası ve göğüs ağrısı olan hastalar arasında anlamlı fark vardı. Dispne, balgam artışı, balgam pürülansı, öksürük, soğuk algınlığı, boğaz ağrısı ve wheezing anlamlı fark yoktu. Non-Eozinofilik KOAH'lılarda dispne skalası daha yüksek olup göğüs ağrısı şikâyeti daha fazlaydı.

Literatürde KOAH'lılarda oksijen konsantratör kullanımı, kronik solunum yetmezliğinde istirahat hipoksemisi olan olgularda günde 15 saat ve üzerinde uygulanması sağkalımı arttırdığı bilinmektedir. Uzun süreli (günde 15 saatten fazla) oksijen tedavisi (USOT) endikasyonları : • PaO<sub>2</sub>≤55 mmHg veya SpO<sub>2</sub><88 olması (hiperkapni olabilir veya olmayabilir ve 3 haftalık süre içinde iki defa kanıtlanmış olmalı) veya • PaO<sub>2</sub>>55 mmHg ve PaO<sub>2</sub><60 mmHg arasında olması ve pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliğini düşündüren periferik ödem veya polisitemi (hematokrit>55) olması şeklinde belirlenmiştir. Uzun süreli oksijen tedavisi kararı stabil hastalarda dinlenme sırasında PaO<sub>2</sub> veya saturasyon değerlerinin üç haftalık dönem içinde iki defa ölçülerek verilmelidir. Stabil KOAH hastalarında, 60-90 gün

sonra oksijen tedavi endikasyonunun ve kullanılan oksijenin etkili olup olmadığının kontrol edilmesi önerilmektedir (1) .

Stabil KOAH Hastalarında NIMV kullanımı, kronik solunum yetmezliği zemininde alevlenme gelişen ve hastaneye yatırılan KOAH hastalarının taburcu olduktan sonra evde kronik NIV kullanımı netlik kazanmamıştır. İki retrospektif çalışmada (171, 172); NIV kullanımı ile, hastaneden taburcu olduktan sonra tekrar hastaneye yatış oranlarında azalma ve sağkalımda artış bildirilmiş ancak diğer çalışmalarda düzelme saptanmamıştır. Randomize kontrollü çalışmalarda saptanan farklı sonuçların nedeni, hasta sayısının az olması, hasta seçimindeki farklılıklar, yeterli ventilasyonun sağlanamadığı NIV uygulamaları ve uygulamaya uyumsuzluk olabilir. NIV, özellikle belirgin gündüz hiperkapnisi ( $\text{PaCO}_2 \geq 52$  mmHg) olan kişilerde, hastaneye yatış süresini kısaltmaktadır (1).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada yaşlı hastalarda tedavi uyumunun iyi olduğu, dispnenin, asidozun ve hiperkapninin azaldığını, fonksiyonel düzelme olduğunu ve acil başvurularının ve hastane yatışlarının NIV kullanımı ile azaldığı gösterilmiştir (173).

Karakurt ve arkadaşlarının çalışmasında konsantratör kullanan Non-Eozinofilik KOAH'lı %65 ve NIMV kullanan %44 idi. Kullandıkları solunum cihazlarının hepsi için; nebulizatör kullanımı, oksijen konsantratör kullanımı ve NIMV kullanımı iki grup arasında anlamlı fark vardı. Non-Eozinofilik KOAH'lılar daha çok cihaz kullanmaktaydı (174). Oksijen tedavisi alevlenmenin hastane tedavisinin ana bileşenidir. Oksijen tedavisi hastanın hipoksemisini %88-92 saturasyon düzeyinde tutacak şekilde ayarlanmalıdır (1). Mutlak kontrendikasyonu olmayan akut solunum yetmezliği olan KOAH hastalarında, ilk tercih edilecek ventilasyon yöntemi noninvaziv mekanik ventilasyon olmalıdır; çünkü gaz değişimini düzeltir, solunum iş yükünü ve entübasyon gereksinimini azaltır, hastanede yatış süresini kısaltır ve sağkalımı iyileştirir (1).

Bizim çalışmamızda Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında nebulizatör kullanımı, oksijen konsantratör kullanımı ve NIMV kullanımı arasında anlamlı fark vardır.

KOAH, ekspiratuar akımın kısıtlandığı bir hastalıktır. Bu nedenle spirometre ile FVC, FEV1, FEF%25-75 değerlerinde beklenen değerlere göre azalmalar



saptanır.  $FEV1/FVC \leq 70\%$  ise, FEV1 beklenen değerine göre normal kalsa ( $>80\%$ ) bile obstrüksiyon olduğu kabul edilir. KOAH'daki fonksiyonel değişikliklerin en önemli özelliği FEV1'deki ilerleyici azalmadır. Yapılan bir çalışmada Eozinofilik KOAH'lı grupta FEV1 %31, FVC %43 ve FEV1/FVC %57 idi (174).

Mona ve arkadaşlarının Eozinofilik KOAH'lılarda yaptığı çalışmada akut atakta yüksek miktarda eozinofil yüzdesi olanlarda FEV1 ve FVC değerlerinde azalma miktarı daha fazladır (175). Andrea ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FEV1 değeri düştükçe CRP artışı izlenmiştir. Damian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Eozinofilik KOAH'lılarda düşük FEV1 değeri görülmüştür. Yapılan bir çalışma da KOAH'lı hastalarda FEV1'nin prognostik faktör olmasının yanında mortalite ve morbidite belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (168).

Çalışmamızda SFT'de FEV1 ve FVC değerinde iki grup arasında anlamlı fark vardı. Eozinofilik KOAH'lılarda FEV1 ve FVC değerleri daha yüksekti. FEV1/FVC anlamlı bir fark bulunamadı.

KOAH'lı olgularda alveolokapiller membranda harabiyet sonucunda difüzyon yapılan total alanın azalması, alveolokapiller membrana komşu kapillerlerde parçalanma sonucunda vasküler yatak kaybı, doku harabiyeti sonucu oluşan büyük hava keseciklerinde oksijen molekülünün alveol epiteline kadar katettiği mesafede genişleme ve ventilasyon-perfüzyon oranında bozulmaya bağlı olarak DLCO azalır. DLCO ile birlikte DLCO/VA'nın da azalması obstrüksiyon için, dolayısıyla KOAH için tipik bir bulgudur (11).

Fernandes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İdiyopatik Pulmoner Fibrozisli (İPF) hastalar ile KOAH'lı hastaların egzersiz hipoksemisi karşılaştırılmış. Altı dakika yürüme testi ve difüzyon testi sonuçlarına bakıldığında, düşük DLCO egzersiz hipoksemisinin en güçlü belirleyicisi olduğu gösterilmiş. Oksijen saturasyonu her zaman KOAH'lı hastaların İPF'li hastalardan daha yüksek çıkmış (176). Çalışmamızda difüzyon testinde anlamlı bir fark bulunamadı.

Literatürde yakın zamanda birçok hastalık grubunda inflamatuvar süreçle ilişkili olan yeni belirteçler bildirilmektedir. CRP'ye benzer şekilde SAA ölçümü inflamatuvar olayların tanısında yararlıdır. SAA, HDL metabolizmasında düzenleyici rolü olan bir apolipoproteindir ve enfeksiyöz olsun olmasın inflamasyona yanıt olarak kan konsantrasyonu hızla yükselir. APR sırasında birçok sitokin,

çoğunlukla hepatosit tarafından üretilmesini sağlar, ancak ekstrahepatik üretim de görülmüştür (146).

Beth ve arkadaşları SAA proteinin birçok inflamatuvar hastalıkta artan konsantrasyonlarını bildirmişlerdir. KOAH'lı hastalarda dolaşımdaki artmış sitokinler, kemokinler ve akut faz proteinleri veya dolaşımdaki hücrelerde anormallikler ile sistemik inflamasyonu gösterirler. Smith ve arkadaşları KOAH hastalarında, akut faz reaktanlarından SAA'nın arttığını çalışmalarında göstermişlerdir. Yapılan bir çalışmada SAA'nın kanda miktarının artmasının hipoksi ile orantılı olduğu gösterilmiştir. Bu proteinin KOAH'lı hastalarda CRP ve pro-kalsitoninden daha fazla yükseldiği ve CRP, pro-kalsitonin artışı ile doğru orantılı arttığı bildirilmiştir. Nikolaous ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KOAH'lı hastalarda tümör belirteçleri ve inflamatuvar belirteçler arasında korelasyona bakılmıştır. Özellikle GOLD grup C ve D artış mevcuttu. CRP grup D de en fazla ve hastalığın prognozu ile ilişkili bulunmuştur (177).

KOAH, Alzheimer gibi kognitif bozukluk riskini artırmaktadır. SAA proteini yüksek olan KOAH'lılar da Alzheimer'ın prelinik özellikleri görülmektedir (178). KOAH ataklı hastalarda yapılan bir çalışmada kullanılan oral kortikosteroidler crp ve SAA değerini etkilememiştir. Aynı çalışmada SAA proteinin KOAH atakları için aşırı duyarlı ve spesifik bir belirteç olup klinik bilgi bulunmaması durumunda bile ayırıcı nitelikte olduğu gösterilmiştir. Akciğer kanseri olan bireylerde SAA'nın 2 kat arttığı saptanmıştır (2).

Forget ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında LTOT ve/veya NIMV alan ciddi KOAH'lı hastaların sağlıklı bireylerden daha yüksek NLR değerlerine sahip olduğunu gösterilmiştir (179). Taylan ve arkadaşlarının bir çalışmasında, KOAH atak nedeniyle başvuran hastalarda NLR, CRP, CBC ve sedimentasyon oranları ile birlikte değerlendirildi; NLR, akut alevlenmenin saptanması için en hassas parametre olarak bulundu (180). Xiong ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada NLR düzeyi yüksek olan hastalarda düşük seviyeli olanlara göre alevlenme sayısının daha fazla olduğu bulunmuştur (181). Lee ve arkadaşları, NLR değeri  $\geq 2.8$  ise hastanede yatış için anlamlı bir belirleyici olduğunu gösterdiler (182). Duman ve arkadaşlarının çalışmasında, taburcu olduktan sonraki 6 ay boyunca hastaneye tekrar başvuran KOAH hastalarının NLR değerleri anlamlı olarak daha yüksekti (183).

Alvar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KOAH'ın yeni bir fenotipi olan Kalıcı Sistemik İnflamasyon değerlendirilmiştir. Bu fenotip de başta lökosit miktarı olmak üzere sırasıyla CRP, IL-6 ve 8 ve fibrinojen artmıştır (184).

Earl ve arkadaşlarının KOAH'lılar ve normal deneklerde yaptığı çalışmada GFR nin azalmasının mortalite ile ilişkisi değerlendirilmiştir. KOAH'lılarda GFR daha fazla çıkmıştır (185). Yapılan bir çalışmada OSAS, KBY ile birlikte olduğu zaman GFR azalmaktadır (186).

Nurdan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KOAH atakta Respiratuar Sinsisyel Virüs (RSV) ile fibrinojenin arttığı gösterilmiştir (187). Yapılan bir çalışmada GOLD evre derecesi artıka fibrinojen değeri artmıştır (188). Earl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP ve fibrinojen değerlerinin yüksek olması hem KOAH atak şiddetini hemde mortalite riskini arttırdığını göstermişlerdir (185). Andrea ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise KOAH'da ciddiye göstergesi olarak hiperfibrinojemi ve anemiyi göstermişlerdir (189).

Erhan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yeni tanı alan KOAH'lı hastalar ile KOAH ataktaki hastaların hemorheolojik değışiklikleri kıyaslanmıştır. Ataktaki hastaların hem hemorheolojik değışiklikleri hemde fibrinojen değeri artmıştır. Hemorheolojik komponentler:1)Eritrosit deformatitesi 2)Kırmızı kan hücre (RBC) agregasyonu 3)Hemotokrit (Hct) 4) Kan viskositesi. RBC deformatitesindeki azalma ve agregasyondaki artış oksijenasyonun azalmasına ve hastanın semptomlarının kötüleşmesine neden olur. KOAH atakta hemoglobin ve hemotokrit de düşüş gösterilmiştir. Portillo ve arkadaşları Uzun süreli oksijen tedavisi ve metilksantinlerin hemoglobin değeri artırdığını, hipoksemi ve sigaranın azalttığını göstermişlerdir. Düşük hemoglobin düzeyi KOAH mortalitesi ile ilişkilidir. CRP düzeyi KOAH'lılarda anemik olmayan grupta anemik gruba göre daha yüksek bulunmuştur (190).

Guoping Hu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KOAH'lılarda d-dimer yüksekliğinin 1 yıllık ölüm riskini belirlediği gösterilmiştir (191). Aynı çalışmada mortalite ile AKG da PH düşmesi ve PCO2 artışı ile kanda CRP, üre artışı, d-dimer>985 ve hemoglobinde azalmanın ilişkisi gösterilmiştir. D-dimer, KBY ve Kronik Kalp Yetmezliği (KKY) olan hastalarda daha yüksek çıkmıştır. D-dimer, PCO2 ile doğru PO2 ile ters orantılıdır (192).

Roberto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KOAH'lı hastalarda Na düzeylerine bakılmış. Hiponatremik olguların AKG da PCO2 değerinin yüksek ve Difüzyon testinde DLCO düşüklüğü tespit edilmiş. Hiponatremik KOAH'lılarda ataklarda klinik seyir daha kötü seyretmektedir. Aynı çalışmada hiponatremi hastane kalış süresini, mekanik ventilasyon ihtiyacını ve mortalite oranını artırmıştır. Hiperkalemi ve KOAH ile ilgili bir ilişki saptanmamıştır (193).

Taylan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sedimentasyon yerine CRP'nin bakılması KOAH ile zayıf koreledir. Sedimentasyonun anemi ve hipoalbuminemi ile arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada sedimentasyon ya da CRP'nin KOAH'lı hastaların sistemik inflamatuvar markeri olarak nitelendirilmiştir (180).

Çalışmamızda Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında SAA Protein başta olmak üzere nötrofil miktarı, platelet miktarı, lökosit miktarı, platelet lenfosit oranı, nötrofil lenfosit oranı, sodyum miktarı, potasyum miktarı, kreatin miktarı, glomerüler filtrasyon hızı, CRP, sedimentasyon, pro-kalsitonin, d-dimer ve troponin de fark saptanmadı. Çalışmamızdaki kan parametrelerinde Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında lenfosit yüzdesi ve miktarı, nötrofil yüzdesi, üre, laktat klirensi ve pro-bnp anlamlı fark saptandı. Non-Eozinofilik KOAH'lılarda üre ve pro-bnp miktarı fazla çıkarken, Eozinofilik KOAH'lılarda lenfosit miktar ve yüzdesi, nötrofil yüzdesi ve üre düzeyi fazla çıkmıştır.

SpO2<%92 ise AKG bakılması önerilir. AKG, oksijenizasyonun ölçümünde daha doğru sonuç vermesine rağmen, PaCO2, pH ve HCO3 ölçüm sonuçları minör farklarla arteriyel örnek ile benzerdir (67). Eylem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Eozinofilik KOAH'lılarda AKG pH:  $7.39 \pm 0.04$ , PaCO2:  $49 \pm 8$  mm-Hg, HCO3:  $29$  mmol ve SaO2:  $92 \pm 5$  idi. Bizim çalışmamızda sırayla  $7.44 \pm 0.05$ ,  $34.73 \pm 6.64$ ,  $24.73 \pm 4.02$  ve  $87.88 \pm 10.69$  idi (174). Christopher ve arkadaşlarının çalışmasında KOAH ataklı hastalarda pH mortalitenin belirleyicisi idi. Cuma ve Pazar günleri pH değeri daha düşüktü (194).

Uğur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada acil servise gelen 495 tane KOAH ataklı hasta değerlendirilmiştir. Hastaların AKG da laktat klirensine bakılıp taburculuk ya da hastaneye yatış için değerlendirilmiştir. 2 kez laktat klirensi, pH,

PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> ve HCO<sub>3</sub> bakılmıştır (0. ve 6. Saatte). Hastaneye yatışı önerilen hastalarda laktat klirensi, PCO<sub>2</sub> ve HCO<sub>3</sub> değerleri daha yüksek çıkmış (195).

Çalışmamızda PCO<sub>2</sub> iki grup arasında anlamlı fark vardı. Non-Eozinofilik KOAH'lılarda PCO<sub>2</sub> değeri daha yüksek çıktı.

Fulsen ve arkadaşlarının KOAH'lı hastalarda yaptığı mikroalbuminüri çalışmasında albümin/kreatin oranı erkeklerde >20, kadınlarda >30 çıkmıştır. Bu çalışmada KOAH'lı hastalarda mikroalbuminüri ile kardiyovasküler olaylar arasında mortalite ve morbidite ilişkisi değerlendirilmiştir. Düşük riskli grupta albümin/kreatin oranı daha düşüktür (196). Earl ve arkadaşlarının KOAH'lılar ve normal deneklerde yaptığı çalışmada idrarda albüminüri mortalite ile ilişkisi değerlendirilmiştir. KOAH'lılarda albuminüri daha fazla çıkmıştır (185).

Çalışmamızda bakılan idrar parametrelerinde iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Akciğer grafisi amfizemi gösterebilmekle beraber KOAH tanısı için kullanılamaz. Ancak alternatif tanıları dışlamak ve eşlik eden komorbid durumların saptanması için gereklidir (1). Yapılan bir çalışmada dört radyolojik bulgudan iki veya daha fazlasının bulunması halinde amfizem tanısının konulabileceği belirtilmiştir. Bunlar: -PA grafide diyafragmanın düzleşmesi, -Akciğerlerde düzensiz radyolüsent alanların mevcudiyeti, -Lateral grafide retrosternal parlak alanın genişlemesi, -Lateral grafide diyafragmanın düzleşmesi (11).

KOAH hastalarının rutin değerlendirilmesinde BT önerilmemektedir. Ancak KOAH tanısında kuşku varsa, büllektomi ya da volüm azaltıcı cerrahi düşünülüyorsa ve KOAH ile birlikte bulunabilecek bronşektazi, tromboemboli veya akciğer kanseri kuşkusunun araştırılmasında BT yararlıdır. BT ile amfizemde akciğer doku dansitesinde azalma ve buna bağlı olarak düşük yoğunluklu alanlar görülebilir. YÇBT'de amfizem duvarsız veya çok ince duvarlı düşük dansiteli alanlar şeklinde izlenir ve YÇBT ile amfizemin anatomik tipini belirlemek olasıdır (39, 11). Adriana ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Eozinofilik KOAH'lılarda Amfizem skorunun daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (197).

Çalışmamızda Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında akciğer grafisi, tomografide amfizem skoru, akciğer tomografisinde dağılımları lokalize/diffüz ve üst/alt/hem üst hem alt fark anlamlıydı. Non-

Eozinofilik KOAH'lı grupta akciğer grafisinde amfizematöz görünüm daha fazlaydı. Non-Eozinofilik KOAH'luların akciğer tomografisinde amfizem skoru diğer gruba göre daha yüksekti.

KOAH atağı tedavi gereksiniminde artışa neden olan semptomlardaki akut kötüleşme olarak tanımlanmıştır. Alevlenme şiddetinin sınıflandırılması yine uygulanan tedavi seçeneklerine göre belirlenmiştir. Buna göre; hafif, orta ve ağır olarak gruplandırılmıştır. Alevlenmeler esas olarak solunum yolunun viral enfeksiyonları tarafından tetiklenirler, ancak bakteriyel enfeksiyonlar ve kirlilik, ortam sıcaklığı gibi çevre faktörleri de bu olayları başlatabilir ve/veya şiddetini arttırabilir. En sık izole edilen virüsün insan rinovirüsü (soğuk algınlığının sebebi) olduğu ve viral enfeksiyonlar ile ilişkili alevlenmelerin sıklıkla daha şiddetli olduğu, daha uzun sürdüğü ve daha fazla hastaneye yatışa sebep olduğu belirtilmiştir (1). Umme ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Eozinofilik KOAH'luların alevlenme oranı Non-Eozinofilik KOAH'lulara göre daha yüksekti (198). Lacoste ve arkadaşlarının yaptığı bronş biyopsi çalışmasında KOAH alevlenmeleri ile eozinofil sayısında 30 kat, nötrofillerde ise sadece 3 kat artış görüldüğü bildirilmiştir. Brightling ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut ataklarda vakaların çoğunda nötrofil, %10-25 de eozinofil olduğu görülmüştür. Saetta ve arkadaşları KOAH da tümör nekroz faktörü (TNF) –a, indüklenmiş balgamdaki eozinofil ürünler, ECP ve EPO artmıştır (199).

Signe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KOAH ataklarda eozinofil sayısının daha fazla arttığını göstermişlerdir (167). Jeffery ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KOAH alevlenmelerinin sıklığı ve ciddiyetinin eozinofillerin bozulmuş makrofaj efferositozun bir sonucu olduğunu ileri sürülmüştür ve virüs kaynaklı alevlenmelerde belirgin eozinofili görülmüştür. KOAH hastalarının önemli bir kısmında alevlenme sırasında eozinofillerin havayollarında, akciğerde ve kanda arttığını destekleyen bulgular mevcuttur. KOAH alevlenmesi olan olguların bir kısmında alevlenmeler sırasında eozinofil sayıları nötrofiller ve diğer inflamatuvar hücreler ile birlikte artmaktadır. Balgamda eozinofilinin olması daha çok viral enfeksiyona duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir. Balgamdaki veya kandaki eozinofillerin artışı ile birlikte olan alevlenmelerin, sistemik steroidlere daha iyi yanıt verebilecekleri ileri sürülmüştür. Hastaların önemli bir bölümünün alevlenme

sıklığının, kötüleşen FEV1 ile birlikte arttığı gösterilmiştir (168). Damian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Eozinofilik KOAH'lı ve ACO hastalar karşılaştırılmıştır. Eozinofilik KOAH'lı hastalarda daha az alerjik reaksiyon, daha az alevlenme ve daha belirgin eozinofilik inflamasyon görülmüştür (200). Mona ve arkadaşlarının Stabil Eozinofilik KOAH'lılarda yaptığı çalışmada düşük miktar eozinofil sayısı olanlarda atak riskinde düşük olduğu tespit edilmiştir (175).

Jeffery ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Eozinofilik KOAH'lıların hastanede yatış sürelerinin Non-Eozinofilik KOAH'lılara göre 1.2 gün daha kısaydı (201). Hector ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Eozinofilik KOAH'lıların hastaneye yatış sayısı, poliklinik ve acil başvuruları ve Non-Eozinofilik KOAH'lılardan anlamlı derecede farklı idi (202).

Brimms ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KOAH ataklı hastaların 7 yıl boyunca haftasonu ve haftaiçi acil başvuruları değerlendirilmiş. Kış mevsiminde başvurunun ve mortalitenin yüksek olduğu görülmüştür. Bunun nedeninin yeterli miktarda olmayan personel sayısına, teşhis ve tedaviye bağlı olduğunu belirtmişlerdir (203).

Christopher ve arkadaşlarının çalışmasında KOAH atağı ile hastaların en fazla sırayla Pazartesi gece ve Cuma sabah başvurduğu görülmüştür. Poliklinik girişi en fazla Pazartesi günü idi. Hasta başvuru sayısı sırayla Pazartesi, Salı, Pazar, Çarşamba, Perşembe, Cuma ve Cumartesi günleri idi. Haftasonları atak şiddeti daha çok artmıştır. Taburcu edilen hasta sayısı en fazla Cuma ve Salı günü, en az Pazar ve Cumartesi günüydü. Mortalite riskinin en yüksek olduğu günler Cumartesi ve Pazar günü, mortalite oranının en fazla olduğu gün Çarşamba idi. Mortalite sebebi yeterli miktarda hekim ve hemşirenin olmaması olarak gösterilmiştir (194). Samy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KOAH'lı hastaların akut ataklarında hastane personelindeki farklılıklar alevlenmeyi etkileyebilir. Aynı çalışmada haftasonu hastaneye başvurularında mortalite riskinin arttığı ve Cuma, Cumartesi ve Pazar günlerinde diğer günlere kıyasla mortalitenin daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (204).

Yapılan bir çalışmada ilk alevlenme riskinin kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğunu göstermiştir. Birden fazla ciddi atağı olan hastalarda mortalite oranı

artar. Sık atak geçiren hastaların hastaneye yatış sayısı daha yüksek bulunmuştur (168).

Çalışmamızdaki hastaların tanı anından itibaren ve son bir yıl içerisinde poliklinik ve acil başvuruları, başvuru günleri ve mevsimleri, hastanede yatış süreleri ve atak durumları ise Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında tanı anından itibaren acile başvuru sayısı, son bir yıl içerisindeki hastane yatış sayısı, tanı anından itibaren poliklinik başvuru sayısı, hastane yatış süresi, atak sayısı ve acile geliş günleri anlamlı bir fark mevcuttu. Non-Eozinofilik KOAH'lı grubun tanı anından itibaren acile başvuru sayısı, son bir yıl içerisindeki hastane yatış sayısı, tanı anından itibaren poliklinik başvuru sayısı, hastane yatış süresi, atak sayısı ve acile geliş günleri daha fazlaydı. Son bir yıl içerisinde acile başvuru sayısı, tanı anından itibaren hastane yatış sayısı ve başvuru mevsimi anlamlı bir fark yoktu.

GOLD 2018 raporunda, stabil KOAH'da farmakolojik tedavi olarak ABCD sistemi oluşturulmuştur:

Grup A: Bu gruptaki hastalara bronkodilatör tedavi başlanması önerilmekte ve başlangıç tedavide kısa veya uzun etkili bronkodilatör başlanabileceği belirtilmektedir. Tedavi yanıtı alınmayan hastalarda bronkodilatör değişikliği önerilmektedir (1).

Grup B: Bu gruptaki hastalara uzun etkili bir bronkodilatör tedavi (LABA ya da LAMA) başlanması ve tedavi yanıtı alınmayan hastalarda bu iki grubun kombine edilmesi önerilmektedir (1).

Grup C: Bu gruptaki hastalarda başlangıç tedavisinin LAMA ile yapılması ve tedavi yanıtı alınmayan hastalarda LABA ile kombine edilmesi önerilmektedir. LAMA ile yanıt alınmayan olgularda bir seçenek IKS+LABA'ya geçiş olabilir (1).

Grup D: Grupta LAMA+LABA kombinasyonu ile tedavi başlanmasını alevlenme kontrolünün sağlanamadığı olgularda LAMA+LABA+IKS'ye çıkılabileceğini önermiştir. Başlangıçta alternatif olarak tek LAMA'ya da yer verilmiştir. Üçlü tedaviye rağmen halen alevlenen olgularda uzun süreli makrolid ya da kronik bronşiti olan olgularda FEV1<%50 ise roflumilastın tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Alevlenmenin az olduğu LABA+LAMA+IKS alan olgularda LABA+LAMA tedavisine (basamak) inilebilir (1).



Stabil KOAH'da non-farmakolojik tedavi fiziksel aktivite, aşılama, uzun süreli oksijen tedavisi, pulmoner rehabilitasyon, eğitim ve özyönetimden oluşmaktadır. NIMV'un, kronik kullanımı ve volüm küçültme girişimlerinde hasta seçim kriterleri önemlidir (1).

KOAH alevlenme tedavisi şiddetli olan ancak hayatı tehdit etmeyen alevlenmelere yaklaşımda iv steroid yerine sadece oral steroid önerilmiştir. KOAH alevlenmesi olan hastada: üç kardinal semptom (dispnede artma, balgam miktarında artma ve balgam pürülansında artma) varsa; ya da kardinal semptomların ikisi mevcut olup bunların birisi balgamın pürülansında artma ise; ya da mekanik ventilasyon gerektiriyorsa (invaziv veya noninvaziv) antibiyotik verilmelidir. Alevlenme tedavisinde endikasyon varsa, antibiyotikler iyileşme süresini kısaltabilir, erken nüks riskini, tedavi başarısızlığını ve hastanede yatış süresini azaltabilir. Tedavi süresi 5-7 gün olarak belirtilmiştir. Alevlenmelerde antibiyotik kullanımını yönlendiren biyobelirteçlerle ilgili crp etkisini araştıran çalışmalarda hem bakteriyel hem de viral enfeksiyonlarda yükseldiği rapor edildiğinden kullanılması önerilmemektedir. Çalışılan diğer bir biyolojik belirteç pro-kalsitonindir. Bu bakteriyel enfeksiyonlara daha spesifik bir belirteçtir ve antibiyotik kullanımı konusundaki karar için değerli olabilir (205).

Çalışmamızda yer alan SAA proteini ile ilgili antibiyoterapi açısından herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bafadhel ve arkadaşları 4 tane alevlenme kümesi tanımlamışlardır: 1) Bakteriyel 2) Viral 3) Eozinofilik 4) Pauci-inflamatuvar. Aynı çalışmada alevlenmede artan biyobelirteçler tanımlanmıştır: 1) Balgamda IL-1B 2) Serum CXCL10 3) Periferik kanda eozinofil. Alevlenme sırasında artan biyobelirteçler: IL-6, TNF I-II, SAA, CRP, pro-kalsitonin ve serum eozinofilik katyonik protein. Alevlenmelerde kortikosteroid ve antibiyotiklerin faydasının en üst düzeye çıkarmak için, tedaviye yanıt veren fenotiplere ve zarar görme riski en yüksek fenotipleri belirlemek için biyolojik belirteç bulunması çok değerli olacaktır. Pro-kalsitonin bakılan grupta tedavi süresi kısalmıştır (206).

Bazı çalışmalar periferik kan eozinofil sayımlarının hastanın IKS tedavisine yanıtını öngörebileceğini de ileri sürdü. Eozinofilik KOAH'lı hastalarda, antikolinerjik bronkodilatör veya plaseboya kıyasla alevlenme oranlarının IKS/LABA tedavisine cevap olarak anlamlı şekilde azaldığını göstermiştir. Non-

Eozinofilik KOAH'lı hastalarda tedavi seçenekleri arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Pascoe ve arkadaşları, Eozinofilik KOAH'lı hastalarda yıllık alevlenme oranlarının sadece IKS/ LABA tedavisine yanıt olarak yalnızca LABA'ya göre önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (155-163).

Pizzichii ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Eozinofilik KOAH'lı hastalarda oral kortikosteroid tedavisinin FEV1 ile yaşam kalitesinde iyileşme olduğunu göstermiştir. Siva ve arkadaşları Eozinofilik KOAH'lılarda kortikosteroidler kullanarak hastaneye yatmayı gerektiren ciddi KOAH alevlenmelerinde %62 oranında azalma olduğunu göstermişlerdir (155-163).

Mona ve arkadaşları Stabil Eozinofilik KOAH'lılarda yaptığı çalışmada yüksek miktar eozinofil sayısı olanlarda inhale kortikosteroidlerin faydalı olabileceğini, düşük eozinofili olan KOAH'lılarda faydası olmadığını tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada Eozinofilik KOAH'lılarda akut atakta oral kortikosteroid cevabının olduğunu göstermişlerdir. Signe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise Eozinofilik KOAH'lı olup akut atakta inhale kortikosteroid ile tedavi edilen hastaların daha sonra fazla alevlenme oranının arttığı görülmüştür (167). Jeffery ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada stabil KOAH'lılarda kan eozinofil yüzdesi steroid ve bronkodilatatör tedavilere yanıt olarak prediktif bir biyobelirteçtir. Mona ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KOAH atak ile gelen hastalara 14 gün boyunca 30 mg prednizolon ve 7 gün amoksisilin/doksisiklin diğer gruba ise plasebo verilmiş. Non-Eozinofilik KOAH'lı grupta kortikosteroid sonrası daha kötü klinik sonuçlar çıkmış. Bu çalışmada sistemik kortikosteroidlerin ancak Eozinofilik KOAH'lılara verilmesi kararına varılmıştır (207). Son çalışmalar, Eozinofilik KOAH'lıların alevlenmede daha düşük sistemik kortikosteroid tüketimine sahip olduğunu ve IKS tedavisine daha fazla yanıt verdiğini göstermiştir (175).

Çalışmamızdaki Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastaların arasında halen kullanmakta olduğu KOAH ilaçları, LAMA, LABA ve IKS birlikte kullanımı ve LABA, LAMA ve IKS birlikte kullanımı fark anlamlıydı. Non-Eozinofilik KOAH'lı hastaların kullanmakta olduğu KOAH ilaçları, LAMA ve LABA, LAMA ve IKS birlikte kullanımı daha fazlaydı. LABA+IKS kullanımı ise Eozinofilik KOAH'lılarda fazlaydı. Fiks kombinasyon kullanımı, SABA, SAMA,

LABA, LAMA+LABA, ilaç kullanım doğruluğu, kullanmakta olduğu cihaz ve pulmoner rehabilitasyon fark anlamlı değildi.

GOLD 2018 raporuna göre KOAH'da komorbiditeler; semptomları, yaşam kalitesini, komplikasyonları, hastalığın yönetimini, ekonomik yükünü ve mortalitesini etkilemektedir. Komorbiditelerin önemi, KOAH'ın sonuçları üzerine olan etkilerinden kaynaklanmaktadır. KOAH'da en sık saptanan komorbiditeler, kardiyovasküler, endokrinolojik, psikolojik olanlar ve akciğer kanseridir. Çeşitli çalışmalar, Charlson komorbidite indeksinin veya KOAH spesifik komorbidite indeksinin (COTE) KOAH mortalitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (208,209).

KOAH olgularında hipertansiyona sık rastlanır. KOAH ile hipertansiyon arasındaki ilişki henüz tam olarak bilinmemekle beraber; yaşlanmanın hızlanması, bağ dokusu kaybı artışının hipertansiyonun ortaya çıkmasında rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (208). KOAH'da atrial fibrilasyon en sık görülen aritmidir. KOAH tedavisinde kullanılan bronkodilatörler potansiyel olarak aritmeye neden olan ilaçlardır. Bazı çalışmaların sonuçlarına göre uzun etkili beta-mimetik, uzun etkili antikolinergik ve inhaler steroidlerin aritmi açısından daha güvenli olduğu öne sürülmektedir. Kısa etkili beta-mimetikler ve teofilin aritmi açısından en fazla dikkat edilmesi gereken ilaçlardır (208). Jeffery ve arkadaşları Eozinofilik KOAH'lılarda daha düşük oranda akut miyokard enfarktüsü (AMI) ve aneminin olduğunu ortaya koymuşlardır (210). Alevlenme sayısı, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler komorbiditelerdeki artış mortalite ile ilgilidir (208, 209, 211).

KOAH'da gastro-özefagial reflü (GÖR) riski normal popülasyona göre daha fazladır. Yapılan bir çalışmada bir yıl boyunca lansaprozol verilen KOAH hastalarında alevlenme riskinin azaldığı gösterilmiştir (210).

KOAH'da anksiyete ve depresyon varlığı; yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesinde azalma, hastaneye yatma, alevlenme sıklığı ve mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur. Anksiyete ve depresyon tedavisinde kullanılan trisiklik antidepresanlar, benzodiazepinler ve mirtazapin solunum merkezini inhibe ettiğinden karbon dioksit retansiyonu olan orta ve ağır KOAH olgularında dikkatle kullanılmalıdır. Pulmoner rehabilitasyon KOAH hastalarında nefes darlığı, yorgunluk ile birlikte anksiyete ve depresyon belirtilerini azaltarak yaşam kalitesinde artışa neden olur (208, 210, 212, 213).

KOAH ve OSAS birlikteliği mortalite artışına neden olur. “Sleep Heart Health” çalışmasında 40 yaş üstü KOAH olgularında OSAS prevalansı %14 olarak bulunmuştur (208, 210, 211).

KOAH’da akciğer kanseri prevalansı %9.1 olarak bulunmuştur. Akciğer kanseri olan olgularda ise KOAH prevalansı daha yüksektir. KOAH akciğer kanseri için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Akciğer kanseri özellikle hafif ve orta evre KOAH olgularında en önemli mortalite nedenidir (149).

KOAH’da osteoporoz riskini arttıran faktörler oral veya inhaler steroid kullanımı, inflamasyon, vitamin eksikliği, anemi, sigara kullanımı ve hipogonadizm’dir. Osteoporozu olan olgularda alevlenme sırasında oral steroidlerden kaçınılmalıdır. KOAH hastalarında uzun süre inhaler steroid kullanımının kemik kırıkları ile ilişkili olabileceği saptanmasına rağmen inhaler steroidlerin kullanımının devam edebileceği belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada KOAH atakta alevlenmenin şiddetini osteoporozun arttırdığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada osteoporozun özellikle yaşlı hastalarda hastaneye yatışlarında arttırdığı gösterilmiştir (208, 210).

İleri yaş, sigara kullanımı, düşük doğum ağırlığı gibi risk faktörleri hem KOAH hem de ‘diabetes mellitus’ için ortak risk faktörleridir. ‘Diabetes mellitus’da oluşan pulmoner mikroanjiyopatinin diffüzyon bozukluğuna neden olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca diabetes mellitus olgularında frenik siniri etkileyen nöropati, diyafragma disfonksiyonuna neden olarak KOAH olgularında efor kapasitesinde daha fazla bozulmaya yol açar. Diabetes mellitus’un alevlenme riskini arttırarak KOAH mortalite ve morbiditesinde artışa yol açtığı saptanmıştır. Özellikle KOAH alevlenmelerinin tedavisinde kullanılan oral steroidler diabetes mellitus riskini artırır. Bazı çalışmalarda oral steroid kullanan KOAH olgularının %11’inde diabetes mellitus geliştiği saptanmıştır. Bunlara ilaveten KOAH tedavisinde kullanılan yüksek doz inhaler steroidlerin de diabetes mellitus riskini arttırdığı ve glikoz kontrolünü zorlaştırdığı belirtilmektedir (208, 210, 214, 215).

Yapılan bir çalışmada KBY prevalansı OSAS şiddeti ile artmıştır. KOAH’lılarda KBY prevalansının arttığı bulunmuştur. Kalp yetmezliği ve KBY hastane içi mortalite artışında risk faktörü olarak gösterilmiştir (185, 216, 208, 210).

Portillo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KOAH'lılarda en sık normositik normokromik anemi görülmüştür (190). Çalışmamızda KOAH'a eşlik eden Komorbiteler de Non-Eozinofilik KOAH'lı ve Eozinofilik KOAH'lı hastalar arasında diyabetes mellitus, hipertansiyon, OSAS, koroner arter hastalığı, KBY, anemi, akciğer malignitesi, depresyon ve osteoporoz fark anlamlı değildi. Eozinofilik KOAH'lı hastalarda kalp yetmezliği daha fazlaydı.

Çalışmamızda Non-Eozinofilik KOAH'lı grubun; yaş ortalaması ve KOAH hastalık süresi daha fazla çıkmıştır. KOAH GOLD grupları derecesi ve dispne skala derecesi daha yüksektir. Göğüs ağrısı şikayeti daha sık görülmüştür. Nebülizatör, oksijen konsantratörü ve NIMV kullanımı daha sıktır. Kanda üre ve pro-bnp değeri, AKG'da PC02 değeri daha yüksektir. Akciğer grafisinde amfizematöz görünüm ve tomografide amfizem skoru daha fazladır. Tomografide dağılım olarak diffüz ve hem üst hem de alt dağılım daha fazladır. Tanı anından itibaren poliklinik ve acile başvuru sayısı daha fazladır. Son bir yıl içerisinde hastane yatış sayısı ve hastanede yatış süresi daha fazladır. Atak sayısı 'ciddi'olarak daha sık ve acile geliş günleri olarak; hafta sonları fazla olmak üzere hafta sonu/içi daha sıktır. Halen kullanılan KOAH ilaçları daha fazla olmakla beraber LAMA ve LAMA+LABA+IKS birlikte kullanımı daha sıktır.

Eozinofilik KOAH'lı grubun SFT'de FEV1 ve FVC değeri daha yüksektir. Kanda lenfosit miktarı ve yüzdesi, nötrofil yüzdesi ve laktat klirensi daha yüksektir. LABA+IKS kullanımı daha fazladır. Kalp yetmezliği daha sık görülmektedir. Çalışmamızda, Stabil Eozinofilik ve Non-Eozinofilik KOAH'lı hastaların poliklinik başvurularında infeksiyonun saptanmasında SAA proteinin kullanılabilceğini düşünmekteyiz. SAA erken tanı koymak ve hastalığın prognozu için değerlidir. SAA proteini Eozinofilik KOAH'lılarda ortalama değer olarak daha yüksek çıkmıştır ama istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamız Eozinofilik KOAH'lıların SAA protein seviyesinin Non-Eozinofilik KOAH'lılardan farklı olmadığını bu iki fenotipin ayırımında SAA protein kullanılamayacağını göstermiştir. Çalışmamızda hasta sayısının kısıtlılığı en önemli sorundu ancak ileride yapılacak daha kapsamlı çalışmaların, SAA protein belirtecinin KOAH da klinik önemini daha net bir şekilde ortaya koyabileceğini düşünmekteyiz.

## 8.SONUÇ ve ÖNERİLER

KOAH, genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveoler anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlarla karakterize, yaygın, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır.

Stabil KOAH ; semptomlarda ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanacak şekilde akut bir kötüleşme olmamasıdır. Yakın zamanda birçok hastalık grubunda inflamatuvar süreçle ilişkili olan yeni belirteçler bildirilmektedir. SAA ölçümü inflamatuvar olayların tanısında yararlıdır. SAA, HDL metabolizmasında düzenleyici rolü olan bir apolipoproteindir ve enfeksiyöz olsun olmasın inflamasyona yanıt olarak kan konsantrasyonu hızla yükselir. Enfeksiyonun saptanmasında SAA proteinin kullanılabilmesini düşünmekteyiz. SAA erken tanı koymak ve hastalığın prognozu için değerlidir.

KOAH'lı hastalarda kanda eozinofil yüzdesi 2 (%2) den fazla olanlar eozinofilik KOAH, düşük olanlar Non-Eozinofilik KOAH olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda Eozinofilik KOAH'lı hastaların yaş ortalaması Non-Eozinofilik KOAH'lı hastalara göre daha yüksek çıkmıştır. Bizim çalışmamızda Non-Eozinofilik KOAH'lı hastalar daha yaşlıydı. Çalışmalarla uyumlu olarak solunum cihazlarının kullanımında (nebülizatör, oksijen konsantratörü ve NIMV) Non-eozinofilik KOAH'lı hastalar çoğunlukta idi. Çalışmalarla uyumlu olarak Non-Eozinofilik KOAH'lı hasta grubumuzun BT de amfizem skoru daha yüksekti. Çalışmalarda yapılan SFTde Eozinofilik KOAH'lılarda FEV1 düşük çıkmıştır. Bizim çalışmamızda Eozinofilik KOAH'lılarda FEV1 ve FVC yüksek gelmiştir. Çalışmalarla uyumlu olarak Eozinofilik KOAH'lıların hastanede yatış süresi daha kısadır. Fakat çalışmaların tersine bizim çalışmamızda Non-Eozinofilik KOAH'lıların acil ve polikliniğe başvuru, hastanede yatış ve atak sayısı daha fazla idi. Çalışmalarla uyumlu olarak Eozinofilik KOAH'lılarda LABA+IKS kullanımı daha iyi yanıt vermektedir. Çalışmamızda, literatürün tersine Eozinofilik KOAH'lılarda değil Non-Eozinofilik KOAH'lılarda prognoz daha kötüdür.

Eozinofilik KOAH'lı hastaların yaş ortalaması Non-Eozinofilik KOAH'lı hastalara göre daha düşük. Non-eozinofilik KOAH'lı hastalar solunum cihazlarının

kullanımı daha yüksektir (nebülizatör, oksijen konsantratörü ve NIMV). Non-Eozinofilik KOAH'lı hasta grubunun BT de amfizem skoru daha yüksektir. Non-Eozinofilik KOAH'lılarda FEV1 ve FVC daha düşüktür. Non-Eozinofilik KOAH'lıların hastanede yatış süresi daha uzundur. Non-Eozinofilik KOAH'lıların acil ve polikliniğe başvuru, hastanede yatış ve atak sayısı daha fazladır. Eozinofilik KOAH'lılarda LABA+IKS kullanımı daha iyi yanıt vermektedir. Non-Eozinofilik KOAH'lılarda prognoz daha kötüdür. Çalışmamız Eozinofilik KOAH'lıların SAA protein seviyesinin Non-Eozinofilik KOAH'lılardan farklı olmadığını bu iki fenotipin ayırımında SAA protein kullanılamayacağını göstermiştir.



## 9. KAYNAKLAR

1. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018*. Available from: <http://goldcopd.org>
2. Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M, MacGregor L, Black J, Giannakis E, Smallwood D, Vlahos R, Irving L, Anderson G. Serum amyloid A is a predictive blood biomarker in acute exacerbations of COPD [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175: A570.
3. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, McCormick M, Haldar K, Kebabze T, Duvoix A, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:662–671.
4. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, Lomas DA, Barer MR, Johnston SL, Pavord ID, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186: 48–55. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(6):532-55.
6. Berry CE, Wise RA. Mortality in COPD: causes, risk factors, and prevention. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2010;7(5):375-82.
7. Annesi-Maesano I. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Monograph*. 2006;38: 41.
8. 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(9589): 751-7.
9. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(5): 693-718.
10. Wiedemann HP, Stoller JK, Lung disease due to  $\alpha$ -1 antitrypsin deficiency. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 1996; 2: 155–160.
11. Mirici A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Tanımlama ve Ayırıcı Tanı. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Toraks Kitapları (2008); 1-9
12. Mornex J-F, Chytil-Weir A, Martinet Y, Courtney M, LeCocq J-P, Crrystal RG. Expression of the alfa-1 antitriplin gene in mononüclear phagocytes of normal and alfa-1 antitriplin deficient individuals. *J. Clin. Invest*. 1986; 77: 1952-1961.
13. DeMeo DL, Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Seminars In Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003; 24: 151-158.
14. Polatlı M. KOAH: Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. In Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (eds) *Solunum Sistemi ve Hastalıkları*. İstanbul Tıp Kitabevi (2010); 663-669.
15. Wong PM, Lees AN, Louw J. et al. Emphysema in young adult survivors of moderateto-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur. Respir. J*. 2008; 32: 321.



16. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011; 139(4): 764-74.
17. Wan C, Tan MB, Christine Lo, BSc, Aimee Jong, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study *CMAJ* 2009; 180(8): 814-20.
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(9589): 751-7.
19. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(5): 693-718.
20. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(5): 557-65.
21. Gan WQ, FitzGerald JM, Carlsten C, et al. Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(7): 721-7.
22. Yumin Z, Yimin Z, Xiaochen L, et al. Lung Function and Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease after Improved Cooking Fuels and Kitchen Ventilation: A 9-Year Prospective Cohort Study. *PLoS Med* 2014; 11(3): e1001621.
23. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004; 351(11): 1057-67
24. Vonk J, Jongepier H, Panhuysen C, et al. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003; 58(4): 322-7.
25. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, et al. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126(1): 59-65.
26. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136(1): 62-8.
27. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000; 356(9238): 1313-7.
28. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic Bronchitis Before Age 50 Years Predicts Incident Airflow Limitation and Mortality Risk. *Thorax* 2009; 64(10): 894-900.
29. Kim V, Han MK, Vance GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. *Chest* 2011; 140(3): 626-33.
30. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(7): 891-7.
31. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Borge et al. Body Mass, Fat-Free Body Mass, and Prognosis In Patient with chronic obstructive pulmonary disease from a Random Population Sample. Findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 79-83.

32. Mannino DM, Watt G, Hole D. et. al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 627-643.
33. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA. et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 381-390.
34. American Thoracic Society-European Respiratory Society position paper. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. 1-222.
35. Yorgancıoğlu A. Hava yolu hastalıkları. In: Fraser RS, Colman N, Müller NL; (eds) (Türktaş H(çeviri editörü)). *Synopsis of disease of the chest.* 3.baskı. Ankara Güneş Kitabevi; 2006: 627-713
36. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporu. 2010; 1-96.
37. Hansel TT, Peter JB, eds. (Kocabaş A(çeviri editörü)). *An atlas of chronic obstructive pulmonary disease.* London UK:2004; 21-67.
38. Rodriguez-Roisin R, MacNee W. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Monogr* 1998; 3: 107-26.
39. Gülmez İ. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı: Patogenez, Patoloji ve Patofizyoloji. *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi* (2003); 1: 7-12.
40. Thurlbeck WM. Chronic airflow obstruction In; Thurlbeck WM churg AM (eds). *Pathology of the lung* 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers; 1995: 129-136.
41. Peinado VI, Barbera JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1605-11.
42. Gülbay BE, Acıcan T. Patogenez ve infl amasyon. In Saryal S, Acıcan T. ed. *Güncel bilgiler ışığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*; 2003: 21-33
43. Rodriguez- Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barvera JA, Wagner PD. Ventilation-Perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* 2009;106: 1902-8
44. Grover P, ZuWallack RL. Fizyopatoloji. In: Mac Nee W, ZuWallack RL, Keenan J (eds) (Nurhayat Y(çeviri editörü)). *Kronik obstrüktif akciğer hastalığına klinik yaklaşım.* 1. Baskı. 2007: 31-52
45. Çalikoğlu M. KOAH Patogenezi. *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği KOAH Bülteni.* 2009; 1: 2-5.
46. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: Molecular and cellular mechanisms. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 672-688.
47. Tatlıcıoğlu T. KOAH Patogenezi. *Sendrom Dergisi* (2008); 20: 8-20.
48. Bone marrow in atopy and asthma: hematopoietic mechanisms in allergic inflammation. *Denburg JA Immunol Today.* 1999 Mar; 20(3):111-3.
49. Molecular basis for selective eosinophil trafficking in asthma: A multistep paradigm. *Wardlaw AJJ Allergy Clin Immunol.* 1999 Nov; 104(5):917-26.
50. Functional and structural characterization of the eosinophil P-selectin ligand. Symon FA, Lawrence MB, Williamson ML, Walsh GM, Watson SR, Wardlaw AJJ *Immunol.* 1996 Aug 15; 157(4):1711-9.

51. Eosinophil lipid bodies: specific, inducible intracellular sites for enhanced eicosanoid formation. Bozza PT, Yu W, Penrose JF, Morgan ES, Dvorak AM, Weller PFJ *Exp Med*. 1997 Sep 15; 186(6):909-20.
52. Bestall J, Paul E, Garrod R, Garnham R, Jones P, Wedzicha J. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54(7):581-6.
53. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest J* 2002;121(5):1434- 40.
54. Jones PW. COPD assessment test --rationale, development, validation and performance. *J COPD* 2013;10: 269-71
55. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Oca MM, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-12.
56. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2000; 1(2): 1-25.
57. Ertürk E, Gürgün A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. *Klinik Tıp Solunum Aktüel Dergisi*. 2010; 3: 16-31.
58. Hansel TT, Peter JB, eds. (Kocabaş A. (çeviri editörü)). *An atlas of chronic obstructive pulmonary disease*. London UK:2004; 69-115
59. Saryal SB. KOAH'da klinik bulgular ve tanı yöntemleri. In: Saryal SB, Acıcan T; eds. *KOAH Tanı ve Tedavi*. Ankara 2005: 24-54
60. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS-ERS taskforce: Standardisation of Lung Function Testing. *Standardisation of spirometry*. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38
61. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lungfunction trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(2):111-22.
62. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2014;1 (Ek 2): 19-29.
63. Carl D. Mottram. *Ruppel's Manual of Pulmonary Function Testing*. 10 th Edition. Elsevier 2013 Chapter II.38-63
64. Series "ATS/ERS Task Force: Standardisation of lung Function testing" Edited by V. Brusasco, R. Crapo and G. Viegi. Number 5 in this series. *Interpretative strategies for lung function tests*. *Eur Respir J* 2005; 26: 720-735.
65. Ödev K. *Toraks Radyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul. 2005; 343-359.
66. Ketai LH, Lofgren R, Meholic AJ, eds. (Akman C. (çeviri editörü)). *Göğüs Radyolojisinin Esasları*. İstanbul Tıp Kitabevi. İstanbul. 2009; 55-68. 110
67. Walkey AJ, Farber HW, O'Donnell C, et al. The accuracy of the central venous blood gas for acid-base monitoring. *J Intensive Care Med* 2010;25: 104
68. Vijayasaritha K, Stockley RA. Reported and unreported exacerbations of COPD: analysis by diary cards. *Chest* 2008;133: 34-41.
69. Günen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O, et al. Prevalence of COPD: first epidemiological data from a large region of Turkey. *Accepted in European Journal of Internal Medicine (2008)*.

70. Ferko T, Schraufnagel D. The global burden of respiratory disease. *Annals ATS* 2014;11: 404-6.
71. Wouters M, Wouters B, Augustin I, Franssen F. Personalized medicine and chronic obstructive pulmonary disease. *Cur Opin Pulm Med* 2017
72. Erk M, Ergün P. Pulmoner rehabilitasyon. KOAH'da yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Toraks kitapları* 2000; 2: 267-72
73. Atasever A, Erdiñç E. KOAH'ta yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Tüberküloz Toraks* 2003;51: 446-55.
74. Yorgancıoğlu A. Solunum hastalıklarında yaşam kalitesi ve sağlık ile ilgili yaşam kalitesi anketleri. *Sağlıkta Birikim Cilt:1 Sayı:2*; 27-33.
75. Aydemir Ö. Konsültasyon-Liyezon psikiyatrisinde yaşam kalitesi ölçümü: Kısa Form-36. [www.sabem.saglik.gov.tr/Akademik metinler/ goto.aspx id : 2688](http://www.sabem.saglik.gov.tr/Akademik%20metinler/goto.aspx?id%3A2688)
76. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short- Form Health Survey (KF36).I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-83.
77. Soyuyiđit Ő, Erk M, Güler N, Kılıñç G. The value of SF-36 questionnaire for the measurement of life quality in chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberk Toraks* 2006;54: 259-66.
78. Yucel Demiral, Gul Ergor, Belgin Unal et al. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. *BMC Public Health* 2006;6: 247.
79. Jones P, Lareau S, Mahler DA. Measuring the effects of COPD on the patient. *Respir Med* 2005; 99: 11-8.
80. Meguro M, Barley EA, Spencer C et al. Development and validation of an improved COPD specific version of the SGRQ. *Chest* 2007;132:456-63.
81. Curtis JR, Deyo RA, Hudson LD. Pulmonary rehabilitation in chronic respiratory insufficiency. 7. Health-related quality of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994; 49(2):162-70
82. Jones P. ST GEORGE'S Respiratory Questionary For COPD Patients (SGRQC) Manual Professor Paul Jones Division of Cardiac and Vascular Science St George's, University of London Version No.1. 11 December 2008
83. Sherk PA, Grossman RF. The chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clin Chest Med* 2000; 21: 705-721.
84. Murphy TM, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1067-1083.
85. Roisin RR. COPD Exacerbations-5: Management. *Thorax*. 2006; 61: 535-544.
86. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence of characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1151-6
87. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;29: 1224-38
88. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c546
89. Takasugi J, Godwin J. Radiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Radiol Clin North Am* 1998; 36: 29-55

90. Consensus conference report. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999;116:521-34
91. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 1995; 333:817-22
92. Ferrer M, Selares J, Valencia M, et al. Non invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374: 1082-8
93. National Clinical Guideline Centre. Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care 2010. [Alıntı Tarihi: 25 01 2012.] <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49425/49425.pdf>.
94. Roisin RR. COPD exacerbations 5: Management. *Thorax* 2006;61: 535-44.
95. Calverley PMA. Respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22: 26-30.
96. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002;28: 1701-7.
97. Plant PK, Elliot MW. Chronic obstructive pulmonary disease 9: Management of ventilatory failure in COPD. *Thorax* 2003;58: 537-42.
98. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(5): 1608-13.
99. Donaldson GC, Law M, Kowlessar B, et al. Impact of Prolonged Exacerbation Recovery in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(8): 943-50.
100. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 Pt 1): 1418-22.
101. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1128-38.
102. Donaldson GC, Müllerova H, Locantore N, et al. Factors associated with change in exacerbation frequency in COPD. *Respir Res* 2013; 14: 79.
103. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012; 367(10): 913-21.
104. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011; 261(1): 274-82
105. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Kosar F. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26(2): 234-41
106. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP, et al. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J* 2011; 37(3): 508-15

107. Piquet J, Chavaillon JM, David P, et al. High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2013; 42(4): 946-5
108. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10(2): 81-9.
109. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287(3): 345-55
110. Lindenauer PK, Pekow P, Gao S, Crawford AS, Gutierrez B, Benjamin EM. Quality of care for patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 2006; 144:894–903);
111. Lindenauer PK, Grosso LM, Wang C, et al. Development, validation, and results of a riskstandardized measure of hospital 30-day mortality for patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Hosp Med.*2013;8: 428-35.
112. Elixhauser, A. (AHRQ), Au, D. (AHRQ), and Podulka, J. (Thomson Reuters). Readmissions for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2008. HCUP Statistical Brief #121. September 2011. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.
113. Jerry A. Krishnan, Hélène A. Gussin, Valentin Prieto-Centurion, Jamie L. Sullivan, Farhan Zaidi, Byron M. Thomashow. National COPD Readmissions Summit 2013: Integrating COPD into Patient-Centered Hospital Readmissions Reduction Programs. *JCOPDF* 2015; volume 2, number 1: 7080. 75
114. Shah T, Churpek MM, Coca Perrailon M, Konetzka RT. Understanding why patients with COPD get readmitted: a large national study to delineate the Medicare population for the readmissions penalty expansion. *Chest* 2015; 147:1219–1226.
115. Sharif R, Parekh TM, Pierson KS, et al. Predictors of early readmission among patients 40 to 64 years of age hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 685–964)
116. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest* 2012; 142:1126–1133.
117. Sommer I, Griebler U, Mahlknecht P, et al. Socioeconomic inequalities in noncommunicable diseases and their risk factors: an overview of systematic reviews. *BMC Public Health* 2015;15: 914.
118. Baker CL, Zou KH, Su J. Risk assessment of readmissions following an initial COPD-related hospitalization. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 551–559.
119. Hopkinson NS, Englebretsen C, Cooley N, et al. Designing and implementing a COPD discharge care bundle. *Thorax* 2012; 67: 90–92.
120. Jennings JH, Thavarajah K, Mendez MP, et al. Pre-discharge bundle for patients with acute exacerbations of COPD to reduce readmissions and ED visits: a randomized controlled trial. *Chest* 2015; 147:1227–1234.
121. Maddocks M, Kon SS, Singh SJ, Man WD. Rehabilitation following hospitalization in patients with COPD: can it reduce readmissions? *Respirology* 2015; 20: 395–404.

122. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, et al. Executive summary: prevention of acute exacerbation of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest* 2015;147:883–893.
123. Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD. *Eur Respir Rev* 2015; 24:159–172..
124. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364:1093–1103
125. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, et al. Nocturnal noninvasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 2014; 69: 826–834.
126. Funk GC, Breyer MK, Burghuber OC, et al. Long-term noninvasive ventilation in COPD after acute-on-chronic respiratory failure. *Respir Med* 2011;105:427–434.
127. Zwerink M, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, et al. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3:CD002990.
128. Uslu A, Öğüş C, Özdemir T. The effect of comorbidity on prognosis in patients with COPD. *Tuberk Toraks* 2004;52: 52-5
129. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:2099-107
130. Lange P, Mogelvang R, Marrot JL, Vestbo J, Jensen JS. Cardiovascular morbidity in COPD: A study of the general population. *COPD* 2010;7: 5-10
131. Brekke PH, Omland T, Smith P, Soyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD – Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir Med* 2008;102:1243-7
132. Salpeter S, Ormidton T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2005:CD003566
133. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26 : 887-94
134. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J Intern Med* 2008; 264:361-9
135. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003;21: 1012-6
136. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008;31: 204-12
137. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (koah) koruma, tanı ve tedavi raporu; *Türk Toraks Dergisi* 2014; 15 (suppl 2)
138. Hanania NA, Mullerova H, Lacantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:604-11
139. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ;166: 333-9
140. Benfield T, Lange P, Vestbo J. COPD stage and risk of hospitalization for infectious disease. *Chest* 2008;134: 46-53

141. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32: 962-9
142. Comeche Casanova L, Echave-Sustaeta JM, Lujan RG, Lozano IA, et al. Prevalence of anemia associated with chronic obstructive pulmonary disease. Study of associated variables. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(9):383–387
143. Portillo K., Martinez-Rivera C., Ruiz Manzano J. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease. Does it really matter?. 2013 Jun ;67(6):558-65
144. Sarkar M, Raita P. N., Khatana J. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, pathogenesis, and potential impact. *Lung India*; 2015 MarApr 32(2):142-151
145. Lannergard A, Larsson A, Kragstjerner P, et al. Correlations between serum amyloid A protein and C-reactive protein in infectious diseases. *Scand J Clin Lab Invest* 2003; 63: 267–272.
146. Upragarin N, Landman W, Gastra W, et al. Extrahepatic production of acute phase serum amyloid A. *Histol Histopathol* 2005; 20: 1295–1307.
147. Satue K, Calvo A, Gardon J. Factors influencing serum amyloid type A (SAA) concentrations in horses. *Open J Vet Med* 2013; 3: 28–66.
148. Yamada T. Inflammatory markers; C-reactive protein (CRP) and serum amyloid A (SAA). *Rinsho Byori* 2005; 53: 558–561.
149. Arnon S, Litmanovitz I, Regev R, et al. Serum amyloid a protein is a useful inflammatory marker during late-onset sepsis in preterm infants. *Biol Neonate* 2005; 87: 105–110
150. Garcia-Rio F, Miravittles M, Soriano JB, Munoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, Sobradillo V, Ancochea J. EPI-SCAN Steering Committee. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir Res.* 2010;11: 63. doi: 10.1186/1465-9921-11-63.
151. Agusti A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD.* 2008;5: 133–138. doi: 10.1080/15412550801941349
152. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004;59: 574–580. doi: 10.1136/thx.2003.019588.
153. Wouters EF, Groenewegen KH, Dentener MA, Vernooy JH. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4: 626–634. doi: 10.1513/pats.200706-071TH.
154. Smith DJ, Yerkovich ST, Towers MA, Carroll ML, Thomas R, Upham JW. Reduced soluble receptor for advanced glycation end-products in COPD. *Eur Respir J.* 2011;37: 516–522. doi: 10.1183/09031936.00029310.
155. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease *Lancet* 2000; 356: 1480-1485
156. Singh D, Kolsum U, Parlak CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2014 ; 44: 1697–1700
157. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in



- patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 435-442
158. Bafadhel M, Davies L, Calverley PM, Aaron SD, Parlak CE, vd. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis. *Eur Respir J* 2014; 44: 789 - 791
  159. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, vd. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 48 – 55
  160. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(3):193–8. doi: 10.1136/thx.2004.032516.
  161. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(4):523–5. doi: 10.1164/rccm.201502-0235LE.
  162. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1697–700. doi: 10.1183/09031936.00162414.
  163. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in COPD: the Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015
  164. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(1):74–9. doi: 10.1097/MCP.000000000000118.
  165. Bateman ED, Reddel HK, van Zyl-Smit RN, Agusti A. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases? *Lancet Respir Med*. 2015;3(9):719–28. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00254-4.
  166. Smith DJ, Yerkovich ST, Towers MA, Carroll ML, Thomas R, Upham JW. Reduced soluble receptor for advanced glycation end-products in COPD. *Eur Respir J*. 2011;37: 516–522. doi: 10.1183/09031936.00029310
  167. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study.  
Vedel-Krogh S<sup>1, 2, 3</sup>, Nielsen SF<sup>1, 2, 3</sup>, Lange P<sup>2, 4, 5</sup>, Vestbo J<sup>6</sup>, Nordestgaard BG<sup>1, 2, 3</sup> *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 May 1;193(9):965-74. doi: 10.1164/rccm.201509-1869OC.
  168. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease.  
Friedlander AL<sup>1</sup>, Lynch D, Dyar LA, Bowler RP COPD. 2007 Dec;4(4):355-84.
  169. Characterisation of the frequent exacerbator phenotype in COPD patients in a large UK primary care population.  
McGarvey L<sup>1</sup>, Lee AJ<sup>2</sup>, Roberts J<sup>3</sup>, Gruffydd-Jones K<sup>4</sup>, McKnight E<sup>5</sup>, Haughney J<sup>6</sup> *Respir Med*. 2015 Feb;109(2):228-37. doi: 10.1016/j.rmed.2014.12.006. Epub 2014 Dec 30.
  170. Different expression about induced sputum cell sorting in the two main types of chronic obstructive pulmonary disease. Song H<sup>1</sup>, Yun C<sup>1</sup>, Xu M<sup>1</sup>, Sun D<sup>1</sup> *Diagn Cytopathol*. 2017 Dec;45(12):1073-1077. doi: 10.1002/dc.23818. Epub 2017 Oct 13.

171. Galli JA, Krahnke JS, James Mamary A, et al. Home non-invasive ventilation use following acute hypercapnic respiratory failure in COPD. *Respir Med* 2014;108:722-8.
172. Coughlin S, Liang WE, Parthasarathy S. Retrospective Assessment of Home ventilation to reduce rehospitalization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Sleep Med* 2015;11: 663- 70
173. Turan O, Sevinç C. Home non-invasive mechanical ventilation therapy in elderly COPD patients. *Turkish Journal of Geriatrics* 2015;18: 15-21.
174. Eosinophilic and non-eosinophilic COPD patients with chronic respiratory failure: neutrophil-to-lymphocyte ratio as an exacerbation marker Eylem Acartürk Tunçay, Zuhale Karakurt, Emine Aksoy, Cuneyt Saltürk, Sinem Gungor, Nezihe Ciftaslan, İlim Irmak, Dilek Yavuz, Birsen Ocakli, and Nalan Adıgüzel *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 Nov 23;12: 3361-3370. doi: 10. 2147/COPD.S147261. eCollection 2017.
175. Eosinophils in COPD: just another biomarker? Bafadhel M<sup>1</sup>, Pavord ID<sup>2</sup>, Russell REK<sup>2</sup> *Lancet Respir Med.* 2017 Sep;5(9):747-759. doi: 10. 1016/S2213-2600(17)30217-5. Epub 2017 Jun 7.
176. Exertional hypoxemia is more severe in fibrotic interstitial lung disease than in COPD. Du Plessis JP<sup>1</sup>, Fernandes S<sup>1</sup>, Jamal R<sup>1</sup>, Camp P<sup>2,3</sup>, Johannson K<sup>4</sup>, Schaeffer M<sup>2,3</sup>, Wilcox PG<sup>1</sup>, Guenette JA<sup>2,3</sup>, Ryerson CJ<sup>1,2</sup> *Respirology.* 2018 Apr;23(4):392-398. doi: 10.1111/resp.13226. Epub 2017 Nov 28.
177. Comparison of tumor markers and inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations. Barouchos N<sup>1</sup>, Papazafiropoulou A, Iacovidou N, Vrachnis N, Barouchos N, Armeniakou E, Dionyssopoulou V, Mathioudakis AG, Christopoulou E, Koltsida S, Bassiakou E *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Oct 31;11: 2729-2736. eCollection 2016.
178. Serum Amyloid-Beta Levels are Increased in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Bu XL<sup>1</sup>, Cao GQ<sup>2</sup>, Shen LL<sup>1</sup>, Xiang Y<sup>1</sup>, Jiao SS<sup>1</sup>, Liu YH<sup>1</sup>, Zhu C<sup>1</sup>, Zeng F<sup>1</sup>, Wang QH<sup>1</sup>, Wang YR<sup>1</sup>, He Y<sup>2</sup>, Zhou HD<sup>1</sup>, Wang YJ<sup>3</sup> *Neurotox Res.* 2015 Nov;28(4):346-51. doi: 10. 1007/s12640-015-9552-x. Epub 2015 Aug 5.
179. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes.* 2017;10(1):12
180. Taylan M, Demir M, Kaya H, et al. Alterations of the neutrophil-lymphocyte ratio during the period of stable and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Respir J.* 2017;11(3):311–317
181. Xiong W, Xu M, Zhao Y, Wu X, Pudasaini B, Liu JM. Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12: 615–625
182. Lee SJ, Lee HR, Lee TW, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study. *Korean J Intern Med.* 2016;31(5):891–898
183. Duman D, Aksoy E, Agca MC, et al. The utility of inflammatory markers to predict readmissions and mortality in COPD cases with or without eosinophilia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10: 2469–2478
184. Persistent Systemic Inflammation is Associated with Poor Clinical Outcomes in COPD: A Novel Phenotype Alvar Agustí,\* Lisa D. Edwards,<sup>3</sup> Stephen I. Rennard,<sup>4</sup> William

- MacNee,<sup>5</sup> Ruth Tal-Singer,<sup>6</sup> Bruce E. Miller,<sup>6</sup> Jørgen Vestbo,<sup>7,8</sup> David A. Lomas,<sup>9</sup> Peter M. A. Calverley,<sup>10</sup> Emiel Wouters,<sup>11</sup> Courtney Crim,<sup>3</sup> Julie C. Yates,<sup>3</sup> Edwin K. Silverman,<sup>12</sup> Harvey O. Coxson,<sup>13</sup> Per Bakke,<sup>14</sup> Ruth J. Mayer,<sup>3</sup> Bartolome Celli,<sup>12</sup> and for the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators *PLoS One*. 2012;7(5):e37483. doi: 10.1371/journal.pone.0037483. Epub 2012 May 18.
185. *Inflammatory markers and mortality among US adults with obstructive lung function.* Ford ES<sup>1</sup>, Cunningham TJ, Mannino DM *Respirology*. 2015 May;20(4):587-93. doi: 10.1111/resp.12499. Epub 2015 Mar 4.
186. *Obstructive Sleep Apnea and Chronic Kidney Disease.* Yayan J<sup>1</sup>, Rasche K<sup>2</sup>, Vlachou A<sup>2</sup> *Adv Exp Med Biol*. 2017;1022: 11-18. doi: 10.1007/5584\_2017\_35.
187. *Detection of adenovirus and respiratory syncytial virus in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Exacerbation versus stable condition.* Kokturk N<sup>1</sup>, Bozdayi G<sup>2</sup>, Yilmaz S<sup>1</sup>, Doğan B<sup>3</sup>, Gulbahar O<sup>4</sup>, Rota S<sup>2</sup>, Tatlicioglu T<sup>1</sup> *Mol Med Rep*. 2015 Aug;12(2):3039-46. doi: 10.3892/mmr.2015.3681. Epub 2015 Apr 24.
188. *Specific networks of plasma acute phase reactants are associated with the severity of chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study.* Arellano-Orden E<sup>1</sup>, Calero-Acuña C<sup>2</sup>, Cordero JA<sup>1</sup>, Abad-Arranz M<sup>3</sup>, Sánchez-López V<sup>1</sup>, Márquez-Martín E<sup>4</sup>, Ortega-Ruiz F<sup>2</sup>, López-Campos JL<sup>2</sup> *Int J Med Sci*. 2017 Jan 15;14(1):67-74. doi: 10.7150/ijms.16907. eCollection 2017.
189. *C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) as inflammation markers in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD).* Corsonello A<sup>1</sup>, Pedone C, Battaglia S, Paglino G, Bellia V, Incalzi RA *Arch Gerontol Geriatr*. 2011 Sep-Oct;53(2):190-5. doi: 10.1016/j.archger.2010.10.015. Epub 2010 Nov 12.
190. *Anaemia in chronic obstructive pulmonary disease. Does it really matter?* Portillo K<sup>1</sup>, Martinez-Rivera C, Ruiz-Manzano J *Int J Clin Pract*. 2013 Jun;67(6):558-65. doi: 10.1111/ijcp.12125.
191. *Impaired Hemorheology in Exacerbations of COPD.* Ugurlu E<sup>1</sup>, Kilic-Toprak E<sup>2</sup>, Can I<sup>1</sup>, Kilic-Erkek O<sup>2</sup>, Altinisik G<sup>1</sup>, Bor-Kucukatay M<sup>2</sup> *Can Respir J*. 2017;2017:1286263. doi: 10.1155/2017/1286263. Epub 2017 Sep 27.
192. *Prognostic role of D-dimer for in-hospital and 1-year mortality in exacerbations of COPD.* Hu G<sup>1</sup>, Wu Y<sup>2</sup>, Zhou Y<sup>3</sup>, Wu Z<sup>1</sup>, Wei L<sup>1</sup>, Li Y<sup>1</sup>, Peng G<sup>3</sup>, Liang W<sup>1</sup>, Ran P<sup>3</sup> *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Oct 31;11: 2729-2736. eCollection 2016.
193. *Impact of hyponatremia on mortality and morbidity in patients with COPD exacerbations.* Chalela R<sup>1</sup>, González-García JG<sup>2</sup>, Chillarón JJ<sup>3</sup>, Valera-Hernández L<sup>2</sup>, Montoya-Rangel C<sup>2</sup>, Badenes D<sup>1</sup>, Mojal S<sup>4</sup>, Gea J<sup>5</sup> *Respir Med*. 2016 Aug;117:237-42. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.003. Epub 2016 Jun 29.
194. *Effect of time and day of admission on hospital care quality for patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation in England and Wales: single cohort study.* Roberts CM<sup>1,2</sup>, Lowe D<sup>2</sup>, Skipper E<sup>2</sup>, Steiner MC<sup>2,3</sup>, Jones R<sup>2,4</sup>, Gelder C<sup>5</sup>, Hurst

- JR<sup>6</sup>, Lowrey GE<sup>7</sup>, Thompson C<sup>8</sup>, Stone RA<sup>2,9</sup> *BMJ Open*. 2017 Sep 6;7(9):e015532. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015532.
195. The value of lactate clearance in admission decisions of patients with acute exacerbation of COPD. Durmuş U<sup>1</sup>, Doğan NÖ<sup>2</sup>, Pekdemir M<sup>1</sup>, Yılmaz S<sup>1</sup>, Yaka E<sup>1</sup>, Karadaş A<sup>1</sup>, Güney Pınar S<sup>1</sup> *Am J Emerg Med*. 2018 Jun;36(6):972-976. doi: 10.1016/j.ajem.2017.11.002. Epub 2017 Nov 4.
196. Microalbuminuria in Subjects With COPD: Relationship to the New Version of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Staging. Bozkus F<sup>1</sup>, Dikmen N<sup>2</sup>, Samur A<sup>3</sup> *Respir Care*. 2017 Mar;62(3):307-314. doi: 10.4187/respcare.05168. Epub 2016 Dec 13.
197. Emphysematous Phenotype is Characterized by Low Blood Eosinophils: A Cross-Sectional Study. Papaioannou A<sup>1</sup>, Kostikas K<sup>1</sup>, Papaportfyriou A<sup>2</sup>, Angelakis L<sup>2</sup>, Papathanasiou E<sup>1</sup>, Hillas G<sup>2</sup>, Mazioti A<sup>3</sup>, Bakakos P<sup>2</sup>, Koulouris N<sup>2</sup>, Papiris S<sup>1</sup>, Loukides S<sup>2</sup> *COPD*. 2017 Dec;14(6):635-640. doi: 10.1080/15412555.2017.1386644. Epub 2017 Nov 3.
198. Clinical characteristics of eosinophilic COPD versus COPD patients with a history of asthma. Kolsum U<sup>1,2</sup>, Ravi A<sup>3,4</sup>, Hitchen P<sup>4</sup>, Maddi S<sup>3</sup>, Southworth T<sup>3</sup>, Singh D<sup>3</sup> *Respir Res*. 2017 Apr 26;18(1):73. doi: 10.1186/s12931-017-0559-0.
199. Eosinophilic airway inflammation in COPD. Saha S<sup>1</sup>, Brightling CE *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1(1):39-47.
200. Eosinophilic COPD - a distinct phenotype of the disease. Tworek D<sup>1</sup>, Antczak A *Adv Respir Med*. 2017;85(5):271-276. doi: 10.5603/ARM.a2017.0045. Epub 2017 Oct 30.
201. Eosinophilia and clinical outcome of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Ho J<sup>1</sup>, He W<sup>2</sup>, Chan MTV<sup>1</sup>, Tse G<sup>3</sup>, Liu T<sup>4</sup>, Wong SH<sup>5,3</sup>, Leung CCH<sup>1</sup>, Wong WT<sup>1</sup>, Tsang S<sup>1</sup>, Zhang L<sup>1</sup>, Chan RYP<sup>6</sup>, Gin T<sup>1</sup>, Leung J<sup>2</sup>, Lau BWM<sup>7</sup>, Wu WKK<sup>8,9</sup>, Ngai SPC<sup>10</sup> *Sci Rep*. 2017 Oct 18;7(1):13451. doi: 10.1038/s41598-017-13745-x.
202. Burden of disease associated with a COPD eosinophilic phenotype Hector Ortega,<sup>1</sup> Jean-Pierre Llanos,<sup>2</sup> Marie-Hélène Lafeuille,<sup>3</sup> Guillaume Germain,<sup>3</sup> Mei Sheng Duh,<sup>4</sup> Christopher F Bell,<sup>2</sup> Susan R Sama,<sup>5</sup> and Beth Hahn<sup>2</sup> *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Aug 13;13: 2425-2433. doi: 10.2147/COPD.S170995. eCollection 2018.
203. Weekend admission and mortality from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in winter. Brims FJ<sup>1</sup>, Asimwe A, Andrews NP, Prytherch D, Higgins BR, Kilburn S, Chauhan AJ *Clin Med (Lond)*. 2011 Aug;11(4):334-9.
204. Friday and weekend hospital stays: effects on mortality. Suissa S<sup>1</sup>, Dell'Aniello S<sup>2</sup>, Suissa D<sup>3</sup>, Ernst P<sup>4</sup> *Eur Respir J*. 2014 Sep;44(3):627-33. doi: 10.1183/09031936.00007714. Epub 2014 May 14.
205. Grolimund E, Kutz A, Marlowe RJ, et al. Long-term Prognosis in COPD Exacerbation: Role of Biomarkers, Clinical Variables and Exacerbation Type. *COPD* 2015;12: 295-305.
206. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. Bafadhel M<sup>1</sup>, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, McCormick M, Haldar K, Keadze T, Duvoix A, Lindblad K, Patel H, Rugman P, Dodson P, Jenkins M, Saunders M, Newbold P, Green RH, Venge P, Lomas DA, Barer MR, Johnston SL, Pavord ID, Brightling CE *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Sep 15;184(6):662-71. doi: 10.1164/rccm.201104-0597OC

207. *Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial.* Bafadhel M<sup>1</sup>, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, Lomas DA, Barer MR, Johnston SL, Pavord ID, Brightling CE *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Jul 1;186(1):48-55. doi: 10.1164/rccm.201108-1553OC. Epub 2012 Mar 23.
208. *Dursunoğlu N, Köktürk N, Baha A, et al. Turkish Thoracic Society-COPD Comorbidity Group. Comorbidities and their impact on chronic obstructive pulmonary disease.* *Tuberk Toraks* 2016;64: 292-301.
209. *Eosinophilia and clinical outcome of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis.* Ho J1, He W2, Chan MTV1, Tse G3, Liu T4, Wong SH5,3, Leung CCH1, Wong WT1, Tsang S1, Zhang L1, Chan RYP6, Gin T1, Leung J2, Lau BWM7, Wu WKK8,9, Ngai SPC10 *Sci Rep.* 2017 Oct 18;7(1):13451. doi: 10.1038/s41598-017-13745-x.
210. *Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD.* *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9: 871-88.
211. *Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome.* *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:325-31.
212. *Cafarella PA, Effing TW, Usmani ZA, Frith PA. Treatments for anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a literature review.* *Respirology* 2012;17: 627-38.
213. *Coventry PA, Bower P, Keyworth C, et al. The effect of complex interventions on depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis.* *PLoS One* 2013;8:e60532.
214. *Guvener N, Tutuncu NB, Akcay S, et al. Alveolar gas exchange in patients with type 2 diabetes mellitus.* *Endocr J* 2003;50: 663-7.
215. *Cebon Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, et al. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review.* *COPD* 2016;13: 399-406. *Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2017 KOAH Raporuna Bakışı* 30
216. *Microalbuminuria in Subjects With COPD: Relationship to the New Version of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Staging.* Bozkus F1, Dikmen N2, Samur A3 *Respir Care.* 2017 Mar;62(3):307-314. doi: 10.4187/respcare.05168. Epub 2016 Dec 13.