

T.C
ERZİNCAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim
Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine Gelen KOAH
Tanılı Hastaların Serum YKL-40 ve İskemik Modifiye Albümin
Değerlerinin Hipoksi ve Dispne İlişkisi**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Doğan

TEZ DANIŞMANI

DOÇ . DR. EDHEM ÜNVER
ERZİNCAN-2020

T.C
ERZİNCAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim
Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine Gelen KOAH
Tanılı Hastaların Serum YKL-40 ve İskemik Modifiye Albümin
Değerlerinin Hipoksi ve Dispne İlişkisi**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Doğan

TEZ DANIŞMANI

DOÇ . DR. EDHEM ÜNVER
ERZİNCAN-2020

**Bu tez, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü Birimi tarafından TTU-2019-619 proje numarası ile
desteklenmiştir.**

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince verdiği destek, gösterdiği yakın ilgi ve katkılarından dolayı tez danışmanım Doç.Dr.Edhem Ünver'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yardımcı olan saygı değer hocalarım Prof. Dr. Sedat Altın 'a, Dr. Öğr. Üye. Hasan Ölmez'e , Dr. Öğr. Üye. Aysel Erdoğan'a, Dr. Öğr. Üye. Mustafa Tosun'a ve Uzm Dr. Gülseren Pekbak 'a, Uzm Dr. Gönül Seven Yalçın 'a, asistan arkadaşlarıma, kişisel yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Cuma MERTOĞLU'na, biyokimya laboratuvarı çalışanlarına,

Çalışmanın biyoistatistik kısmında yardımlarını esirgemeyen biyoistatistik ve tıbbi bilişim anabilim dalı araştırma görevlisi Yusuf Kemal Arslan'a, birlikte çalıştığım sağlık personeline, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve öğrenci arkadaşlarıma; maddi ve manevi desteklerinden dolayı aileme sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Mehmet Doğan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. KOAH prevalansı	4
2.1.4. KOAH morbiditesi	5
2.1.5. KOAH mortalitesi	6
2.1.6. KOAH ekonomik yük	7
2.1.7. KOAH ın sosyal yükü	8
2.1.8. KOAH risk faktörleri	8
2.1.8.1 Genetik Faktörler	9
2.1.8.2. Yaş ve Cinsiyet	12
2.1.8.3. Akciğer büyüme ve gelişmesi	12
2.1.8.4. Partiküllere maruziyet	12
2.1.8.5 Sosyoekonomik durum	14
2.1.8.6. Astım/ Bronşiyal hiperreaktivite:	14
2.1.8.7. Kronik bronşit	15
2.1.8.8. Enfeksiyonlar	15
2.1.9. KOAH Patolojisi	16

2.1.10. Patogenez	17
2.1.10.1 KOAH patogenezinde rol alan inflamatuvar hücreler	18
2.1.10.2 Patogenezde rol alan inflamatuvar mediatörler:.....	21
2.1.10.3. Proteaz -antiproteaz dengesiizliği.....	23
2.1.10.4 Oksidan stres	23
2.1.10.5. Fizyopatoloji	24
2.1.11. KOAH'ın tanısı ve klinik değeriendirilmesi	29
2.1.11.1. Semptomlar	30
2.1.11.2. Fizik muayene bulguları:	31
2.1.11.3.Tanısai yaklaşıım	32
2.1.11.3.1. Spirometre:	32
2.1.11.3.2. Akciğer volümleri:	33
2.1.11.3.3. Difüzyon kapasitesi:	34
2.1.11.3.4. Egzersiz testleri:.....	35
2.1.11.3.5. KOAH değeriendirme testi (COPD assessment test, CAT):	37
2.1.11.3.6. Dispne skalası (modifiye Medical Research Council, mMRC):.....	38
2.1.11.4. Hava akımı kısıtlanmasına KOAH derecelendirilmesi:	39
2.1.11.5. Alevlenme riskinin değeriendirilmesi:.....	40
2.1.11.6. KOAH' da Birleşik Değeriendirme:.....	40
2.1.11.7. Arter kan gazı ve pulse oksimetri:	42
2.1.11.8. Radyolojik inceleme:	42
2.1.11.9. Ayırıcı tanı.....	43
2.1.12. Eşlik eden kronik hastalıkların (komorbiditeler):.....	44
2.1.13. Tedavi.....	44
2.1.13.1 Hastalığın değeriendirilmesi ve izlenmesi	45
2.1.13.2. Risk faktörlerinin azaltılması	45
2.1.13.3. Stabil KOAH tedavisi	46
2.1.13.3.1. Eğitim.....	46
2.1.13.3.2. Farmakolojik tedavi.....	46
2.1.13.3.3. KOAH tedavisinde kullanılan ilaçlar:	46

2.1.13.3.3.1. Bronkodilatör ilaçlar:	46
2.1.13.3.3.2. Kortikosteroidler:	49
2.1.13.3.3.3. Mukolitikler:	49
2.1.11.3.3.4. Antibiyotikler:	50
2.1.13.3.4. Farmakolojik olmayan tedavi	50
2.1.13.3.4.1. Pulmoner rehabilitasyon:	50
2.1.13.3.4.2. Uzun süreli oksijen tedavisi:	50
2.1.13.3.4.3. Cerrahi tedavi:	51
2.1.13.4 Alevlenmelerin tedavisi:	51
2.1.13.4.1. Antibiyotik tedavisi:	51
2.1.13.4.2. Bronkodilatörler:	51
2.1.13.4.3. Kortikosteroidler:	51
2.2. YKL-40 ve KOAH	52
2.3. IMA ve KOAH	54
3. GEREÇ VE YÖNTEM	56
3.1. Çalışmanın tasarımı	56
3.1.1. Çalışmaya hasta dahil etme kriterleri:	56
3.1.2. Çalışmadan hasta hariç bırakma kriterleri:	57
3.2. Hastalara yapılan değerlendirme ve testler:	57
3.2.1. Boy-ağırlık ölçümleri:	58
3.2.2. Vücut kitle indeksi (VKİ) :	58
3.2.3. Uygulanan testler ve anketler:	59
3.2.3.1 KOAH değerlendirme testi (CAT):	59
3.2.3.2. Dispne skalası:	59
3.2.3.3. Altı dakika yürüme testi:	59
3.2.3.4. Biyokimyasal testler:	59

3.2.3.4.1. Kitinaz-3 benzeri protein 1 (CHI3L1) (YKL -40) ELISA kitinin ölçümü:.....	60
3.2.3.4.2. İskemi modifiye albumin (IMA) ELISA kitinin ölçümü:.....	62
3.3. İstatiksel analiz:	64
4. BULGULAR	65
5.TARTIŞMA	75
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	81
KAYNAKLAR:	82



KISALTMALAR LİSTESİ

6DYT	: 6 Dakika Yürüme Testi
α 1AT	:Alfa1 anti-tripsin
AAT	: Alfa-1 antitripsin
ADAM33	:Metalloproteinaz-33
AKG	: Arter Kan Gazı
AMP	:Adenin monofosfat
AMYT	: Artımlı mekik yürüme testi
ATS	:Amerikan Toraks Derneği
Ark	:Arkadaşları
AUC	: Eğri altında kalan alan
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BHR	: Bronşiyal hiperreaktivite
BMI	:Body mass index
BOLD	:Burden of Obstructive Lung Disease
CAT	:COPD assessment test, KOAH değerlendirme testi
CHI3L1	: Chitinase -3 like protein 1
CRP	:C reaktif protein
DALY	:Disability-Adjusted Life Year
DC	:Dendritik hücre
DLCO	: Difüzyon kapasitesi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ERS	:Avrupa Solunum Derneği
ERV	:Ekspiratuvar rezerv volüm
FEV1	:Zorlu ekspiryumun 1. saniyesinde verilen hava hacmi
FEV3	:Zorlu ekspirasyonun 3. saniyesindeki volüm

FEV6	:Zorlu ekspirasyonun altıncı saniyesindeki volüm
FVC	:Zorlu vital kapasite
G-CSF	:Granülosit-koloni stimüle edici faktör
GM-CSF	:Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
GOLD	:Global initiative for chronic obstructive lung disease
H2O2	:Hidrojen peroksit
HC-gp39	: Human cartilage glycoprotein 39
HDAC	: histondeasetilaz
HRP	: Horseradish Peroksidaz
ICAM	:İntraselüler adezyon molekülü
IFN- γ	:İnterferon-gama
IL	:İnterlökin
İKS	:İnhale kortikosteroid
İMA	:İskemi modifiye albumin
JVP	: Jugüler Venöz Nabız
KOAH	:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
L, lt	:Litre
LABA	:Uzun etkili beta agonist
LAMA	:Uzun etkili muskarinik agonist
LTB4	: Lökotrien B4
M	:Metre
MAPK	:Mitogen-activated protein kinase
Mcg	: Mikrogram
ml	: mililitre
MMPs	: Matriks Metalloproteinaz
mMRC	: modifiye Medical Research Council
ml	:Mililitre
NF-$\kappa\beta$	:Nükleer faktör-kappa beta
OH	: Hidroksil iyonu

ONOO-	:Peroksinitrit
PA	:Posterior anterior
RSV	: Respiratuar Sinsityal Virus
SaO2	:Oksijen satürasyonu
SABA	:Kısa etkili beta agonist
SAMA	:Kısa etkili antimuskarinikler
SFT	:Solunum fonksiyon testi
TGF-β	:Doku büyüme faktörü β
TLR	:Toll-like reseptör
Treg	: Düzenleyici T lenfositler
TNF-α	:Tümör nekrozis faktör- α
USOT	: Uzun süreli oksijen tedavisi
Vb	: Ve benzer
VKİ	:Vücut kitle endeksi
V/Q	:Ventilasyon / Perfüzyon
YKL-40	: Tyrosine (Y), Lysine (K), Leucine (L) 40
YLD	:Years lost due to disability
YLL	:Years of life lost
X$\pm$SD	:Ortalama $\pm$ standart sapma

TABLO DİZİNİ

TABLO DİZİNİ.....	XI
TABLO 1 . AAT EKSİKLİĞİNİN ARAŞIRILMASI GEREKEN DURUMLAR(25)..	10
TABLO 2. KOAH'TA ÇEVRESEL VE BİREYSEL RİSK ETMENLERİ:	11
TABLO 3. CAT PUANLAMA YÖNTEMİ (72).....	38
TABLO 4 .MMRC DİSPNE SKALASI(74).....	39
TABLO 5 GOLD 2017, KOAH DA BRONKODİLATÖR SONRASI FEV1'E GÖRE HAVA AKIMI KISITLANMASININ DERECELENDİRİLMESİ (BRONKODİLATÖR SONRASI FEV1/FVC< %70 OLAN HASTALARDA)(75).	39
TABLO 6 KOAH İLE AYRICI TANIDAKİ HASTALIKLAR:	43
TABLO 7 ÇALIŞMAYA KATILAN HASTALARA AİT DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER (N=79)	65
TABLO 8. KOAH HASTALARINA AİT KLİNİK ÖZELLİKLER (N=40).....	66
TABLO 9 . ÇALIŞMA GRUPLARINDA YAŞ, BKİ VE BİYOMARKERLARA AİT BULGULAR (N=79)	68
TABLO 10 . ÇALIŞMA GRUPLARINDA BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE AİT BULGULAR (N=79)	69
TABLO 11 . IMA'YA AİT ROC EĞRİSİ ANALİZ SONUÇLARI	70

TABLO 12 .YKL-40'A AİT ROC EĞRİSİ ANALİZ SONUÇLARI	71
TABLO 13 . YKL-40 TANISAL KESİM NOKTASI:	71
TABLO 14 ÇALIŞMA GRUPLARI ARASINDA YKL-40, IMA, LAKTAT, WBC, CRP NİN KRUSKAL WALLİS TESTİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI.....	72



ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1 : KOAH'DA HAVA AKIMI KISITLAMASINA NEDEN OLAN

MEKANİZMALAR:..... 26

ŞEKİL 2 : KOAH TANISI (66)..... 33

ŞEKİL 3 : KOAH DA BİRLEŞİK DEĞERLENDİRME(1). 42

ŞEKİL 4 : YKL-40 İLE İLİŞKİLİ AMFİZEMATÖZ AKCİĞER YIKIMI, DOKU

İLTİHABI, DOKU YENİDEN MODELLEME (90). 53

ŞEKİL 5 : KİTİNAZ-3 BENZERİ PROTEİN 1 (CHI3L1) ELISA TESTİ İÇİN

STANDART HAZIRLAMA(101)..... 62

ŞEKİL 6 : İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN (IMA) ELISA TESTİ İÇİN STANDART

HAZIRLAMA(102)..... 64

ŞEKİL 7: IMA'YA AİT ROC EĞRİSİ..... 70

ŞEKİL 8 : YKL-40'A AİT ROC EĞRİSİ. 71

ŞEKİL 9 : ÇALIŞMA GRUPLARINDA YKL-40 DÜZEYLERİ..... 73

ŞEKİL 10 : ÇALIŞMA GRUPLARINDA CRP DÜZEYLERİ. 74

ÖZET

Amaç: KOAH küresel ölçekte önde gelen ölüm nedenleri arasında dördüncü ,hastalık yükü olarak bakıldığında yedinci sırayı almaktadır. KOAH tanısında ve takibinde biyobelirteç olarak IMA ve YKL-40 ın kullanılabilirliği, kronik inflamasyonun bazı belirteçleri ile ilişkisi, hipoksi ve dispne ile ilişkisi araştırılmıştır.

Yöntem: Prospektif çalışmamızda Göğüs Hastalıkları Polikliniğimize Ocak 2019 – Ocak 2020 tarihleri arasında gelen 40-85 yaşları arasında olan 40 KOAH tanılı hasta alındı. Kontrol grubu olarak ise benzer demografik verilere sahip, başka herhangi kronik bir hastalığa sahip olmayan ve sigara içimi olmayan 39 kişi alındı.

Bulgular: Çalışma gruplarında yaş, BKI, biyomarker olan YKL-40 ve IMA değişkenleri ile ilgili karşılaştırmalar yapıldı. IMA'ya ait medyan değer gruplarda benzer bulunurken ($p=0,957$), yaş ortalaması ($p=0,002$) ve YKL-40 değeri ($p<0,001$) KOAH grubunda yüksek bulunmuştur. IMA'nın tanısallık role sahip olmadığı , YKL-40'ın KOAH hastalarını ayırmada tanısallık role sahip olduğu sonucuna ulaşıldı($p=0,001$). Kontrol grubunda YKL-40 düzeyi hem evre 2 hem de evre 3 KOAH hastalarına göre daha düşüktü (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,017$). Benzer şekilde CRP düzeyleri de gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahipti ($p=0,003$). Kontrol grubunda CRP düzeyi hem evre 2 hem de evre 3 KOAH hastalarına göre daha düşüktü (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,023$), evre 2 ve evre 3 de CRP düzeyleri benzerdi ($p=0,946$). IMA, laktat ve WBC düzeyleri gruplarda benzerdi (sırasıyla $p=0,919$, $p=0,543$, $p=0,281$).

Sonuç: KOAH morbidite ve mortalite oranı, maliyet yüksek olan süregen bir hastalıktır. KOAH tanısının doğru ve erken konulması önem arz etmektedir. Çalışmamızın içeriğinde olan IMA için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulabileceği, YKL-40' ın ise KOAH tanısı ve takibinde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: IMA, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), YKL-40

ABSTRACT

Objective: COPD ranks fourth among the leading causes of death globally, and seventh in terms of disease burden. The usability of IMA and YKL-40 as biomarkers in the diagnosis and follow-up of COPD, their relationship with some markers of chronic inflammation, and their relationship with hypoxia and dyspnea were investigated.

Method: In our prospective study, 40 COPD patients between the ages of 40-85 who came to our Chest Diseases Outpatient Clinic between January 2019 and January 2020 were included. As the control group, 39 people with similar demographic data, no other chronic diseases and no smoking were included.

Results: Comparison of age, BMI, biomarker YKL-40 and IMA variables were made in the study groups. While the median value of IMA was found similar in the groups ($p = 0.957$), the mean age ($p = 0.002$) and YKL-40 value ($p < 0.001$) were found to be higher in the COPD group. It was concluded that IMA does not have a diagnostic role, and YKL-40 has a diagnostic role in separating COPD patients ($p = 0.001$). The level of YKL-40 was lower in the control group compared to both stage 2 and stage 3 COPD patients ($p < 0.001$, $p = 0.017$, respectively). Similarly, there was a statistically significant difference in CRP levels in the groups ($p = 0.003$). The CRP level in the control group was lower than in both stage 2 and stage 3 COPD patients ($p = 0.001$, $p = 0.023$, respectively), while stage 2 and stage 3 CRP levels were similar ($p = 0.946$). IMA, lactate and WBC levels were similar in the groups ($p = 0.919$, $p = 0.543$, $p = 0.281$, respectively).

Conclusion: COPD is a chronic disease with high morbidity and mortality rates. It is important to make an accurate and early diagnosis of COPD. It was determined that further studies may be needed for IMA, which is in the content of our study, and YKL-40 can be used as a biomarker in the diagnosis and follow-up of COPD.

Keywords: IMA, Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), YKL-40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

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

KOAH, küresel ölçekte önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Dünyada ölüm nedenleri arasında 4. sırayı almaktadır. Her yıl yaklaşık 350 milyon insan KOAH ve/veya ilişkili sebeplerle hayatını kaybetmektedir. Hastalık yükü olarak bakıldığında, dünya genelinde 7. sırayı almaktadır. KOAH morbiditesi ayrıca sigara içimi ve KOAH ile ilintili ek diğer süregelen durumlardan (kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kas iskelet hastalıkları gibi) etkilenebilmekte ve bu süregelen durumlar hastanın sağlık durumunu önemli ölçüde bozabilmektedir. Ek kronik hastalıkların olması ; KOAH tedavisinin güçleşmesine , acil başvurularının artmasına, hastaneye yatırılma oranlarının artmasına, hastanede kalma süresinin uzamasına neden olmaktadır(2). Küresel Hastalık Yükü çalışmasına göre 2013 yılında küresel hastalık yüküne (DALY ve YLD) en çok katkıda bulunan hastalıklar sıralamasında KOAH, 5. sırada yer almaktadır(1). Artmış ölüm hızının, sağlık harcamalarında artışın ve yatan hastalarda mortalite artışının önemli bir kısmı KOAH nedeniyle olduğu düşünülmektedir(3).

KOAH'ta risk faktörlerinin belirlenmesinin hastalığın toplumda görülme sıklığının azaltılmasında ve hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasında önemli olduğu ifade edilmektedir(3).YKL-40'ın serum ve plazma düzeyleri arasında belirgin

farklılık saptanmamıştır. Serumda diürinal ritmi mevcut olmayan YKL-40; egzersizden de etkilenmemektedir(4).

Akut ve kronik inflamasyonda, birçok kanser tipinde, kardiyovasküler hastalık, diyabet, kanser, idiyopatik pulmoner fibroz, sarkoidoz, obstrüktif uyku apne sendromu gibi hastalıklar ile ekstrasellüler remodeling ve anjiogeneziste YKL-40'ın rol oynadığı ve önemli bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir(5).

İMA ise son dönem böbrek hastalarında, karaciğer yetmezliğinde, serebrovasküler hastalıklarda, ciddi travmalarda, bazı kanserlerde, pulmoner emboli, derin ven trombozu ve infeksiyonlarda da kanda İMA yüksek olarak saptanmıştır(6).

Çalışmamızın ana hipotezi; KOAH hastalarında İMA ve YKL-40'nin tanısal biyomarker olarak kullanılabilirliğini test etmektir. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda; hipoksi, iskemi ve oksidatif hasar gibi durumların biyobelirteci olarak kullanılan İMA' nın, hücresel hasar olduğu düşünülen KOAH hastalarında da yüksek çıkabileceğine dair az da olsa literatürde bazı çalışmaların olduğunu bilmekteyiz(7), (8), (9).

KOAH'lı sigara içenlerin serum ve BAL'da yüksek YKL-40 seviyelerine sahip olduğunu, bronş biyopsilerinde YKL-40 içeren alveoler makrofajların KOAH olmayan veya hiç sigara içmeyenlere göre daha yüksek bir oranda olduğu saptanmıştır. Serum ve BAL'daki YKL-40 seviyeleri, hava akımı tıkanıklığı ile alakalıdır. YKL-40'ın KOAH'da hastalık progresyonuyla ilişkili olduğu ve KOAH evresi arttıkça düzeyinin arttığı düşünülmektedir(83,89). On beş çalışmayı içeren bir meta analizde YKL-40'ın KOAH'ta bronşiyal inflamasyon ve yeniden modelleme

ile ilişkili olabileceğini, KOAH tanısı ve izlenmesi için yararlı bir biyobelirteç olduğu izlenmiştir(90).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

2.1.1. Tanım

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveollerde anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve bunun sebep olduğu solunumsal semptomlarla karakterize, yaygın, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır(1). Hava akımı sınırlaması genellikle ilerleyicidir. Bu durum genellikle sigara içilmesinden kaynaklanan zararlı parçacıklara veya gazlara karşı akciğerlerin anormal inflamatuvar yanıtı ile alakalıdır(10). KOAH'ın belirgin özelliği olan süregen hava akımı kısıtlanması, kişisel farklılıklar göstermekte ve küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ile parenkim hasarının (amfizem) birlikte etkileri sonucunda gelişir. Süregen inflamasyon, küçük hava yollarında değişikliklere ve daralmaya sebep olur. Küçük hava yollarında tutamaç noktalarındaki kayıplar ve akciğerin elastik geri çekilme özelliği; akciğerlerdeki inflamatuvar süreçler sonucunda gelişir. Süregen inflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir. Bu belirgin değişimler akciğerlerin nefesin verilmesi sırasında havayollarının açık kalmasını engeller ve erken kapanmaya neden olur. Bir kısım hastalarda küçük hava yollarında gerçekleşen respiratuvar bronşiyolit, bir kısım hastalarda da parenkim harabiyeti yani fonksiyonunu yitirmiş, genişlemiş hava kesecikleri şeklinde amfizematöz yapı ön planda gelmektedir. Bu duruma kalıtsal

faktörlerin ve tam olarak bilemediğimiz bir kısım etkenin rol oynadığı düşünülmektedir (1).

2.1.2.Epidemiyoloji

KOAH, küresel ölçekte önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Dünyada ölüm nedenleri arasında 4. sırayı almaktadır. Her yıl yaklaşık 350 milyon insan KOAH ve/ veya ilişkili sebeplerle hayatını kaybetmektedir. Hastalık yükü olarak bakıldığında, dünya genelinde 7. sırayı almaktadır. Bu durum toplumlar için giderek artan ekonomik ve sosyal yüke neden olmakta, ilerleyen yıllarda yaşlı nüfusun artması ile de neden olacak gibi görünmektedir.

Sağlık Bakanlığınca 2000 yılında yapılan ve Türkiye’de ölüm nedenlerini tahmin etmeyi hedefleyen Ulusal Hastalık Yükü Çalışması’nda, KOAH’ın ölüm nedenleri arasında 3.sırada olduğu bildirilmiştir. Yine bu çalışmada önde gelen hastalık yükü nedenleri içinde KOAH’ın, 8. sırada yer aldığı belirtilmiştir(11).

2.1.3. KOAH prevalansı

KOAH, gelişmekte olan ülkelerde tütün ürünleri içiminin (sigara vb) giderek salgın şeklinde artması, gelişmiş ülkelerde ise nüfusun yaşlanması ile artan KOAH prevalansının gelecekteki 30 yılda artacağı, 2030 yılına kadar KOAH ve ilişkili nedenlerden ölümlerin yılda 4,5 milyonu aşacağı tahmin edilmektedir(12) . Temel risk faktörleri arasında dış ortam ve iç ortam hava kirliliği, mesleki maruziyet sayılabilir. KOAH risk faktörleri olarak ifade edebileceğimiz; sigara içimi, hava kirliliğinin artması, biyomass gibi iç ortam hava kirlleticilerinin maruziyeti,

sosyoekonomik koşulların getirdiği yaşam şartları, dünya nüfusunun yaşlanması gibi nedenlere bağlı olarak önümüzdeki on yıllarda KOAH prevalansı ve hastalık yükünün artacağı öngörülmektedir. KOAH görülme sıklığı, sigara içen kişilerde ve yaşı ileri kişilerde arttığı, gelişmekte olan ülkelerde erkek cinsiyette, gelişmiş ülkelerde ise her iki cinsiyette eşit veya kadınlarda arttığını yapılan çalışmalarda ortaya konmaktadır. 29 ülkede tamamlanan ve 8 ülkede devam eden Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) çalışmasında, KOAH prevalansı toplam %10,1 (erkeklerde %11,8, kadınlarda %8,5) belirtilmektedir(13) .

2.1.4. KOAH morbiditesi

KOAH veri setlerinde morbidite ile ilgili parametreleri elde etmek her zaman kolay olmamakla birlikte mortalite verileri ile kıyaslandığında daha az güvenilir olduğu saptanmaktadır. Mevcut verilere bakıldığında yaş arttıkça morbiditenin arttığı görülmektedir. KOAH'a bağlı morbiditenin cinsiyet ilişkisi tarafına bakıldığında, erkeklerde kadınlara göre morbiditenin arttığı görülmektedir(14). KOAH morbiditesi sigara içimi, yaşlanma KOAH ile ilintili ek diğer süreğen durumlardan (kardiyovasküler hastalıklar , diyabet, kas iskelet hastalıkları gibi) etkilenebilmekte ve bu süreğen durumlar hastanın sağlık durumunu önemli ölçüde bozabilmektedir. Ek kronik hastalıkların olması; KOAH tedavisinin güçleşmesine, acil başvurularının artmasına, hastaneye yatırılma oranlarının artmasına, hastanede kalma süresinin uzamasına neden olmaktadır(2) .

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından son yıllarda hastalık yükünü değerlendirmede “Years of healthy life lost due to disability” “(YLD)” ve “Disability Adjusted Life Years” “(DALY)” ölçütleri kullanılmaktadır. Engellilik sebebiyle

kaybedilen yıllar olarak tanımlanan YLD açısından ve erken ölümler, engellilik nedeniyle kaybedilen yılların toplamı olarak tanımlanan DALY açısından KOAH önemli bir morbidite nedenidir. İlerleyen yıllarda hastalığın yaygınlaşması ile KOAH'a ikincil YLD ve DALY 'nin artması beklenilmektedir. Küresel Hastalık Yüğü çalışmasına göre 2013 yılında küresel hastalık yüküne (DALY ve YLL) en çok katkıda bulunan hastalıklar sıralamasında KOAH, 5. sırada yer almaktadır(1).

2.1.5. KOAH mortalitesi

KOAH mortalite verilerine güvenilirlik azdır. Çünkü KOAH yeterince bilinmemekte ve teşhis edilememektedir. Buna ek olarak, ölüm kayıt sistemlerinde ölümün primer nedeni olmasına rağmen ölüm sertifikalarında genellikle katkıda bulunan neden olarak kaydedilmekte veya hiç kaydedilmemekte olması sonuçları etkilemektedir. KOAH mortalitesinde izlenen artış; temel olarak tüm dünyada sigara içme salgınının artması, özellikle gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusun artması ve hastalığın doğal seyrini etkileyen tedavilerin çok az oluşundan kaynaklandığı düşünülmektedir (1).

Türkiye'de ölüm nedenlerine bakıldığında 2016 Sağlık İstatistikleri Yıllığına göre, ölümlerin %39,8'inin dolaşım sistemi hastalıkları, %19,7'sinin çeşitli kanser türleri ve %11,9'unun solunum sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleştiği belirtilmektedir. Ölüme sebebiyet veren hastalık grupları içinde üçüncü olarak gelen solunum sistemi hastalıklarının önde gelen sebebini KOAH oluşturmaktadır(15).

1990'lı yıllarda ölümlerin en sık rastlanılan 6. sebebi KOAH olduğu, hızla artış olduğu ve günümüze gelindiğinde en sık rastlanılan ölüm sebepleri arasında 3. sırayı aldığı bildirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bildirilerine göre 2000'li

yıllarda tüm dünya bazında KOAH 'ın 4. en sık ölüm nedeni olduğu belirtildi. Ülkemizdeki veriler tam olarak bilinmemekle birlikte, 1991 yılında akciğer hastalıkları nedeniyle hastaneye yatırılanlardan vefat edenlerin yaklaşık %20 kadarının KOAH ve astım nedeni ölümler olduğu göze çarpmaktadır. Artmış ölüm hızının, sağlık harcamalarında artışın ve yatan hastalarda mortalite artışının önemli bir kısmı KOAH nedeniyle olduğu düşünülmektedir(3).

2.1.6. KOAH ekonomik yük

Kronik obstruktif akciğer hastalığına bağlı yükselen sağlık harcamaları ülkelerin ekonomileri üzerinde önemli bir finansal yük oluşturmaktadır. Avrupa Birliği'nde, solunum yolu hastalıkların maliyet yükü, toplam sağlık hizmetleri bütçesinin yaklaşık % 6'sını oluşturacağı tahmini mevcuttur. KOAH, solunum hastalıklarının toplam maliyetinin % 56'sını (38.6 milyar Euro) oluşturmaktadır(16). Amerika birleşik devletlerinde KOAH'ın doğrudan ekonomik yükü 32 milyar dolar iken dolaylı ekonomik yükü ise 20.4 milyar dolar civarında olduğu hesaplanmaktadır (17). KOAH'ın en önemli maliyet yükü hastalığın alevlenmeleri nedeniyle olmaktadır. KOAH şiddeti ile bakım maliyeti arasında bir doğrudan ilişki vardır ve hastalığın ileri evrelerinde hastane başvurusu artmakta, bu durum maliyetleri arttırmaktadır. Sağlık sektörü, ağır özürlü bireyler için uzun süreli destekleyici bakım hizmetleri sunamayacağından, KOAH en az iki kişiyi (etkilenen birey ve engelli akrabalarının bakımını yapmak için evde kalması gereken bir aile üyesi) işyerinden ayrılmasına neden olmakta bakımla ilgili de yük oluşturmaktadır. KOAH'nın dolaylı maliyetleri ülkelerin ekonomilerine ciddi bir tehdit oluşturabilir. Çünkü insan sosyal

ve ekonomik alandaki varlığı, genellikle gelişmekte olan ülkeler için en önemli ulusal kaynaktır(18).

2.1.7. KOAH ın sosyal yükü

Mortalite, bir hastalığın sosyal yükü üzerinde sadece sınırlı bir perspektif sunduğundan, uluslararası tutarlı ve ölçülebilir diğer hastalık yükü ölçümlerinin bulunması arzu edilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) , her bir sağlık sorununa ait yükün bileşik bir ölçüsünü kullanarak ölüm ve sakatlık oranlarını tahmin etmek için bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu tanımlamada “Years of healthy life lost due to disability” “(YLD)” ve “Disability Adjusted Life Years” “(DALY)” ölçütleri kullanılmaya başlanmıştır. Global hastalık yükü çalışmasında , KOAH'ın dünya genelinde engellilik ve ölümlere artan bir katkıda bulunduğu belirtilmiştir. 2005 yılında KOAH, dünya çapında kaybedilen DALY'lerin 8. önde gelen nedeniydi, ancak 2013 yılına kadar KOAH, kaybedilen DALY 'lerin 5. önde gelen nedeni olarak sıralamada yükselme gösterdi. Amerika Birleşik Devletleri'nde KOAH, azalmış DALY lerin 2. önde gelen nedenidir(19), (20).

2.1.8. KOAH risk faktörleri

KOAH için gelişimi için risk faktörleri olarak; kalıtsal duyarlılığı ve çevresel etmenlere kümülatif maruziyet söylenebilir. Ayrıca tütün ürünleri kullanımı (sigara, nargile) hastalık için eskiden beri en başta gelen risk faktörü olarak bilinmektedir (21). KOAH gelişimini hızlandıran önemli faktörlerden biri de kişinin ne iş yaptığıdır. Maden ve metal işçiliği, iç ortam, dış ortam hava kirliliği oluşturacak duman, kirli gazlara, odun ve talaş tozuna maruz kalma hastalık gelişimini olumsuz

etkileyen işlerden bazısını oluşturmaktadır. KOAH gelişimi ile ilişkisi net olarak bilinmeyen sigara içmeyip maruz kalanların durumudur. Fakat etkilenen bireylerde sigara dumanına istenmeyen maruziyet bronş aşırı duyarlılığı ve düşük FEV1 değerlerine neden olabilmektedir(22). Ayrıca sosyoekonomik olarak düşük yaşam koşulları, diyet ile gelen problemler, düşük doğum ağırlığı, yaşanan akciğer enfeksiyonları, KOAH gelişiminde rol oynadığı düşünülen önemli faktörler olarak belirtilmektedir. KOAH'ta risk faktörlerinin belirlenmesi, hastalığın toplumda görülme sıklığının azaltılmasında, hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasında önemli olduğu ifade edilmektedir (3).

2.1.8.1 Genetik Faktörler

KOAH çevresel faktörler ve bu çevresel faktörlere farklı oranda duyarlılık gösteren genetik yapının etkileşimi ile gelişen karmaşık bir hastalıktır. Benzer çevresel etmenlere maruz kalan ya da sigara kullanımı olan bireylerin yaklaşık beşte birinde KOAH gelişmesi, KOAH'ın bazı ailelerde nispeten daha sık görülmesi, genlerin bu hastalığın gelişiminde rol oynadığı görüşünü güçlendirmektedir(23). En iyi bilinen ve üzerinde çok fazla araştırma yapılan genetik risk faktörü alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. AAT eksikliği hastaların görülme oranı %1-2 dir. Proteolitik enzimlerin en başta gelen inhibitörü olan ATT, karaciğer tarafından yapılan bir serum proteindir. Başlıca etkisini nötrofil elastazın akciğer dokusu üzerine tahrip edici etkisini önleyerek yerine getirir. AAT eksikliği durumunda alveol duvarında harabiyet, alt loblardan başlayarak ilerleyen panlobüler tipte amfizem gelişimi görülür. Normal ATT düzeyi 150–350 mg/dl ve normal alleli toplumun % 90–95'inde bulunan homozigot Pi MM allelidir. Ciddi AAT eksikliğinin

%95’inde homozigot PiZZ aleli görülür. Sigara içimine maruz kalan AAT eksikliği olan insanlarda, KOAH erken gelişimi görülmektedir. Bu durum AAT eksikliği olmayanlara göre daha şiddetli seyreder (24).

ATT eksikliği tanısı ATT düzeyinin ölçülmesi ile konulur ve fenotiplendirme ile doğrulanır. Bu testlerin yapılmasını gerektiren durumlar Tablo 1’de gösterilmiştir(25).

Tablo 1 . AAT eksikliğini araştırılması gereken durumlar(25).

AAT eksikliğini incelenmesinin gerektiği durumlar
Sigara kullanmayan bir kişide KOAH tanısı
Ailede AAT eksikliği ya da 50 yaşından önce gelişmiş KOAH varlığı
KOAH’ın 50 yaşından önce gelişmiş olması
50 yaş altında tedaviye yanıt vermeyen astım
Risk faktörü olmaksızın bronşektazi varlığı
Risk faktörü bulunmaksızın siroz varlığı
Akciğer bazallerinde belirgin amfizem varlığı

Alfa-1 antitripsin dışında; matriks metalloproteinler (MMPs), tümör nekroz faktör-alfa, anti-oksidan enzimler (GST, SOD, HEMOX, mHPEX) üzerinde etkili genler, transforming growth faktör-beta1 (TGF- β 1) ve interlökin salınımını düzenleyici genler ile histondeasetilaz (HDAC) aktivitesini baskılayan gen bozuklukları ve özellikle 2, 12 ve 22 numaralı kromozomal anomalilerinin de araştırılan diğer genetik faktörler olmuştur(26).

Bu durum, KOAH’ın çok yönlü karmaşık etkilenimi olan bir hastalık olduğunu, kalıtsal ve epigenetik faktörlerden etkileşimin sonucu geliştiğini düşünölmektedir.

Tablo 2. KOAH'ta çevresel ve bireysel risk etmenleri:

Çevresel Etmenler	Bireysel Etmenler
Sigara kullanımı	Alfa 1 antitripsin eksikliği
Aktif sigara içimi	Aile öyküsü
Pasif sigara içimi	Genetik faktörler
Annenin sigara içimi	Etnik faktörler
Yapılan işle ilgili maruziyetler (Organik ve inorganik mesleki toz ve kimyasallar)	Cinsiyet
Hava kirliliği	Yaş
Dış ortam	
İç ortam (yaşanılan ortamdaki biyomass)	
Sosyoekonomik faktörler	Hava yolu aşırı yanıtılığı (Atopi), Astım/bronşiyal hiperreaktivite
	Akciğerlerin büyüme ve gelişimi ile ilgili sorunlar
	Düşük doğum kilosu
Beslenme ilgili faktörler	Semptomlar ve akciğer etkilenimi (aşırı mukus yapımı, hava hapsi vb)
Yüksek tuzlu	
Antioksidan vitaminlerin azlığı	
Doymamış yağ asitlerinin azlığı	
Enfeksiyonlar (kronik bronşit)	

2.1.8.2. Yaş ve Cinsiyet

İleri yaş, özellikle dördüncü dekat ve sonrası için giderek yaşla korelasyon halinde KOAH görülme sıklığı artmaktadır. Fakat, yaşı hayat sürecindeki kümülatif etkilenmeyi mi, yoksa bizzat hücresel yaşlanmanın mı hastalık gelişimine katkıda bulunduğu tam olarak bilinmemektedir. KOAH erkeklerde daha sık görülmesi, erkek cinsiyete özgü bir hastalık fikri, son 20-30 yılda hastalığın görülme oranı ve ölümcüllüğü erkeklerle göre kadınlarda arttığı görülmektedir. Sigara içme salgının kadın cinsiyet arasında da artan bir oranda görülmesine bağlanmaktadır. Ayrıca kadınlar için yüksek oranda maruz kalınan biomass gibi iç ortam kirleticilerinin kümülatif etkisinin olduğu görüşü de mevcuttur. Sigara dumanına duyarlılığın kadın ve erkek cinsiyet için büyük olasılıkla hormonal sebeplere bağlı olarak farklı olduğu ile ilgili çalışmalar da mevcuttur(27), (28).

2.1.8.3. Akciğer büyüme ve gelişmesi

Anne karnındaki fetal hayat, doğum sonrası çocukluk dönemi, ergenlik ve yetişkinlik dönemlerinin tümündeki her türlü etkilenme akciğer gelişimini dinamik bir süreç olarak etkilemektedir. Düşük doğum ağırlığı ile FEV1 (1. saniyede ekspire edilen zorlu volüm miktarı) arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Yetişkinlikle yaşla birlikte akciğer fonksiyonlarındaki kayıp sigara içimi, çocuklukta anne ve/ veya babanın sigara içimi, geçirilen çocukluk çağındaki akciğer enfeksiyonları, düşük sosyoekonomik yaşam koşulları ile arttığı görüşü mevcuttur(29), (30).

2.1.8.4. Partiküllere maruziyet

Küresel olarak sigara içimi en sık görülen risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. KOAH tanısında hastaların büyük bölümünde anamnezde sigara içimi olup olmadığı ilk sorulan sorulardan biridir. Bu hastaların yaklaşık olarak yüzde 70-80'inde KOAH nedeni olarak sigara kullanımı sorumlu olduğu görülmektedir(31), (32). Pasif sigara içimi ile de akciğerin toplam inhale toksik partikül, gaz yükünü arttırarak KOAH gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir. Annenin fetus gelişimi sırasında sigara içimi muhtemelen immün etkilerle toksik partiküllere maruziyete neden olmakta; bu durum düşük doğum ağırlığına neden olabildiği gibi akciğer gelişimini olumsuz etkilemektedir(1). Organik ve inorganik tozlar, kimyasal ajanlar ve buharları içeren mesleki etkilenimler, KOAH için önemli risk faktörleridir. ATS, mesleki maruziyetlerin KOAH ile ilişkili solunumsal semptomlar veya fonksiyonel bozulmadan %10-20 oranında ilişkili olduğunu bildirmiştir(1).

Açık ateşte, iyi havalanmayan bacaya sahip sobalardaki odun, hayvan gübresi, kömür vb yakıtlar iç ortam hava kirliliğine neden olmaktadır. Havalandırması iyi olmayan evlerdeki ısınma, yemek pişirme amacıyla kullanılan biyolojik yakıtlar nedeniyle iç ortam hava kalitesi bozulmaktadır. İç ortam hava kirliliği KOAH gelişimi açısından ciddi bir risk faktörüdür. Üç milyar insanın evlerinde ısınma, yemek pişirme amacıyla biomas yakıt ve kömür kullanmakta olduğu, bu durumun da ciddi bir dünya nüfusunun risk altında olduğunu göstermektedir(1).

Dış ortam hava kirlleticilerinin KOAH gelişimi açısından risk faktörü olarak rolü belirgin değildir. Ancak özellikle sigara dumanı hem iç ortam hem de dış ortam hava kirliliğinde ve KOAH gelişiminde risk faktörü olarak ön plandadır. Hamileler, gelişim çağındaki çocuklar, kalp hastalığı, akciğer hastalığı olanlar için hava kalitesinin iyi olması çok önemlidir. Dış ortam hava kirliliğinin KOAH gelişimi ile

ilişkisi çok net olarak ortaya konmamışsa da akciğerlerin büyüme ve gelişimine olumsuz yönde etkisi çalışmalarla belirlenmiştir(1).

2.1.8.5 Sosyoekonomik durum

Toplum içinde bireylerin sosyoekonomik durumları arttıkça ters orantılı olarak KOAH insidansı azalmaktadır. Düşük sosyoekonomik duruma sahip bireylerde KOAH gelişme riski artmıştır. Bu durumun iç ve dış ortam hava kirliliği, mesleki olarak iyi çalışma koşullarına sahip olmama, kalabalık sağlıklı olmayan ortamlarda yaşam, yeterli ve dengeli beslenememe, akciğer enfeksiyonları, sigara dumanı maruziyetinin daha fazla olması, düşük eğitilmiş olma veya düşük sosyoekonomik durumla ilişkili diğer faktörlerle alakalı olduğu düşünülmektedir. Çalışmalarda diğer risk faktörleri düzeltildikten sonra bakıldığında düşük sosyoekonomik durum KOAH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur(33), (1).

2.1.8.6. Astım/ Bronşiyal hiperreaktivite:

KOAH gelişiminde astım bir etken, ileriki dönem için belirleyici öncül bir hastalık olabilir. Ancak ilişki kesinleşmiş olmamakla birlikte KOAH'ın bazı fenotiplerinde astım KOAH birlikteliği görülmektedir. Yapılan çalışmalarda astımı olan bireylerin yaklaşık beşte birinde yaşamının ilerleyen dönemlerinde geri dönüşümsüz hava akımı obstrüksiyonu geliştiği, difüzyon kapasitesinde azalma olduğu , FEV1 düşüşünün daha fazla olduğu belirlenmiştir(34). Bir diğer çalışmada da erişkin astımlı kişilerde, astımı olmayan erişkinlere göre zaman içinde KOAH gelişme riskinin 12 kat fazla olduğu belirtilmiştir. Astım olup sigara içmeyen ve

astımı olmayıp da sigara içenlerde küçük hava yolu darlığının patolojisi elbette farklıdır. Ancak iki durumda da hasta klinik olarak FEV1 düşüşü ile gelebilir. Bazı durumlarda klinik olarak astım tanısı olmadan da bronşiyal hiperreaktivite (BHR) mevcut olabilir. Genel nüfus içinde KOAH gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak BHR görülebilir. Hafif KOAH'lı hastalarda aşırı FEV1 azalması için bir uyarıcı olarak BHR dikkate alınabilir(35).

2.1.8.7. Kronik bronşit

Sigara içen genç erişkilerde kronik bronşit varlığı KOAH gelişimi için risk faktörüdür. Yapılan çalışmalar sigara kullanımının, mukus aşırı salgılanması ve artmış FEV1 azalması ile ilişki olduğu bildirmiştir(36), (37).

2.1.8.8. Enfeksiyonlar

Akciğer gelişiminin devam ettiği infant ve çocukluk döneminde geçirilen şiddetli solunum sistemi enfeksiyonlarının yetişkin yaşlarda kendini akciğer fonksiyonlarında azalma ve artmış solunumsal semptomlarla gösterdiği belirtilmiştir. Enfeksiyonlar KOAH ataklarında etken olmakla birlikte, hastalık gelişimindeki etkileri tam olarak açıklanmamıştır. Daha önce tüberküloz geçiren kişilerin dörtte birinde hava akımı tıkanıklığının geliştiği ve bu durumun gelişme riskini 2-6 kat artırdığı bildirilmiştir . Ülkemiz için de tüberküloz, hem KOAH'ın ayırıcı tanısında, hem de bir ek hastalık olarak her zaman akla gelmelidir. HIV enfeksiyonunun da sigara ile ilişkili amfizem gelişimini hızlandırdığı belirten çalışmalar vardır. Ayrıca RSV(respiratuar sinsityal virus),adenovirus gibi viral enfeksiyonların inflamasyona zemin oluşturarak yaşamın ileriki dönemlerinde KOAH gelişimine risk

oluşturduğunu düşündüren bulgular mevcuttur. Bakteriyel etkenlerle oluşan solunum yolu enfeksiyonları nötrofillerin birikimine, dolayısıyla akciğer hasarlanmasına yol açabilmektedirler. Sigara içen kişilerde bu etkilenmeler daha yıkıcı olabilmektedir(38), (39).

2.1.9. KOAH Patolojisi

KOAH patolojisinde kronik inflamatuvar hücreler önemli yer tutar. İn hale edilen sigara dumanı, toksik partiküller, gazlar, çalışma ortamı havası gibi etkenlere maruziyet ile birlikte akciğerde gelişen yanıt inflamatuvar hücreler ve bunların salgıladıkları sitokinler doku hasarına neden olur. Doku hasarına karşı oksidan ve antioksidan dengesi tamir ve savunma mekanizmalarının bir kısmını oluşturur. Hava yollarında, akciğer dokusunda ve sistemik olarak oluşan bu inflamasyon KOAH oluşumunda ana belirleyicidir .KOAH süregelen sistemik bir inflamasyondur. Gerçekleşen süregelen inflamatuvar cevap, parankimal doku harabiyetine (amfizem, genişlemiş işlevsiz akciğer hava kesecikleri) ve normal doku tamir, savunma mekanizmalarında bozulmaya (küçük hava yollarında daralma, fibrozis) neden olabilir. Oluşan bu patolojik değişiklikler hava hapsine, amfizematoz akciğer yapısına, ilerleyici hava akımı kısıtlanmasına yol açarak KOAH gelişimine neden olabilir. KOAH'daki bu değişiklikler büyük hava yollarında, küçük hava yollarında, akciğer dokusunda ve akciğerin damarlarında ;sonuç olarak tüm akciğerde kendini gösterir.

Bu değişiklikler; akciğerin dokusunda, hava yollarında, alveollerde sayıları artmış özel enflamatuvar hücre tiplerini içeren kronik infamasyon ve bu inflamasyon nedeniyle salınan maddelerle hasarlanmaya neden olur. Bu süreçte hasarı tamir

etmeye çalışan hücreler mevcut olup tamir sonucunda akciğerde yapısal değişimler gerçekleşir. Bütüncül olarak tabloya bakıldığında, hava yollarındaki inflamatuvar yapısal değişimler hastalık ilerledikçe artar. İlerleyen bu süreç sigara kullanımının bırakılmasına rağmen devam edebilir. Süreğen bu inflamasyonun sadece akciğerde değil sistemik olarak da etkileri mevcuttur(40), (41).

2.1.10. Patogenez

KOAH'ın ana özelliği, tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanması ve ilerleyici hasar ile oluşan yapıdır. Durağan ve değişken hiperinflamasyonun oluşumunda; küçük hava yollarının yapısındaki değişim, akciğer dokusundaki yıkım sonucu elastik geri çekim gücünün (recoil) azalması, FEV1'in artarak azalmasına, akciğerlerin havayı dışarı verirken yeterince boşalamaması gibi etkenler rol oynar. Küçük hava yolu hasarı, amfizematöz akciğer dokusu gelişimi gibi sonuçlar bize, bu hastalık sürecinin karmaşık genetik belirleyicileri olduğunu düşündürmektedir. KOAH patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu karmaşıklık, kendini büyük farklılıkları olan klinik fenotipler şeklinde gösterir(1), (41).

KOAH patogenezinde rol oynadığı düşünülen mekanizmalar kronik inflamasyon, proteaz-antiproteaz dengesizliği, oksidan-antioksidan dengesizliği, yaş ile ilgili değişiklikler ve hücresel yaşlanma, otoimmünite, enfeksiyonlar, immün düzenlemede bozulma tamir mekanizmalarında bozulma olarak özetlenebilir. Bu durum inhale edilen havadaki partiküllerin akciğerin çeşitli bölümlerindeki hücresel yapıları ve makrofajları aktive ederek birçok sitokin salınmasına neden olur. Böylece akciğerdeki inflamatuvar hücrelerden proteazlar ortama bırakılır. Bu proteazlar elastin yıkarak amfizeme neden olur. Nötrofil elastaz enzimi mukus aşırı

salınmasına neden olmaktadır. Bu süreçte oluşan bu proteaz antiproteaz dengesizliği epitel hücreleri ve makrofajlardan salınan çeşitli sitokinlerle tamir süreci olarak fibroblast artışına neden olur. Bu durum ile de küçük hava yollarında fibrotik süreci başlatır. Oksidan-antioksidan dengesizliği de KOAH patogenezinde etkisi vardır. Oksidanlar, antiproteazları inaktive ederek akciğerin direk olarak hasarlanmasına neden olur. Hücresel yaşlanma ve yaş ile ilgili değişiklikler sigara dumanı gibi iritanlara karşı tamir mekanizmalarının yavaşlamasına, yetersiz kalmasına neden olur. KOAH hastalarının serumlarında farklı otoantikörlerin saptanması patogeneizde otoimmün durumların olduğunu düşündürmektedir. KOAH patogenezinde viral ve bakteriyel enfeksiyonlar alevlenmelere neden olur. Alt solunum yollarının solunumsal etkenleri ile kolonize olması ve süregelen enfeksiyon stabil KOAH'lı hastalarda inflamasyonu şiddetlendirir. Bu da her geçirilen atak ile akciğerin biraz daha hasarlanmasına neden olur. Yine KOAH'da immün yanıtı hafifleten kontrolsüz hasarlanmayı azaltan düzenleyici T lenfositler (Treg)in azaldığı gösterilmiştir. Ancak proinflamatuvar T-helper-17 hücrelerinin attığı gösterilmiştir. Bu durum KOAH'ta immün düzenlemenin bozulduğunu akla getirmektedir. Akciğer de hücresel ölüm, matriks yıkımı sürekli olarak hücresel yenilenme ve tamiri ile giderilir. Sigara dumanı epitelyum hasarına neden olur ve alveoler tamiri sınırlar, fibroze neden olan transforming büyüme faktörü-beta'nın da dahil olduğu tamir sürecini engeller. Bu durum da KOAH'ta tamir mekanizmaları sonunda yetersiz olduğunu gösteren patolojik süreci göstermektedir(3).

2.1.10.1 KOAH patogenezinde rol alan inflamatuvar hücreler

Makrofajlar:

KOAH da alveolar makrofajlar önemli rol oynar. KOAH da makrofajlar hava yollarında ve akciğer dokusundaki sayısına göre balgamda ve alınan BAL (bronkoalveolar lavaj) sıvısında artmış olduğu gözlenmiştir. Makrofajlar KOAH da salgıladıkları tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin 8 (IL-8) ve lökotrien B4 (LTB4) gibi kemoatraktan maddelerle nötrofilleri inflamasyon bölgesine çağırır. KOAH'lı hastalarda hava yollarındaki submukozada CD68 makrofajların hastalık şiddeti ile pozitif korele olarak arttığı bulunmuştur(42), (43).

Nötrofiller:

KOAH'ta nötrofil sayısı çeşitli kemoatraktanların etkisiyle de hava yolu lümeninde ve balgamda artmıştır. Nötrofiller KOAH patogeneğinde rol alan oksijen radikalleri, proteazlar ve sitokinlerin salınımında görevleri mevcuttur. Nötrofiller goblet hücreleri, submukozal bezler ve akciğer parankimindeki inflamatuvar etkide rol oynayan bir etkidir. Nötrofillerden serin proteazlar olan nötrofil elastaz, katepsin-G ve proteinaz-3 ile matriks metalloproteinazları (MMP-8, MMP-9) salınımını gerçekleştirir. Bu proteazlar ve oksijen radikalleri akciğer parankiminde hasarlanmaya sebep olur. Serin proteazlar; güçlü biçimde mukus salınımını indükler. Bu durum KOAH da mukus hipersekresyonunu açıklar(44), (45) .

T Lenfositler:

Akciğer parankimi, santral ve periferik hava yollarında ve hava yolu düz kasında KOAH'da T hücrelerinde artış mevcuttur. T lenfositlerin büyük bir kısmı CD8 sitotoksik T lenfosit olduğu görülmüştür. CD4/CD8 oranı tersine döndüğü belirlenmiştir. T lenfositler; perforin, granzim B ve TNF- α salgılayarak sitoliz ve alveoler epitelyal hücrelerin apoptozisine neden olduğu izlenmiştir. T hücre sayısı ile

alveoler hasar ve hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti arasında ilişki olduğu bulunmuştur(46), (47).

Eozinofiller:

KOAH fenotiplerinin içindeki bir grup hastada eozinofiller balgamda ve hava yolu duvarında arttığı saptanmıştır. Stabil KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde eozinofil sayısında artış sıklıkla gözlenmezken eozinofilik katyonik protein ve eozinofilik peroksidaz düzeylerinde artış olduğu bulunmuştur. Bir grup KOAH hastasında özellikle ataklar sırasında eozinofil artışı belirgin olarak saptanmıştır. Özellikle KOAH alevlenmelerinde bir kısım hastada eozinofil sayısı daha da artar ve bu durum alevlenmelerde steroidlerin etkili olmasının bir nedeni olarak düşünülebilir. KOAH 'ta eozinofil varlığı kortikosteroidlere duyarlılık nedeni olabilir. Ayrıca KOAH ile birlikte seyreden astıma da işaret edebileceği düşünülmektedir(46), (48).

Epitelyal hücreler:

Önemli inflamatuvar mediatör ve protez kaynağı olarak hava yolu ve alveol epitelyum hücreleri belirtilebilir. Sigara dumanı ile aktive olan epitelyum hücreleri TNF- α , interlökin 1 β , granülosit makrofaj koloni stimule edici faktör (GM-CSF) ve IL-8 gibi mediatörlerin salınımına sebep olur. Bu mediatörler inflamatuvar hücre farklılaşmasında, kemotaksisinde ve aktivasyonunda görev alan sitokinlerdir. Küçük hava yollarındaki epitelyum hücreleri transforme edici büyüme faktör beta (TGF- β) aracılığıyla lokalize olarak fibrotik yapı oluşturabilir. Hava yolları savunmasında bu epitelyum hücrelerinin önemli rolü mevcuttur. Epitel hücrelerinin komşuluğundaki goblet hücrelerinden salınan mukus bakterilerin, partiküllerin hapsedilmesi ve uzaklaştırılmasında rol oynar. Yine örtü epitelinden salınan defensinler ve diğer

katyonik peptidler antibakteriyel etkiye sahip olması yanında doku tamirinde de görevlidir. KOAH'ta normal yalancı çok katlı solunum epitelinde, goblet hücre metaplazisi görülür ve silyaların döküldüğü görülür. Daha ciddi olgularda ise bazal hücre hiperplazisi, yalancı çok katlı epitel görünümünün kaybı ile yassı hücre metaplazisi görülür(46), (41), .

Dendritik hücreler:

İleri KOAH'lı olgularda B hücreleri ve bronşlarla ilişkili olarak lenfoid doku mevcudiyeti kronik enfeksiyona karşı gelişen bir immünolojik cevap olarak düşünülmektedir. Amfizemli hastaların parankim dokusunda ve bronş duvarlarında T lenfositlere komşu olarak B hücreleri ve dendritik hücrelere görülmüştür. Dendritik hücrelerin sigara dumanı ve partiküller ile aktive olarak nötrofil, makrofaj, natural killer hücreleri, CD4 ve CD8 T lenfositler ve B lenfositlerin inflamasyon alanına göç etmesine neden olduğu öne sürülmektedir(46), (47), (49).

2.1.10.2 Patogeneizde rol alan inflamatuvar mediatörler:

KOAH'ta lipidler, serbest radikaller, sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri gibi birçok inflamatuvar aracı rol oynar. KOAH da aktive olmuş farklı inflamatuvar hücrelerden çeşitli mediatorler sekrete edilmektedir. Bu mediatörler arasında LTB₄, IL-8 ve TNF- α özellikle önemlidir. Balgamda nötrofil sayısı ve IL-8 ile dolaşımdaki TNF- α ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri hastalık şiddetiyle kuvvetli bir ilişkisi mevcuttur. IL-6, IL-8, TNF- α ve CRP kanda artış gösterir. Bu durum inflamasyonun akciğer ile sınırlı olmayıp sistemik bir inflamasyonun olduğunu göstermektedir(46), (49) .

a)Lökotrien B₄:

KOAH'da BAL ve balgam örneklerinde , akut atakta balgam ve ekshale nefes havasında LTB4 düzeyinde artış mevcuttur. Bu artış büyük oranda alveolar makrofaj dan kaynaklanmaktadır. Nötrofiller için güçlü bir kemoatraktan LTB4 dür. Ortama çağrılan nötrofillerden salınan nötrofil elastaz, yetersiz bir şekilde inhibe olması durumunda hasar oluşturur. Elastaz, makrofajları daha fazla LTB4 sekrete etmesi için uyarmaktadır. Sonuçta akciğerlere daha fazla nötrofil göçü meydana gelmektedir. Bu durum akciğerlerde nötrofil aracılı hasarlanmaya neden olmaktadır(49).

b)İnterlökin 8:

Özellikle nötrofiller için kemoatraktan sitokini olan IL-8 makrofajlardan, nötrofillerden ve hava yolu epitelinden sekrete edilmektedir. Sigara içenlerde ve KOAH'lı hastaların balgam ve BAL örneklerinde IL-8 seviyesi yükselmiştir. IL-8, nötrofil ve eozinofil aktivasyonunda temel rolü almakta ve hava yolundaki inflamasyonun ciddiyetinin saptanmasında belirteç olarak bakılabilmektedir. Ataklar sırasında özellikle nötrofil artışı ve IL-8 artışı saptanmaktadır(46).

c)Tümör nekroz faktör- α :

TNF- α , transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B'yi aktiveştirir. Bu inflamatuara mediyatör epitelyal hücrelerde ve makrofajlarda IL-8 genini aktiveştirmektedir. KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde TNF- α yüksek oranda saptanmaktadır. Bu mediatörün kaşeksiden sorumlu olduğu ve KOAH hastalarında hem serum hem periferel monositlerde üretiminin arttığı saptanmıştır. Ciddi kilo kaybı olan KOAH hastalarında iskelet kası apoptozisine neden olduğu düşünülmektedir(49).

2.1.10.3. Proteaz -antiproteaz dengesizliği

KOAH'ta amfizem oluşumunda proteazlarla antiproteazlar arasındaki dengesizlikten akciğer parankiminindeki hasar önemli yer tutar. Bu durumun örneğini alfa-1 antitripsin eksikliğinde erken yaşlardaki proteolitik aktivitenin artması ve sonucundaki amfizem gelişiminde görmekteyiz. Akut pulmoner yanıtı tetikleyen sigara dumanı, biyomas maruziyeti gibi etkenler alveoler makrofajları aktive etmektedir. Alveolar makrofajların salgıladığı sitokinlerle nötrofillerin akciğgerlere girişi sağlanır. Sigara dumanı akciğgeredeki antiproteazları inaktive edebilir. Sigara dumanına maruziyet süreğen hal alırsa, akciğerlerde makrofaj, nötrofil ve CD8+ T hücrelerinin birikimi artarak devam eder. Makrofaj ve nötrofiller birçok proteaz (nötrofil elastaz, proteinaz-3, matriks metalloproteinazlar (MMP) ve kathepsinlerin salınmasına sebep olur. KOAH hastalarında baskın metalloproteinaz MMP-9 olup elastolitiktir ve nötrofiller, makrofajlar ve akciğer epitelinden salgılanır. Bu proteazlar birbirlerini aktive ederek veya onların endojen inhibitörlerini inhibe ederek de oluşan bu yıkımı arttırmaktadır(3), (49).

2.1.10.4 Oksidan stres

KOAH'ta mevcut olan oksidan-antioksidan dengesi oksidanlar tarafı ağır basmaktadır. Akciğeri koruyan antioksidanlar azalmış olup olumsuz olarak oksidanlar bir başka deyişle reaktif oksijen radikalleri artmıştır. Bu oksijen radikalleri ekzojen olarak tütün dumanından, endojen olarak fagositlerden ve diğer hücrelerden kaynaklanabilmektedir. Bu serbest oksijen radikalleri (H₂O₂, OH, ONOO-), proteinler, lipidler, DNA bazları gibi çeşitli biyolojik molekülleri parçalayarak doku harabiyetine dolayısıyla hücre ölümüne sebep olurlar. Oksidatif

stresin geri dönebilen hava yolu tıkanıklığı oluşturabilir. Oksidatif stres KOAH'da antijenik olabilen ve enflamasyonun devam etmesine neden olabilecek otoantikorlarının gelişimi aktive eden bazı proteinlerin oluşumuna neden olabileceği saptanmıştır. Bunlara karşı akciğerleri koruyan antioksidan sistemde; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi enzimlerle, A, C, E vitaminleri ve sistein gibi birçok faktör mevcuttur. KOAH 'ta oksidan/antioksidan dengesizliği; aynı zamanda proteaz/antiproteaz dengesizliğine, akciğer dokusu harabiyetine ve yeniden yapılanmaya, aşırı mukus sekresyonuna sebep olur(44), (49).

2.1.10.5. Fiziopatoloji

KOAH'ın altında yatan hastalık süreçlerinin nasıl fizyolojik anormalliklere ve semptomlara yol açtığı hakkında iyi derecede bilgi mevcuttur. Sigara dumanı, her türlü zararlı gaz ve partiküllerin solunum yolu ile uzun süre maruz kalınması duyarlı kişilerde havayollarında tahrişe yol açıp savunma ve tamir mekanizmalarını bozarak ilerleyici inflamasyona neden olur. KOAH'ta inflamasyon büyük ve küçük havayollarını, akciğer parankimini ve damarları etkilerken, bu inflamasyonun kronik hale gelmesi ile de sürekli akciğer hasarına neden olur. Akciğerlerde yapısal hasarlanma gerçekleşir. Periferik hava yollarının inflamasyonu ve daralması FEV1'de azalmaya yol açmaktadır. Amfizeme sonrası akciğer hasarı da hava akımı kısıtlanmasına neden olur. Bu durum hipoksi ve enflamatuvar süreçlere neden olmaktadır(3).

1. Aşırı Mukus Sekresyonu:

Kronik bronşitte gördüğümüz mukus hipersekresyonu ve bol balgam çıkarma hali her zaman hava akımı kısıtlanması ile birlikte olmak zorunda değildir. KOAH'lı hastaların tümü de bol balgam çıkaran hastalar değildir. KOAH'ta, süregelen hava yolu hasarına bağlı olarak goblet hücrelerinin sayısında artış, submukozal bezlerin genişlemesi, nötrofillik inflamasyon nedenleri ile aşırı mukus sekresyonu olmaktadır(50).

2. Hava Akımı Kısıtlanması ve Hava Hapsi:

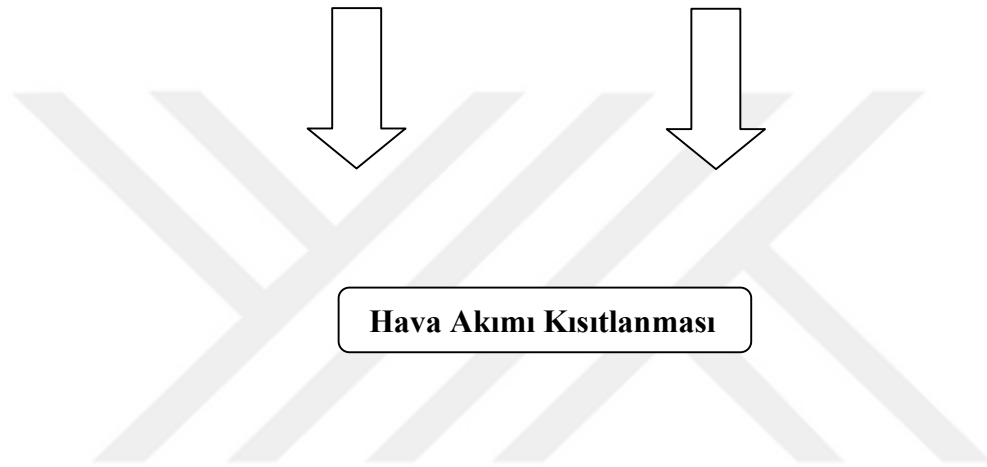
KOAH'ın en belirgin fizyopatolojik bulgusu eforla daha da belirginleşen ekspiratuvar hava akımı kısıtlanmasıdır. Akciğer elastik geri çekim gücünün azalması, havayolu direncinin artması, dışarı verilen nefesin ilk saniyedeki miktarının azalması, ekspirasyon süresi tamamlanmadan yeni inspirasyonun başlaması gibi faktörler hava akım kısıtlanması ve hava hapsine neden olmaktadır. KOAH'da küçük hava yollarındaki inflamasyon, peribronşiyal fibrozis ve bronşların lümeninde eksüdasyon olması FEV1'de ve FEV1/FVC oranındaki azalmaya neden olup hızlanmış FEV1 azalması ile ilişkilidir. Akciğerler küçük hava yolu tıkanıklığı nedeniyle dışarı verilmesi gereken havayı giderek artan oranlarda tutar (Şekil 1) . Bu durum hiperinflasyon yol açar. Hava hapsi, özellikle egzersiz sırasında (dinamik hiperinflasyon) fonksiyonel rezidüel kapasiteyi artırarak, inspiratuvar kapasiteyi azaltır. KOAH ın ilerleyen dönemlerinde ; erken dönemlerde başlayıp giderek artan fonksiyonel rezidüel kapasite ve rezidüel volüm artışına total akciğer kapasitesi artışı da eklenir. Hastanın inspiratuvar kapasitesi azaldığından yüksek tidal volumlerde solumaya çalışır. Bu durum, nefes darlığı ve efor kapasitesinde azalmaya sebep olur(51).

Küçük Havayolu Hastalığı

- Havayolu inflamasyonu
- Havayolu fibrozisi, lumende tıkaçlar
- Havayolu direncinde artış

Parankim Harabiyeti

- Alveolar tutamalarda kayıp
- Elastik geri çekilmede azalma



Şekil 1 : KOAH’da hava akımı kısıtlamasına neden olan mekanizmalar:

3. Gaz Değişimi Anormallikleri:

KOAH’lı hastalarda solunum dinamiklerini bozan ve solunum yetmezliğine neden olabilen etmenler ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği, solunum mekaniğinde değişme, hava hapsi nedeniyle akciğer esnekliğinin bozulması ve hızlı yetersiz solunum biçimi sayılabilir. Oksijen alımı ve karbondioksit dışarı atılımının bozulması hipoksemiye ve hiperkapniye sebep olabilir. Karbondioksit birikiminin nedeni; şiddetli obstrüksiyon, hiperinflasyon ve ventilatuvar kasların yorulması, solunum işinin artışı olarak sayılabilir. KOAH’ta hipoksemi gelişiminde en önemli mekanizma olarak ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği söylenebilir. Bu

ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliğini daha da bozan durum alveoler solunumdaki anormallik ve pulmoner damar yatağının azalmasıdır(52),(53).

4. Pulmoner Hipertansiyon:

Hafif KOAH'ta veya amfizeme duyarlı sigara içenlerde, pulmoner mikrovasküler kan akımındaki anormallikler saptanmıştır. KOAH'ta hafif-orta şiddette pulmoner hipertansiyon hastalığın ileri evrelerinde görülebilir. Bu durum esas olarak küçük pulmoner arterlerin hipoksik duruma cevabı olan vazokonstriksiyon nedeniyledir. Hipoksik durum akciğer damarlarında endotelial hücre fonksiyon bozukluğu, intimal hiperplazi ve daha sonra düz kas hipertrofisi / hiperplazisi içeren yapısal değişikliklere neden olur. Amfizem ile pulmoner kapiller yatağın kaybolması, pulmoner dolaşımda artmış basınca katkıda bulunur. İlerleyici seyrettiği durumda sağ ventrikülde genişleme, kardiyak fonksiyonlarda bozulma ve kor pulmonale ile sonuçlanabilmektedir. Şaşırtıcı bir şekilde, bilgisayarlı tomografi (BT) taramalarında ölçülen pulmoner arterin çapının, önceki alevlenmelerden bağımsız olarak alevlenme riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır(54), (55).

5. Sistemik Özellikler:

KOAH'lı hastaların büyük bir kısmında komorbid hastalıklar mevcuttur. Bu komorbiditeler KOAH lı hastaların yaşam kalitesini ve yaşam süresini olumsuz olarak etkilemektedir. Hava akımı kısıtlaması ile gelişen amfizem; hiperinflasyon kişinin kardiyak fonksiyonlarını ve solunum işini zorlaştırmaktadır. Akciğerlerde ve hava yollarındaki yangı ile birlikte, sistemik olarak uzun süreli devam eden düşük şiddetli bir inflamasyon da mevcut olduğu bilinmektedir(56). Akciğerlerdeki inflamasyonda salınan TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinlerin sistemik dolaşıma

geçmesiyle C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A ve sürfaktan protein D gibi akut faz proteinlerinde artış meydana gelir. Düşük şiddette devam edegelen inflamasyon ataklarda kendini bu akut faz reaktanlarındaki belirgin artış ile göstermektedir. KOAH'lı hastalarda sistemik yangı kendini iskelet kas atrofisi, kaşeksi gelişimi, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, osteoporoz, anemi, diyabet, akciğer kanseri, metabolik sendrom ve depresyon gibi komorbiditelerin gelişimini başlatarak gösterebilmekte ve bu durumları daha da kötüleştirebilmektedir(57). Kandaki CRP, fibrinojen , IL-6, IL-8,TNF- α düzeyleriyle hava akımı kısıtlanması ve hastalık şiddeti (FEV1, FVC, IC/ TLC, GOLD evreleri, BODE indeksi) arasında korele bir ilişki bulunmakta olduğu saptanmıştır(58).

6. Alevlenmeler:

KOAH'ta solunumsal semptomların artışı ile hastane başvurusu görülmektedir. Alevlenmelerin başlıca nedenleri olarak bakteriyel veya viral enfeksiyonlar, hava kirliliği veya bilinmeyen nedenler olarak söylenebilir. Alevlenme ile gelen hastadaki pnömoni, tromboemboli ve kalp yetmezliği gibi komorbiditeler, alevlenmeye benzer bir klinik oluşturabildikleri gibi, mevcut olan bir KOAH alevlenmesinin şiddetini artırabildikleri de görülmektedir. KOAH alevlenmesi durumunda hava hapsinde artış, ekspiratuvar akımlarda azalma, balgam miktar ve yoğunluğunda artış olabilmekte ve bu durumlar nefes açılığında artışa sebep olabilmektedir. KOAH'taki temel patolojilerden olan ventilasyon/perfüzyon dengesindeki bozulma da hipoksemiye yol açtığı bilinmektedir. KOAH alevlenmesi klinik prezentasyonunda hipoksik , dispneik, ekspiratuvar akımı azalmış, balgamında değişiklik gibi durumları görmekteyiz. Şiddetli alevlenmeler KOAH ilerlemesi için bir risk faktörüdür(59),(60).

2.1.11. KOAH'ın tanısı ve klinik değeriendirilmesi

KOAH nefes darlığı, kronik öksürük veya balgam çıkarma yakınması uzun süredir olan ve sigara başta olmak üzere risk etmenlerine maruziyet öyküsü bulunanlarda akla gelmesi, tanısı da spirometre ile doğrulanması gereklidir. 40 yaş üstü bir kişinin eğer süreğen, ilerleyeci, özellikle eforla artış gösteren nefes darlığı varsa, kronik, bazen aralıklı olarak öksürük veya balgam çıkarma yakınmaları varsa, sigara içiyorsa, evde ısınma ve pişirme amaçlı kullanılan biyomas yakıtların dumanına, mesleksen olarak toz ve kimyasallara maruz kalma öyküsü varsa bu kişide KOAH olma olasılığı yüksektir(61).

KOAH tanı ve değeriendirmesinde spirometre kullanılmaktadır. KOAH düşünölen hastada bronkodilatör sonrası 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacmin (FEV1), zorlu vital kapasiteye (FVC) oranı; FEV1/FVC <70 (tiffeneau oranı) ise hava akımı kısıtlanmasının mevcut olduğu bulunur ve bu hasta KOAH olarak değeriendirilmektedir. Postbronkodilatör spirometrik ölçüm, tanı ve hastalık şiddetinin derecelendirilmesinde kullanılmalıdır. Reverzibilite düzeyi bakılmasının, KOAH tanısı konulmasına, astım ile ayırıcı tanıya veya bronkodilatör ve kortikosteroidler ile uzun süreli tedaviye yanıtı belirlemede katkısının olmadığı saptanmıştır(1), (3).

KOAH'ta yetersiz tanı tüm dünyada mevcut olan önemli bir problemdir. KOAH hastaların %60-85'i halen tanı almamış durumda olduğu tahmin edilmektedir(3).

2.1.11.1. Semptomlar

KOAH'lı hastaların genellikle uzun süredir olan öksürük, balgam çıkarma ve eforla ortaya çıkan nefes darlığı şikayetiyle hastaneye başvurusu mevcuttur. Bol miktarda balgam çıkaran, uzun süredir öksüren (>2 ay) ve devamlı nefes darlığı çeken 40 yaş üstü sigara öyküsü olan erkek hastalarda ön tanı olarak mutlaka akla gelmelidir. Sigara içimi, mesleki maruziyet, biomass maruziyeti risk faktörü olarak sorgulanmalıdır. Hastalığın erken dönemlerinde belirgin bir semptom görülmemesine rağmen ilerleyen dönemlerde artan nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkarma gibi yakınmalar giderek artar. Genellikle öksürük ve sabah balgamı gibi şikayetler sigaraya, yaşlılığa bağlanır. Çoğu kez nefes darlığı hastalar tarafından fark edilmemesine karşın öksürük ve balgam çıkarmada güçlük hastalığın ilk bulgusu olabilmektedir. Genellikle balgam çıkarmada güçlük şikayeti sabahın ilk saatlerinde görülebilmekte iken hastalığın ilerleyen dönemlerinde gün boyu balgam çıkarmada güçlük olamaya başlar. Kronik ve progresif dispne, öksürük ve balgam KOAH'ın en belirgin bulguları olarak sayılabilecek 3 etmendir. Hasta başvurularında dörtte birden fazlasına yakın bir oranında balgamlı bir öksürük mevcuttur. Bu bulgular günden güne değişkenlik gösterebilir ve yıllar içerisinde hava akımı kısıtlanmasının gelişiminden önce de ortaya çıkabilmektedir. KOAH tanısı, temel olarak; hava akımı kısıtlanmasıyla anamnez, fizik muayene bulgularıyla düşünülüp spirometre ile hava akımı kısıtlamasını doğrulanması ile konmaktadır. Kan tükürme çoğunlukla yoğun öksürük ve KOAH'a eşlik eden bronşiektazi varlığında gözlenebilen bir diğer semptomdur. KOAH'lı olguda hemoptizi varlığında akciğer maligniteleri, akciğer tüberkülozu, pulmoner tromboembolizm ve akciğer enfeksiyonları akla gelmelidir. Eforla olan nefes darlığı ilerleyici hava yolu kaybıyla beraber hastalığın ileri

dönemlerinde ana semptomdur. Hastalığın ilk dönemlerinde ağır egzersiz ile olan nefes darlığı ilerleyen dönemlerde dinlenme halinde bile görülemeye başlar. Hastaların yaşam kalitesini etkilen şikayet nefes darlığıdır. Hışıltılı solunum ve göğüste sıkıntı hissi günden güne veya gün içinde değişebilen semptomlar olarak görülebilir. Göğüste sıkışma hissi genellikle efor sonrası ortaya çıkar. Yorgunluk, iştahsızlık ve kilo kaybı hastalığın ilerleyen dönemde görülen prognostik olarak önemi olan semptomlardır. Bacaklarda şişlik olması sağ kalp yetersizliği (kor pulmonale) geliştiğini gösteren bir semptom olabileceği düşünülmelidir. Depresyon ve/veya anksiyete semptomları KOAH'lı hastalarda sıklıkla olabilmektedir (3).

2.1.11.2. Fizik muayene bulguları:

KOAH'ın erken dönemlerinde fizik muayene genellikle normal bulunur. Sadece fizik muayene ile hastalığın tanısı yanıltıcı olabilmektedir. Solunum fonksiyonlarında belirgin problem oluncaya, FEV1 kaybı aşık düzeyde gelinceye kadar hava akım kısıtlanmasını gösteren bulgular görülmeyebilir. İlk bakıda; göğüs ön-arka çapında artma, büyük dudak solunumu, interkostal kasların solunuma katılması ve kaslarda belirgin zayıflık hastalarda saptanabilir. Hasta yeterli havayı dışarıya veremediğinden solunum hızını hastalık şiddeti ile orantılı olarak artırmaya çalışır(62). Palpasyonda; hepatojuguler reflü, perküsyonda hava hapsi olduğundan hipersonorite belirlenebilir. Oskültasyonda; solunum seslerinin şiddetinde azalma, ekspiryumda uzama, ciddi hava yolu tıkanıklığında sessiz akciğer, hışıltılı solunum (wheezing), ronküsler, raller duyulabilmektedir. İlerlemiş hastalıkta ellerde, dudaklarda, vücutta siyanoz, artmış jugüler venöz nabız (JVP) ve periferik ödem

görülebilir. KOAH'ta bu bulguların olması da, olmaması da tanıyı kesin olarak koymamıza yardımcı olmayabilir(63).

2.1.11.3.Tanısal yaklaşım

Kronik öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı yakınmaları olan uzun süre sigara içimi, tozlu dumanlı ortamlarda çalışma, iç ortam hava kirliliği, biyomass yakıt kullanımı gibi risk faktörlerine maruziyet öyküsü olanlarda KOAH düşünülmelidir. KOAH değerlendirilmesinde; solunum fonksiyon testleri, altı dakika yürüme testi, KOAH değerlendirme anketi, dispne skalası, radyolojik tetkikler, kan gazı, pulse oksimetre gibi birçok test ve tetkik kullanılmaktadır.

2.1.11.3.1. Spirometre:

KOAH'ın kesin tanısı spirometri ile konulmaktadır. Bronkodilatör sonrasında yapılan zorlu ekspirasyon volümü bir başka ifade ile FVC (zorlu vital kapasite), FEV1 (Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesindeki volüm) ve FEV1/FVC parametrelerinin ölçülmesi gerekmektedir. Tanı için 400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin verildikten en az 15-20 dakika sonra ölçülen postbronkodilatör FEV1/FVC oranının yüzde yetmişten daha aşağıda bir değerde olması gerekmektedir. FVC, maksimum inspirasyon noktasında zorlu bir ekspirasyonla çıkarılan hava hacmini, FEV1 de bu manevranın ilk saniyesinde çıkarılan hava hacminin kısaltmasıdır. Diğer ekspiravatuvar akım hızları da (PEF, MEF25, MEF50, MEF25-75, MEF75) standart ölçümler sırasında hesaplanır. KOAH'lılarda FEV1 ile uyumlu olacak şekilde düşük bulunur. Solunum fonksiyon testlerinin kullanım alanları; KOAH'ın tanısı, şiddet derecesinin saptanması, seyrinin değerlendirilmesi,

prognozunun değerlendirilmesi ve tedaviye yanıtın izlemi olarak söylenebilir. Solunum fonksiyonları içinde FEV1 ölçümünün kolaylığı ve değişkenliğinin az olması nedeniyle hava yolları obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde önemlidir. FEV3 (Zorlu ekspirasyonun üçüncü saniyesindeki volüm) obstrüksiyon varlığında FEV1 'e benzer şekilde azalır. FEV6 (Zorlu ekspirasyonun altıncı saniyesindeki volüm)'nın FVC yerine kullanılabilir mi diye araştırılmıştır. Genellikle KOAH'lı hastalarda yılda bir ya da iki kez spirometrik takip önerilir. FEV1'in yılda 50 ml'den fazla azalması akciğer fonksiyonlarında bozulmayı gösterebilir(64), (65).



Şekil 2 : KOAH Tanısı (66).

2.1.11.3.2. Akciğer volümleri:

Hiçbir semptom göstermeyen genç sigara içenlerde periferik hava yollarının erken kapanmasına bağlı olarak akciğer volümlerinde ilk değişiklik RV ve FRC'deki artış görülmektedir. RV daha da arttıkça FRC, TLC ve RV/TLC oranı artar, VC

azalır. Akciğer volümleri kapalı devre helyum dilüsyon, açık devre nitrojen washout yöntemi ve vücut pletismografisi aracılığı ile ölçülebilmektedir. Normal kişilerde bu üç yöntemle birbirine yakın sonuçlar elde edilirken orta-ileri derecede hava hapsi olanlarda gaz dilüsyon yöntemi ile düşük sonuçlar bulunur. Çünkü amfizem bülleri ve erken kapanan hava yollarını distalinde hapsolmuş hava bu yöntem ile gösterilemez. Pletismograf ile akciğerlerde bulunan total gaz volümü ölçülebilmektedir. Pulmoner hiperinflasyon varlığında FRC de artış görülür. Hiperinflasyon gelişen KOAH olgularda FRC'deki artma IC'deki azalma, RV'deki artış ile birlikte görülmektedir. Son zamanlarda önem kazanan yöntem olarak pulmoner hiperinflasyon göstergesi olarak RV ve IC'nin ölçülmesidir(65), (67).

2.1.11.3.3. Difüzyon kapasitesi:

Difüzyon kapasitesi (DLCO) karbon monoksit kullanılarak ölçülmektedir. DLCO, sigara içen kişilerde aynı yaştaki içmeyenlere göre daha düşüktür. Bunun nedeni kan karboksihemoglobin düzeylerinin yükselmesidir. Bu durum sigaranın bırakılmasından sonraki bir hafta içerisinde normale dönmektedir. DLCO membran difüzyon kapasitesi ya da kapiller volümde meydana gelen değişiklikler neticesinde azalabilmektedir. DLCO tıkalı hastalıklardan amfizemde azalmaktadır. Bu olgularda alveolokapiller membranda harabiyet sonucunda difüzyon yapılan total alanın azalır ve komşu kapillerlerde parçalanma sonucunda vasküler yatak kaybolur. Doku harabiyeti ile büyük hava keseciklerinde oksijen molekülünün alveol epiteline kadar katettiği mesafede artar. Böylece ventilasyon/perfüzyon oranında bozulmaya bağlı olarak DLCO azalmaktadır. DLCO ile birlikte difüzyon kapasitesinin alveolar volüme oranı olan transfer katsayısı ($DLCO / VA$)'nın da azalması amfizem için

tipiktir(65). Difüzyon kapasitesi amfizemli hastalarda azalırken kronik bronşit ve astımlı hastalarda normaldir. DLCO eforla oksijen desatürasyonu gelişebilecek hastaların belirlenmede yararlı olduğu bilinmektedir. DLCO değeri %55 ‘in altında bulunan KOAH’lılarda eforla arteriyel desatürasyon geliştiği bulunmuştur(68).

2.1.11.3.4. Egzersiz testleri:

KOAH’da egzersiz kısıtlanması sağlık durumunda bozulmayı gösterir ve önemli bir prognostik faktör olarak kendini gösterir. Yürüme testleri engellilik derecesini belirlemede, pulmoner rehabilitasyonun etkililik düzeyini değerlendirmede, obstruktif pulmoner hastalığı olan kişilerdeki efor durumunu değerlendirmede kullanılmaktadır. KOAH hastalarında en yaygın kullanılan testler; hastanın kendi yürüme hızıyla 6DYT (6 Dakika Yürüme Testi) ve artımlı mekik yürüme testi (AMYT)’dir. 6DYT, KOAH hastalarında tekrarlanabilir olması ve sağlık durumundaki değişimi göstermesi açısından önemlidir. Bu testin sonuçları solunum fonksiyonu, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, maksimum egzersiz kapasitesi ve mortalite ile de ilintilidir. Bu testte adından da anlaşılacağı gibi hastanın 6 dakikalık zamanda yürüyebildiği mesafeyi ölçülmektedir. Bu test kolay yapılabilir, değerlendirilebilir, fazlaca komplike ekipman gerektirmez olması gibi avantajları vardır. Bu test ile kardiyopulmoner egzersiz testi ile arasında yakın bir ilişki görülmüştür. Tedaviye cevabın izleminde ve nefes darlığı şiddetindeki değişimlerin ölçülmesinde yararlıdır. Test sırasında amaç maksimal egzersiz kapasitesini görmek olmayıp günlük yaşamdaki efor kapasitesini görmektir. Çünkü hasta kendine göre bir yürüme hızında, varsa kullandığı yürüme yardımcısıyla beraber (baston vb.), hatta ihtiyacı varsa oksijen desteği ile birlikte yürümektedir. Eğer ihtiyaç varsa hastanın

durup dinlenmesine izin verilmektedir. Test ortalama 30 m uzunluğunda düz zemini olan (koridor, kat vb.) yerlerde, uygunsa açık havada da yapılabilir. Hasta test öncesi 10 dakika dinlendirilmeli, test öncesi ve sonrasında kalp hızı, kan basıncı ölçümü, oksijen satürasyonu bakılmalıdır. Borg ölçeğine göre nefes darlığı ve yorgunluk ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Test süresince kronometre durdurulmak şartıyla en fazla 3 kez ara verilerek hastanın dinlenmesine izin verilebilir. Test tamamlandıktan sonra yürüme mesafesi metre cinsinden kaydedilir. Test sırasında ortaya çıkan göğüs ağrısı, tolere edilemeyen dispne, hastanın devam edemeyeceğini söylemesi durumlarında henüz tamamlanmamış olsa da test sonlandırılmalıdır. Günümüzde 6DYT için yaygın olarak kabul edilen normal referans değerleri tam olarak bulunmuş değildir. Ancak iki ayrı çalışmada kadın ve erkekler için normal referans değerlerin elde edilmesine çalışılmıştır. Bu konuda yapılan en büyük çalışma Enright ve ark.'nın çalışmasıdır. Bu çalışmada 40-80 yaşları arasında, BMI>35 kg/ m², geçirilmiş inme, periferik vasküler hastalık veya FEV₁<%70 olanlar dışlanarak, 117 sağlıklı erkek ve 173 kadının incelendiği çalışmada erkeklerin yürüdüğü ortalama mesafe 576 m ve kadınların yürüdüğü ortalama mesafe ise 494 m olarak saptanmıştır. Troosters ve ark. 50-85 yaşları arasında 51 sağlıklı olguda 6DYTM değerlendirdikleri çalışmada daha uzun yürüme mesafeleri elde etmişlerdir. 50 m'lik koridor ve her 30 saniyede bir cesaretlendirmenin kullanıldığı, testin tekrar edildiği bu çalışmada, 6DYTM'nin hem kadın hem de erkeklerde ortalama 631m olduğu, erkeklerin ortalamada kadınlardan 84 m daha fazla yürüdükleri saptanmıştır. Yine bu çalışmada KOAH'ta mortalitenin öngörülmesinde 6DYT< 350m artmış mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır(69), (70).

2.1.11.3.5. KOAH değerlendirme testi (COPD assessment test, CAT):

KOAH Değerlendirme Testi, KOAH'ta sağlık durumunu olęen dünya genelinde pek çok dilde geçerlilik ve güvenilirliği sağlanarak kullanılan sekiz sorudan oluşan bir testtir(Tablo 3). Tüm dünyada KOAH'ta yaygın olarak bu değerlendirme testi kullanılır. Bu ölçeğin semptomlarla, yaşam kalitesiyle yüksek korelasyon gösterdiği pek çok çalışmada bulunmuştur(70). CAT leğinin türkçe olarak uygulanmasının geçerlilik ve güvenilirliği saptamıştır. CAT toplam skorunun farklı hastalık evreleri, şiddetleri ve düzeylerine göre ayırt ediciliğine bakıldığında, tüm kriter düzeylerini anlamlı olarak ayırt ettiği ve solunum fonksiyon testleriyle anlamlı korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. CAT Türkçe formu günlük klinik uygulamada güvenilir ve geçerli biçimde kullanılabilir. Bireysel olarak hasta düzeyinde 2 birim ve üzerindeki artış klinik olarak anlamlı olduğu bildirilmektedir(71). Bu testte öksürük, balgam, göğüste sıkışma hissi, yokuş çıkarken nefes darlığı, evdeki hareketlerde kısıtlanma, evden çıkmaya çekinme, uyku ve kendini nasıl hissettiğine yönelik sorular bulunur ve her soru 0 dan 5 e kadar bir puan alır. Hastanın her satırda güncel durumunu en iyi tanımlayan kutuyu işaretlemesi istenir. Her soruya tek yanıt verilmesi istenerek tüm değerler toplanır, toplam puan hesaplanır. Bu test ile daha kapsamlı semptomatik değerlendirme yapılabilir.

Tablo 3. CAT Puanlama Yöntemi (72).

Değerlendirilen Değişken	Puanlama	Değerlendirilen Değişken
Hiç öksürmüyorum.	0 1 2 3 4 5	Devamlı öksürüyorum
Akciğerlerimde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu.
Göğsümde hiç tıkanma/daralma yok.	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma var
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor.
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum.	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum.
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden çıkmaya çekinmiyorum.	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evimden 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.
TOPLAM SKOR		

2.1.11.3.6. Dispne skalası (modifiye Medical Research Council, mMRC):

KOAH'ta öksürük, balgam ve en sık olarak görülen semptom nefes darlığıdır. KOAH için dispne derecelendirilmesinde sıklıkla tercih edilen değerlendirme modifiye Medical Research Council (mMRC)'dir(Tablo 4) . Modifiye Medical Research Council (mMRC) dispne skalasının diğer sağlık durumunu değerlendiren ölçütlere göre daha kısa, daha kolay ve daha az zamanda uygulanabilir olduğu saptanmıştır. Nefes darlığının gelecekteki mortaliteyi tahmin

etmekte değişken olan havayolu obstrüksiyonundan daha iyi olduğu saptanmıştır(73).

Tablo 4 .mMRC Dispne Skalası(74).

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

2.1.11.4. Hava akımı kısıtlanmasına KOAH derecelendirilmesi:

KOAH tanısı düşünölen her hastada kesin tanı için spirometri yapılması gereklidir. Hava akım kısıtlanmasına göre KOAH ağırlığının sınıflandırılması Tablo 5’de görölmektedir. Spirometrik ölçömler kısa etkili bronkodilatör inhalasyonu sonrasında yapılarak değişkenliğin en aza indirilmesi gerekmektedir. FEV1 ile semptomlar ve hastaların yaşam kalitesinde bozulma arasındaki ilişki zayıf olarak mevcuttur.

Tablo 5 GOLD 2017, KOAH da bronkodilatör sonrası FEV1’e göre hava akımı kısıtlanmasının derecelendirilmesi (Bronkodilatör sonrası FEV1/FVC< %70 olan hastalarda)(75).

Gold Evresi	FEV1 $\geq$ 80 (beklenenin)
I: Hafif	FEV1 $\geq$ 80 (beklenenin)
II:Orta	50 $\leq$ FEV1 < 80
III :Ağır	30 $\leq$ FEV1 < 50
IV:Çok Ağır	FEV1 <30 yada FEV1<50 +kronik solunum yetmezliği

2.1.11.5. Alevlenme riskinin değerlendirilmesi:

KOAH alevlenmeleri, hastanın solunum yolu semptomlarında günlük gözlemlenen normal değişikliğin ötesinde ve ilaç değişikliğine yol açan bir kötüleşme ile karakterize akut olay olarak tanımlanabilir. Bu olaylar hafif (sadece kısa etkili bronkodilatörler ile tedavi gereksinimi) veya şiddetli (sadece kısa etkili bronkodilatörler, antibiyotikler ve / veya oral kortikosteroidler ile tedavi gereksinimi) olarak sınıflandırılabilir. Şiddetli alevlenmelerde hastane başvurusu ve yatışı akut solunum yetmezliği nedeniyle olabilir. Hastalar arasında alevlenme sıklığı değişim gösterir. Yılda 2 veya daha fazla alevlenme sık alevlenme olarak tanımlanmakta olup bu durumun başlıca belirleyicisi daha önceki hastane başvurusu gerektiren alevlenmelerdir. Hava akım kısıtlanmasında artış; alevlenme sıklığı ve mortalite riskini artırmaktadır. KOAH alevlenme nedeniyle hastane yatışı mortalite riskinde artmaya yol açmaktadır. GOLD spirometrik sınıflandırmasına göre hava akım kısıtlanması arttıkça alevlenme, hastaneye yatış ve mortalite artış görülür(76). GOLD Evre 2 hastaların yaklaşık %20'si antibiyotik ve/veya sistemik steroid tedavisi gerektiren sık alevlenme gösterebilir. GOLD Evre 3 ve 4'de alevlenme riski belirgin olarak yükselmektedir(77).

2.1.11.6. KOAH' da Birleşik Değerlendirme:

KOAH' da birleşik değerlendirmede esas olarak semptom şiddetine ve alevlenme riskine göre yapılmaktadır. Bu değerlendirme için, önce mMRC dispne ölçeği ve CAT testi kullanarak semptomlar belirlenir, puanlanır. Böylece hastalar daha az semptoma sahip olanlar (A ve C grupları) ve daha çok semptoma sahip olanlar (B ve D grupları) olarak sınıflandırılmaktadır. Daha sonra da geçen yıl içinde

geçirilen alevlenme sayısına ve geçen yıl içinde alevlenme nedeniyle hastaneye yatış öyküsüne göre hastalar düşük alevlenme riskine sahip olanlar (A ve B grupları) ve yüksek alevlenme riskine sahip olanlar (C ve D grupları) olarak gruplanır. Grup A: Düşük risk, az semptom, GOLD 1 veya 2 (Hafif ya da orta hava akım kısıtlanması) ve/veya yılda 0-1 alevlenme ve mMRC 0-1 derece ya da CAT skoru < 10

Grup B: Düşük risk, fazla semptom, GOLD 1 veya 2 (Hafif ya da orta hava akım kısıtlanması) ve/veya yılda 0-1 alevlenme ve mMRC ≥ 2 derece ya da CAT skoru ≥ 10

Grup C: Yüksek risk, az semptom, GOLD 3 veya 4 (Ağır ya da çok ağır hava akımı kısıtlanması) ve/veya yılda ≥ 2 alevlenme ve mMRC 0-1 ya da CAT skoru < 10

Grup D: Yüksek risk, fazla semptom, GOLD 3 veya 4 (Ağır yada çok ağır hava akımı kısıtlanması) ve/veya yılda ≥ 2 alevlenme ve mMRC ≥ 2 ya da CAT skoru ≥ 10



Şekil 3 : KOAH da birleşik değerlendirme(1).

Bu değerlendirmede komorbiditelerin de eklenmesiyle hava akımı kısıtlamasının şiddetine göre yapılan evrelendirmeye göre KOAH hastalığının daha iyi anlaşılması ve tedavi edilmesi amaçlanmış olduğu anlaşılmıştır(1).

2.1.11.7. Arter kan gazı ve pulse oksimetri:

Pulse oksimetri ölçümü son derece basit olması bakımından arter kan gazlarından önce değerlendirilmesi önerilmektedir. FEV1<%35 olan ya da solunum yetersizliği veya kalp yetersizliğine ait bulguları olan olgularda SpO2 ölçülmelidir. SpO2<%92 ise AKG bakılması önerilir. AKG da hipoksi, hiperkabi, asidoz, alkaloz durumu, solunum yetmezliği varsa kronik olma ihtimali hakkında değerli bilgiler verebilir.

2.1.11.8. Radyolojik inceleme:

PA akciğer grafisindeki aşırı havalanma bulguları KOAH'ı düşündürebilir. Aşırı havalanmanın varlığı halinde diyafram kubbesi düzleşir, damla kalp görünümü, periferde damar gölgeleri silik olarak izlenir. Lateral grafide sternum arkasındaki ve kalbin arkasındaki alanlarda hiperinflasyon ve genişleme, manibrium sterni ile çıkan aort arasındaki mesafe >2 cm'yi geçer. Diyafram düzleşmiş, yan grafide diyafram ile sternum arasındaki açı genişlemiş, toraks ön-arka çapı artmış olarak izlenir. Akciğer grafisi; eşlik eden bronşektazi, plevral hastalıklar, akciğer fibrozisi, akciğer kanseri, kalp yetersizliği gibi diğer hastalıkların saptanması açısından da yararlıdır. Bilgisayarlı tomografinin rutin olarak çekilmesi önerilmezken ayırıcı tanıda, birlikte bulunan hastalıkların (pulmoner tromboemboli, akciğer kanseri, bronşektazi, tüberküloz gibi) tanısında gerekli olabilir. Akciğer hacim azaltıcı cerrahi için

değerlendirilecek olgularda, amfizem dağılımının belirlenmesi amacıyla ince kesit bilgisayarlı tomografi (YRBT) çekilmesi önerilmektedir(3).

2.1.11.9. Ayırıcı tanı

KOAH ayırıcı tanıda en çok karışabildiği hastalık astımdır. Kronik astımlı bazı hastaları, KOAH' dan ayırt etmek mevcut görüntüleme ve fizyolojik test tekniklerine rağmen bazen zor olmaktadır. Bu hastalarda astım ve KOAH'ın birlikte var olduğu, kronik hava akımı kısıtlamasına neden olan yaygın hastalıkların çakışması olduğu düşünülmektedir. Ayırıcı tanıda ilk akla gelen hastalık astım olmakla birlikte nefes darlığı yapan konjesif kalp yetmezliği, bronşiektazi, tüberküloz, obliteratif bronşiyolit, diffüz panbronşiyolit de gelir(Tablo 6). Tanıda şüphe varsa, semptomlar kırk yaş altında başladıysa Alfa-1 antitripsin eksikliği genetik olarak araştırılmalıdır(3).

Tablo 6 KOAH ile ayırıcı tanıdaki hastalıklar:

Ayrıcı Tanı	Hastalığın ana özellikleri
KOAH	Orta yaşlarda başlar,semptomlar yavaş ilerler,uzun süreli sigara maruziyeti vardır, genellikle irreversibl hava akım kısıtlaması mevcuttur.
Astım	Semptomlar değişkendir. Gece ve sabah semptomları vardır Atopi, rinit ve / veya egzema öyküsü Reversibl hava yolu obstrüksiyonu
Konjestif kalp yetmezliği	Oskültasyonda bazallerde ince raller Pa grafide kalp gölgesi büyük Akciğer ödemi mevcuttur Obstrüksiyon yoktur, volüm restriksiyonu mevcuttur.
Bronşiektazi	Bol balgam,Oskültasyonda kaba raller, Çomak parmak,Pa grafide genişlemiş bronşlar
Tüberküloz	Her yaşta görülebilir. Göğüs röntgeninde infiltrasyon saptanır. Mikrobiyolojik tanı yapılır.
Obliteratif bronşiyolit	Genç yaşlarda sigara içmeyenlerde görülür. Romatoid artrit/duman maruziyeti vardır. Bilgisayarlı tomografi bulguları tipiktir
Diffüz panbronşiyolit	Sigara içmeyen erkeklerde görülür.

	Kronik sinüzit mevcuttur.hrct de diffüz santrilobüler nodüler opasiteler ve hiper-inflasyon görülür.
--	--

2.1.12. Eşlik eden kronik hastalıkların (komorbiditeler):

KOAH' lı hastalar tanı konduğunda orta ve ileri yaş grubu olduğundan, sigara içimide sıklıkla bulunduğundan önemli ek kronik hastalıkları mevcuttur. KOAH özellikle yaşlılarda yaygın risk faktörlerine (yaşlanma, tütün, alkol, diyet ve inaktivite gibi) yanıt olarak çoklu morbit durumlar gelişiminin önemli bir bileşenini olarak kendini gösterir. KOAH'a bağlı olarak görülen sistemik etkiler sonucunda ortaya çıkan; kilo kaybı, beslenme bozuklukları ve iskelet kası fonksiyon bozukluğu, hareketsizlik, yetersiz beslenme, inflamasyon ve hipoksi gibi birden fazla neden bağlı olduğu söylenebilir(16). Yaygın komorbiditeler; kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabetes mellitus, iskelet kas disfonksiyonu, metabolik sendrom, osteoporoz, depresyon, anksiyete ve akciğer kanseri, obezite hiperventilasyon olarak sayılabilir(78). KOAH varlığı, diğer hastalıkların, özellikle de akciğer kanserinin gelişme riskini artıran bir etmendir.

2.1.13. Tedavi

KOAH'lı hastanın tedavisinde dört temel yaklaşım vardır. Bunlar;

- 1.Hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesi
- 2.Risk faktörlerinin azaltılması
- 3.Stabil KOAH tedavisi
- 4.Alevlenmelerin tedavisi

2.1.13.1 Hastalığın değ erlendirilmesi ve izlenmesi

KOAH tanısı konulduktan sonra, hasta ve yakınlarının hastalık hakkında bilgilendirilmesi, hastanın tedaviye etkin olarak katılımını sağlayacağından hastalığın değ erlendirilmesi ve izlenmesinde hastalık hakkında bilgi verilmesi önemlidir. KOAH tanısı konulduktan sonra etkili bir tedavi için; semptomların giderilmesi, hastalığın ilerlemesinin engellenmesi, egzersiz toleransının artırılması, meydana gelebilecek komplikasyonların önlenmesi, tedavisi, sağlık durumunun iyileştirilmesi, alevlenmelerin önlenmesi ve tedavisi, hastalığın öldürücülüğü ve engellilik halinin önlenmesi amaçlanması önerilmektedir.

2.1.13.2. Risk faktörlerinin azaltılması

Sigara içiminin bırakılması, KOAH gelişimini önlemede ve mevcut KOAH'ın ilerlemesini durdurmada tek ve en etkili davranıştır. KOAH'lı hastaların her poliklinik randevusunda sigara içme davranışı sorgulanmalı, hastaların sigarayı bırakması tavsiye edilmelidir. Sigara bırakma için uygun farmakolojik tedavi hastaya sunulmalıdır.

   ortam hava kirliliğini azaltmak için evlerde yeteri havalandırılmanın yapılması, dış ortam hava kirliliğinin yüksek olduğu dönemlerde hastalara dışarı çıkmamaları gerekmektedir. Tozlu dumanlı ortamlarda çalışan işçilerde hastalığı erken dönemde tanımak için taramalar yapılmalı, işyerlerinde sigara içilmesinin önlenmesi bir gerekliliktir.

KOAH'lı hastalara yıllık profilaktik influenza aşısını yaptırmaları tavsiye edilmelidir. Sonbaharda tek doz yapılan influenza aşısı ile influenza hastalığına yakalanma, komplikasyon ve ölüm oranları yarı yarıya  ngellenebilmektedir. 65 yaş

üstü hastalara, FEV₁ değeri % 40'ın altında olan hastalara polisakkarit pnömokok aşısı yapılması gerekmektedir.

2.1.13.3. Stabil KOAH tedavisi

2.1.13.3.1. Eğitim

Stabil KOAH tedavisi hasta eğitimi ile öncelenmelidir. KOAH'ın tedavi edilebilir bir hastalık olduğu, hastalığın özellikleri, tedavide kullanılacak ilaçların etkileri, cihazların kullanılışı, hasta hekim iletişiminin önemi, sigaranın bırakılmasının önemi, egzersizin önemi hakkında yeterli ve hastanın anlayabileceği bir dil kullanılarak anlatılması gerekmektedir.

2.1.13.3.2. Farmakolojik tedavi

KOAH tedavisinde kullanılan ilaçların hastalığın mortalitesini ve akciğer fonksiyonlarındaki hızlı azalmayı etkilemediği saptanmıştır. Bu nedenle günümüzde KOAH' da ilaç tedavisi, semptomları azaltmak, alevlenmelerin sıklığını ve şiddetini azaltmak , egzersiz toleransını ve yaşam kalitesini iyileştirmek amacıyla kullanılır. KOAH tedavisinde ilaç seçiminde mevcut ilaçlara alınan klinik yanıt, ulaşılabilirlik, yan etkilere dikkat edilerek seçilir. Semptomların şiddeti, hava akımı sınırlaması ve alevlenmelerin şiddeti arasındaki ilişki hastalar arasında farklılık gösterebileceğinden, her tedavi rejiminin bireyselleştirilmesi gerekmektedir(79).

2.1.13.3.3. KOAH tedavisinde kullanılan ilaçlar:

2.1.13.3.3.1. Bronkodilatör ilaçlar:

Bronkodilatörler, hava yolu düz kas tonusunu azaltan, ekspiratuar akışta iyileşme sağlayan böylece FEV₁ i de artıran ilaçlardır. Bu etkilerini temel olarak akciğer elastik recoil değiştirmekten ziyade hava yollarının genişlemesiyle sağlar. Akciğer hızlı ulaşma, toksisiteyi azaltma, yerinde lokal etki gibi sebeplerle

bronkodilatörlerin inhalasyon yolu ile uygulanması tercih edilir. Bronkodilatörler istirahatte, egzersiz sırasında dinamik hiperinflasyonu azaltma ve egzersiz performansını iyileştirme gibi olumlu etkileri mevcuttur(75).

KOAH'ta bronkodilatör ilaçlar genellikle semptomları önlemek veya azaltmak için düzenli olarak verilmekte olup toksisiteyi doza bağlıdır. Genellikle kullanılan bronkodilatör ilaçlar, beta-2 agonistler, antikolinergikler, teofilin veya bunların kombinasyon tedavisidir. Uzun etkili inhale bronkodilatörler, semptom iyileşmesi yönünden kısa etkili bronkodilatörlere göre daha etkili ve uygundur. Kısa etkili bronkodilatörlerin alevlenmeler dışında düzenli olarak kullanılması genellikle önerilmez(1).

A1.Beta-2 agonistler:

Hava yolu düz kası üzerinde bulunan beta-2 adrenerejik reseptörlere bağlanarak hücre içi siklik AMP'yi artırır. Böylece bronkokonstrüksiyona fonksiyonel antagonizma oluşturarak hava yolu düz kasını gevşetirler. Kısa etkili (SABA) terbutalin ,salmaterol ve uzun etkili (LABA) formeterol, salmeterol gibi beta2 agonistler bulunmaktadır. Kısa etkili olanlar (SABA) 4-6 saat etkili olup, düzenli olarak veya gerektiğinde kullanılarak FEV₁ ve semptomları düzelmesinde etkilidirler. Uzun etkili olanlar (LABA) ise, 12 saat ve daha uzun süre etki gösterirler. Bir de çok uzun etkili günde tek doz kullanılan Indacaterol, Oladaterol ve vilanterol mevcuttur. FEV₁, ve akciğer volümlerini, dispne, sağlık durumu, alevlenme sayısı ve hastaneye yatış sayısını anlamlı olarak iyileşme sağlar. Bunların yan etkileri sinüs taşikardisi, kardiyak ritm bozukluğu presipitasyonu, ellerde titreme ve hipokalemi olarak sayılabilir(1).

A2.Antimuskarinik ilaçlar:

Bu ilaçlar, asetil kolinin hava yolu düz kası üzerinde bulunan M3 muskarinik reseptörleri üzerinden oluşturduğu bronkokonstrüktör etkiyi bloke edip goblet hücre mukus sekresyonunu inhibe ederek etki gösterirler. Kısa etkili antimuskarinikler (SAMA) (ipratropium ve oxitropium) buna ek olarak potansiyel olarak vagal reseptörle bronkokonstrüksiyona neden olan inhibitör nöral reseptör M2 'yi de bloke etmektedir. Uzun etkili antimuskarinikler (LAMA) (tiotropium, aclidinium, glycopyrronium bromide ve umeclidinium) M3 muskarinik reseptöre daha uzun süre bağlanırken, M2 muskarinik reseptörden daha çabuk ayrılmaktadır. Böylece bronkodilatör etkileri daha uzun sürmektedir. Kısa etkililer sekiz saatte kadar, uzun etkililer bir gün boyunca asetil kolin blokaj yaparlar. Antikolinerjikler iyi tolere edildiğinden yan etkileri azdır. Sıklıkla görülen istenmeyen etkisi ağız kuruluğu olup prostatik yakınmalar, ağızda metalik tat, akut glokom krizi diğer yan etkileri olarak sayılabilir(66).

A3.Metilksantinler:

Seçici olmayan fosfodiesteraz inhibitörleri olarak etki ettikleri düşünülmektedir. Fakat bir seri bronkodilatör dışı etkiye sahip oldukları da bildirilmiştir. KOAH'da geleneksel formunda ve hatta yavaş salımlı ksantin preparatlarında etki süresi 12 saat denilmektedir. En yaygın kullanılan metilksantin teofilindir. Bu ilacın atılımı yaşla azalmaktadır. Teofilinin etkinliği ile ilgili tüm çalışmalar yavaş salımlı preparatlarla yapılmıştır ve stabil KOAH' da orta düzeyde bronkodilatör etkiye sahip olduğu saptanmıştır. İstenmeyen etkileri olarak atriyal ve ventriküler erken vurular, konvulsiyon, baş ağrısı, bulantı, unutkanlık ve retrosternal yanma bildirilmektedir.

2.1.13.3.3.2. Kortikosteroidler:

KOAH tedavisinde çoğunlukla inhaler kortikosteroidler gerekli görülen durumlarda kullanılmaktadır. Oral glikokortikoidler KOAH alevlenmelerinde kısa süreli olarak kullanıldığında yararlı olabilirken, yüksek yan etkileri nedeniyle kronik günlük tedavide yer almaz. İnhaler kortikosteroid olarak, ülkemizde; beklametazon, budesonid, flutikazon ve bunların uzun etkili beta 2 agonistlerle kombine preparatları mevcuttur. İnhaler kortikosteroidler (İKS) stabil dönemde yararlı olmaması ve miyopati başta olmak üzere potansiyel yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımı tavsiye edilmemektedir. İKS'lerin KOAH'ta akciğer ve sistemik enflamasyondaki etkileri konusundaki bilgiler tutarlı olmamakla birlikte stabil KOAH tedavisinde kullanımı spesifik endikasyonlarla kısıtlanmıştır. FEV1 değeri beklenenin %60'ın altında stabil ve sık alevlenme öyküsü olan KOAH'ta uzun etkili bir bronkodilatöre eklenen İKS'lerin düzenli kullanımı semptomları, akciğer fonksiyonlarını, yaşam kalitesini iyileştirir ve alevlenme sıklığını azaltır. İnhaler kortikosteroidlerle düzenli tedavi uzun dönemdeki FEV1 kaybını değiştirmez ve mortalite üzerinde etkisi olmadığı saptanmıştır. İKS tedavisinde yan etkilere bakacak olursak oral kandidiazis, seste boğuklaşma ve ses kısıklığı oldukça sık görülmektedir. İKS kullanımının pnömoni riskini arttırdığına, kemik mineral dansitesi azalma, kemik kırık riski artışı ilgili farklı sonuçları olan çalışmalar mevcuttur(81), (82), (83).

2.1.13.3.3.3. Mukolitikler:

İKS almayan KOAH' lı hastalarda mukolitikler (erdostein, carbocystein ve N-asetilsistein vb) alevlenmeleri azaltabileceği ve sağlık durumunu orta düzeyde daha iyiye götürebileceği ile belirtilmektedir. Fakat çalışmalardan elde edilen çelişkili sonuçlar nedeniyle, bu ilaçlardan yarar görecektir hasta grubu tam olarak

bilinmemektedir. İmmün düzenleyeciler, nedokromil ve lökotrien değıştirciler, anti-TNF-alfa-antikor, simvastatin ve vitamin D ‘nin etkileri konusunda yeterli kanıt olmadığından önerilmemektedir(84).

2.1.11.3.3.4. Antibiyotikler:

KOAH alevlenmesinde üç kardinal semptomu; dispne, balgam hacmi ve balgam pürülansında artış olan hastalara oral antibiyotik verilmelisi ve süresi olarak da 5-7 gün önerilmektedir. Antibiyotik seçimi yerel direnç mekanizmaları hastanın durumuna göre klinik olarak karar verilir. Proflaktik antibiotik kullanımı KOAH da önerilmez(85), (86).

2.1.13.3.4. Farmakolojik olmayan tedavi

2.1.13.3.4.1. Pulmoner rehabilitasyon:

KOAH’ta hava akımı obstrüksiyonu ilerledikçe hastalar daha sedanter yaşam tercih ederler ve bu durum kaslarda ve kardiyovaskuler sistemde kondisyon eksikliğine neden olur. Giderek artan fiziksel yetersizlik, sosyal izolasyon ve depresyona yol açar.

2.1.13.3.4.2. Uzun süreli oksijen tedavisi:

Stabil evre 4 KOAH’lıların çoğu kronik hipoksemiye sahiptir. Uzun süreli oksijen tedavisi, kronik solunum yetmezliği olan çok ağır KOAH’lı olguların temel non farmakolojik tedavilerinden biridir. Uykuyu da içine alacak şekilde günde 15 saat ve üzerinde uzun süreli oksijen tedavisinin, bu hastalarda yaşam süresini uzattığı çalışmalarla kanıtlanmıştır.

USOT, aşağıdaki özelliklere sahip evre IV KOAH hastalarına uygulanmaktadır

1.Hiperkapni olsun ya da olmasın $PaO_2 \leq 55$ mmHg ya da saturasyon $\leq$ % 88 ise

2.Pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliğini düşündürecek periferik ödem ya da polisitemi (hematokrit $>$ %55) bulguları varsa, PaO_2 55-60 mmHg ya da

saturasyon $<$ % 89 ise önerilmektedir.

2.1.13.3.4.3. Cerrahi tedavi:

Seçilmiş hastalarda büllektomi, akciğer volüm azaltma cerrahisi ve akciğer transplantasyonu gibi cerrahi işlemler yapılabilir.

2.1.13.4 Alevlenmelerin tedavisi:

KOAH alevlenmesi hastalığın doğal seyri sırasında günlük olağan değişimlerin ötesinde, nefes darlığı, öksürük, balgamdaki değişikliklerle karakterize tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin hale gelen akut olaylar olarak tanımlanmaktadır.

2.1.13.4.1. Antibiyotik tedavisi:

KOAH alevlenme nedeni olarak infeksiyon düşünülüyorsa, balgam miktar ve pürülansında artma varsa veya ateş varsa antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır.

2.1.13.4.2. Bronkodilatörler:

Bronkodilatörler hem atağın önlenmesinde hem tedavide etkindirler.

2.1.13.4.3. Kortikosteroidler:

KOAH atakta sistemik steroidler lokal ve sistemik enfeksiyonu baskılar. Ağır atakta 10 günü geçmeyecek şekilde sistemik kortikosteroid kullanımı atağın daha hızlı iyileşmesini sağlar.

2.2. YKL-40 ve KOAH

Glikozil hidrolaz enzimi 18 ailesi içerisinde yer alana kitinaz benzeri protein olan YKL-40 ın diğer isimleri olarak Human cartilage glycoprotein 39 (HC-gp39), Chitinase -3 like protein 1 (CHI3L1) olan 40 kDa ağırlığında heparin ve kitini tutan protein sayılabilir. YKL-40 adı en önce gelen 3 N terminal amino asitin kodlanması ile konmuş; tyrosine (Y), Lysine (K), Leucine (L) ve sonuna da moleküler ağırlığı 40 kDa olduğundan konulmuştur. Bir memeli kitinaz proteini olan YKL-40 'ın kodlayıcı geni, 1q32.1 kromozomu üzerinde bulunmaktadır(87).

Erkek ve kadın cinsiyetlerin serum ve plazma YKL-40' ın düzeyleri arasında belirgin farklılık saptanmamıştır. Serumda diüurnal ritmi mevcut olmayan YKL-40 egzersizden de etkilenmemektedir(4).

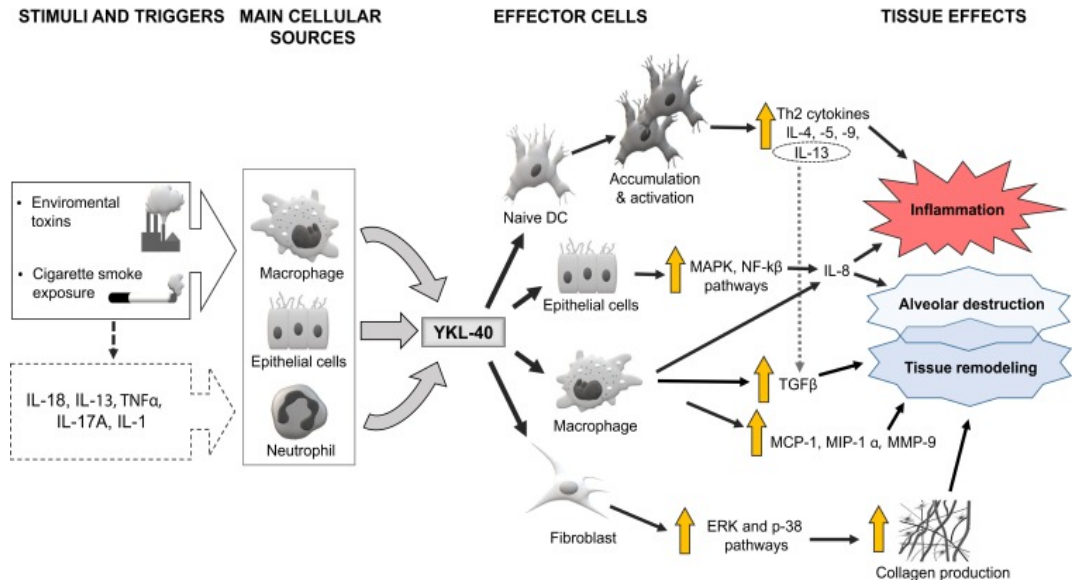
Enflamatuvar uyarılara cevap olarak YKL-40'ı salan hücreler arasında; makrofajlar, nötrofiller, monositler, hava yolu epiteli, vasküler düz kas hücreleri, sinovyal hücreler, kondrositler ve meme sayılabilir(88) ,(89), (90).

Akut ve kronik inflamasyonda, birçok kanser tipinde ekstrasellüler remodeling ve anjiogeneziste YKL-40'ın rol oynadığı ve önemli bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir(5).

Daha önce yapılan çalışmalara bakıldığında, inflamasyon, kontrolsüz hücre büyümesi ve kardiyovasküler hastalık, diyabet, kanser ve idiyopatik pulmoner fibroz, sarkoidoz gibi doku yeniden şekillenmesi ile karakterize edilen çeşitli hastalıklarda yüksek kan YKL-40 seviyelerinin olduğunu gösterilmiştir(91), (92), (93) .

Ayrıca enflamatuvar bir sürecin olduğu obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların oluşmasında sistemik iltahabın bir biyobelirteci olarak YKL-40/kitinaz 3-benzeri protein 1 kullanılabilir(94) .

KOAH'lı sigara içenlerin serum ve BAL'da yüksek YKL-40 seviyelerine sahip olduğunu, bronş biyopsilerinde YKL-40 içeren alveoler makrofajların KOAH olmayan veya hiç sigara içmeyenlere göre daha yüksek bir oranda olduğu saptanmıştır. Serum ve BAL'daki YKL-40 seviyeleri, hava akımı tıkanıklığı ile alakalıdır. TNF-alfa, KOAH'lı sigara içenlerin alveoler makrofajlarında YKL-40 aktive etmekte ve bu hücrelerin YKL-40'a maruz bırakılması ile de, IL-8, MCP-1, MIP-1 alfa ve metaloproteinaz-9'un salınması gerçekleşir. YKL-40'ın KOAH'da hastalık progresyonu ilişkili olduğu ve KOAH evresi arttıkça düzeyinin arttığı düşünülmektedir(95), (90). On beş çalışmayı içeren bir meta analizde YKL-40'ın KOAH'ta bronşiyal inflamasyon ve yeniden modelleme ile ilişkili olabileceğini ve KOAH tanısı ve izlenmesi için yararlı bir biyobelirteç olduğu izlenmiştir(96) .



Şekil 4 : YKL-40 ile ilişkili amfizematöz akciğer yıkımı, doku iltihabı, doku yeniden modelleme (90).

2.3. İMA ve KOAH

İnsan kanında en fazla bulunan protein insan serum albumini olup ve serum albümin konsantrasyonu 3,5-5,2 g/dL' arasındadır. İnsan plazma proteinlerinin 2/3 ünü oluşturan, kolloidal ozmotik kan basıncını düzenleyen, 585 amino asitten (66.438 Da) oluşan albümin karaciğerde sentez edilip kana salınır. Kanda birçok hormonun, maddenin (Tiroksin, bilirübin, kortizol, östrojen, serbest yağ asitleri, warfarin gibi birçok ilacın; kalsiyum, magnezyum, hemin vb.) taşınmasında rol oynar. Kanın pH'ının düzenlenmesinde tampon görevi görür. Beslenme yetersizliğinde aminoasit deposu olarak görev görür. İnsan serum albumini klinik olarak hipovolemi, şok, yanıklar, cerrahi kan kaybı, travma, kanama, kardiyopulmoner baypas, akut solunum sıkıntısı sendromu, hemodiyaliz, akut karaciğer yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, beslenme desteği, resüsitasyon gibi hallerde dışarıdan verilmektedir (97), (98), (99).

Ani iskemi reperfüzyon, asidoz, hipoksi, serbest radikal hasarı, membran harabiyeti durumlarında albuminin amino (N-terminus) bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalarak bir farklı metabolik protein oluşmaktadır. Bu değişim çeşitli yöntemler ile ölçülebilir. Bu oluşan albumin yapısı iskemi modifiye albumin (İMA) olarak adlandırılır(100).

Son dönem böbrek hastalarında, karaciğer yetmezliğinde, serebrovasküler hastalıklarda, ciddi travmalarda, bazı kanserlerde, pulmoner emboli, derin ven trombozu ve infeksiyonlarda da kanda IM yüksek olarak saptanmıştır(6).

Son zamanlarda yapılan araştırmalarda; hipoksi, iskemi ve oksidatif hasar gibi durumların biyobelirteci olarak kullanılan İMA'nın, hücresel hasar olduğu düşünölen KOAH hastalarında da yüksek çıkabileceğine dair az da olsa literatürde bazı çalışmaların olduğunu bilmekteyiz.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın tasarımı

Prospektif çalışmamızda Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine Ocak 2019 – Ocak 2020 tarihleri arasında gelen KOAH tanısını Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) kriterlerine göre, hastanın klinik durumu ve solunum fonksiyon testlerine de bakılarak konulmuş, 40-85 yaşları arasında olan sigara içmeye devam eden ya da bırakmış 40 KOAH tanılı hasta alındı. Kontrol grubu olarak ise benzer demografik verilere sahip, başka herhangi kronik bir hastalığa sahip olmayan ve sigara içimi olmayan 39 kişi alındı.

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 11/12/2018 tarihli ve 35/04 sayılı kararıyla etik kurul onayı alındı.

3.1.1. Çalışmaya hasta dahil etme kriterleri:

Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak, bilgilendirilmiş gönüllü katılımcı rıza belgesi kabul edenler ,

GOLD'da tanımlanan kriterlere göre KOAH tanısı almış olanlar ,

KOAH hastaları sigara, biomass maruziyet öyküsü, klinik yöntemler, akciğer grafisi ve post bronkodilatatör solunum fonksiyon testi gibi yöntemler ile tanı alanlar,

En az 3 aydır düzenli KOAH tedavisi alıyor olanlar,

Son 1 hafta içindeki poliklinik kontrolünde ve çalışmaya dahil edildiği sırada stabil dönemde bulunması,

Kontrol grubu olarak alınanlar 40 yaş üstü 85 yaş altı olup KOAH grubu ile benzer demografik verilere sahip, herhangi kronik bir hastalığa sahip olmayan ve sigara içimi olmayan hastalar çalışmaya alınmıştır.

3.1.2. Çalışmadan hasta hariç bırakma kriterleri:

KOAH dışında akciğer hastalıkları bulunanlar (astım, bronşektazi, pnömoni, tüberküloz, kanser) ,

Akciğer dışı organ maligniteleri bulunanlar,

Gebeler,

40 yaş altı ve 85 yaş üstü kişiler,

Aktif enfeksiyonu bulunanlar,

Kronik karaciğer hastalığı olanlar,

Kronik böbrek yetmezliği olanlar çalışma,

Egzersiz testine uyum sağlayamayan hastalar (nörolojik, ortopedik problemler gibi) çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Hastalara yapılan değerlendirme ve testler:

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ad-soyad, yaş, cinsiyet, kimlik numarası, telefon numarası, sigara içimi(paket-yıl), boy (m), kilo (kg), vücut kitle indeksi (kg/m²), bel çevresi (cm), hastalık başlangıcı, hastalık süresi, hastalık evresi GOLD Evrelemesi ve klinik grubu KOAH öyküsü, KOAH'lıların kullandıkları ilaçlar, ek hastalıklarla, son bir yıl içerisinde geçirdiği atak sayısı ile ilgili bilgiler kayıt altına alındı. Tüm hasta ve gönüllü sağlıklılar olabildiğince hafif elbiseleriyle tartıldı ve boyları ölçüldü. Kilo boy ve vücut kitle indeksi, kg cinsinden ağırlık m²

cinsinden boya oranlanarak kg/m^2 olarak ifade edilen boyla vücut ağırlığının oranına göre vücut kitle indeksi hesaplanarak kayıt altına alındı. Her hastaya çalışma yürütücüsü tarafından KOAH hastalığının şiddetini belirlemek için altı dakika yürüme testi (6DYT) ,MMRC (Modifiye Medical Research Council) dispne skoru, KOAH değerlendirme testi (CAT) , BODE indeksi testleri uygulandı. KOAH yaşam kalitesini belirlemek için St. George Solunum Anket uygulandı.

3.2.1. Boy-ağırlık ölçümleri:

Ölçümler hastaların olabildiğince az giysileri içinde ve ayakta gerçekleştirildi. Ağırlık ölçümü hafif sportif kıyafetler ile tartı üzerine çıkılarak, boy ölçümü ise çıplak ayakla, ayakta dik dururken derin inspirasyon sırasında başa temas eden zemine paralel ince çubuk ile ayak tabanı ve başın en üst noktası arası mesafe ölçülerek kaydedildi.

3.2.2. Vücut kitle indeksi (VKİ) :

Ağırlığın boyun karesine (kg/m^2) oranı ile hesaplandı ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) önerilerine göre 4 gruba ayrıldı. Buna göre

VKİ:

$< 18,5$ olanlar; düşük kilolu

$18,5-24,99$ olanlar; normal kilolu

$\geq 25-29,9$ olanlar; aşırı kilolu

≥ 30 olanlar ise obez olarak kabul edildi.

3.2.3. Uygulanan testler ve anketler:

3.2.3.1 KOAH değerlendirme testi (CAT):

Hastaların semptom skorlarını değerlendirmek için KOAH değerlendirme testi (CAT) çalışma yürütücüsü tarafından hastalara uygulandı. Hastalar CAT değerlerine göre 10'un altında olanlar, 10 ve üstünde olanlar olmak üzere 2 gruba ayrılarak incelendi.

3.2.3.2. Dispne skalası:

Olguların modifiye Medical Research Council (mMRC) skalasına göre evreleri sorgulanarak kayıt altına alındı (Tablo 2). Hastalar mMRC skorlarına göre 2'nin altında olanlar, 2 ve üstünde olanlar olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendi.

3.2.3.3. Altı dakika yürüme testi:

Çalışmaya dahil edilen hastalara tez yürütücüsü tarafından 6DYT yapıldı(Şekil 3.2). ATS 2002 kriterleri gözetildi. 30 metrelik koridor boyunca normal yürüme hızıyla yürüyen hastanın altı dakika içinde maksimum yürüme mesafesi metre cinsinden ölçüldü. Hastalar 6DYT yürüme mesafesine göre 300 m altında yürüyenler, 300 m ve üstünde yürüyenler olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendi.

3.2.3.4. Biyokimyasal testler:

Katılımcılardan alınan venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere 2 cc konularak -80 derecede Haier (Çin) buzdolabı cihazında saklandı. Örnekler çalışılacağı gün topluca çalışma sıcaklığına gelmesi beklenip Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi merkez laboratuvarında çalışıldı. Kan gazı için alınan 1 ml kan örnekleri 5 dk içinde ABL 800 (Danimarka) cihazı ile çalışıldı. Tam kan sayımı Sysmex XN -2000 cihazında, biyokimyasal parametreler Beckman coulter au2700

plus (Amerika) cihazında, CRP nefelometrik yöntem ile Siemens BN 2 (Almanya) cihazında ölçüldü.

3.2.3.4.1. Kitinaz-3 benzeri protein 1 (CHI3L1) (YKL -40) ELISA kitinin ölçümü:

Kitinaz-3 benzeri Protein 1 (CHI3L1) (YKL -40) ELISA kitinin ölçümü için çift antikorlu sandviç test metodu ile USCN (Wuhan, Çin) firmasının ürettiği SEB463Hu katalog numaralı ticari araştırma kiti kullanılarak standartların ve örneklerin absorbansları Epoch spektrofotometre (BioTek Instruments, Inc., Winooski, VT, ABD) kullanılarak 450 nm dalga boyunda (540 nm veya 570 nm düzeltme) ölçülmüştür. Test serum örneklerinde çalışılmıştır. Testin serum örneklerindeki ölçüm aralığı 31,2-2000 pg /ml dir.

Teste aşağıda sıralanan basamaklar uygulanmıştır;

1- Standartlar hazırlandı, kalite kontrol serumları, örnekler ve kör 100 µl pipetlenerek hazırlandı.

2- İlk 4 oyuga 100 µL standart eklendi, sonraki oyuklara sıranuramasına numune serumları eklendi. 1 saat boyunca 37 °C'de sıcaklıkta inkübasyonu sağlandı.

3- Aspire edilip ve 100µL hazırlanan Deteksiyon Reaktifi A eklendi. 37 ° C'de 1 saat inkübe edildi.

4- Aspirasyon yapıldı ve 3 kez yıkandı.

5- 100 µL hazırlanan Deteksiyon Reaktifi B eklendi. 37 ° C'de 30 dakika inkübe edildi.

6- 5 kez aspire edildi ve yıkandı.

7- 90µL Substrat Solüsyonu eklendi. 37 ° C'de 10-20 dakika inkübe edildi.

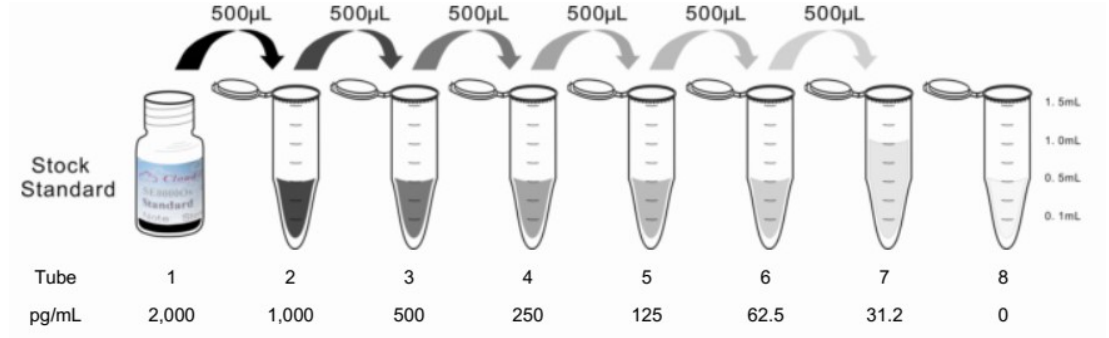
8- 50µL Durdurma Solüsyonu eklenerek kuyucuklardaki enzim-substrat reaksiyonu sona erdirii

9- Renk değişimi 450nm $\pm$ 10nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak microplate okuyucu ile ölçüldü.

10- Daha sonra numunelerde Kitinaz-3 benzeri Protein 1 (CHI3L1) konsantrasyonu, numunelerin standart eğri ile karşılaştırılmasıyla belirlendi.

Kitinaz-3 benzeri protein 1 (CHI3L1) ELISA kitinin test prensibi:

Bu kitte uygulanan test prensibi sandviç enzim immünolojik testidir. Bu kit içinde sağlanan mikrotitre plakası, Chitinase-3 benzeri Protein 1'e (CHI3L1) özgü bir antikor ile önceden kaplanmıştır. Standartlar veya numuneler daha sonra Chitinase-3 benzeri Protein 1'e (CHI3L1) özgü biyotin ile konjüge edilmiş bir antikor ile uygun mikrotitre plaka oyuklarına ilave edilir. Daha sonra, Horseradish Peroksidaz'a (HRP) konjüge edilmiş Avidin her mikrolaka kuyusuna eklenir ve inkübe edilir. TMB substrat çözeltisi ilave edildikten sonra, yalnızca Kitinaz-3 benzeri Protein 1 (CHI3L1), biyotin-konjüge edilmiş antikor ve enzim-konjüge edilmiş Avidin içeren kuyucuklar renkte bir değişiklik sergileyecektir. Enzim-substrat reaksiyonu, sülfürik asit çözeltisi ilave edilerek sona erdirilir ve renk değişimi, 450nm $\pm$ 10nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Daha sonra numunelerde Kitinaz-3 benzeri Protein 1 (CHI3L1) konsantrasyonu, numunelerin OD'sinin standart eğri ile karşılaştırılmasıyla belirlendi(101).



Şekil 5 : Kitinaz-3 benzeri Protein 1 (CHI3L1) ELISA testi için standart hazırlama(101).

3.2.3.4.2. İskemi modifiye albumin (IMA) ELISA kitinin ölçümü:

İskemi Modifiye Albumin (IMA) ELISA kitinin ölçümü için rekabetçi inhibisyon test metodu ile USCN (Wuhan, Çin) firmasının ürettiği CEA825Hu katalog numaralı ticari araştırma kiti kullanılarak standartların ve örneklerin absorbensları Epoch spektrofotometre (BioTek Instruments, Inc., Winooski, VT, ABD) kullanılarak 450 nm dalga boyunda (540 nm veya 570 nm düzeltme) ölçülmüştür. Test serum örneklerinde çalışılmıştır. Testin serum örneklerindeki ölçüm aralığı 370.4 - 30 000 ng/ml dir.

Teste aşağıda sıralanan basamaklar uygulanmıştır;

- 1- Standartlar hazırlandı, kalite kontrol serumları, örnekler ve kör 50 µl pipetlenerek hazırlandı,
- 2- İlk 4 oyuğa 50 µL standart eklendi, sonraki oyuklara sıra numarasına numune serumları eklendi.
- 3- Ardından 50µL hazırlanan Deteksiyon Reaktifi A eklendi. Çalkalanıp karıştırıldı. 37 ° C'de 1 saat inkübe edildi.
- 4- Aspirasyon yapıldı ve 3 kez yıkandı.

5- 100 µL hazırlanan Deteksiyon Reaktifi B eklendi. 37 ° C'de 30 dakika inkübe edildi.

6- Aspire edildi ve 5 kez yıkandı.

7- 90µL Substrat Solüsyonu eklendi. 37 ° C'de 20 dakika inkübe edildi.

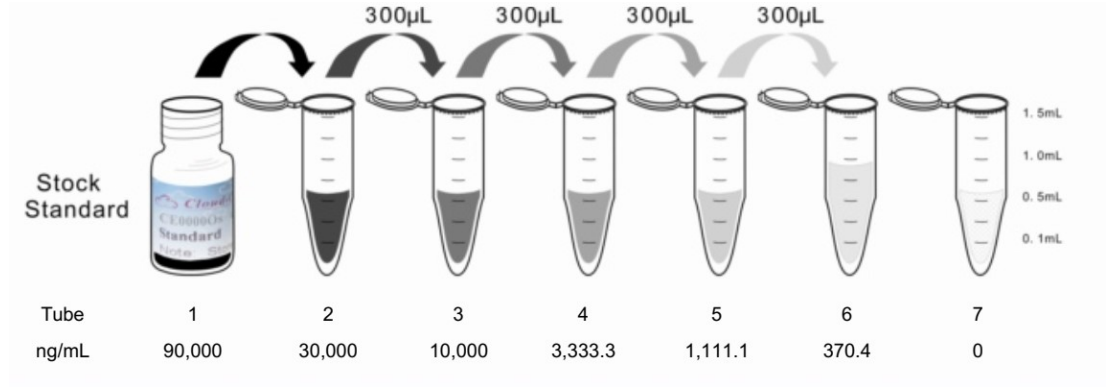
8- 50µL Durdurma Solüsyonu eklenerek kuyucuklardaki enzim-substrat reaksiyonu sona erdirildi.

9- Renk değişimi 450nm ± 10nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak microplate okuyucu ile ölçüldü.

10- Daha sonra numunelerde İskemi Modifiye Albumin (IMA) konsantrasyonu, numunelerin standart eğri ile karşılaştırılmasıyla belirlendi.

İskemi modifiye albumin (IMA) için ELISA Kitinin test prensibi:

Bu deneyde rekabetçi inhibisyon enzimi immünoanaliz tekniği kullanılır. İskemi Modifiye Albumin'e (IMA) özgü bir monoklonal antikor, bir mikrolaka üzerine önceden kaplanmıştır. Biotin etiketli İskemi Modifiye Albumin (IMA) ve etiketsiz İskemi Modifiye Albumin (IMA) (Standartlar veya numuneler) arasında, İskemi Modifiye Albumin'e (IMA) özgü önceden kaplanmış antikor ile rekabetçi bir inhibisyon reaksiyonu başlatılır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış konjugat yıkanır. Daha sonra, Horseradish Peroksidaz'a (HRP) konjüge edilmiş avidin her bir mikrolaka kuyusuna eklenir ve inkübe edilir. Bağlı HRP konjugatı miktarı, numunedeki İskemi Modifiye Albumin (IMA) konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Substrat çözeltisi ilave edildikten sonra, geliştirilen rengin yoğunluğu örnekteki IMA konsantrasyonu ile ters orantılıdır(102).



Şekil 6 : İskemi Modifiye Albumin (IMA) ELISA testi için standart hazırlama(102).

3.3. İstatiksel analiz:

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS 22 paket programı kullanıldı. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%), sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma (SS) ve medyan (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu KolmogorovSmirnov normallik testi ile sınıandı. Normal dağılım gösteren değişkenlerde iki grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklemelerde t testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. YKL-40 ve IMA için grup karşılaştırması yapılırken yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş p değerleri de sunuldu. Üç grup karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. IMA ve YKL-40'nin tanısal biyomarker olarak kullanılabilirliği test edilirken ROC analizi gerçekleştirildi ve eğri altında kalan alan (AUC) , güven aralıkları sunuldu. Optimum kesim noktaları belirlenirken Youden İndex ve Index of Union kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile test edildi. Tüm istatistiksel testlerde $p < 0.05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya KOAH grubunda 40 kontrol grubunda 39 olmak üzere dahil edilen 79 hastanın yaş ortalaması $60,9 \pm 9,8$ (40-84) olarak bulundu. Çalışma gruplarında yaş ortalamaları KOAH grubu için $64,1 \pm 7,9$ kontrol grubu için $57,5 \pm 10,7$ idi ve gruplarda yaş istatistiksel olarak farklıydı ($p=0.002$). Çalışmaya dahil edilen 79 hastanın 11'i (%13,9) kadın, ve 68'i (%86,1) erkekti. Hastalara ait demografik özellikler ve klinik öykü bilgileri Tablo 7'de sunuldu.

Tablo 7 Çalışmaya katılan hastalara ait demografik ve klinik özellikler (n=79)

		Sayı (n)	Yüzde(%)
Cinsiyet	E	68	86,1
	K	11	13,9
BKI kategorileri	Zayıf	3	3,8
	Normal	22	27,8
	Fazla kilolu	24	30,4
	Obez	30	38,0
Yaş (Ort.±S.S.)		60,90±9,87	

KOAH hastalarına ait klinik tanısal değerlendirmeler, uygulanan altı metre yürüme testi sonuçları ve elde edilen kan gazı parametrelerine ait bulgular Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. KOAH hastalarına ait klinik özellikler (n=40)

		Sa yı(n)	Yüzd e(%)
Gold	2	27	67,5
	3	13	32,5
Klinik	1	9	22,5
	2	19	47,5
	3	2	5,0
	4	10	25,0
MRC	0	5	12,5
	1	19	47,5
	2	9	22,5
	3	6	15,0
	4	1	2,5
MRC kategorik	0 +1	24	60,0
	2 +3+4	16	40,0
CAT kategorik	< 10	13	32,5

	1	20	50,0
	0-20		
	2	7	17,5
	1-30		
CAT	1	13	32,5
kategori2	,00		
	2	27	67,5
	,00		
Hastalık süresi(yıl)		5,85±5,81	
Sigara (paket-yıl)		41,17±17,94	
CAT		13,45±7,02	
6-DYT		393,57±118,82	
pH		7,42±0,03	
PCO ₂		38,30±4,68	
PO ₂		67,86±11,13	
Lak		1,24±0,56	
O ₂ saturasyonu		88,70±12,37	

Kategorik değişkenler n(%), diğer değişkenler ortalama±standart sapma olarak özetlenmiştir.

Çalışma gruplarında yaş, BKİ, biyomarker olan YKL-40 ve IMA değişkenleri ile ilgili karşılaştırmalar yapıldı (Tablo 9). IMA'ya ait medyan değer gruplarda benzer bulunurken (p=0,957), yaş ortalaması (p=0,002) ve YKL-40 değeri (p<0,001)

KOAH grubunda yüksek bulunmuştur. BKİ ise kontrol grubunda KOAH grubuna göre daha yüksekti ($p=0,027$).

Tablo 9 . Çalışma gruplarında yaş, BKİ ve Biyomarkerlara ait bulgular (n=79)

	Grup				p	+
	KOAH (n=40)		Kontrol (n=39)			
	Ortalama±SS	Medyan (min.-maks.)	Ortalama±SS	Medyan (min.-maks.)		
Yaş	64,15±7,9	65(43-84)	57,47±10,66	54,5(40-84)	0,002*	
BKI	27,28±6,72	27,65(17,2-57,2)	29,69±5,16	28,7(18,8-38,3)	0,027**	
YKL 40	143,53±102,15	129,5(25-323)	65,9±71,78	38(18-277)	<0,001**	.001
IMA	464,68±884,94	192,5(107-5408)	840,54±1677,81	172(132-8930)	0,957**	643

*Bağımsız örneklemelerde t testi

**Mann-Whitney U testi

+Yaş ve BKİ'ne göre düzeltilmiş p değeri

KOAH ve kontrol grubunda biyokimyasal parametreler karşılaştırıldı ve sonuçlar sunuldu (Tablo 10). GGT, ALT ve WBC düzeyleri gruplarda benzerdi (sırasıyla $p=0,600$, $p=0,496$, $p=0,142$). CRP ve HGB düzeyleri kontrol grubunda KOAH grubuna göre daha düşük (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,002$) PLT düzeyi ise yüksekti ($p=0,039$). Nötrofil ve Eosinofil değerleri kontrol grubunda KOAH grubundan daha düşüktü.

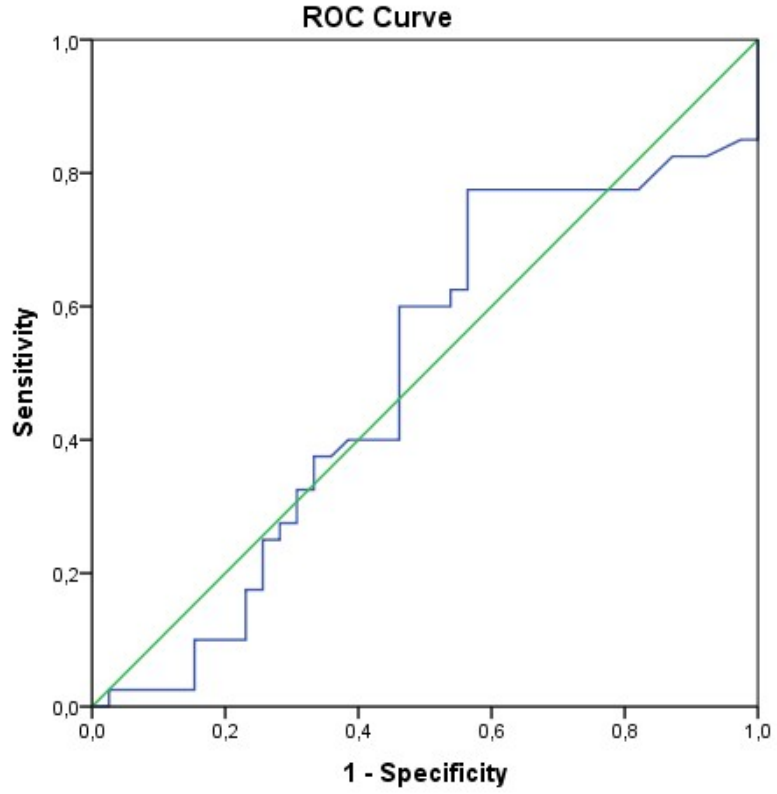
Tablo 10 . Çalışma gruplarında biyokimyasal parametrelere ait bulgular (n=79)

	Grup				p
	KOAİ (n=40)		Kontrol (n=39)		
	Ortala ma±SS	Medyan (min.- maks.)	Ortala ma±SS	Medyan (min.- maks.)	
GGT	41,18± 62,16	31(12- 410)	35,24± 34,92	26(10- 219)	0,6 00**
ALP	91,05± 47,21	87(47- 348)	91,68± 32,5	86(37- 230)	0,4 96**
WBC	7,58±2, 05	7,3(4,2- 12,7)	7,01±2, 18	6,4(4- 13,4)	0,1 42**
CRP	10,35± 15,21	5,04(3,03 -64,6)	5,34±5, 6	3,13(3,02 -33,7)	<0, 001**
HGB	15,35± 1,63	15,5(10,8 -18,3)	14,19± 1,55	14,4(10,5 -16,7)	0,0 02*
PLT	239,97 ±70,81	232(114- 423)	275,15 ±77,1	253(126- 520)	0,0 39*
NÖTR OFİL	4,92±1, 79	4,53(2,58 -10,39)	4,2±1,6 7	3,73(1,99 -9,17)	0,0 21**
Nötrof il yüzde	63,35± 8,47	65(40,7- 81,8)	58,99± 8,42	60,7(35- 75,2)	0,0 26*
EOSİ NOFİL	0,22±0, 13	0,17(0- 0,7)	0,16±0, 1	0,15(0- 0,48)	0,0 39**
Eosino fil yüzde	2,83±1, 43	2,7(0-6,9)	2,38±1, 4	2,2(0-6,5)	0,1 73*

*Bağımsız örneklemelerde t testi

**Mann-Whitney U testi

Çalışmanın ana hipotezi olan KOAH hastalarında İMA ve YKL-40'nin tanısal biyomarker olarak kullanılabilirliği test edildi. İMA'nın yapılan değerlendirmede tanısal role sahip olmadığı sonucuna ulaşıldı (Şekil 7, Tablo 11).

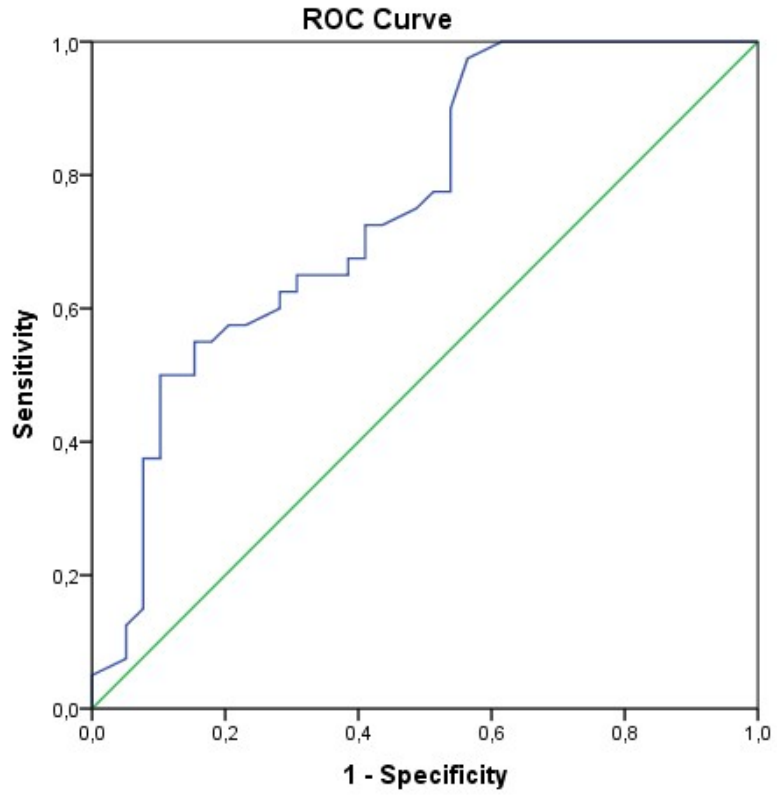


Şekil 7: IMA'ya ait ROC eğrisi

Tablo 11 . IMA'ya ait ROC eğrisi analiz sonuçları

Eğri Altında Kalan Alan (AUC)	Standart hata	p değeri	AUC'ye ait %95'lik güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
0,496	0,067	0,957	0,366	0,627

YKL-40 için yapılan değerlendirmede ise YKL-40'ın KOAH hastalarını ayırmada tanısal role sahip olduğu sonucuna ulaşıldı (Şekil 8, Tablo 12).



Şekil 8 : YKL-40'a ait ROC eğrisi.

Tablo 12 .YKL-40'a ait ROC eğrisi analiz sonuçları

Eğri Kalan Alan (AUC)	Altında rt hata	Standa p değeri	AUC'ye ait %95'lik güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
0,754	0,055	<0,001	0,647	0,861

Tanısal rolü olan YKL-40 ile ilgili bir kesim noktası belirlenmek istendiğinde duyarlılık ve özgüllük değerleri kullanılmış ve en iyi değerler sunulmuştur (Tablo 13).

Tablo 13 . YKL-40 tanısal kesim noktası:

Kesim noktası	Duyarlılık (Sensitivite)	Özgüllük (Spesifite)	İndeks
------------------	-----------------------------	-------------------------	--------

25,5	%97,5	%43,6	0,411*
157,5	%50,0	%89,7	0,397*
56,5	%65,0	%66,7	0,191**

*Youden's index, **Index of union

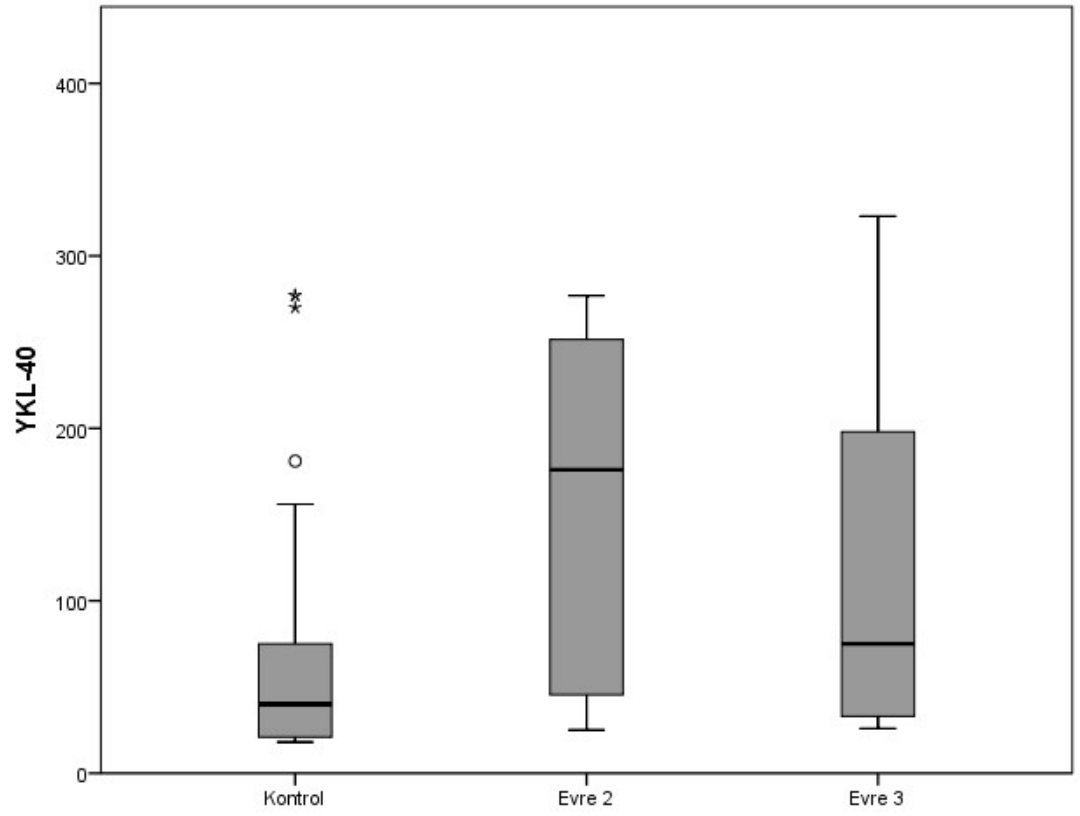
Çalışma gruplarında YKL-40 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rastlandı($p=0.001$). Kontrol grubunda YKL-40 düzeyi hem evre 2 hem de evre 3 KOAH hastalarına göre daha düşüktü (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,017$), evrelerde YKL-40 düzeyleri benzerdi($p=0,702$) (Şekil 9).

Benzer şekilde CRP düzeyleri de gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahipti ($p=0.003$) (Şekil 10). Kontrol grubunda CRP düzeyi hem evre 2 hem de evre 3 KOAH hastalarına göre daha düşüktü (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,023$), evre 2 ve evre 3 de CRP düzeyleri benzerdi ($p=0,946$). IMA, laktat ve WBC düzeyleri gruplarda benzerdi (sırasıyla $p=0,919$, $p=0,543$, $p=0,281$) (Tablo 14).

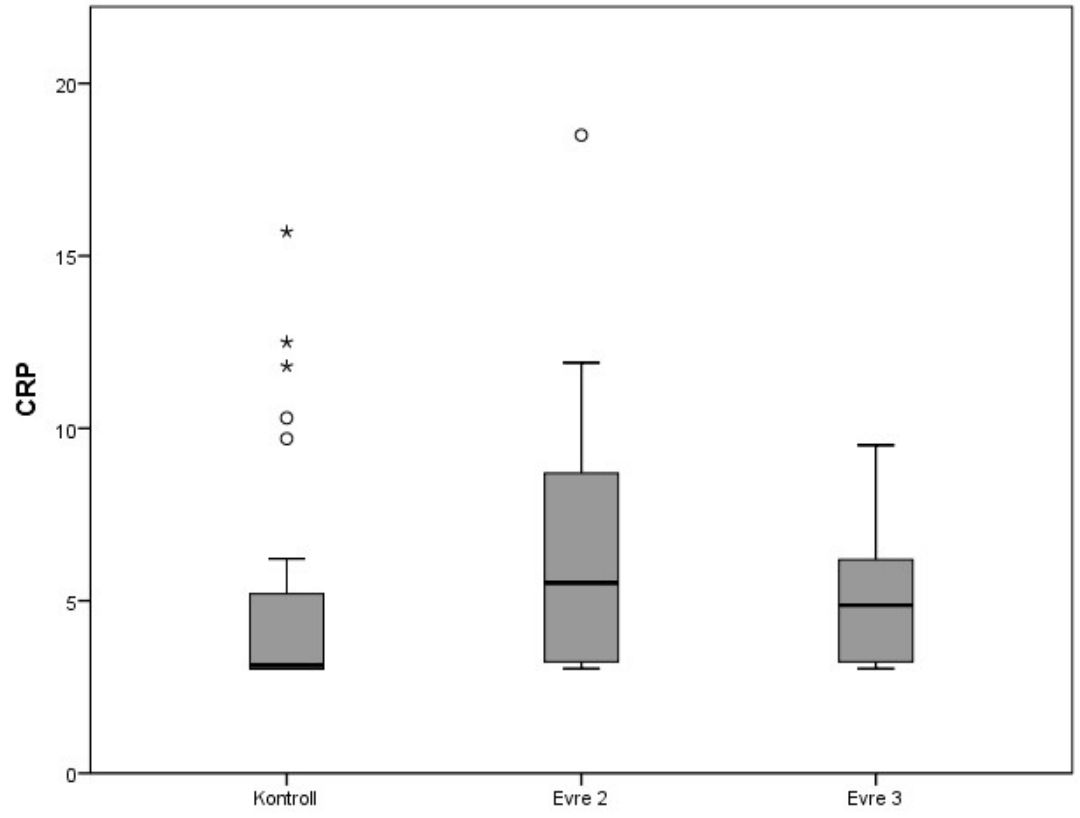
Tablo 14 Çalışma grupları arasında YKL-40, IMA, laktat, WBC, CRP nin Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılması

	Grup						p
	Gold Evre 2 (n=27)		Gold Evre 3 (n=13)		Kontrol (n=40)		
	Ortalama±SS	Medyan (min.-maks.)	Ortalama±SS	Medyan (min.-maks.)	Ortalama±SS	Medyan (min.-maks.)	
YKL40	150,0±102,0	176,0(25,0-277,0)	130,2±105,3	75,0(26,0-323,0)	65,9±71,78	38(18-277)	0,001*
IMA	569,9±1063,1	195,0(107,0-5408,0)	246,2±141,0	178,0(113,0-558,0)	840,54±1677,81	172(132-8930)	0,919
Laktat	1,3±0,6	1,1(0,5-3,1)	1,2±0,5	1,1(0,5-2,0)	-	-	0,543
WBC	7,8±2,1	7,5(4,2-12,7)	7,2±1,9	7,0(5,3-12,3)	7,01±2,18	6,4(4-13,4)	0,281
CRP	11,2±16,6	5,5(3,0-64,6)	8,3±11,5	4,9(3,0-42,5)	5,34±5,6	3,13(3,02-33,7)	0,003*

*Kruskal Wallis testi kullanıldı



Şekil 9 : Çalışma gruplarında YKL-40 düzeyleri



Şekil 10 : Çalışma gruplarında CRP düzeyleri.

5.TARTIŞMA

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveollerde anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve bunun sebep olduğu solunumsal semptomlarla karakterize, yaygın, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır(1). Hava akımı sınırlaması genellikle ilerleyicidir. Bu durum genellikle sigara içilmesinden kaynaklanan zararlı parçacıklara veya gazlara karşı akciğerlerin anormal inflamatuvar yanıtı ile alakalıdır(10). KOAH'ın belirgin özelliği olan süregelen hava akımı kısıtlanması, kişisel farklılıklar göstermekte ve küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ile parenkim hasarının (amfizem) birlikte etkileri sonucunda gelişir. KOAH patogenezinde rol oynadığı düşünülen mekanizmalar kronik inflamasyon, proteaz-antiproteaz dengesizliği, oksidan-antioksidan dengesizliği, yaş ile ilgili değişiklikler ve hücrel yaşlanma, otoimmünite, enfeksiyonlar, immün düzenleme ile tamir mekanizmalarında bozulma olarak özetlenebilir(44), (49).

KOAH patogenezinde alveolar makrofajlar, nötrofiller, T-Lenfositler, Dendritik hücreler ve epitelyal hücreler rol oynarken eozinofiller özellikle atakta rastlanan hücrelerdir.

KOAH küresel ölçekte önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Dünyada ölüm nedenleri arasında 4.sırayı almaktadır. Her yıl yaklaşık 350 milyon insan KOAH ve/ veya ilişkili sebeplerle hayatını kaybetmektedir. Hastalık yükü olarak bakıldığında, dünya genelinde 7.sırayı almaktadır. Bu durum toplumlar için giderek artan ekonomik ve sosyal yüke neden olmakta ve ilerleyen yıllarda yaşlı nüfusun artması ile de bu yükün daha da artacağı tahmin edilmektedir. Sağlık Bakanlığınca 2000 yılında yapılan ve Türkiye'de ölüm nedenlerini tahmin etmeyi hedefleyen

Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması'nda, KOAH'ın ölüm nedenleri arasında 3.sırada olduğu bildirilmiştir. Mevcut verilere bakıldığında morbiditenin erkek cinsiyette ve yaşlılarda daha fazla olduğu görülmektedir(14). KOAH morbiditesi ayrıca sigara içimi ve KOAH ile ilintili ek diğer süregelen durumlardan (kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kas iskelet hastalıkları gibi) etkilenebilmekte ve bu süregelen durumlar hastanın sağlık durumunu önemli ölçüde bozabilmektedir. Ek kronik hastalıkların olması; KOAH tedavisinin güçleşmesine, acil başvurularının artışına, hastaneye yatırılma oranlarının artışına, hastanede kalma süresinin uzamasına neden olmaktadır(2).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından son yıllarda hastalık yükünü değerlendirmede “Years of healthy life lost due to disability” “(YLD)” ve “Disability Adjusted Life Years” “(DALY)” ölçütleri kullanılmaktadır. Engellilik sebebiyle kaybedilen yıllar olarak tanımlanan YLD açısından ve erken ölümler, engellilik nedeniyle kaybedilen yılların toplamı olarak tanımlanan DALY açısından KOAH önemli bir morbidite nedenidir. İlerleyen yıllarda hastalığın yaygınlaşması ile KOAH'a ikincil YLD ve DALY'nin artması beklenilmektedir. Küresel Hastalık Yüğü çalışmasına göre 2013 yılında küresel hastalık yüküne (DALY ve YLD) en çok katkıda bulunan hastalıklar sıralamasında KOAH, 5. sırada yer almaktadır(1).

Türkiye'de ölüm nedenlerine bakıldığında 2016 Sağlık İstatistikleri Yıllığına göre, ölümlerin %39,8'inin dolaşım sistemi hastalıkları, %19,7'sinin çeşitli kanser türleri ve %11,9'unun solunum sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleştiği belirtilmektedir. Ölüme sebebiyet veren hastalık grupları içinde üçüncü olarak gelen solunum sistemi hastalıklarının önde gelen sebebini KOAH oluşturmaktadır(15).

Artmış ölüm hızının, sağlık harcamalarında artışın ve yatan hastalarda mortalite artışının önemli bir kısmı KOAH nedeniyle olduğu düşünülmektedir(3).

Kronik obstruktif akciğer hastalığına bağlı yükselen sağlık harcamaları ülkelerin ekonomileri üzerinde önemli bir finansal yük oluşturmaktadır. Avrupa Birliği'nde, solunum yolu hastalıklarının maliyet yükü, toplam sağlık hizmetleri bütçesinin yaklaşık % 6'sını oluşturacağı tahmini mevcuttur. KOAH, solunum hastalıklarının toplam maliyetinin % 56'sını (38.6 milyar Euro) oluşturmaktadır(16). Amerika birleşik devletlerinde KOAH'ın doğrudan ekonomik yükü 32 milyar dolar iken dolaylı ekonomik yükü ise 20.4 milyar dolar civarında olduğu hesaplanmaktadır(17). KOAH'ın en önemli maliyet yükü hastalığın alevlenmeleri nedeniyle olmaktadır. KOAH şiddeti ile bakım maliyeti arasında bir doğrudan ilişki vardır ve hastalığın ileri evrelerinde hastane başvurusu artmakta, bu durum maliyetleri arttırmaktadır.

KOAH gelişimi için risk faktörleri olarak; kalıtsal duyarlılık, çevresel etmenlere maruziyet (sigara, nargile, maden işçiliği, biomass v.b.), sosyoekonomik düşük yaşam koşulları, diyet ile gelen problemler, düşük doğum ağırlığı, yaşanan akciğer enfeksiyonları (ülkemiz açısından özellikle tüberküloz düşünülmeli) söylenebilir(21). KOAH gelişiminde Astım ve bronşial hiperreaktivite (BHR) de ileriki dönemlerde öncül hastalıklar olarak belirtilmektedir.

KOAH'ta risk faktörlerinin belirlenmesinin hastalığın toplumda görülme sıklığının azaltılmasında ve hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasında önemli olduğu ifade edilmektedir(3).

KOAH tanı ve değerlendirmesinde spirometre kullanılmaktadır. Herhangi bir hastada bronkodilatör sonrası 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacmin (FEV1), zorlu

vital kapasiteye (FVC) oranı; <70 (tiffeneau oranı) ise KOAH olarak düşünölmelidir.

KOAH tanısında spirometri dışında Diffüzyon Kapasitesi (DLCO), 6 Dakika Yüröme Testi, Artımlı Mekik Yüröme Testi, KOAH Değerlendirme Testi (CAT), Dispne Skalası (Mmrc), Arter Kan Gazı, Pulseoksimetri ve Radyolojik görüntülerden de faydalanılabilir.

YKL-40'ın serum ve plazma düzeyleri arasında belirgin farklılık saptanmamıştır. Serumda diüurnal ritmi mevcut olmayan YKL-40; egzersizden de etkilenmemektedir(4).

Enflamatuvar uyarılara cevap olarak YKL-40'ı salan hücreler arasında; makrofajlar, nötrofiller, monositler, hava yolu epiteli, vasküler düz kas hücreleri, sinovyal hücreler, kondrositler ve meme sayılabilir.

Akut ve kronik inflamasyonda, birçok kanser tipinde, kardiyovasküler hastalık, diyabet, kanser, idiyopatik pulmoner fibroz, sarkoidoz, obstrüktif uyku apne sendromu gibi hastalıklar ile ekstrasellöler remodeling ve anjiogenezi YKL-40'ın rol oynadığı ve önemli bir biyobelirteç olabileceği düşünölmektedir(5).

IMA ise son dönem böbrek hastalarında, karaciğer yetmezliğinde, serebrovasküler hastalıklarda, ciddi travmalarda, bazı kanserlerde, pulmoner emboli, derin ven trombozu ve infeksiyonlarda da kanda IMA yüksek olarak saptanmıştır(6).

Çalışmamızın ana hipotezi; KOAH hastalarında IMA ve YKL-40'nin tanısal biyomarker olarak kullanılabilirliğini test etmektir.

Son zamanlarda yapılan araştırmalarda; hipoksi, iskemi ve oksidatif hasar gibi durumların biyobelirteci olarak kullanılan İMA'nın, hücresel hasar olduğu

düşünülen KOAH hastalarında da yüksek çıkabileceğine dair az da olsa literatürde bazı çalışmaların olduğunu bilmekteyiz(7), (8), (9).

KOAH'lı sigara içenlerin serum ve BAL'da yüksek YKL-40 seviyelerine sahip olduğunu, bronş biyopsilerinde YKL-40 içeren alveoler makrofajların KOAH olmayan veya hiç sigara içmeyenlere göre daha yüksek bir oranda olduğu saptanmıştır. Serum ve BAL'daki YKL-40 seviyeleri, hava akımı tıkanıklığı ile alakalıdır. TNF-alfa, KOAH'lı sigara içenlerin alveoler makrofajlarında YKL-40 aktive etmekte ve bu hücrelerin YKL-40'a maruz bırakılması ile de, IL-8, MCP-1, MIP-1 alfa ve metaloproteinaz-9'un salınması gerçekleşir. YKL-40'ın KOAH'da hastalık progresyonuyla ilişkili olduğu ve KOAH evresi arttıkça düzeyinin arttığı düşünülmektedir(83), (89). On beş çalışmayı içeren bir meta analizde YKL-40'ın KOAH'ta bronşiyal inflamasyon ve yeniden modelleme ile ilişkili olabileceğini, KOAH tanısı ve izlenmesi için yararlı bir biyobelirteç olduğu izlenmiştir(90).

Bizim çalışmamızda ise literatürdeki bazı çalışmaların aksine çalışma gruplarında IMA ile ilgili yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak kontrol grubu ile KOAH hastaları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmazken($p=0.957$); YKL-40 düzeyleri karşılaştırıldığında literatürdeki diğer çalışmalara paralel olarak istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu gözlenmiştir($p=0.001$). Kontrol grubunda YKL-40 düzeyi hem evre 2 hem de evre 3 KOAH hastalarına göre daha düşüktü (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,017$), evre 2 ve evre 3 KOAH hastalarında ise YKL-40 düzeyleri benzerdi($p=0,702$). Böylece YKL-40 değerinin KOAH grubunda yüksek olduğu ($p<0,001$) ve KOAH hastalarını ayırmada tanısal role sahip olduğu sonucuna ulaşıldı. Çalışmamızın sonuçlarına göre YKL-40'ın KOAH hastalarının tanısında önemli bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülürken; IMA 'nın KOAH hastalarının

tanısında biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmelidir.

Çalışmamızda IMA ve YKL-40 haricinde BKI ve bazı biyokimyasal parametreler de karşılaştırıldı. Buna göre BKI ve platelet düzeyi kontrol grubunda KOAH grubuna göre daha yüksek iken; CRP, hemoglobin, nötrofil ve eosinofil değerleri kontrol grubunda KOAH grubundan daha düşük olarak görüldü.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

KOAH morbidite ve mortalite oranı, maliyet yüksek olan süregen bir hastalıktır. Hem maliyeti hem de mortaliteyi ve morbiditeyi etkileyen en önemli sebepler akut ataklar ve hastaneye yatışlardır. Bunları önleyebilmek için hastalığın tanısının doğru ve erken konulması önem arz etmektedir. Burada en önemli faktör tanısal biyobelirteçlerin klinikte kullanılmasını sağlayacak bilimsel çalışmaların yapılmasıdır. Çalışmamızın asıl amacı da bu biyobelirteçlerden bazılarını saptamaktır. Çalışmamızın içeriğinde olan IMA için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulabileceği, YKL-40' ın ise KOAH tanısı ve takibinde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği saptanmıştır.

KAYNAKLAR:

1. GOLD. 2020 REPORT Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019;1–141.
2. Mannino DM, Higuchi K, Yu TC, Zhou H, Li Y, Tian H, et al. Economic burden of COPD in the presence of comorbidities. *Chest*. 2015 Jul 1;148(1):138–50.
3. Kocabaş A, Atış S, Çöplü L, Erdiñç E, Ergan B, Gürgün A, et al. Türk Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAH) KORUMA, TANI ve TEDAVİ RAPORU 2014. *Turkish Thorac J*. 2014;15.
4. Johansen JS, Lottenburger T, Nielsen HJ, Jensen JEB, Svendsen MN, Kollerup G, et al. Diurnal, weekly, and long-time variation in serum concentrations of YKL-40 in healthy subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2020 Jul 27];17(10):2603–8. Available from: <https://cebp.aacrjournals.org/content/17/10/2603>
5. Johansen JS, Schultz NA, Jensen B V. Plasma YKL-40: A potential new cancer biomarker? [Internet]. Vol. 5, *Future Oncology*. Future Medicine Ltd London, UK ; 2009 [cited 2020 Jul 28]. p. 1065–82. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/fon.09.66>
6. Gaze DC. Ischemia Modified Albumin: A novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. In: *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* [Internet]. Japanese Society for the Study of Xenobiotics; 2009 [cited 2020 Jul 26]. p. 333–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19745560/>
7. Yang K-Y, Su VY-F. Serum oxidative stress and chronic obstructive pulmonary disease. *J Chinese Med Assoc* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2020 Aug 16];78(12):687–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1726490115002129>
8. Can U, Yerlikaya FH, Yosunkaya S. Role of oxidative stress and serum lipid levels in stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Chinese Med Assoc* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2020 Jul 26];78(12):702–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1726490115002191>
9. Kimura S, Yamaguchi H, Shikama Y, Tateno H, Kawaguchi M, Kotani K, et al. Serum ischemia-modified albumin concentration may reflect long-Term hypoxia in chronic respiratory disease: A pilot study [Internet]. Vol. 56, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. De Gruyter; 2018 [cited 2020 Aug 16]. p. e288–90. Available from: <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0150>
10. Celli BR, Wedzicha JA. Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2019 Sep;381(13):1257–66.
11. Ünüvar N, Mollahaliloglu S, Ankara NY-, Bakanligi TS, 2006 U. Türkiye hastalık yükü çalışması 2004.
12. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006 Nov;3(11):2011–30.
13. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007 Sep 1;370(9589):741–50.

14. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: Systematic review and meta-analysis. Vol. 28, European Respiratory Journal. Eur Respir J; 2006. p. 523–32.
15. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2016 [Internet]. 2017. 245 p. Available from:
<https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/13183,sy2016turkcepdf.pdf?0>
16. Divo M, Cote C, De Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jul 15;186(2):155–61.
17. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. ClinicoEconomics and Outcomes Research. 2013.
18. Sin DD, Stafinski T, Ng YC, Bell NR, Jacobs P. The impact of chronic obstructive pulmonary disease on work loss in the United States. Am J Respir Crit Care Med. 2002;
19. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Respir Med. 2017;
20. Murray CJL, Mokdad AH, Ballesteros K, Echko M, Glenn S, Olsen HE, et al. The state of US health, 1990–2016: Burden of diseases, injuries, and risk factors among US states. JAMA - J Am Med Assoc. 2018;
21. Hooper R, Burney P, Vollmer WM, McBurnie MA, Gislason T, Tan WC, et al. Risk factors for COPD spirometrically defined from the lower limit of normal in the BOLD project. Eur Respir J [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2020 May 6];39(6):1343–53. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22183479>
22. Prescott E, Vestbo J. Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 54, Thorax. BMJ Publishing Group; 1999. p. 737–41.
23. Ulubay G YÖ. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında risk faktörleri. In: Bozbaş Ş, editor. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. 1'inci bas. Ankara: Rotatıp Kitabevi; 2013. p. 35–45.
24. DeMeo DL, Silverman EK. α 1-Antitrypsin deficiency • 2: Genetic aspects of α 1-antitrypsin deficiency: Phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. Vol. 59, Thorax. 2004. p. 259–64.
25. Saryal, S.B. , Acıcan T. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Saryal SB, editor. Ankara: Bilimsel Tıp; 2003. 9–20 p.
26. Bossé Y. Updates on the COPD gene list. Vol. 7, International Journal of COPD. Dove Press; 2012. p. 607–31.
27. Kamil F, Pinzon I, Foreman MG. Sex and race factors in early-onset COPD [Internet]. Vol. 19, Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2013 [cited 2020 May 7]. p. 140–4. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23361195>
28. Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. COPD and gender differences: An

- update [Internet]. Vol. 162, Translational Research. Mosby Inc.; 2013 [cited 2020 May 7]. p. 208–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23684710>
29. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet*. 2007 Sep 1;370(9589):758–64.
 30. Balte P, Karmaus W, Roberts G, Kurukulaaratchy R, Mitchell F, Arshad H. Relationship between birth weight, maternal smoking during pregnancy and childhood and adolescent lung function: A path analysis. *Respir Med*. 2016 Dec 1;121:13–20.
 31. 2014 Cerrah General'in Raporu: Sigaranın Sağlık Sonuçları - 50 Yıllık İlerleme | HKM [Internet]. [cited 2020 May 7]. Available from: https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/50th-anniversary/index.htm
 32. Mannino D, Homa D, Akinbami L, ... EF-R, 2002 undefined. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971-2000. *works.bepress.com* [Internet]. [cited 2020 May 7]; Available from: https://works.bepress.com/david_mannino/150/download/
 33. Eisner MD, Blanc PD, Omachi TA, Yelin EH, Sidney S, Katz PP, et al. Socioeconomic status, race and COPD health outcomes. *J Epidemiol Community Health*. 2011 Jan 1;65(1):26–34.
 34. WHO | Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. WHO. 2012;
 35. De Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Apr 1;183(7):891–7.
 36. Dijkstra AE, De Jong K, Boezen HM, Kromhout H, Vermeulen R, Groen HJM, et al. Risk factors for chronic mucus hypersecretion in individuals with and without COPD: Influence of smoking and job exposure on CMH. *Occup Environ Med*. 2014;71(5):346–52.
 37. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The presence of chronic mucus hypersecretion across adult life in relation to chronic obstructive pulmonary disease development. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Mar 15;193(6):662–72.
 38. Brashier BB, Kodgule RR. Risk factors and pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). undefined. 2012;
 39. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. Vol. 370, *Lancet*. Elsevier; 2007. p. 765–73.
 40. Rangelov K, Sethi S. Role of infections. Vol. 35, *Clinics in Chest Medicine*. 2014. p. 87–100.
 41. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 35, *Clinics in Chest Medicine*. Elsevier; 2014. p. 71–86.
 42. Tetley TD. Macrophages and the pathogenesis of COPD. In: *Chest*. American College of Chest Physicians; 2002. p. 156S-159S.

43. MacNee W. ABC of chronic obstructive pulmonary disease: Pathology, pathogenesis, and pathophysiology. *BMJ Br Med J.* 2006;332(7551):1202.
44. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 35, *Clinics in Chest Medicine.* 2014. p. 71–86.
45. Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanisms in COPD: Inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. Vol. 31, *European Respiratory Journal.* 2008. p. 1334–56.
46. Polatlı M. BSS. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı.* Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A E, editor. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı.* İstanbul Tıp Kitabevi; 2010. 663–681 p.
47. Caramori G, Casolari P, Barczyk A, Durham AL, Di Stefano A, Adcock I. COPD immunopathology. Vol. 38, *Seminars in Immunopathology.* Springer Verlag; 2016. p. 497–515.
48. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 13, *International Journal of COPD.* Dove Medical Press Ltd.; 2018. p. 335–49.
49. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 138, *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* Mosby Inc.; 2016. p. 16–27.
50. Kim S, Nadel JA. Role of neutrophils in mucus hypersecretion in COPD and implications for therapy. Vol. 3, *Treatments in Respiratory Medicine.* Springer; 2004. p. 147–59.
51. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Proceedings of the American Thoracic Society [Internet].* 2006 [cited 2020 May 11]. p. 180–4. Available from: <http://pats.atsjournals.org/cgi/doi/10.1513/pats.200508-093DO>
52. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, Guenette JA, Jensen D, Mourad SM, et al. Pulmonary gas exchange abnormalities in mild chronic obstructive pulmonary disease: Implications for dyspnea and exercise intolerance. *Am J Respir Crit Care Med [Internet].* 2015 Jun 15 [cited 2020 May 13];191(12):1384–94. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201501-0157OC>
53. Rodríguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodríguez DA, Roca J, Barberà JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol.* 2009 Jun;106(6):1902–8.
54. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: Pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. Vol. 23, *European Respiratory Review.* European Respiratory Society; 2014. p. 350–5.
55. Wells JM, Washko GR, Han MK, Abbas N, Nath H, Marmay AJ, et al. Pulmonary Arterial Enlargement and Acute Exacerbations of COPD A BS T R AC T. *N Engl J Med [Internet].* 2012 [cited 2020 May 13];367:913–34. Available from: www.Slicer.org
56. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? Vol. 370, *Lancet.* Elsevier Limited; 2007. p. 797–9.

57. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 5, Proceedings of the American Thoracic Society. 2008. p. 549–55.
58. Miller J, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PMA, Celli B, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*. 2013 Sep 1;107(9):1376–84.
59. Lorenz J, Bals R, Dreher M, Jany B, Koczulla R, Pfeifer M, et al. Exacerbation of COPD. *Pneumologie*. 2017 May 1;71(5):269–89.
60. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2005 Sep 1;26(3):420–8.
61. Qaseem A. Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* [Internet]. 2011 Aug 2 [cited 2020 May 15];155(3):179. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00008>
62. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest*. 1993 Jul 1;104(1):254–8.
63. Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, Jelley MJ, Feinberg LE, Steiner JF, et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med*. 1993 Feb 1;94(2):188–96.
64. Johns DP, Walters JAE, Haydn Walters E. Diagnosis and early detection of COPD using spirometry. Vol. 6, *Journal of Thoracic Disease*. Pioneer Bioscience Publishing; 2014. p. 1557–69.
65. Saryal S. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Solunum Fonksiyon Testleri. In: Bilgiç H K. M, editor. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. 2008. p. 93–106.
66. Kocabaş A. KOAH hava hapsi mekanizmaları. In: Arseven O, editor. Temel Akciğer Sağlığı Ders Kitabı. 3. 2020. p. 143–88.
67. Dyckstm BJ, Scanlon PD, Rester MM, Beck KC, Enright PL. Lung volumes in 4,774 patients with obstructive lung disease. *Chest*. 1999 Jan 1;115(1):68–74.
68. Dempsey TM, Scanlon PD. Pulmonary Function Tests for the Generalist: A Brief Review. Vol. 93, *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2018. p. 763–71.
69. ERGÜN P. Alan testleri. In: Saryal S, editor. Solunum Fonksiyon Testleri. Türk Toraks Derneği, Toraks Kitapları; 2012. p. 377–9.
70. Cote CG, Casanova C, Marín JM, Lopez M V., Pinto-Plata V, De Oca MM, et al. Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test. *Eur Respir J*. 2008 Mar 1;31(3):571–8.
71. Yorgancıoğlu A, Polatlı M, Aydemir Ö, Yılmaz Demirci N, Kirkil G, Nayci Atış S, et al. KOAH değerlendirme testinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği.
72. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD executive summary [Internet]. Vol. 187,

- American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. American Thoracic Society; 2013 [cited 2020 May 17]. p. 347–65. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201204-0596PP>
73. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002 May 1;121(5):1434–40.
 74. FLETCHER, M. C. Standardised questionnaire on respiratory symptoms : a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *BMJ*. 1960;2:1665.
 75. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE 2017 REPORT Visit the GOLD website at www.goldcopd.org © 2017 Global Initiative for Chronic Obstr [Internet]. 2017 [cited 2020 May 17]. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/02/wms-GOLD-2017-FINAL.pdf>
 76. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005 Nov 1;60(11):925–31.
 77. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Abstract. 2010.
 78. Divo MJ, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata VM, De-Torres JP, Zulueta JJ, et al. COPD comorbidities network. *Eur Respir J*. 2015 Sep 1;46(3):640–50.
 79. Barnes PJ. GOLD 2017: A New Report. *Chest* [Internet]. 2017;151(2):245–6. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/02/wms-GOLD-2017-FINAL.pdf>
 80. Belmonte KE. Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. In: Proceedings of the American Thoracic Society [Internet]. 2005 [cited 2020 May 18]. p. 297–304. Available from: <http://pats.atsjournals.org/cgi/doi/10.1513/pats.200504-043SR>
 81. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul 11;(7).
 82. Johnell O, Pauwels R, Löfdahl CG, Laitinen LA, Postma DS, Pride NB, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler®. *Eur Respir J*. 2002 Jun 1;19(6):1058–63.
 83. Singh S, Amin A V., Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 169, *Archives of Internal Medicine*. American Medical Association; 2009. p. 219–29.
 84. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Hanania NA, Matera MG. Impact of Mucolytic Agents on COPD Exacerbations: A Pair-wise and Network Meta-analysis. Vol. 14, *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 552–63.

85. Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000 May 1;117(5):1345–52.
86. Wilson R. Treatment of COPD exacerbations: Antibiotics. Vol. 14, *European Respiratory Review*. European Respiratory Society; 2005. p. 32–8.
87. Kazakova M, Deneva T, Uzunova V, Sarafian V. YKL-40 in Healthy Subjects. *Biotechnol Biotechnol Equip* [Internet]. 2010 [cited 2020 Jul 27];24:125–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/13102818.2010.10817825>
88. Vignon É. Is glycoprotein YKL40 a new marker for joint disorders? Vol. 68, *Joint Bone Spine*. Elsevier Masson SAS; 2001. p. 454–6.
89. Kirkpatrick RB, Emery JG, Connor JR, Dodds R, Lysko PG, Rosenberg M. Induction and expression of human cartilage glycoprotein 39 in rheumatoid inflammatory and peripheral blood monocyte-derived macrophages. *Exp Cell Res*. 1997 Nov 25;237(1):46–54.
90. Przysucha N, Górska K, Krenke R. Chitinases and chitinase-like proteins in obstructive lung diseases – current concepts and potential applications. Vol. 15, *International Journal of COPD*. Dove Medical Press Ltd.; 2020. p. 885–99.
91. Nishikawa KC, Millis AJ. gp38k (CHI3L1) is a novel adhesion and migration factor for vascular cells. *Exp Cell Res* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2020 Jul 28];287(1):79–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014482703000697>
92. Furuhashi K, Suda T, Nakamura Y, Inui N, Hashimoto D, Miwa S, et al. Increased expression of YKL-40, a chitinase-like protein, in serum and lung of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* [Internet]. 2010 Aug [cited 2020 Jul 28];104(8):1204–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20347285/>
93. Zheng JL, Lu L, Hu J, Zhang RY, Zhang Q, Chen QJ, et al. Increased serum YKL-40 and C-reactive protein levels are associated with angiographic lesion progression in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* [Internet]. 2010 Jun [cited 2020 Jul 28];210(2):590–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20056225/>
94. Bakirci EM, Ünver E, Değirmenci H, Kivanç T, Günay M, Hamur H, et al. Serum YKL-40/chitinase 3-like protein 1 level is an independent predictor of atherosclerosis development in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2015 Jun 1;43(4):333–9.
95. Létuvé S, Kozhich A, Arouche N, Grandsaigne M, Reed J, Dombret M-C, et al. YKL-40 Is Elevated in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Activates Alveolar Macrophages. *J Immunol* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2020 Jul 28];181(7):5167–73. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/181/7/5167><http://www.jimmunol.org/content/181/7/5167.full#ref-list-1>
96. Tong X, Wang D, Liu S, Ma Y, Li Z, Tian P, et al. The YKL-40 protein is a potential biomarker for COPD: A meta-analysis and systematic review. *Int J COPD* [Internet]. 2018 Jan 30 [cited 2020 Jul 28];13:409–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000697/>

97. Fanali G, Di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: From bench to bedside. Vol. 33, Molecular Aspects of Medicine. Elsevier Ltd; 2012. p. 209–90.
98. Carter DC, Xiao-Min H. Structure of human serum albumin. Vol. 249, Science. 1990. p. 302–3.
99. He XM, Carter DC. Atomic structure and chemistry of human serum albumin. Nature [Internet]. 1992 [cited 2020 Jul 24];358(6383):209–15. Available from: <https://www.nature.com/articles/358209a0>
100. Lee E, Eom JE, Jeon KH, Kim TH, Kim E, Jhon GJ, et al. Evaluation of albumin structural modifications through cobalt-albumin binding (CAB) assay. J Pharm Biomed Anal. 2014 Mar 25;91:17–23.
101. SEB463Hu | Kitinaz-3 benzeri Protein 1 için ELISA Kiti (CHI3L1) | Homo sapiens (İnsan) USCN (Wuhan USCN Business Co., Ltd.) [Internet]. [cited 2020 Jul 14]. Available from: <http://www.uscnk.com/uscn/ELISA-Kit-for-Human-Glycoprotein-39-Cartilage-GP39-1395.htm>
102. CEA825Hu | İskemi Modifiye Albumin (IMA) için ELISA Kiti | Homo sapiens (İnsan) USCN (Wuhan USCN Business Co., Ltd.) [Internet]. [cited 2020 Jul 15]. Available from: [http://www.uscnk.com/uscn/ELISA-Kit-for-Ischemia-Modified-Albumin-\(IMA\)-50776.htm](http://www.uscnk.com/uscn/ELISA-Kit-for-Ischemia-Modified-Albumin-(IMA)-50776.htm)