



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA
HASTALIK ŞİDDETİ, ALEVLENME ve SÜRFAKTAN
PROTEİN B İLİŞKİSİ**

Dr. Buğra GÜZELBABA

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sedat KULECİ**

ADANA-2020



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA
HASTALIK ŞİDDETİ, ALEVLENME ve SÜRFAKTAN
PROTEİN B İLİŞKİSİ**

Dr. Buğra GÜZELBABA

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sedat KULECİ**

ADANA-2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren başta tez danışmanlarım Doç. Dr. Sedat KULECİ ve Dr. Öğr. Üyesi Yasemin SAYGIDEĞER olmak üzere, ilgisini ve emeğini üzerimizden eksik etmeyen Prof. Dr. Ali KOCABAŞ, Prof. Dr. İsmail HANTA, Doç. Dr. Ezgi ÖZYILMAZ, Uzm. Dr. Oya BAYDAR, Uzm. Dr. Efraim GÜZEL'e,

Asistanlık süreci boyunca mutlulukları beraber paylaşıp, zor günlerimde içten desteklerini hissettiğim fedakâr yol arkadaşlarım başta Dr. Ali DURMAZ, Dr. Orhan Othman HASAN ve Dr. Ersoy ALTUNOK olmak üzere; Dr. Ayşe ÇINAR, Dr. Alperen ÖZDEMİR ve bütün asistan arkadaşlarıma insanüstü emeklerinden ve desteklerinden ötürü teşekkürlerimi sunarım.

Göğüs hastalıkları serüvenimin başlamasında etkisi büyük olan Hayriye TURGUT, Müjgan İNCE, Fatma AKAY hemşire ablalarım başta olmak üzere; beraber çalıştığımız dönemde bizlere destek olan hemşire ablalarım Suna BOZKURT, Fatma YILMAZ, Tülay ARTIKLAR'a, tüm hemşire arkadaşlarıma, tüm personellerimize, tüm sekreterlerimize, tüm solunum fonksiyon testi ve bronkoskopi ekibine,

Asistanlığımın başında henüz alışma aşamasında beraber çalıştığım ve çalışmaktan keyif aldığım, üzerimde çok emekleri olan ve daima hatırlanacak Yeşim BAGAV, Ahsen PALA, İslam NENE, Gurur EŞİT'e,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan dünyalar güzeli annem Münever GÜZELBABA ve sırtımı yasladığım babam Nevzat GÜZELBABA'ya ve iyi kötü her günde yanımda olan kardeşlerim Fatma Gözde TUNA, Neval GÜZELBABA'ya,

Hayatıma girdiği günden beri sevgisini ve sabrını benden esirgemeyen, günümü aydınlatan ve her zaman bana destek olan canım eşim Şilan GÜZELBABA'ya,

Asistanlık sürecimin en güzel rengi olan, hayatımızı ışılatan ve birlikte geçireceğimiz güzel günlerin hayalini kurduğum biricik oğlum Doğu GÜZELBABA'ya, Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Buğra GÜZELBABA

Adana, 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VII
KISALTMALAR LİSTESİ	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KOAH.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2.1. Prevalans	3
2.1.2.2. Morbidite ve Mortalite	4
2.1.2. Ekonomik Yük.....	5
2.1.3. Risk Faktörleri	5
2.1.4. Genetik Faktörler	5
2.1.5. AAT Eksikliği.....	5
2.1.6. Yaş ve Cinsiyet	6
2.1.7. Akciğer Büyüme ve Gelişmesi	6
2.1.8. Düşük Doğum Ağırlığı	6
2.1.9. Partiküllere Maruziyet	7
2.1.10. Astım ve Havayolu Hiperreaktivitesi	7
2.1.11. Kronik Bronşit	7

2.1.12. Enfeksiyonlar	7
2.1.13. Beslenme.....	8
2.1.14. Prognoz ve Doğal Seyir	8
2.1.15. Patoloji	9
2.1.16. Santral Hava Yolları	9
2.1.17. Periferik Hava Yolları.....	10
2.1.18. Akciğer Parankimi	10
2.1.19. Akciğerlerde Gaz Değişim Anormallikleri	12
2.1.20. Patogenez	12
2.1.21. Makrofajlar ve Monositler	13
2.1.22. Nötrofiller	13
2.1.23. Lenfositler	13
2.1.24. Eozinofiller	14
2.1.25. Dendritik Hücreler	14
2.1.26. Epitel Hücreleri.....	14
2.1.27. Proteaz-Antiproteaz Dengesizliği	14
2.1.28. Oksidan Stres	15
2.2. Tanı ve Sınıflama.....	16
2.2.1. Klinik Tanı.....	16
2.2.2. Klinik Bulgular	17
2.2.3. Semptomlar	17
2.2.4. Modifiye British Medical Research Council (mMRC) Anketi Yardımıyla Nefes Darlığı Değerlendirmesi	18
2.2.5. KOAH Değerlendirme Testi (CAT)	18
2.2.6. Fizik Muayene	19
2.2.7. Tanı ve Takip İçin Kullanılan Testler	20

2.2.7.1. Solunum Fonksiyon Testi	20
2.2.7.2. Birleşik Değerlendirme	21
2.2.7.3. Ek Tetkikler	22
2.2.7.4. Ayırıcı Tanı	23
2.2.8. Tedavi	24
2.2.8.1. Stabil KOAH'ta Farmakolojik Tedavi	25
2.2.9. Stabil KOAH'ta Nonfarmakolojik Tedaviler	29
2.2.9.1. Eğitim ve Özyönetim	29
2.2.9.1.1. Fiziksel Aktivite	30
2.2.9.1.2. Pulmoner Rehabilitasyon Programları	30
2.2.9.1.3. Yaşam Sonu ve Palyatif Bakım	30
2.2.9.1.4. Beslenme Desteği	31
2.2.9.1.5. Aşı Uygulaması	31
2.2.9.1.6. Solunum Desteği	31
2.2.9.1.6.1. Oksijen Tedavisi	31
2.2.9.1.6.2. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon Tedavisi	32
2.2.9.2. İzlem ve Takip	32
2.2.10. KOAH Alevlenmesi ve Yönetimi	32
2.2.10.1. Alevlenme Tedavisi	33
2.2.10.1.1. Farmakolojik Tedavi	35
2.2.10.2. Solunum Desteği	37
2.2.10.3. Taburcu Edilme Kriterleri ve Takip	38
2.3. Sürfaktan Protein B	39
3. GEREÇ ve YÖNTEM	43
3.1. Etik Kurul Onayı ve Proje Desteği	43
3.2. Hasta Popülasyonu	43

3.3. Dahil Edilme Kriterleri	43
3.4. Dışlanma Kriterleri	43
3.5. Hasta Örneklerinin Toplanması ve Saklanması.....	45
3.6. ELISA Yöntemi ile Serum SFTPb Değerlerinin Ölçülmesi	46
3.7. İstatistiksel Analiz.....	47
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR.....	63
7. KAYNAKLAR	66

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Dünyada önde gelen 10 ölüm nedeninin 2002-2030 yılları arasında ölüm nedeni sıralamasındaki yerlerinin değişimi	4
Tablo 2. Dünyada önde gelen 11 DALY nedeninin 2002-2030 yılları arasında DALY sıralamasındaki yerlerinin değişimi	4
Tablo 3. KOAH'da prognostik öneme sahip parametreler	9
Tablo 4. KOAH'ta patolojik değişiklikler	11
Tablo 5. Bronkodilatatör sonrası KOAH GOLD sınıflaması (Postbronkodilatör FEV ₁ /FVC < %70).....	16
Tablo 6. Modifiye british medical research council (mMRC) dispne skalası	18
Tablo 7. KOAH değerlendirme anketi (CAT) skor	19
Tablo 8. KOAH ayırıcı tanı listesi	24
Tablo 9. KOAH alevlenmesinde hastaneye yatış kriterleri	34
Tablo 10. KOAH alevlenmesinde yoğun bakım ünitesine yatırma kriterleri	34
Tablo 11. Ağır ancak hayatı tehdit etmeyen KOAH alevlenmesinin yönetimi	35
Tablo 12. KOAH Alevlenmelerinde kötü prognoz ile ilişkili faktörler	35
Tablo 13. KOAH Alevlenmesinde NIMV Endikasyonları	38
Tablo 14. KOAH alevlenmesinde invaziv mekanik ventilasyon endikasyonları	38
Tablo 15. Taburcu edilme kriterleri	38
Tablo 16. İzlem için öneriler	39
Tablo 17. Hasta ve kontrol gruplarının dağılımı.....	48
Tablo 18. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet, yaş, sigara kullanımı ve sigara paket x yıl bulgularının incelenmesi	48
Tablo 19. Hasta ve kontrol gruplarının demografik, solunum fonksiyon testi ve laboratuvar özellikleri	49
Tablo 20. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri	20
Tablo 21. Hafif ve ağır grupta yer alan hastaların demografik, solunum fonksiyon testi ve laboratuvar özellikleri	51
Tablo 22. Hafif ve ağır grupta yer alan hastaların demografik özellikleri	52
Tablo 23. Kontrol ve hasta grubu SFTPb (ng/ml) sonuçları	53
Tablo 24. Hafif ve ağır KOAH hastalarının SFTPb (ng/ml) sonuçları	53
Tablo 25. Hasta ve kontrol grubun sigara içme özelliklerine göre SFTPb (ng/ml) sonuçları.....	54
Tablo 26. Aktif sigara içen ve sigarayı bırakmış hastaların SFTPb (ng/ml) sonuçları	54
Tablo 27. KOAH'ta hastaların hastalık ağırlıkları ve sigara içme durumlarına göre SFTPb (ng/ml) sonuçları	54
Tablo 28. Hasta grubunun sigara paket x yıl durumlarına göre SFTPb sonuçları	55

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. KOAH'ta patoloji.....	11
Şekil 2. KOAH'da yer alan inflamatuvar ve immün hücreler	15
Şekil 3. Oksidan stresin KOAH patogenezindeki rolü	16
Şekil 4. GOLD 2019'a göre KOAH'ta değerlendirme şeması.....	21
Şekil 5. GOLD 2019 raporu ABCD evrelemesine göre başlangıç tedavi önerileri	25
Şekil 6. KOAH tedavisinde yönetim döngüsü.....	27
Şekil 7. KOAH'ta farmakolojik izlem tedavisi.....	28
Şekil 8. Çalışma akış şeması.....	45
Şekil 9. Sigara paket – yıl miktarı ile SFTPb düzeyleri arası ilişki	55
Şekil 10. SFTPb, FEV1 litre arasındaki ilişki	56
Şekil 11. SFTPb, FVC litre arasındaki ilişki	56
Şekil 12. SFTPb, FEV1/FVC% arasındaki ilişki	57

KISALTMALAR LİSTESİ

AAT	: Alfa-1 Antitripsin
AKG	: Arteriyel Kan Gazı
AKO	: Overlap
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
Bk	: Beyaz Küre
BKİ	: Beden kitle indeksi
BUN	: Kan Üre Azotu
CAT	: KOAH Değerlendirme Anketi
CO₂	: Karbondioksit
CPAP	: Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı
Cr	: Kreatinin
CRP	: C- Reaktif Protein
ECP	: Eozinofilik Katyonik Protein
Eo	: Eozinofil Sayısı
Eoz	: Mikrolitredeki Kan Eozinofil Hücre Sayısı
ERS	: Avrupa Solunum Derneği
FEV₁	: Zorlu Ekspiratuvar Volüm Birinci Saniye
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GOLD	: Chronic Obstructive Lung Disease
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
HFNC	: Yüksek Akım Oksijen Tedavisi
HIV	: Human İmmunodeficiency Virüs
IL-8	: İnterlökin 8
İKS	: İnhale Kortikosteroid
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LABA	: Uzun Etkili Beta 2 Agonist
LAMA	: Uzun Etkili Antimuskarinik Ajan
LTB₄	: Lökotrien B ₄
mMRC	: Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi

NIMV	: Noninvazif Mekanik Ventilasyon
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon
Plt	: Trombosit Sayısı
PR	: Pulmoner Rehabilitasyon
pro-SFTPb	: Pro-Süpfaktan Protein B
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
SFTPb	: Süpfaktan Protein B
SpA	: Süpfaktan Protein A
SpC	: Süpfaktan Protein C
TNF-α	: Tüföör Nekroz Faktör Alfa
USOT	: Uzun Süreli Oksijen Tedavisi
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
V/Q	: Ventilasyon/Perfüzyon

ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Hastalık Şiddeti, Alevlenme ve Sürfaktan Protein B İlişkisi

Amaç: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA), toplumda sıklığı giderek artmakta olan, alevlenmelerle seyreden önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu çalışmanın amacı Kronik obstrüktif akciğer hastalığında, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) evrelemesine göre alevlenme sayısı düşük olan grup (A-B) ile fazla olan grup (C-D) arasında kandaki sürfaktan protein B düzeylerinin karşılaştırılmasıdır. Bu sayede, henüz hakkında tanımlanmış bir biyobelirteç bulunmayan ve bu konuda çalışmaların sürdüğü KOAH ile ilgili, hastalık takip ve tedavisinde kullanılabileceği düşünülen bir biyobelirteç incelenmiş olunacaktır.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniklerine başvuran, benzer süre ve miktarda sigara içme öyküsü bulunan, 50 yaş ve üzerinde olan tamamı stabil dönemdeki toplam 40 hasta çalışmaya alındı. KOAH alevlenme tablosunda olan, son 1 aydır steroid veya antibiyotik kullanımı olan, eşlik eden akciğer hastalığı, akciğer kanseri veya şüphesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik verileri, laboratuvar testleri, solunum fonksiyon testleri, akciğer grafileri kaydedildi. Solunum fonksiyon testi normal olan hastalar ($FEV_1 / FVC \geq \%70$, FEV_1 ve $FVC > \%80$) kontrol grubunu oluştururken, obstrüksiyon bulunan ($FEV_1 / FVC < \%70$) hastaların atak, hastane başvuru sayıları ve mMRC skorları eşliğinde GOLD evreleri A, B, C, D şeklinde belirlendi ve kaydedildi. A ve B grubu hastalar hafif KOAH grubu, C ve D grubu hastalar ağır KOAH grubu olarak kaydedildi. Venöz kan örnekleri alınan hastaların uygun şekilde serumları elde edilerek, Western Blot ve PCR yöntemleri ile sürfaktan protein B (SFTPb) düzeyleri hasta grup ve sağlıklı sigara içiciler arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: SFTPb düzeyi sağlıklı sigara içicilerde, hasta grubundan yüksek bulundu ($p=0,001$). Hafif ve ağır KOAH hastalarının SFTPb düzeyleri benzer bulundu ($p>0,05$). Hasta ve kontrol gruplarında aktif sigara içicilerde SFTPb düzeyi, sigarayı bırakmış olanlara göre yüksek bulundu ($p>0,05$). Sigara paket x yıl miktarı ile SFTPb düzeyleri arasında korelasyon izlenmedi ($p>0,05$). FEV_1 (lt), FVC (lt), FEV_1/FVC % değerleri ile SFTPb düzeyi arasında korelasyon izlenmedi ($p>0,05$).

Sonuç: Sağlıklı sigara içicilerde serum SFTPb düzeyleri, stabil dönemdeki KOAH hasta grubuna göre yüksektir. Serum SFTPb düzeyleri aktif sigara içen hastalarda sigarayı bırakanlara göre yüksektir. Serum SFTPb düzeyleri ile sigara içme miktarı ve solunum fonksiyon testleri arasında ilişki yoktur. SFTPb molekülünün hastalık ağırlığı, akut alevlenme, stabil dönem, tedaviye yanıt gibi tüm KOAH alanları için bir biyobelirteç olma olasılığının düşük olduğu görülmektedir.

Anahtar kelimeler: KOAH, Sigara, Sürfaktan protein B

ABSTRACT

Relationship Between Serum Surfactant Protein B and Disease Intensity And Exacerbation In Chronic Obstructive Lung Disease

Purpose: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a disease that progress with exacerbations and is an important cause of mortality and morbidity with an increasing frequency in the society. The aim of this study is to compare the surfactant protein B levels in the blood between the group with a low number of exacerbations (A-B) and the group with a higher number (C-D) according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) staging for chronic obstructive pulmonary disease. In this research, a biomarker that is thought to be used in the follow-up and treatment of COPD, which does not have a biomarker defined yet and on which studies are ongoing, will be examined.

Materials and Methods: A total of 40 patients, all of whom were in the stable period of the disease, who were 50 years old and above, who had a similar duration and amount of smoking history, and who applied to the outpatient clinic of Department Chest Diseases at Çukurova University Medical School, were included in the study. Patients with COPD exacerbation, using steroids or antibiotics for the last 1 month, and those with concomitant lung disease, lung cancer or suspicion were excluded. Demographic data, laboratory tests, pulmonary function tests, chest radiographs of the patients were recorded. Patients with normal pulmonary function tests ($FEV_1 / FVC \geq 70\%$, FEV_1 and $FVC > 80\%$) constituted the control group, while patients with obstruction ($FEV_1 / FVC < 70\%$) were included in the disease group and their attacks, hospital admissions accompanied by their mMRC scores and GOLD stages as A, B, C, D determined and saved. Group A and B patients were recorded as mild COPD group, C and D groups as severe COPD group. Serums from venous blood samples of patients were obtained properly, and surfactant protein B (SFTPb) levels were detected by Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA) method, and the results between the patient group and the healthy smokers were compared.

Results: SFTPb level was found higher in healthy smokers than the patient group ($p = 0.001$). SFTPb levels of mild and severe COPD patients were found to be similar ($p > 0.05$). SFTPb level was found to be higher in active smokers compared to those who quit smoking in the patient and control groups ($p > 0.05$). There was no correlation between cigarette pack x year amount and SFTPb levels ($p > 0.05$). There was no correlation between FEV_1 (lt), FVC (lt), $FEV_1 / FVC\%$ values and SFTPb level ($p > 0.05$).

Conclusion: In this study, serum SFTPb levels were higher in healthy smokers compared to stable COPD patients. Serum SFTPb levels were higher in active smokers compared to quitters. There was no relationship between serum SFTPb levels and the amount of smoking and respiratory function tests. SFTPb molecule seems unlikely to be a biomarker for all COPD phenomena such as disease severity, acute exacerbation, stable period, response to treatment.

Keywords: COPD, Smoking, Surfactant protein B

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019 tanımına göre kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveoler anormalliklere sekonder kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlar ile karakterize; yaygın, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır.¹ En belirgin semptomları; öksürük, balgam çıkarma ve kronik hava akımı kısıtlılığına bağlı olarak nefes darlığıdır. KOAH tanısı; klinik bulgular ve solunum fonksiyon testi (SFT) ile konulmakta ve birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü (FEV1); hastalığın prognozu ile doğrudan ilişkilendirilmektedir. KOAH takip ve tedavisinde günümüzde GOLD evrelemesi kullanılmakta olup bu evrelemeye göre az alevlenme geçiren grup (son 1 yıllık takipte hastane başvurusu gerektirmeyen ≤ 1 alevlenme) GOLD A-B; sık alevlenme geçiren grup (≥ 2 hastane başvurusu veya ≥ 1 yatış gerektiren başvuru) GOLD C-D'yi oluşturmaktadır.¹ Hastaların evrelerine göre tedavi kararı verilmektedir.

KOAH için tanımlanmış bir biyobelirteç henüz yoktur. Biyobelirteçler ilaç geliştirme ve onay sürecinin de kritik bir bileşenidir. KOAH'ta şu anda ilaç denemelerinde yaygın olarak kullanılan tek belirteç; solunum fonksiyon testleri, tipik olarak FEV1 değeridir. FEV1 ne kadar kolay elde edilebilir ve tekrarlanabilir olsa da KOAH için spesifik değildir ve KOAH fenotiplerini ayırmak, altta yatan hastalık ağırlığını belirlemek, hastalığı evrelemek için kullanılamamaktadır. Ayrıca uzun süreli oksijen tedavisi gibi yaşam süresini uzattığı kanıtlanan tedavilere de yanıtıdır.²

Sürfaktan protein B yalnızca tip-2 alveoler pnömositler ve siliyasız bronşiyoller hücreler tarafından sentezlenen 8-kD'luk bir proteindir. 381 aminoasitli bir prepro-proteinin post-translasyonel işlemle 79 aminoasitli hale getirilmiş ürünüdür. Sürfaktan fosfolipidleri ile etkileşime girer ve kan-hava bariyerindeki yüzey gerilimini düşürür.^{3,4} Ayrıca anti-inflamatuar⁵ ve anti-oksidan⁶ özellikleri bulunmaktadır. Anti-inflamatuar⁵ ve antioksidan⁷ özellikleri sayesinde akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS),⁶ yenidoğan solunum sıkıntısı⁸ ve akciğer kanserinden⁹ koruyucu özelliklere sahiptir. Ancak hidrofobik yapısı nedeniyle plazma veya bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında miktarını belirlemek oldukça zordur.

KOAH'ta hastalık seyrini göstermek için yapılan biyobelirteç çalışmalarında inflamatuvar belirteçler (örn: C-reaktif protein, fibrinojen) klinik uygulamada faydalı bulunmamıştır.^{10,11} Bunun yerine; sürfaktan protein-D.¹² ve club cell protein 16.¹³ gibi akciğere özgü proteinler söz konusu hastalığın özelliklerini yansıtmakta daha güvenilir olabilir. Sürfaktan protein B'nin KOAH için biyobelirteç olarak kullanılabileceği kesin olarak gösterilememiş olmakla birlikte, diğer biyobelirteçlerin kıyaslamasında, bu proteinin de akciğer orijinli olması ve diğer proteinlere göre kaynak olarak akciğerlere daha spesifik olması akciğer patolojileri açısından umut vaad etmektedir.¹⁴

Bu nedenle bu çalışmada KOAH ile takipli, GOLD evrelemesine göre alevlenme sayısı düşük olan grup (A-B) ile fazla olan grup (C-D) arasında kandaki sürfaktan protein B düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmaktadır. Bu sayede henüz hakkında tanımlanmış bir biyobelirteç bulunmayan ve bu konuda çalışmaların sürdüğü KOAH ile ilgili hastalık takip ve tedavisinde kullanılabileceği düşünülen bir biyobelirteç için literatüre katkı sağlanmış olacaktır.

Hastaların demografik verileri, solunum fonksiyon testi verileri, laboratuvar parametreleri, komorbid durumları, geçirilmiş operasyon öyküleri, ekstraporasik kanser öyküleri kaydedilerek KOAH ağırlığı ile SFTPb düzeyleri arasındaki ilişki incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH

2.1.1. Tanım

GOLD 2019 raporuna göre; KOAH, genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveoler anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlarla karakterize, yaygın, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır.¹

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

2.1.2. Epidemiyoloji

KOAH, tüm dünyada önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Bu durum önemli boyutlarda ve giderek artan ekonomik ve sosyal yüke neden olmaktadır. KOAH prevalansı genellikle doğrudan tütün kullanım prevalansı ile ilişkilidir. Fakat birçok ülkede temel risk faktörleri mesleki maruziyet ve dış/iç ortam hava kirliliğidir. KOAH risk faktörleri ile maruziyetin devam etmesi ve dünya nüfusunun yaşlanmasına bağlı olarak önümüzdeki on yıllarda KOAH prevalansı ve yükünün artacağı öngörülmektedir.¹⁵

2.1.2.1. Prevalans

Mevcut KOAH verileri yapılan çalışmalardaki farklılıklardan dolayı büyük çeşitlilik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, hastalığın sigara içenlerde ve ileri yaşlarda arttığı, gelişmekte olan ülkelere erkeklerde, gelişmiş ülkelere ise her iki cinsiyette eşit veya kadınlarda arttığını göstermektedir.¹⁵

2.1.2.2. Morbidite ve Mortalite

KOAH, dünya genelinde yaşam kalitesini ciddi anlamda düşüren, mortalite ve morbidite oranlarında ise ciddi artışa neden olan hastalıktır. 2010 yılında yapılan bir çalışmada kronik göğüs hastalıklarından kaynaklı yaşanan 3.800.000 ölümün 2.900.000'unun KOAH nedenli olduğu belirtilmektedir. Prevelanstaki artışın, artan yaşlı nüfus ve artan risk faktörleriyle doğru orantılı olduğu söylenmekte ve önümüzdeki süreçte daha yüksek bir artışın yaşanacağı öngörülmektedir.^{15,16} Sağlık Bakanlığınca Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Study) metodu kullanarak Türkiye’de ölüm nedenlerini tahmin etmeyi hedefleyen çalışmada, en sık görülen ölüm nedenleri arasında KOAH’ın üçüncü ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir (Tablo 1).^{17,18}

Türkiye’de 2004 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yapılmış olan Ulusal Hastalık Yüğü çalışmasına göre KOAH’ın önde gelen hastalık yüğü nedenleri arasında ise sekizinci sırada yer aldığı bildirilmiştir (Tablo 2).¹⁹

Tablo 1. Dünyada önde gelen 10 ölüm nedeninin 2002-2030 yılları arasında ölüm nedeni sıralamasındaki yerlerinin değişimi

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

Tablo 2. Dünyada önde gelen 11 DALY nedeninin 2002-2030 yılları arasında DALY sıralamasındaki yerlerinin değişimi

Hastalık	2002 sırası	2030 sırası
Perinatal nedenler	1	5
Alt solunum yol enfeksiyonları	2	8
HIV/AIDS	3	1
Unipolar depresif hastalıklar	4	2
Diyare ile ilgili hastalıklar	5	12
İskemik kalp hastalıkları	6	3
Serebrovasküler hastalıklar	7	6
Yol trafik kazaları	8	4
Malarya	9	15
Tüberküloz	10	25
KOAH	11	7

2.1.2. Ekonomik Yük

KOAH önemli boyutta ekonomik yüke neden olur. Toplam KOAH yükünün en büyük kısmından KOAH alevlenmeleri sorumludur. Hastalık şiddeti arttıkça, sağlık hizmeti maliyetleri de artmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde KOAH'ın işyeri ve ev üretkenliği üzerine etkileri doğrudan maliyetten daha önemlidir.²⁰

2.1.3. Risk Faktörleri

Sigara içimi KOAH risk faktörleri arasında en çok çalışılanı olup bu hastalık için tek risk faktörü değildir. Sigara içmeyen kişilerin de havayolu kısıtlanmasının olabileceği bilinmektedir. Yine de sigara içmeyenlerde içenlere göre hem hastalık seyrinin daha hafif olduğu hem de inflamatuvar yükün daha az olduğu saptanmıştır. KOAH oluşumunda genetik ve çevresel faktörler bir arada etkilidir. Ağır sigara içicilerinin bile yalnızca %50'sinde KOAH gelişmektedir. Bu da çevresel risklerin etkisinin genetik özelliklere göre değiştiğini ve ek risk faktörlerinin etkili olabileceğini göstermektedir.²⁰

2.1.4. Genetik Faktörler

Genetik faktörler arasında en iyi bilineni alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliği olmakla beraber çok az sayıda kişide hasarla ilişkilidir ve yalnızca çevresel hasarı arttırdığı saptanmıştır. KOAH ile ilgili birçok genetik çalışma yapılmakla birlikte bu genlerin ya da ürettikleri yapıların doğrudan KOAH oluşumuyla bağlantısı saptanmamıştır.²⁰

2.1.5. AAT Eksikliği

KOAH için en iyi bilinen genetik risk faktörü, ağır kalıtsal AAT eksikliğidir. Bu genotipi taşıyan bireyler erken yaşta ağır KOAH gelişme riski taşımaktadırlar.²¹ AAT akciğerde nötrofil elastaza karşı koruma sağlar. Eksikliği durumunda alveol duvarında harabiyet ve amfizem gelişir. Gelişen amfizem panasiner özellikte olup genellikle akciğer tabanlarından başlar.²² Büyük oranda karaciğerde üretilmekle birlikte, bir miktar da alveolar makrofajlar ve periferik kan monositlerince de üretilmektedir.²³

AAT incelenmesi gereken durumlar:

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

2.1.6. Yaş ve Cinsiyet

Yaş her zaman KOAH için bir risk faktörü olarak belirtilmiştir. Aslında yaşlanma havayollarında ve parankimde benzerleri KOAH'da da görülen bazı yapısal değişikliklere yol açar. Geçmişte erkek cinsiyetin KOAH açısından daha fazla risk taşıdığı düşünülse de son dönemdeki çalışmalar sigara içimi eğilimlerinin bunu belirlediğini göstermektedir. Hatta son dönemde oluşan bir karşıt görüş kadınların sigara içiminin yarattığı hasara daha duyarlı olduğunu ve eşit sigara içimi sonucu kadınlarda daha ciddi hastalık tablosu oluştuğunu söylemektedir.²⁰

2.1.7. Akciğer Büyüme ve Gelişmesi

Akciğer gelişimi gestasyonel, çocukluk ve gençlik dönemindeki maruziyetlerden daha fazla etkilenir. Gestasyonel ya da çocukluk çağında akciğer gelişimine etki eden her faktörün KOAH oluşumunda risk yaratabileceği söylenmektedir. Son dönemde yapılan bir çalışmada KOAH olan hastaların %50'sinin akciğer gelişimde anormallik olduğu, geri kalan %50'sinin ise normal akciğer gelişimine rağmen KOAH olduğu saptanmıştır. Annelerin, gebelikleri sırasında sigara içmesi, fetus için önemli bir risk faktörü olup, intrauterin büyümeyi ve immün sistemin gelişimini olumsuz etkiler.²⁰

2.1.8. Düşük Doğum Ağırlığı

Düşük doğum ağırlığı ile dünyaya gelen çocukların yaşamlarının sonraki dönemlerinde ulaşabilecekleri maksimum akciğer fonksiyonları normalden az olduğundan KOAH gelişme riski artmaktadır.²⁴ Bebeklerde erken doğum nedeniyle

oluşan bronkopulmoner displazide yetersiz akciğer gelişimi vardır. Bebekliklerinde bronkopulmoner displazi tanısıyla tedavi almış kişilerin erişkin dönemde spirometrik obstrüksiyon bulguları ve radyolojik amfizem bulguları taşıdığı gösterilmiştir.²⁵

2.1.9. Partiküllere Maruziyet

Sigara dışında diğer tütün ürünleri ve esrarın da KOAH riskini arttırdığı bilinmektedir.^{26,27} Pasif içicilik olarak adlandırılan sigara içen insanlarla aynı ortamda bulunmanın da respiratuvar semptomlara ve KOAH'a neden olabileceği bilinmektedir.²⁸ Organik-inorganik tozları, duman ve kimyasalları içeren mesleki maruziyet de küçümsemiş olmasına rağmen aslında önemli risk faktörlerindendir.²⁹ Bunlarla beraber odun, kömür ve hayvan artıklarının ev içi ısınma ya da pişirme gibi nedenlerle kullanımı da özellikle yetersiz havalandırma sağlanmış alanlarda ciddi riske neden olmaktadır.^{30,31} Hava kirliliğinin ise KOAH oluşumundaki etkisi net olarak bilinmemekle beraber, çocukluk döneminde akciğer gelişimini olumsuz etkilediği gösterilmiştir.³²

2.1.10. Astım ve Havayolu Hiperreaktivitesi

Astım hastalığı KOAH oluşumu için risk faktörü olabilir. Astımlı hastaların %20'sinin havayolu kısıtlanmasının kalıcı hale geldiği söylenmektedir.³³ Astım olan hastalarda olmayanlara göre KOAH sıklığı 12 kat fazladır.³⁴ Ancak yetişkin hastalarda Astım ile KOAH ayrımı yapmak çoğu zaman kolay değildir. Astımda görülen aşırı havayolu duyarlılığının KOAH için bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir.^{35,36}

2.1.11. Kronik Bronşit

Kronik bronşitin sigara içen genç yetişkinlerde KOAH oluşumunda artışa neden olduğu bilinmektedir.³⁷ Ayrıca atak sıklığında ve şiddetinde de artışa neden olduğu gösterilmiştir.³⁸

2.1.12. Enfeksiyonlar

Ciddi çocukluk çağı enfeksiyonlarının akciğer gelişiminde azalmaya yol açtığı ve yetişkinlikte solunumsal semptomlarda etkisi olduğu bilinmektedir. Enfeksiyonların

KOAH hastalarının ataklarında rol oynadığı bilinse de KOAH oluşumundaki etkisi net olarak bilinmemektedir.³⁹

2.1.13. Beslenme

Diyetle alınan antioksidan özellikteki vitaminlerin ve doymamış yağ asitlerinin KOAH'a karşı koruyucu etkilerinin olduğu ileri sürülmektedir. Malnutrisyon ve kilo kaybı solunum kas gücü ve kas kütlesini azaltarak, egzersiz kapasitesinde azalmaya ve yüksek morbiditeye neden olur. Beden kitle indeksi (BKİ) düşük olan erkeklerde KOAH gelişme riskinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır.²⁷

2.1.14. Prognoz ve Doğal Seyir

KOAH'ın doğal seyri progresif fakat değişkendir, hastalar arasında benzerlik olmayabilir. Risk faktörlerine maruziyetin devam etmesinin yanında vücut kitle indeksi (BKİ), egzersiz kapasitesi, eşlik eden hastalıklar ve alevlenmelerin prognoz üzerine etkisi vardır.^{40,41} Solunum fonksiyon testleri hastalığın tanısı kadar prognozun tayininde de kilit rol oynar. KOAH seyri, yıllık FEV1 azalması ile değerlendirilir. KOAH'daki akciğer fonksiyon kayıp hızını azaltan en önemli faktör sigaranın bırakılmasıdır.⁴² Sigaranın bırakılması, FEV1'deki azalma hızını yavaşlatır ve FEV1 azalma hızı, hiç sigara içmemiş aynı yaştaki kişilerdeki değerlere ulaşır. Bu nedenle sigaranın bırakılması, hangi yaşta olursa olsun, prognozu olumlu yönde etkilemektedir.⁴³ Hastalığın gidişi, 'gün içinde normal değişikliklerin ötesinde akut olarak gelişen ve hastanın stabil durumunda bir kötüleşme' olarak tanımlanmış olan periyodik alevlenmelerle seyreder. Alevlenmeler solunum fonksiyonları düşük seviyede olanlarda daha sıktır. Hastaların çoğu bu dönemi atlatabilse de, takip eden dönemde mortalite artar.⁴⁴ İyi prognoz göstergeleri: genç yaş, hastalık öncesi yaşam kalitesinin iyi olması, mental durum ve kan basıncının iyi olması, kalp hızının yüksek, kreatin, lökosit ve plazma glukozunun düşük olmasıdır. Düzenli beslenme durumu, sigaranın bırakılması, kapsamlı bir rehabilitasyon da prognozu olumlu etkiler. Hava yolu obstrüksiyonunun geri dönüşümlü olması iyi prognoz göstergesidir. Prognoz ayrıca KOAH'ın sağ ventriküle etkileri ile de yakın ilişkilidir. Pulmoner arter basıncı 20 mmHg olanlarda %50'den az olmaktadır.⁴⁴ Ağır hava yolu obstrüksiyonu, hipoksi ve hiperkapni varlığı kötü prognoz göstergesidir. Ancak bu hastalarda uzun süreli oksijen tedavisi ve non-

invaziv ventilasyon yararlı olabilir. FEV1 değeri, beklenenin %50'sinin altında ise prognoz kötüdür. Aşağıda prognostik öneme sahip parametreler özetlenmiştir (Tablo 3).⁴⁵

Tablo 3. KOAH'da prognostik öneme sahip parametreler

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

KOAH'lı hastaların yaşam süresini kısaltan nedenler; ileri yaş, sigara içmeye devam edilmesi, FEV1'in <%50 olması, FEV1'deki azalmanın hızlı olması, bronkodilatöre yanıtızsızlık, tedavi edilemeyen ileri dereceli hipoksemi, kor pulmonaledir.⁴⁵

2.1.15. Patoloji

KOAH'da, santral ve periferik hava yollarında, akciğer parankiması ve pulmoner vasküler yatakta inflamasyon sonucunda çeşitli patolojik değişiklikler oluşur.²⁴ Bu değişiklikler neticesinde hastalığın kronik bronşit, obstriktif bronşiyolit, amfizem ve pulmoner hipertansiyon gibi farklı klinik görünimleri ortaya çıkar. Ağır KOAH'da bu beş patoloji beraber bulunabilir.⁴⁶

2.1.16. Santral Hava Yolları

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

metaplazi ve siliyer anormallikler de gözlenir.⁴⁷ Kronik bronşitin major 22 histopatolojik bulgusu olan submukozal bronşiyal glandlar büyümüştür. Reid indeksi: submukozal mukus gland tabakasının epitel tabanından iç kıkırdak yüzeyi arasındaki havayolu duvarına göre göreceli kalınlığı artmıştır. Ayrıca hava yollarının kartilaj yapısında bozulma, bağ doku ve düz kas miktarında artış vardır.⁴⁸

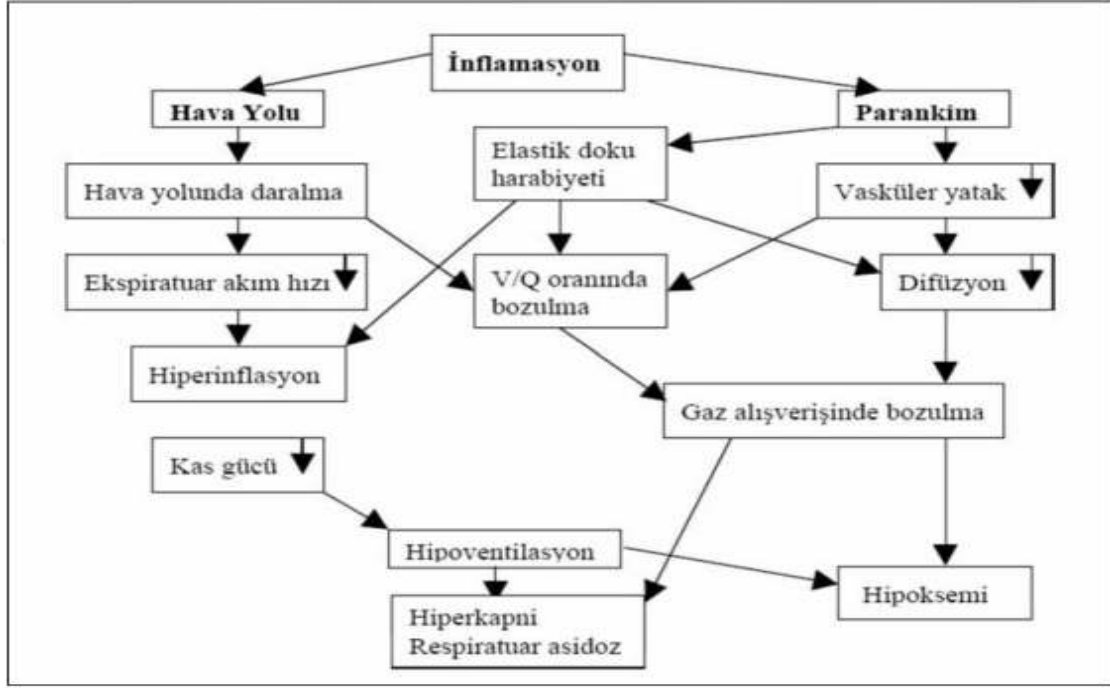
2.1.17. Periferik Hava Yolları

İç çapı 2 mm'den küçük olan hava yolları, KOAH'lılarda hava akımına direnç artışının görüldüğü temel bölgelerdir.⁴⁸ Buradaki patolojik değişiklikler klinikte daha çok obstrüktif bronşiyolit şeklinde görülür. Baskın olan inflamatuvar hücreler makrofaj, CD8 T hücreler, B lenfositler, lenfoid foliküller ve fibroblastlardır.²⁴ Lümen kollabe görünümündedir ve mukus artışı göze çarpmaktadır. Normalde bu alanda goblet hücreleri az ve submukozal bezler yokken, klara hücrelerinin goblet hücre metaplazisine uğradığı ve sonuçta periferik havayollarında mukus oluşumuna yol açtığı görülmüştür. Normal sürfaktan tabakasının yerine mukus gelmesi de ekspirasyon sırasında havayollarının erken kapanması ile sonuçlanır. Sigara ve zararlı gazların oluşturduğu inflamasyon çerçevesinde fibroblast ve miyofibroblastların sayısı ve ekstrasellüler matriks artar. İnflamasyona bağlı oluşan hasar-tamir süreci, kollajen içeriğindeki artış ve skar oluşumu ile birlikte havayolu duvarında yapısal değişikliklere yol açar ve bu durum lümeni daraltır, yerleşik hava yolu obstrüksiyonu gelişimine neden olur. Düz kas hipertrofisi vardır. Alveolar tutamak kaybı neticesinde de bronşiyolün parankimal desteği kaybolur ve elastik rekoil kaybı ile ekspirasyonda bronşiyollerin erken kapanmasına yol açar.^{46,48}

2.1.18. Akciğer Parankimi

Gaz değişiminin olduğu respiratuvar bronşiyoller, alveoller ve pulmoner kapiller sistemden oluşur.⁴⁸ Akciğer parankimindeki temel patolojik anormallikler alveol duvar harabiyeti ve genişlemiş hava boşluklarının oluşmasıdır. Alveolar duvar harabiyeti ile birlikte epitel ve endotel hücrelerinde apoptozis izlenir. Parankimde makrofajlar, CD8 T lenfositlerden zengin bir inflamasyon gözlenir.²⁴ Pulmoner damarlardaki değişiklikler; erken dönemde intimal kalınlaşma ile başlar, bunu düz kas hipertrofisi, CD8+ T lenfositler ve makrofajlar ile inflamatuvar infiltrasyon oluşumu izler. Sigara dumanı

ürünleri ve inflamatuvar infiltrasyon ile endotelial disfonksiyon oluşur.⁴⁹ Hastalığın ileri dönemlerinde amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişir. Damarlardaki bu patolojik değişikliklere hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun da destek vermesiyle pulmoner hipertansiyon (PHT), sağ ventrikül dilatasyonu ve hipertrofi gelişerek kor pulmonaleye yol açar (Şekil 1) (Tablo 4).^{43,46}



Şekil 1. KOAH'ta patoloji⁵⁰

Tablo 4. KOAH'ta patolojik değişiklikler²⁰

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

2.1.19. Akciğerlerde Gaz Değişim Anormallikleri

Sağlıklı erişkinlerde, bazen ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dağılımının uygunsuz olduğu bilinmektedir. Yaygın havayolu obstrüksiyonu ile karakterize KOAH'lılarda bu dengesizlik daha belirgin hale gelmektedir ve bu V/Q dengesizliği, solunum mekaniklerinde değişiklik, pulmoner hiperinflasyon, hızlı yüzeyel solunum ile gaz alış verişinde bozulma ve solunum yetmezliği gelişir.²² Gaz değişim anormallikleri hipoksemi ve hiperkapni ile sonuçlanır.⁵¹ Hafif KOAH olgularında perfüzyon dağılımındaki uygunsuzluğu göstermek için perfüzyon sintigrafisi yardımcı olabilir. KOAH olgularında zayıf ventile eden alanlarla eşleşen perfüzyon defektleri izlenir. Alveoler ventilasyondaki anormallik ve pulmoner damar yatağındaki azalma, V/Q dengesizliğini daha da arttırır. KOAH olgularında, hipokseminin en önemli nedeninin V/Q dengesizliği olduğu bilinmektedir. Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂)'nı normal sınırlarda tutabilmek için dakika ventilasyonunun yüksek olması gerekir. Bu durum ise solunum iş yükünün artmasına neden olur.²⁴

2.1.20. Patogenez

KOAH'daki inflamasyon, akciğerlerin başta sigara dumanı olmak üzere çeşitli zararlı partikül ve gazlara maruziyeti sonucu ortaya çıkmaktadır ve akciğer parankimi ve pulmoner vasküler yapıda makrofaj, nötrofil, B hücreleri, lenfositler gibi çeşitli inflamatuvar hücrelerin toplanmasıyla karakterizedir.^{22,52} BAL ve balgam çalışmaları ile KOAH'ı olmayan sigara içicilerde de sigara dumanının oluşturduğu bir inflamasyon bulunduğu, ancak bu inflamasyonun KOAH'da daha belirgin olduğu görülmüştür.⁵³ İnflamasyonun normal sigara içicilerde sigarayı bıraktıktan sonra gerilediği, KOAH'lı olgularda ise sigara bırakıldıktan sonra da devam ettiği görülmüştür. Bu artmış ve süregelen inflamasyonun mekanizmaları henüz çok iyi bilinmemekle birlikte genetik faktörlerin, latent virüs enfeksiyonları ve histon deasetilaz aktivitesinde bozulma gibi faktörlerin bu süreçte belirleyici rol oynayabileceği düşünülmektedir. Histon asetilasyonu inflamasyona yol açan genlerin transkripsiyonu ile sonuçlanır. Bu sürecin histon deasetilaz ile engellenmesi, bu enzimin artmış oksidanlar nedeniyle inaktivasyonu yüzünden tam olarak yapılamaz. Bu da KOAH'da steroide dirençli bir inflamasyona yol açmaktadır.^{53,54}

2.1.21. Makrofajlar ve Monositler

Makrofajlar, KOAH'da inflamasyon gelişmesinde rol oynayan temel hücrelerden biridir. KOAH'da balgam ve BAL sıvısında, akciğer parankimi ve havayollarında makrofajlar normale göre 5-10 kat artmıştır. Makrofajlar salgıladıkları tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin 8 (IL-8) ve lökotrien B4 (LTB4) gibi kemoatraktan mediyatörler ile nötrofilik enflamasyonu artırmaktadır.²⁴

2.1.22. Nötrofiller

KOAH'lı hastaların BAL sıvılarında ve balgamlarında artmış nötrofiller görülmektedir. Nötrofiller oksijen radikalleri, proteazlar ve sitokinlerin salınımına 26 neden olarak akciğer parankiminde inflamatuvar etkilerin oluşmasına neden olurlar.⁵⁵ Nötrofiller pulmoner dolaşımda kapiller endotele E selektin ve ICAM-1 gibi adezyon molekülleri ile tutunurlar ve bu moleküllerin KOAH 'da arttığı gösterilmiştir. Endotele yapışan nötrofiller daha sonra solunum yollarına doğru hareket ederler. Nötrofillerden serin proteaz olan nötrofil elastaz, katepsin-G ve proteinaz 3 ile matriks metalloproteinazları olan MMP-8, MMP-9 salınır. Bu proteinazlar ve oksijen radikalleri akciğer parankiminde hasara neden olurlar. Serin proteinazlar güçlü mukus stimülasyonu yaparlar.⁵⁵

2.1.23. Lenfositler

KOAH patogenezindeki rolleri halen kesin olmamakla birlikte T lenfositlerin KOAH'da akciğer parankimi, santral ve periferik havayolları ve havayolu düz kasında arttığı görülmüştür. Bu artış oranında CD8+ T hücreleri daha baskındır ancak CD4+ hücrelerde de artış vardır.²⁴ T hücre sayısı ile havayolu obstrüksiyonu ve alveolar hasar arasında da korelasyon olduğu saptanmıştır. CD8+ T hücreler salgıladıkları perforin ve granzim gibi litik maddelerle akciğer parankim hasarı oluşturduğu gibi tip I alveolar hücrelerde apoptozu da indükleyerek patofizyolojiye katkıda bulunur. CD4+ hücrelerin bu süreçteki rolleri net olmamakla beraber immünolojik belleğe sahip oldukları, sigara dumanının olmadığı durumlarda da inflamatuvar sürecin devamını sağladıkları düşünülmektedir.⁵²

2.1.24. Eozinofiller

KOAH'da balgam, BAL ve havayollarında eozinofil sayısında artma, BAL ve indüklenmiş balgam örneğinde eozinofilik katyonik protein (ECP) düzeyinde yükselme görülmüştür. Bu durum ataklar sırasında daha belirgindir. KOAH'da eozinofil varlığı kortikosteroidlere duyarlılığın olabileceğini ve beraberinde bir Astımın bulunabileceğine işaret edebilir. Eozinofil sayısında artma özellikle alevlenmelerde belirgin olmaktadır.^{24,52}

2.1.25. Dendritik Hücreler

Dendritik hücrelerin sigara dumanı ve tütün glikoproteini ile aktive olarak nötrofil, makrofaj, lenfositler ve doğal killer hücrelerin inflamasyon alanına göçüne neden olduğu düşünülmektedir.²⁴

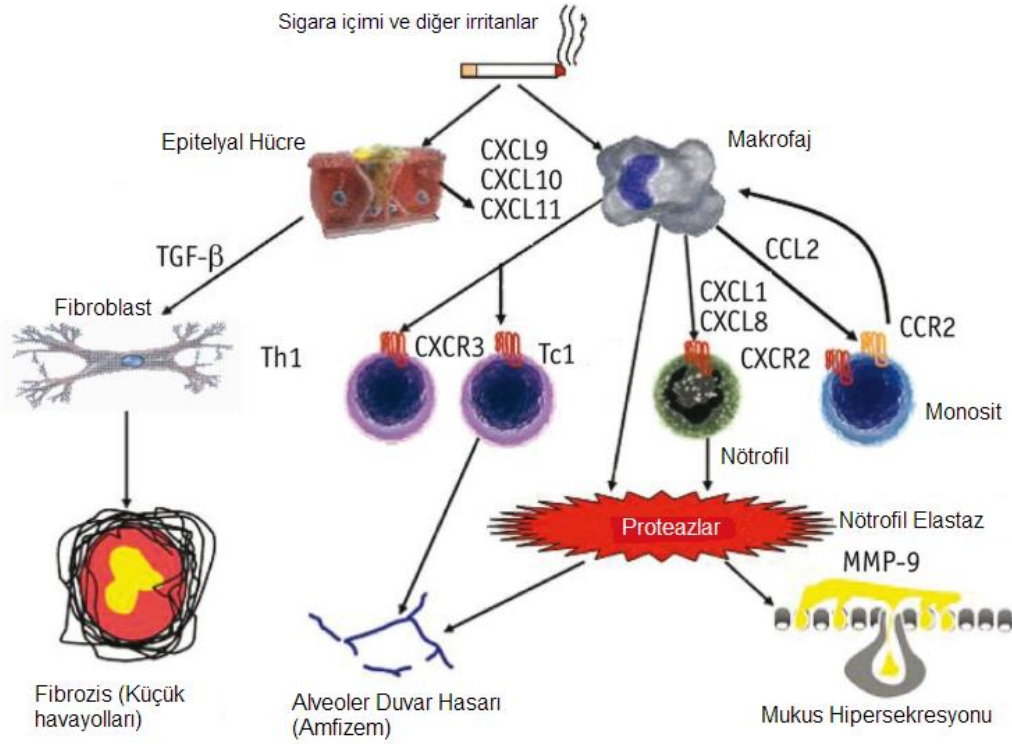
2.1.26. Epitel Hücreleri

Havayolu ve alveol epitel hücreleri KOAH'da inflamatuvar mediatörler için önemli bir kaynaktır.⁴⁶ Sigara dumanı ile aktive olan epitel hücreleri TNF-a, IL1b, GM-CSF ve IL-8 gibi mediatörlerin salınımına yol açarak inflamasyona katkıda bulunurken, TGF-B ile de fibroze yol açar.²⁴ KOAH'daki inflamasyona çeşitli mediatör ve kemokinlerin aracılık ettiği bilinmektedir. IL-6, IL-8, TNF-a ve CRP'nin kanda artmış olması akciğer yanında sistemik bir inflamasyonun varlığını göstermektedir. Balgamdaki nötrofil ve IL-8 düzeyi ile dolaşımdaki TNF-a, CRP ve SAA düzeylerinin hastalık şiddetiyle korele olduğu söylenmiştir.^{24,46}

2.1.27. Proteaz-Antiproteaz Dengesizliği

KOAH'da bir oksidan-antioksidan ve proteaz-antiproteaz dengesizliği ortaya çıkar. KOAH'da proteazlar lehine denge bozulmuştur ve nötrofil elastaz, katepsin-G ve proteaz 3 gibi serin proteazların akciğerin elastik ve kollajen yatağını enzimatik yıkımı sonucunda amfizem oluşur.⁴⁴ Dengenin antiproteaz kolunda yer alan AAT, SLPI, elafin ve TIMP enzimlerinde de eksiklik söz konusudur. Sigara dumanından kaynaklanan oksidanlar ve diğer inflamatuvar hücrelerden kaynaklanan oksijen radikalleri de oksidan-antioksidan dengesini oksidan lehine bozmaktadır. Bunun neticesinde de

antiproteazların aktivitesi baskılanıp proteazların aktifleşmesi sağlanarak doku harabiyeti, NFkB transkripsiyonu ile yeni inflamatuvar mediatörlerin ortaya çıkması, HDAC2 baskılanması ile steroid direnci oluşmaktadır.^{24,46}

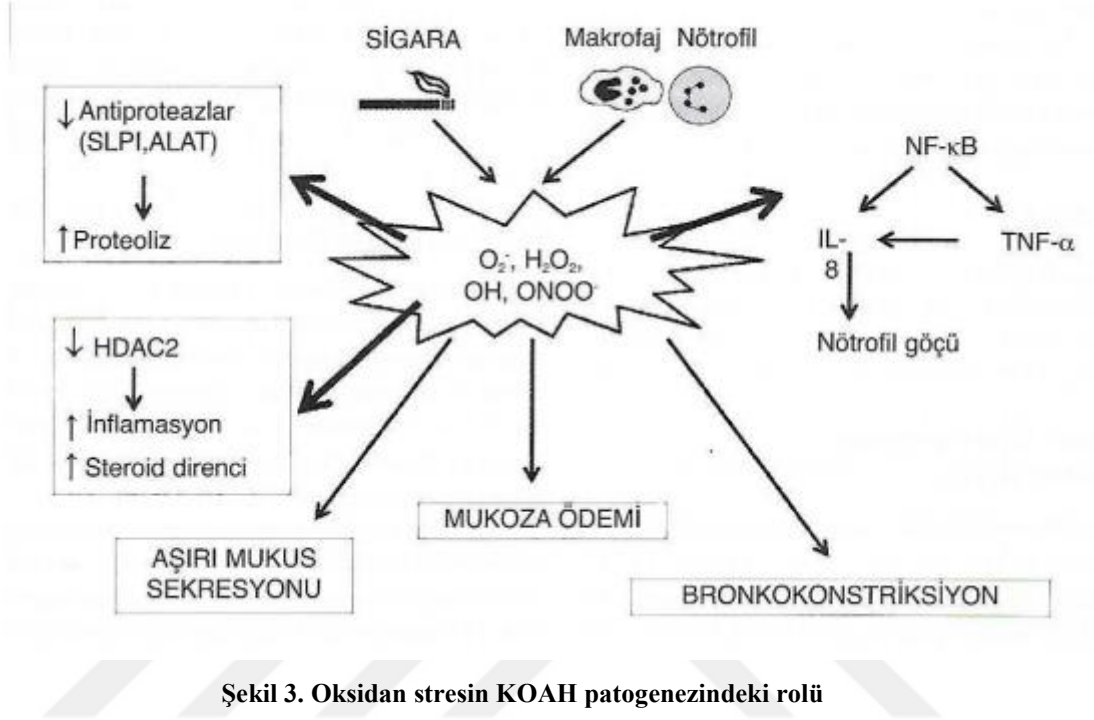


Şekil 2. KOAH'da yer alan inflamatuvar ve immun hücreler⁵⁶

2.1.28. Oksidan Stres

KOAH'da oksidan-antioksidan dengesi oksidanlar lehine bozulmuştur. Bu durum hem oksidan yükteki artış, hem de antioksidanlardaki azalmadan kaynaklanabilir. Oksidanlar bir başka deyişle reaktif oksijen türleri, ekzojen olarak tütün dumanından ya da endojen olarak fagositlerden ve diğer hücrelerden kaynaklanır. Bu serbest oksijen radikalleri, proteinler, lipidler, DNA bazları gibi çeşitli biyolojik molekülleri parçalayarak hücre ölümü ve doku harabiyetine neden olurlar. Oksidan ürünlere karşı akciğerleri koruyan antioksidan sistemde; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi enzimlerle, A, C, E vitaminleri ve sistein gibi kofaktörler vardır. KOAH'da oksidan/antioksidan dengesizliği önemli bir sorundur ve bu proteaz/antiproteaz dengesizliğine, parankimde harabiyet ve yeniden yapılanmaya, aşırı mukus sekresyonuna neden olur. Sonuç olarak; oksidanlar, proteinazlar,

inflatuar hücre ve mediatörlerle, tetikleyici risk faktörlerinin etkileşimi ve bu etkilere karşı koruyucu tamir mekanizmalarının, antiproteaz ve antioksidan sistemlerin pek çok risk faktörü nedeni ile yeterli olamaması KOAH gelişimine yol açar (Şekil 3).²⁴



2.2. Tanı ve Sınıflama

2.2.1. Klinik Tanı

GOLD 2019 raporunda dispne, kronik öksürük veya balgam çıkarma yakınmasına sahip olan olgularda veya hastalık için risk faktörlerine maruz kalan kişilerde KOAH araştırılmalıdır.¹ Klinik bulgular varlığında post-bronkodilatör solunum fonksiyon testinde $FEV_1/FVC < \% 70$ olması persistan hava akımı kısıtlılığını gösterir ve KOAH tanısı için gereklidir. GOLD evrelemesinde postbronkodilatör değerlere göre hastalık hafif, orta, ağır ve çok ağır şeklinde sınıflandırılmıştır (Tablo 5).¹

Tablo 5. Bronkodilatatör sonrası KOAH GOLD sınıflaması (Postbronkodilatör $FEV_1/FVC < \% 70$)

GOLD	Spirometri (Postbronkodilatör)
I. Hafif	$FEV_1 \geq \%80$ (beklenenin)
II. Orta	$\%50 \leq FEV_1 \leq \%80$ (beklenenin)
III. Ağır	$\%30 \leq FEV_1 \leq \%50$ (beklenenin)
IV. Çok ağır	$FEV_1 \leq \%30$ (beklenenin)

2.2.2. Klinik Bulgular

Başlıca KOAH semptomları öksürük, kronik ve ilerleyici nefes darlığı ve balgam çıkarmadır. Kronik öksürük ve balgam çıkarma olmaksızın da önemli boyutlarda hava akımı kısıtlaması gelişebilir.²⁰

2.2.3. Semptomlar

Dispne: KOAH'ın temel semptomu dispnedir. Hastaneye başvuruların en önemli nedenidir. KOAH ile ilgili anksiyetenin başta gelen sebebidir. KOAH hastalarına dispne sorulduğu zaman; nefes almak için daha fazla çaba harcama, bunalma, hava açlığı ya da solunumda zorluk, çabuk yorulma hissi olarak tanımlanmaktadır.²⁰

Öksürük: Kronik öksürük genellikle KOAH da karşımıza çıkan ilk semptomdur. Hasta tarafından sigara içmenin veya çevresel etkenlere maruz kalmanın neticesinde olduğu düşünüldüğü için fazla önemsenmez. Başlangıçta öksürük aralıklı olsa da; ilerledikçe gün boyunca görülmeye başlar.²⁰

Balgam çıkarma: Genellikle öksürük periyotlarının ardından KOAH hastalarında koyu kıvamlı balgam çıkarılması olabilir. Başka bir etken olmadan, birbirini izleyen en az iki yıl, her yıl en az üç ay düzenli balgam çıkaran kişilerde yapılan spirometrik test sonuçlarında patoloji saptanmaması durumunda bu klinik durum kronik bronşit kabul edilmelidir. Pürülan balgamın varlığı inflamatuvar mediatörlerde bir artışı yansıtır ve bu gelişme bir alevlenme göstergesi olabilir.²⁰

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

2.2.4. Modifiye British Medical Research Council (mMRC) Anketi Yardımıyla Nefes Darlığı Değerlendirmesi

mMRC anketi sağlık durumunu değerlendiren diğer ölçeklerle uyumludur ve gelecekteki mortalite riskini de değerlendirmekte başarılıdır. mMRC anketi ile nefes darlığının değerlendirilmesi gösterilmiştir (Tablo 6).^{57,58}

Tablo 6. Modifiye british medical research council (mMRC) dispne skalası²⁰

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

2.2.5. KOAH Değerlendirme Testi (CAT)

CAT sağlık durumundaki bozulmayı ölçen, tek boyutlu 8 maddeli bir testtir. Skor 0 ile 40 arasında değişmektedir.⁵⁹ GOLD 2018 kılavuzuna göre 10 ve üzeri CAT skoru kestirme değeri olarak önerilmektedir.²⁰ Jones PW ve arkadaşları, KOAH'lılarda sağlık durumunu kısa sürede ortaya koyabilecek kısa ve basit bir teste duyulan ihtiyacı karşılamak amacıyla KOAH Değerlendirme Testini (COPD Assessment Test-CAT) geliştirdiler. Bu çalışma ile kısa, basit ve KOAH hastalarının hastalıktan etkilenme derecelerini ve yaşam kalitelerini gösterebilen, global uygulama yapılabilecek bir sorgulama formu geliştirilmiştir (Tablo 7).⁵⁹ 2019'daki rehberde de aynı öneriler kullanılmaktadır.¹

Tablo 7. KOAH değerlendirme anketi (CAT) skor²⁰

		SKOR
Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5 Sürekli öksürüyorum	
Göğsümde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5 Göğsüm balgamla dolu	
Göğsümde sıkıntı yok	0 1 2 3 4 5 Göğsüm çok sıkışıyor	
Yokuş çıkarken veya bir kat merdiven çıkarken nefes darlığı hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5 Yokuş çıkarken veya bir kat merdiven çıkarken nefes darlığı hissediyorum	
Bütün ev işlerini yapıyorum	0 1 2 3 4 5 Ev işlerini yaparken çok zorlanıyorum	
Hastalığıma rağmen evden dışarı çıkma konusunda kendime güveniyorum	0 1 2 3 4 5 Hastalığım nedeniyle evden dışarı çıkma konusunda kendime hiç güvenmiyorum	
Deliksiz uyuyorum	0 1 2 3 4 5 Akciğerlerimin durumu nedeniyle deliksiz uyuyamıyorum	
Halsizliğim yok	0 1 2 3 4 5 Herhangi bir şey yapabilecek enerjim yok	

2.2.6. Fizik Muayene

Hastalığın erken evrelerinde genelde hava akım kısıtlamasının fizik muayene bulguları yoktur, saptansa bile bunların duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Fakat hastalık ilerledikçe klasik bulgular görülmeye başlar. Özellikle ileri evredeki hastalarda inspeksiyonda santral siyanoz görülebilir. Hava hapsine bağlı olarak göğüsün ön-arka çapı artmıştır ki buna fiçi göğüs deformitesi denir. Solunumsal 34 şikâyetler arttıkça solunum hızı da artar ve ekspirasyonda büyük dudak solunumu gözlenir. Yardımcı solunum kaslarının aktivitesi artmış olup suprasternal ve supraklaviküler fossada çekilmeler görülür. Alt interkostal aralıklarda paradoksal içe çekilmeyi ifade eden Hoover Belirtisi görülür. Yine ileri evre hastalarda kor pulmonalenin inspeksiyon bulgularından periferik ödem, juguler venöz dolgunluk görülebilir, palpasyonla karaciğerde büyüme hissedilebilir.^{22,24,48,60,61}

Palpasyonda göğüs ekspansiyonunun kısıtlandığı görülür ve vokal fremitus azalmıştır. Göğüs perküsyonu ile hipersonorite fark edilebilir. Oskültasyon bulguları daha kıymetli veriler sağlayabilir. Amfizem derecesine bağlı olarak normal solunum sesi olarak tanımlanan veziküler solunum sesleri belirgin derecede azalır. Zorlu ekspirasyon zamanı önemli derecede uzamıştır. KOAH'lıların oskültasyonunda ral ve ronküs duyulabilir. KOAH hastaları için duyulan ronküslerin havayolu obstrüksiyonunun derecesiyle ve bronkodilatörlere yanıt ile ilişkisi olduğu saptanmıştır. Raller sekresyonlara veya basınçların ani eşitlenmesi sırasında küçük havayollarının ani açılmasına bağlı olarak ortaya çıksa da sıklıkla KOAH'daki raller sekresyon artışıyla ilgilidir.^{22,46,48,55,61}

KOAH hastalarında kalp muayenesinde tamamen normal bulgular olabileceği gibi hiperaerasyon nedeniyle kalp seslerinin şiddeti belirgin olarak azalmış olarak da alınabilir. KOAH'lı bir kişide spirometrik parametreler değişmediği halde dispnede artış görülüyorsa, pulmoner hipertansiyon akla gelmelidir. Sağ ventriküler galo, ikinci sesin şiddetlenmesi, ikinci ses çiftleşmesi, pulmoner ve triküspid kapak yetersizliği üfürümleri kor pulmonale gelişmiş olgularda duyulabilir.^{24,48}

Sinüzal taşikardi ve aritmi bulunabilir. KOAH'da aritmi multifaktöriyel nedenlerle gelişebilir, hipoksemi, asidoz, azalmış FEV1, kullanılan ilaçlar buna neden olabilir. Sağ kalp yetersizliğine bağlı periferik ödem, boyun ven dolgunluğu ve hepatomegali saptanabilir. Hepatojuguler reflü pozitif olabilir.^{24,48}

2.2.7. Tanı ve Takip İçin Kullanılan Testler

2.2.7.1. Solunum Fonksiyon Testi

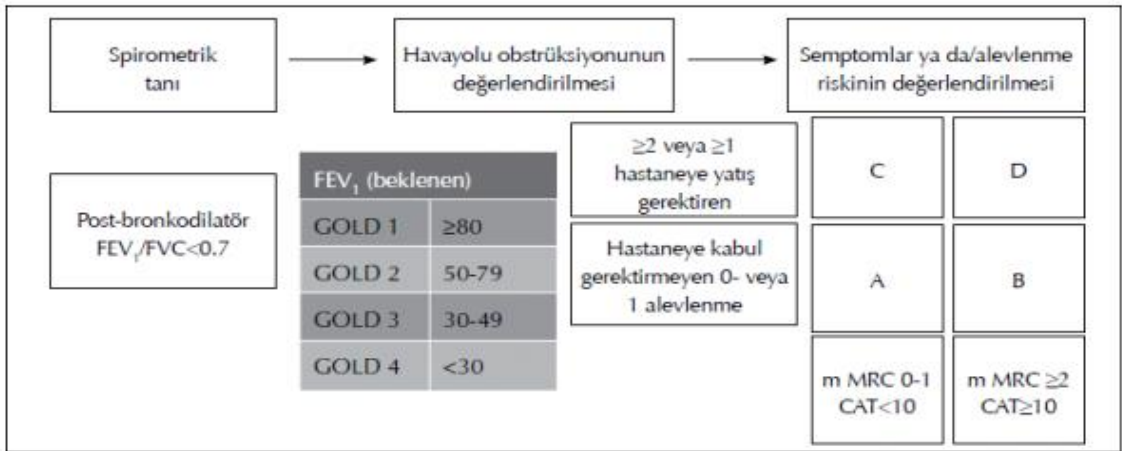
SFT hastalığın tanısında, şiddetin belirlenmesinde, hastalığın prognozunu belirlemede ve gelecekteki alevlenmeleri takip etmede kullanılmaktadır.²⁰ FEV1/FVC (Tiffeneau indeksi) mutlak değeri hastanın kendi vital kapasitesinin ne kadarını bir saniyede çıkardığını gösterir. Obstrüksiyonun gösterilmesinde en önemli parametrelerden biridir. Spirometrik inceleme mevcut hava akımı kısıtlanmasını göstermede en iyi standardize edilmiş, kolay, tekrarlanabilir ve objektif bir yaklaşımdır. Tanı kriteri postbronkodilatör FEV1/FVC < %70 olmasıdır. Bu oran tüm dünyada yaygın olarak kullanılmakla beraber referans değerlerinden bağımsızdır ve klinik çalışmalarda tedavi önerilerinin çoğu bu kritere dayanılarak oluşturulmaktadır.²

Bununla birlikte bu değer yaşlılarda olduğundan fazla KOAH tanısı konulmasına ve 40 yaş altı gençlerde yetersiz tanıya neden olabilir. Bu durumda %15 kadar olguda hatalı tanı ihtimali vardır. Bu nedenle alternatif olarak normalin alt sınırı (normal dağılıma dayalı olarak sağlıklı popülasyonda ölçülen değerlerin alt %5'ini anormal olarak sınıflamaktadır) değerlerinin kullanılması Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından önerilmektedir.⁶²

Post-bronkodilatör FEV₁/FVC oranı %60-80 arasında saptanırsa, hava akımı kısıtlılığının varlığı veya yokluğu tek bir ölçümle değerlendirilmemeli; daha sonraki bir zamanda test tekrarlanmalıdır. Çünkü biyolojik varyasyonlara bağlı olarak daha sonraki bir süreçte bu oran değişebilir.⁶³ Ancak başlangıçtaki FEV₁/FVC oranı %60'ın altındaysa, kendiliğinden %70'in üstüne çıkması çok olası değildir.⁶³

2.2.7.2. Birleşik Değerlendirme

GOLD 2017 raporunda GOLD 2011'de oluşturulan birleşik değerlendirme sistemi güncellenmiştir. Bu değerlendirme karmaşık bulunduğu için ülkemizde ve dünya pratiğinde klinisyenler tarafından kabul görmemiştir. Bu nedenle bireysel tedavide, bir adım olarak görülen birleşik değerlendirme sisteminin kullanılmasının ancak basitleştirilmesi ile mümkün olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle farmakolojik tedaviyi yönlendirmede GOLD 2017 raporunda FEV₁ dışarıda bırakılmıştır. Günümüzde de mevcut önerilere devam edilmektedir. GOLD 2019'da evreleme önerisi Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. GOLD 2019'a göre KOAH'ta değerlendirme şeması

(FEV₁: Zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniye, FVC: Zorlu vital kapasite, mMRC: modifiye Medical Research Council, ve CAT: KOAH Değerlendirme Anketi)

Güncelenen evreleme önerisine göre spirometrinin tanıda, nonfarmakolojik tedavi değerlendirmesinde ve prognoz takibinde kullanımı önerilirken tedavi kararında kullanımına gerek duyulmadığı belirtilmiştir.² Birleşik değerlendirmede mMRC ya da CAT skorları kullanılması önerilmektedir.⁶⁴ CAT skoru için eşik değer 10, mMRC için eşik değer 2 olarak belirlenmiş olup bu ölçeklere göre en az bu değerleri alan hastalar B ve D grubu hastalık grubuna dahil olmaktadır.

Birleşik değerlendirmenin en önemli komponenti olan alevlenmeler 2017 dokümanında ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Hafif alevlenme (sadece kısa etkili beta2 agonistler ile tedavi gerektiren), orta (kısa etkili beta2 agonistler yanı sıra antibiyotikler ve/veya oral kortikosteroidler ile tedavi gerektiren), ağır (acil servis başvurusu veya hospitalizasyon gerektiren) alevlenmeler olarak sınıflandırılmıştır. Ağır alevlenmelere solunum yetmezliği eşlik edebilir. Yılda iki ve üzerinde orta alevlenme ya da bir ve üzerinde hastane yatışı gerektiren alevlenme geçirilmesi ‘sık alevlenme’ olarak tanımlanmaktadır. Sık alevlenmenin en önemli prediktörü; daha önce geçirilmiş alevlenmelerdir.⁶⁵ Havayolu obstrüksiyonunun ağırlaşması; alevlenme sıklığının, hospitalizasyonun ve ölüm riskinin artışına neden olur. Popülasyon düzeyinde; orta düzeyde havayolu obstrüksiyonu olan olguların yaklaşık %20’si antibiyotik ve/veya sistemik kortikosteroid gerektiren alevlenme geçirmektedirler. Alevlenme riski ağır (GOLD Evre 3) ve çok ağır (GOLD Evre 4) olgularda daha fazladır. Ancak sadece FEV1, alevlenme ya da mortaliteyi öngörmemektedir.²⁰

2.2.7.3. Ek Tetkikler

Akciğer grafisi KOAH tanısı için kullanılamaz. Ancak amfizemi göstermek ve alternatif tanıları dışlamak (fibrozis, bronşektazi, plevral hastalıklar, kalp hastalıkları, kifoskolyoz) için gereklidir. Bronşektazi, akciğer kanseri ve emboli şüphesi dışında bilgisayarlı tomografi (BT) endikasyonu bulunmamaktadır. Bronkoskopik ya da cerrahi 16 volüm azaltıcı girişimin düşünüldüğü durumlarda, amfizem türünün ve dağılımının saptanması için de BT kullanılmaktadır. Ayrıca akciğer transplantasyonu için değerlendirilen hastalar için de BT çekilmelidir.^{66,67}

KOAH hastalarında hava hapsini (rezidüel volümdeki artışı) ve statik hiperinflasyonu (total akciğer kapasitesindeki artışı) göstermek için vücut pletismografisi ve daha az doğrulukla helyum dilüsyon yöntemi kullanılabilir. Bu

ölçümler, KOAH şiddetini belirlemeye yardımcı olur, ancak hasta yönetimi için şart değildir.

Oksimetre, hastanın arteriyel oksijen saturasyonunun değerlendirilmesi ve oksijen ihtiyacının belirlenmesi amacıyla kullanılır. Periferik arteriyel oksijen saturasyonu (SpO₂) <%92 ise arteriyel kan gazı (AKG) bakılması önerilir.^{68,69} KOAH'lı hastalarda alveolar ventilasyonun, metabolizma sonucunda açığa çıkan karbondioksit (CO₂) üretimini karşılayamayacak şekilde azaldığı durumlarda ve ventilasyon/perfüzyon oranının azaldığı durumlarda hiperkapni ve ileri dönemde respiratuvar asidoz gelişir.⁶⁶ Bu sebeple bu parametrelerin incelenmesi için arteriyel kan gazı alınmalıdır.

Yaşam kalitesindeki azalmanın en güçlü belirleyicisi; laboratuvar ortamında artan hızda egzersiz testleri ya da yürüme testleri ile hastanın kendi temposunda ölçülen yürüme mesafesindeki azalmadır. Yürüme testleri; mortalite riskinin belirlenmesinde, maluliyet tayininde ve pulmoner rehabilitasyonun etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılır.⁷⁰

2.2.7.4. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken hastalık astımdır. Kronik astımı olan bazı hastaların KOAH'tan kesin olarak ayrımı olası değildir ve bir hastada hem astım hem de KOAH birlikte olabilir. Astımda çoğunlukla hava yolu obstrüksiyonu geri dönüşümlüdür. Öte yandan ağır kontrolsüz astımda fiks hava yolu obstrüksiyonu gelişebilir. Son yıllarda her iki hastalığın birlikte oluşu astım KOAH Overlap (AKO) olarak tanımlanmıştır. Astım komponenti olan olgularda tedavide İKS kullanılması gerekir. Böyle olguların saptanması için öyküde astımla uyumlu olabilecek semptomların sorgulanması ve sinüzit, alerjik rinit gibi ek hastalıkların incelenmesi gerekir. Bu tür hastaların takiplerinde SFT'deki değişikliklerin monitorize edilmesi gereklidir.² KOAH ayırıcı tanı listesi Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. KOAH ayırıcı tanı listesi

Tanı	Destekleyici Özellikler
KOAH	• Orta yaşlarda başlar. • Semptomlar yavaş ilerler. • Tütün kullanımı veya diğer dumanlara maruziyet öyküsü vardır
Astım	• Genç yaşlarda başlar (genelde çocukluk çağında). • Semptomlar günden güne çok değişiklik gösterebilir. • Semptomlar gece/sabahın erken saatlerinde daha ağırdır. • Allerji, rinit ve/veya egzama da eşlik edebilir. Ailesel astım öyküsü olabilir. • Eşlik eden obezite olabilir.
Konjestif Kalp Yetmezliği	• Akciğer grafisinde kalp gölgesinde büyüme, pulmoner ödem görülebilir. • Solunum fonksiyon testinde restriktif patern izlenir (hava akımı kısıtlılığı görülmez).
Bronşiektazi	• Bol miktarda pürülan balgam vardır. • Genelde bakteriyel enfeksiyonla birlikte. • Radyolojik olarak bronş duvarında kalınlaşma ve bronşiyal genişleme izlenir.
Tüberküloz	• Her yaşta görülebilir. • Akciğer grafisinde infiltrasyonlar mevcuttur. Mikrobiyolojik tanı gerekir. • Tüberkülozun yüksek lokal prevalansı vardır.
Obliteratif bronşiolit	• Genç yaşlarda ve sigara içmeyenlerde görülür. Romatoid artrit veya duman maruziyeti olanlarda düşünülebilir. • Akciğer veya kemik iliği transplantasyonundan sonra görülür. • Ekspiryumda çekilen BT’de hipodens alanlar izlenir.
Diffüz panbronşiolit	• Baskın olarak Asya kökenli hastalarda görülür. • Sıklıkla sigara içmeyen erkeklerde görülür. • Neredeyse tüm hastalarda kronik sinüzit vardır. • Radyolojik olarak diffüz küçük sentrilobüler nodüler opasiteler ve hiperinflasyon görülür.

2.2.8. Tedavi

KOAH’ta koruma ve tedavi için risk faktörlerinin belirlenmesi ve maruziyetin azaltılması önemlidir. Sigarayı bırakmak KOAH’ın doğal gelişimini etkilemede en büyük role sahiptir. Eğer sigarayı bırakmaya yeterli kaynak ve zaman ayrılabilirse uzun süreli başarılı bırakma oranı %25’i geçebilir.⁷¹ Bu nedenle hastalar sigara içiyorlarsa, beş aşamalı sigara bırakma programı ve/veya farmakoterapi ve nikotin replasman tedavisi gibi yöntemlerle sigara bıraktırılmalıdır. Semptomları arttıran kirli hava koşullarından ve sigaradan uzaklaşmak, düzenli egzersiz yapmak ve uygunsa pulmoner rehabilitasyonun sağlanması, influenza ve pnömokok aşılarının yapılması genel önlemleri oluşturur.²⁰ İnfluenza aşısı KOAH hastalarında hastane yatışı gerektiren alt solunum yolu enfeksiyonlarını ve ölümleri azaltabilir.^{72,73} Ayrıca, bir çalışmada KOAH hastalarının, özellikle yaşlıların, influenza aşısı ile yıllar boyunca aşılandıkları zaman iskemik kalp hastalığı riskini azalttığı gösterilmiştir.⁷⁴ Pnömokok aşıları (PCV13 ve PPSV23) 65 yaş ve üstü her hastaya önerilmektedir. PPSV23 aşısının, FEV1 < %40

olan veya komorbiditesi olan (özellikle kardiyak) 65 yaş altı KOAH hastalarında toplum kökenli pnömoni insidansını azalttığı gösterilmiştir.⁷⁵

2.2.8.1. Stabil KOAH'ta Farmakolojik Tedavi

En az dört haftadan beri akut atak kriterlerine ait bulguların olmadığı KOAH'lı olgular stabil olarak kabul edilirler. KOAH'ta farmakolojik tedavinin amacı semptomları, alevlenmelerin sıklığını ve ağırlığını azaltmak, egzersiz kapasitesini ve sağlık durumunu iyileştirmektir. KOAH'ta farmakolojik tedavinin akciğer fonksiyon kaybını azalttığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır.^{76,77} Ayrıca KOAH'ta farmakolojik tedavinin mortaliteye etkisi gösterilememiştir. Farmakolojik tedavide esas olarak semptomların kontrolü ve alevlenme sıklığının azaltılması hedeflenmelidir. GOLD 2019 raporuna göre tedavi sadece semptomatik hastalarda verilmelidir. Semptomu olmadan KOAH olduğu tespit edilmiş hastalarda farmakolojik tedavi verilmez. Bu kişilerde risk faktörlerine yönelik önlemler alınmalı ve fiziksel aktivite tavsiye edilmelidir.¹

Yeni tanı konmuş KOAH hastalarında başlangıç farmakolojik tedavi stratejilerini destekleyen yüksek kanıt düzeyine sahip çalışmalar henüz bulunmamaktadır. Güncellenen GOLD 2019 raporuna göre, semptom seviyelerine ve alevlenme riskine bağlı olarak hastanın tedavisini başlatmak ve arttırmak/azaltmak için kişiselleştirilmiş bir yaklaşım önerilmektedir.¹ Semptomların ve alevlenme riskinin kişiselleştirilmiş değerlendirilmesine göre KOAH'ın farmakolojik yönetiminin başlatılması için ABCD değerlendirme şeması Şekil 5'te gösterilmiştir.

≥2 orta atak veya ≥1 hastane yatışı	Grup C LAMA	Grup D LAMA veya LAMA+LABA* veya İKS+LABA** * Çok semptomatik olgularda (CAT>20) ** Eoz ≥ 300 ise
≤1 orta atak (hastane yatışı yok)	Grup A Bir bronkodilatör	Grup B Uzun etkili bir bronkodilatör (LABA veya LAMA)
	mMRC 0-1, CAT<10	mMRC ≥2, CAT ≥10

Şekil 5. GOLD 2019 raporu ABCD evrelemesine göre başlangıç tedavi önerileri

(LABA: Uzun etkili beta 2 agonist, LAMA: Uzun etkili antimuskarinik ajan, İKS: İnhal kortikosteroid, CAT: KOAH değerlendirme anketi, mMRC: Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi, Eoz: Mikrolitredeki kan eozinofil hücre sayısı)

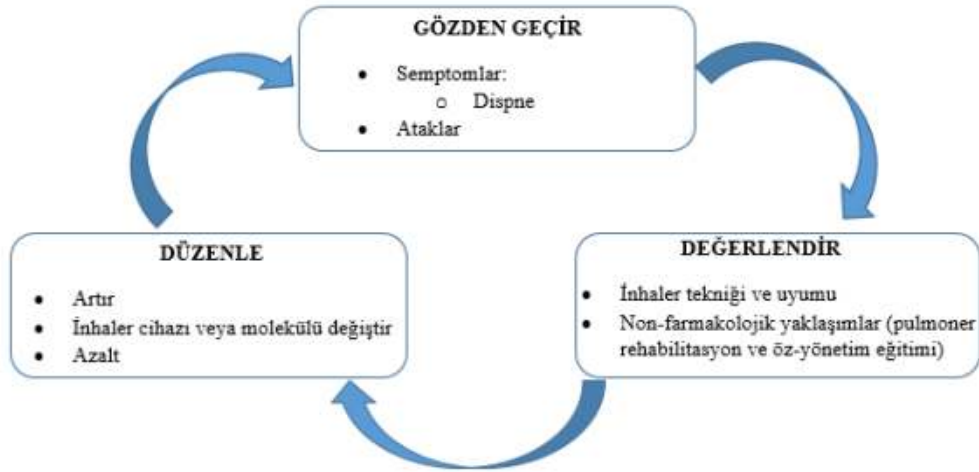
Grup A: Bu gruptaki hastalara bronkodilatör tedavi başlanması önerilmekte ve başlangıç tedavide kısa veya uzun etkili bronkodilatör başlanabileceği belirtilmektedir. Hasta tedaviden fayda görürse tedaviye devam edilmelidir.

Grup B: Bu gruptaki hastalara uzun etkili bir bronkodilatör tedavi (LABA ya da LAMA) başlanması önerilmiştir. Başlangıç tedavisinin uzun etkili bir bronkodilatör olması gerektiği önerilmiş, seçilecek bronkodilatör sınıfına yönelik herhangi bir tercih belirtilmemiş, ancak hastanın semptomlarındaki rahatlamaya göre seçim yapılabileceği belirtilmiştir. Ciddi nefes darlığı olan hastalarda iki bronkodilatör ile tedaviye başlanması önerilmektedir.⁷⁸ Grup B hastaların semptomlarını ve prognozlarını etkileyebilecek komorbiditelere sahip olmaları olasıdır ve bu olasılıklar araştırılmalıdır.

Grup C: Başlangıç tedavisinin uzun etkili bir bronkodilatör içermesi önerilmektedir. Atakları önlemede LAMA'nın LABA'dan üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olduğundan Grup C hastalarda başlangıç tedavisi olarak LAMA önerilmektedir.^{79,80}

Grup D: Hem nefes darlığı hem de alevlemeler üzerine etkili olması nedeniyle, bu gruptaki hastalara tedavi başlangıcı LAMA ile yapılabilir. Daha ciddi semptomları olan (CAT skoru ≥ 20 olan), özellikle daha ağır dispnesi ve/veya egzersiz kısıtlılığı olan hastalarda LAMA+LABA kombinasyonu başlangıç tedavisi olarak seçilebilir. LAMA+LABA kombinasyonunun alevlenmenin önlenmesi için LAMA'ya göre avantajı kesin bir şekilde gösterilmemiştir, bu nedenle LAMA+LABA kombinasyonunun ilk tedavi olarak kullanılmasına semptomların seviyesine göre karar verilmelidir. Kan eozinofil sayımı ≥ 300 hücre/ μ L olan hastalarda ilk tedavi seçeneği LABA+İKS olabilir. Bu tedavi hastalarda alevlenme olasılığını belirgin şekilde azaltır. Ayrıca astım öyküsü olan KOAH hastalarında da LABA+İKS kombinasyonu ilk tercih olabilir. İKS pnömoni gibi yan etkilere neden olabileceğinden başlangıç tedavisi olarak yalnızca risklere karşı klinik yararlar göz önüne alındığında kullanılmalıdır.^{79,81}

Tedaviye başlandıktan sonra hastalar tedavi hedeflerine ulaşmak ve başarılı tedaviye engel bir durumun olup olmadığını belirlemek için yeniden değerlendirilmelidir (Şekil 6).²⁴



Şekil 6. KOAH tedavisinde yönetim döngüsü

Yönetimin halen semptomlara ve alevlenmelere dayandığı farmakolojik izlem tedavisi için ayrı bir algoritma oluşturulmuştur, ancak bu aşamadaki öneriler hastanın tanı anındaki GOLD grubuna bağlı değildir. Bu izlem önerileri, ilk tedaviden sonra erken dönemde veya yıllarca takip edildikten sonra, tedavi alan hastaların yönetimini kolaylaştırmak için tasarlanmıştır. Bu öneriler, klinik çalışmalardan elde edilen son kanıtları içermektedir. Periferik kan eozinofilisinin alevlenmenin önlenmesi için İKS tedavisinin kullanımını yönlendiren bir biyolojik belirteç olarak kullanılması önerilmektedir.¹

KOAH hastalarında başlangıç tedavisini takiben planlanması gereken farmakolojik izlem tedavisi Şekil 5’te gösterilmiştir. Hastada tedavi edilmesi gereken ana sorunun dispne ya da alevlenme olmasına göre izlenecek şema farklılık göstermektedir, semptomu göre izlem tedavisi şekil 7 de gösterilmiştir.¹ Eğer hem dispne hem de alevlenme ön plandaysa, alevlenme ile ilgili şema takip edilmelidir. Tedavi modifikasyonu yapılan hastalar, özellikle de düşürülme olarak kabul edilen hastalar yakın tıbbi gözetim altında tutulmalıdır. Tedavi artışına verilen yanıt her zaman gözden geçirilmeli ve klinik fayda eksikliği ve/veya yan etkiler meydana gelirse, azaltma seçeneği göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca birtakım semptomlarında azalma görülen hastalarda da tedavi azaltma yoluna gidilebilir. GOLD 2019 raporunda tedavi artışının sistematik olarak test edilmediği; tedavi azaltma denemelerinin de sadece İKS ile sınırlı olduğu belirtilmiştir.

Yılda ≥ 2 kez orta alevlenme veya en az 1 kez hastane yatışı gerektiren ağır alevlenme geçiren hastalarda eozinofil sayısı $\geq 100/\mu\text{L}$ ise LABA+İKS tedavisi düşünülebilir.¹

LABA+LAMA tedavisi altındayken halen alevlenmeleri olan hastalar için iki alternatif bulunmaktadır. Bu aşamada kan eozinofil sayısı <100 hücre/ μL olması, İKS'ye yanıtın düşük olacağının bir göstergesi olarak kullanılabilir. Birinci alternatif, kan eozinofil sayısı ≥ 100 hücre/ μL olan hastalarda LABA+LAMA+İKS tedavisine geçiştir. İkinci alternatif ise kan eozinofil sayısı <100 hücre/ μL olan hastalarda tedaviye roflumilast veya azitromisin eklenmesidir.¹

LABA+LAMA+İKS tedavisine rağmen halen alevlenmeler engellenemiyor ise;

- FEV1 değeri % 50'nin altında ve kronik bronşit fenotipinde olan hastalarda özellikle yılda en az bir kez hastane yatışı gerektiren alevlenme oluyorsa tedaviye roflimulast eklenebilir.^{82,83}

- Hastada dirençli mikroorganizmalar mevcut ise tedaviye makrolid (tercihen azitromisin) eklenmesi önerilir.^{84,85}

- İKS tedavisinden yarar görmeyen ya da pnömoni gibi yan etkilerin görüldüğü olgularda, İKS kesilebilir. Bununla birlikte, kan eozinofil sayısı 300 hücre/ μL olması, İKS kesilmesinden sonra daha fazla alevlenme olasılığını gösterir ve bu hasta grubu alevlenmelerin izlemi açısından yakından takip edilmelidir.^{86,87}

2.2.9. Stabil KOAH'ta Nonfarmakolojik Tedaviler

2.2.9.1. Eğitim ve Özyönetim

Özyönetim'in amacı hastaların olumlu sağlık davranışları edinmesinde ve hastalıklarıyla baş etme becerisi kazanmalarında motivasyon, teşvik ve rehberlik sağlamak olarak ifade edilmektedir. Sağlık çalışanları sadece eğitim verme ve tavsiye etmenin ötesine geçip hastaların sürdürülebilir özyönetim becerilerini benimsemelerine yardımcı olmalıdır. GOLD gruplarına göre bireyselleştirilmiş eğitim bileşenleri aşağıdakileri içermelidir;

- A, B, C, D grubu: Sigaranın bırakılması, fiziksel aktivitenin devamı veya artırılması, yeterli uyku ve sağlıklı beslenme olmak üzere davranışsal risk faktörleri üzerinde durulması,

- B ve D grubu: Nefes darlığı ile baş etme, enerji koruma teknikleri ve stresle başa çıkma yöntemlerinin öğretilmesi,

- C ve D grubu: Ağırlaştırıcı faktörlerden kaçınma, alevlenmelerle başa çıkabilme ve iyi tasarlanmış bir eylem planı edinme, düzenli hasta-doktor kontrollerinin ve iletişiminin sürdürülmesi,

- D grubu: Sağlık personeli/doktorlar ile palyatif yöntemler ve ileri bakım yöntemleriyle yaşamın sonunun planlanması.¹

2.2.9.1.1. Fiziksel Aktivite

KOAH hastalarında fiziksel aktivite azalmaktadır.⁸⁸ Fiziksel aktivitenin azalması; hastaların yaşam kalitesini düşürmekte, hastaneye yatış ve hastalıktan ölüm oranlarını arttırmaktadır.^{89,90} Fiziksel aktiviteyi arttırmak amacıyla davranış hedefli yaklaşımlar gerçekleştirilmeli ve hastalar bu programlara yönlendirilmelidir.

2.2.9.1.2. Pulmoner Rehabilitasyon Programları

Pulmoner rehabilitasyon (PR); semptomatik, günlük yaşam aktiviteleri azalmış KOAH tanısı olan olguların standard yönetiminde önemli bir yere sahiptir. Kapsamlı multidisipliner, hasta merkezli yaklaşımlar bütünü olup aday olgunun değerlendirilmesi ve seçimi, egzersiz eğitimi, vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi ve beslenme desteği, psikososyal değerlendirme ve destek tedaviler, bireysel yönetim stratejileri, hasta ve ailesinin eğitimi ve sigara bıraktırılması gibi yaklaşımları içermektedir.⁹¹ Sık alevlenme geçiren ve fazla semptom olan hastalar (Grup B,C,D); hasta hedeflerini içeren, hastanın bireysel özelliklerini ve komorbiditelerini dikkate alarak düzenlenmiş tam bir pulmoner rehabilitasyon programına katılmak üzere yönlendirilmelidirler.^{92,93}

2.2.9.1.3. Yaşam Sonu ve Palyatif Bakım

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

Yaşam sonu bakımın amacı ise, hastanın ve ailenin istekleri doğrultusunda; klinik kültürel, etik standartlara uygun, ağrı ve acı çekmeksizin ölüm olarak adlandırılan “iyi

ölüm” ü kolaylaştırmaktır. Yaşam sonu bakım özellikle kronik akciğer hastalığı olan ve uzun süreli mekanik ventilatöre bağlı olan olgular için önemlidir.⁹²

Bu süreci iyi idare etmekte sağlık çalışanlarına ve hasta yakınlarına büyük iş düşmektedir. Fakat, ülkemiz koşullarında sosyal ve kültürel sebeplerle yaşam sonu planlanması ve palyatif bakım etkin olarak yapılmamaktadır.

2.2.9.1.4. Beslenme Desteği

KOAH hastalarında beslenme yetersizliği varlığında ya da egzersiz eğitimine yardımcı olarak nutrisyonel destek sağlanmasının vücut ağırlığında, yağlı ve yağsız vücut kitlesinde pozitif etkiler yaptığı gösterilmiştir.¹ Yapılacak nutrisyonel desteğin miktarı ve süresi tam olarak bilinmemektedir. Nutrisyonel destek verilen hastaların bazal değerleri ile kıyaslandığında 6 dakika yürüme testinde, solunum kas gücünde ve sağlık durumlarında belirgin iyileşmelerin olduğu gösterilmiştir.⁹⁴

2.2.9.1.5. Aşı Uygulaması

İnfluenza aşısı tüm KOAH olgularına önerilmektedir. Pnömonokok aşısı ise (PCV13, PPSV23) 65 yaş üstü tüm hastalara önerilmekle beraber, ≤65 yaş hastalarda eşlik eden kronik kardiyopulmoner hastalık, diabetes mellitus, siroz, sigara ve alkol bağımlılığı var ise uygulanabilir.⁹⁵

2.2.9.1.6. Solunum Desteği

2.2.9.1.6.1. Oksijen Tedavisi

Uzun süreli oksijen tedavisinin, kronik solunum yetmezliğinde istirahat hipoksemisi olan olgularda günde 15 saat ve üzerinde uygulanmasının sağkalımı arttırdığı bilinmektedir.⁹⁶

Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) endikasyonları:

- PaO₂ ≤55 mm Hg (7,3 kPa) veya SpO₂ <88 olması (hiperkapni olabilir veya olmayabilir ve 3 haftalık süre içinde iki defa kanıtlanmış olmalı) veya,
- PaO₂ >55 mm Hg (7,3kPa) ve PaO₂<60 mmHg (8kPa) arasında olması ve pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliğini düşündüren periferik ödem veya polisitemi (hematokrit >%55) olması şeklinde belirlenmiştir.¹

Stabil KOAH hastalarında, 60-90 gün sonra oksijen tedavi endikasyonunun ve kullanılan oksijenin etkili olup olmadığının kontrol edilmesi gerekmektedir.¹

2.2.9.1.6.2. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon Tedavisi

Noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV), stabil çok ağır KOAH hastalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Gündüz hiperkapnisi olan ve yakın zamanda hastaneye yatırılan seçilmiş bazı hastalarda NIMV kullanımı akılda tutulmalıdır.¹ Bununla birlikte, hem KOAH'ı ve hem de obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) kullanımı önerilmektedir.

2.2.9.2. İzlem ve Takip

FEV1 düşüşü hızlı olan hastaları saptayabilmek için yılda en az bir kez spirometri yapılmalıdır.¹ 6 dakika yürüme mesafe testi ile ölçülen fonksiyonel kapasite prognoz hakkında ek bilgi sağlar.^{97,98} Her vizitte öksürük, balgam, nefes darlığı, yorgunluk, aktivite kısıtlaması ve uyku bozuklukları dahil, semptomlar sorgulanmalıdır. Hastaların değerlendirilmesinde CAT gibi anketler kullanılabilir.⁵⁹ Tüm alevlenmelerin sıklığı, şiddeti, türü ve olası nedenleri izlenmelidir.⁹⁹ Semptomlarda belirgin kötüleşme varsa, görüntüleme yapılması gerekebilir. Alevlenmelerde tekrarlayan pürülan balgam varlığında bronşiektazi araştırılmalıdır. Her vizitte mevcut sigara içme ve dumana maruz kalma durumu sorgulanmalı ve duruma uygun eylem planlanmalıdır.¹

2.2.10. KOAH Alevlenmesi ve Yönetimi

KOAH alevlenmesi, solunum semptomlarında ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanacak şekilde akut bir kötüleşme olarak tanımlanmaktadır. Alevlenme şiddetinin sınıflandırılması uygulanan tedavi seçeneklerine göre belirlenmiştir.¹

Buna göre; hafif, orta ve ağır olarak gruplandırılmıştır:

- Hafif: Yalnızca kısa etkili beta 2 agonist (SABA) ile tedavi edilen hasta
- Orta: SABA yanında antibiyotikler ve/veya oral kortikosteroidler ile tedavi edilen hasta
- Ağır: Acil servise başvuran veya hastaneye yatırılan hasta. Ağır alevlenmeler aynı zamanda akut solunum yetmezliği ile de birlikte olabilir.

Alevlenmeler esas olarak solunum yolunun viral enfeksiyonları tarafından tetiklenir, ancak bakteriyel enfeksiyonlar ve hava kirliliği, ortam sıcaklığı gibi çevresel faktörler de bu olayı başlatabilmektedir.¹⁰⁰ En sık izole edilen virüsün insan rhinovirüsü olduğu, alevlenme başlangıcından sonra bir haftaya kadar tespit edilebildiği belirtilmiştir.^{101,102} Viral enfeksiyonlar ile ilişkili alevlenmeler sıklıkla daha şiddetlidir, daha uzun sürer ve daha fazla hastane yatışına sebep olmaktadır.

Alevlenmeler balgam üretiminin artması ile ilişkilendirilebilir ve pürülan balgamda bakteri artışını gösteren çalışmalar vardır.^{101,103} KOAH hastalarının önemli bir kısmında alevlenme sırasında eozinofillerin havayollarında, akciğerde ve kanda arttığını destekleyen bulgular mevcuttur.^{104,105} Balgamda eozinofilinin olması daha çok viral enfeksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Daha çok prospektif çalışmaya gerek duyulmakla birlikte, balgamdaki veya kandaki eozinofillerin artışı ile birlikte olan alevlenmelerin, sistemik steroid tedavisine daha iyi yanıt verebilecekleri belirtilmiştir.¹⁰⁶

KOAH alevlenmesi sırasında semptomlar genellikle 7 ile 10 gün arasında sonlanır, ancak bazı olaylar daha uzun sürebilir. Eğer alevlenmelerin düzelmesi yavaş ise hastalığın ilerlemesi daha olasıdır. Sekizinci haftada hastaların %20'si alevlenme öncesi durumlarına geri dönmemiş durumdadırlar.¹⁰⁷

Bir hastanın gelecekte geçireceği alevlenme sıklığının en önemli prediktörü, bir önceki yılda yaşamış olduğu alevlenme sayısıdır.¹⁰⁷ Alevlenme riskinde artış veya alevlenmenin ağırlığı ile ilgili diğer risk faktörleri arasında pulmoner arter çapının aorta çapına oranının artması (>1 olması), BT'de ölçülen hava yolu duvar kalınlığının artması veya büyük oranda amfizem olması ve kronik bronşit varlığı yer almaktadır.¹⁰⁸

2.2.10.1. Alevlenme Tedavisi

Alevlenme tedavisinde amaç, mevcut alevlenmenin olumsuz etkilerini önlemek ve daha sonra olabilecek alevlenmeleri engellemektir.¹⁰⁹ Alevlenmenin ve/veya altta yatan hastalığın ağırlığına göre hasta ayaktan veya yatarak tedavi edilebilir. Alevlenmelerin %80'inden fazlası, bronkodilatatör, kortikosteroid ve antibiyotikleri içeren tedavilerle ayaktan tedavi edilebilir niteliktedir.^{38,110}

Hastalar KOAH alevlenmesi nedeniyle acil servise başvurduğunda oksijen desteği açısından değerlendirilmeli, ayrıca hayatı tehdit eden bir durum olup olmadığına

bakılmalıdır. Eğer artmış solunum çabası veya gaz alışverişinde sorun varsa non-invaziv mekanik ventilasyon düşünülmelidir. KOAH alevlenmesinde hastaneye yatış kriterleri Tablo 9’da, yoğun bakıma yatış kriterleri ise Tablo 10’da belirtilmiştir.¹

Tablo 9. KOAH alevlenmesinde hastaneye yatış kriterleri

• İstirahat dispnesinde ani kötüleşme, artmış solunum sayısı, azalmış oksijen saturasyonu, konfüzyon, uyku hali gibi ciddi semptomların varlığı • Akut solunum yetmezliği • Siyanoz, periferik ödem gibi yeni semptomların ortaya çıkması • Ayakta yapılan tedaviye yetersiz semptomatik yanıt • Ciddi komorbiditelerin varlığı (yeni gelişen kardiyak aritmi, konjestif kalp yetmezliği gibi) • Hastanın kendine bakmada yetersizlik (ev desteği yokluğu)
--

Tablo 10. KOAH alevlenmesinde yoğun bakım ünitesine yatırma kriterleri

• Acil tedaviye yanıt alınamayan ciddi dispne • Konfüzyon, letarji, koma gibi mental durum değişiklikleri • Sebat eden veya artan hipoksemi ($\text{PaO}_2 < 7.25$ kPa veya 40 mmHg) ve/veya oksijen ve NIMV’a rağmen ciddi/artan respiratuvar asidoz ($\text{pH} < 7.25$)
--

KOAH alevlenmesinin klinik prezentasyonu çok çeşitlidir. Hastaneye yatan hastalarda alevlenme şiddeti şu şekilde sınıflandırılabilir:

- a) Solunum yetmezliği yok: Solunum sayısı 20-30 soluk/dakika; yardımcı solunum kası kullanımı yok; mental durum değişikliği yok; Venturi maske ile FiO_2 (fraction of inspired oxygen) %28-35 olacak şekilde verilen oksijen ile düzelen hipoksemi; PaCO_2 ’de artış yok.
- b) Akut solunum yetmezliği (hayatı tehdit edici değil): Solunum sayısı >30 soluk/dakika; yardımcı solunum kası kullanımı mevcut; mental durum değişikliği yok; Venturi maske ile FiO_2 %25-30 olacak şekilde verilen oksijen ile düzelen hipoksemi; hiperkarbi (bazal PaCO_2 ’ ile kıyaslandığından artış veya 50-60 mmHg arası).
- c) Akut solunum yetmezliği (hayatı tehdit edici): Solunum sayısı >30 soluk/dakika; yardımcı solunum kası kullanımı mevcut; mental durumda akut değişiklikler mevcut; Venturi maske ile $\text{FiO}_2 > \%40$ olacak şekilde verilen oksijen ile düzelmeyen hipoksemi; hiperkarbi (bazal PaCO_2 ’ ile kıyaslandığından artış veya >60 mmHg) veya asidoz varlığı ($\text{pH} \leq 7.25$).

Tablo 11’de ağır ancak hayatı tehdit etmeyen alevlenmelerin yönetimi özetlenmiştir.¹

KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatış sonrası uzun süreli prognoz kötüdür, beş yıllık mortalite oranı% 50 civarındadır.¹¹¹ KOAH alevlenmelerinde kötü prognostik faktörler Tablo 12’de belirtilmiştir.^{112,113}

Tablo 11. Ağır ancak hayatı tehdit etmeyen KOAH alevlenmesinin yönetimi

- Semptomların ağırlığını, arter kan gazını ve akciğer grafisini değerlendir.
- Destek oksijen tedavisi başla, seri arter kan gazları, venöz kan gazları ve pulse oksimetre ile yakından izle
- Bronkodilatatörler:
 - Kısa etkili bronkodilatatörlerin dozunu ve/veya sıklığını artır.
 - Kısa etkili beta 2 agonistler ile antikolinergikleri kombine et.
 - Hasta stabil olduğunda uzun etkili bronkodilatatör kullanımını düşün.
 - Uygunsa hazne (spacer) veya hava tazyikli nebulizatör kullan.
- Oral kortikosteroidleri düşün.
- Bakteriyel enfeksiyon semptomları varsa antibiyotik (oral) kullanımını düşün.
- Noninvaziv mekanik ventilasyon düşün.
- Her zaman:
 - Sıvı dengesini takip et.
 - Tromboembolizm profilaksisi için subkutan heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımını düşün.
 - Kalp yetmezliği, aritmi, pulmoner emboli gibi durumlar varsa tanımla ve tedavi et

Tablo 12. KOAH Alevlenmelerinde kötü prognoz ile ilişkili faktörler

- İleri yaş
- Düşük vücut kütle indeksi
- Komorbiditeler (kardiyovasküler hastalık, akciğer kanseri)
- Alevlenme nedeni ile daha önce hastane yatış öyküsü
- İndeks alevlenmenin klinik ciddiyeti
- Taburculukta USOT ihtiyacı olması

2.2.10.1.1. Farmakolojik Tedavi

KOAH alevlenmeleri için en yaygın kullanılan üç ilaç sınıfı, bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotiklerdir.

Bronkodilatörler: Kısa etkili inhale beta-2 agonistlerin (kısa etkili antikolinergik ile birlikte veya değil) KOAH alevlenmesinin akut tedavisinde başlangıç bronkodilatör olarak kullanılması önerilmektedir.^{114,115} Hastaların sürekli nebulizasyon kullanmaması, bununla beraber iki – üç doz saatte bir ÖDİ (ölçülü doz inhaler) kullanması ardından da hastanın tepkisine bağlı olarak 2-4 saatte bir tekrarlanması önerilmektedir. Alevlenme sırasında LAMA/LABA veya kombinasyonları (inhaler steroid ile birlikte veya değil) kullanılabilir.¹ İntravenöz metilksantin (teofilin veya aminofilin) önemli yan etkiler nedeniyle alevlenmelerde kullanılması önerilmez.^{116,117}

Glukokortikoidler: Çalışmalardan elde edilen veriler, KOAH alevlenmelerindeki sistemik glukokortikoidlerin iyileşme süresini kısalttığını ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiğini (FEV1) göstermektedir. Ayrıca oksijenizasyonu artırırken erken dönem nüks riskini, tedavi başarısızlığını ve hastaneye yatış süresini azalttığı bildirilmiştir.^{118,119} İntravenöz tedavi ile etkinliği eşit bulunduğu için oral prednizon 5 gün süreyle, dozu günlük 40 mg şeklinde önerilir.^{120,121} Tek başına nebulize budesonid, bazı hastalarda alevlenme tedavisinde uygun bir alternatif olabilir ve intravenöz metilprednisolon ile benzer yararı gösterebilir. Ancak bu durum bölgesel maliyet durumlarına göre değişiklik gösterebilir.¹²²⁻¹²⁴ Özellikle ağır hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) başlangıcında İKS+LABA ile yoğunlaştırılmış 10 günlük tedavi alevlenmelerin azalması ile ilişkili olabilir.¹²⁵ Güncel çalışmalar, düşük kan eozinofil seviyesi olan hastaların KOAH alevlenmesi tedavisinde glukokortikoidlerin daha az yarar sağladığını göstermektedir.^{104,106}

Antibiyotikler: KOAH alevlenmesi olan hastada: üç temel semptom (dispne artma, balgam miktarında artma ve balgam pürülansında artma) varsa; ya da bu semptomların ikisi mevcut olup, birisi balgamın pürülansında artma ise; ya da mekanik ventilasyon gerektiriyorsa (invaziv veya noninvaziv) antibiyotik verilmelidir.^{100,103} Tedavi süresi 5-7 gün olarak önerilmiştir.¹²⁶

Başlangıçta ampirik tedavi olarak aminopenisilin+klavülonik asit, makrolid veya tetrasiklin kullanılır. Sık alevlenme geçiren, ciddi hava akım kısıtlılığı olan hastalarda ve/veya mekanik ventilasyon gerektiren alevlenmelerde, gram negatif bakteriler (Pseudomonas türleri gibi) veya dirençli patojenler bahsi geçen antibiyotiklere dirençli olduğundan, balgam kültürü alınmalıdır.

İlacın uygulanma yoluna (oral/intravenöz), hastanın yutabilme durumuna ve antibiyotiğin farmakokinetiğine bağlı olarak karar verilmelidir ve eğer uygunsa öncelikle oral yol tercih edilmelidir.

Alevlenmelerde antibiyotik kullanımını yönlendiren biyobelirteçlerle ilgili C-reaktif proteinin (CRP) etkisini araştıran çalışmalarda hem bakteriyel hem de viral enfeksiyonlarda yükseldiği rapor edildiğinden kullanılması önerilmemektedir.^{127,128} Çalışılan diğer bir biyolojik belirteç prokalsitonindir. Bu bakteriyel enfeksiyonlara daha spesifik bir belirteçtir ve antibiyotik kullanımı konusundaki karar için değerli olabilir.¹²⁹

Ek tedaviler: Hastanın klinik durumuna göre, uygun bir sıvı dengesi, klinik olarak gereklilik halinde diüretiklerin kullanımı, antikoagülanlar, komorbidite tedavisi ve beslenme yönleri dikkate alınmalıdır. Sağlık çalışanları her zaman sigara bırakma konusunu vurgulamalıdır. KOAH alevlenmesi nedeniyle hastanede yatan hastalarda artmış derin ven trombozu ve pulmoner emboli riski nedeniyle tromboembolizme yönelik profilaktik önlemler alınmalıdır.^{130,131}

2.2.10.2. Solunum Desteği

Oksijen tedavisi: Alevlenme tedavisinin önemli bir bileşenidir. Oksijen desteği, hastanın hipoksemisini iyileştirmek için hedef saturasyon % 88-92 olacak şekilde titre edilmelidir.¹³² Oksijen tedavisi başladıktan sonra, karbondioksit tutulumu ve/veya kötüleşen asidoz olup olmadığını görmek ve tatmin edici oksijenizasyon sağlandığını görmek için kan gazları sıklıkla kontrol edilmelidir. Venturi maskeler (yüksek akışlı cihazlar) nazal kanüllere oranla daha doğru ve kontrollü olarak oksijenizasyon sağlamaktadır.¹¹⁵

Nazal kanül ile yüksek akım oksijen tedavisi (HFNC): Akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda nazal kanül ile yüksek akım oksijen tedavisi, standart oksijen tedavisine veya non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyona alternatif olabilir. Bazı çalışmalarda, akut solunum yetmezliği olan hastalarda nazal kanül ile yüksek akım oksijen tedavisinin entübasyon ihtiyacını ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.¹³³ HFNC oksijenasyon ve ventilasyonu iyileştirmekte, hiperkarbiyi azaltmaktadır.¹³⁴

Ventilasyon desteği: Alevlenmelerde ventilasyon desteği, servis ya da yoğun bakım yatışı gerektiren hastalarda noninvaziv ya da invaziv olarak sağlanabilir. Solunum uyarıcıları, akut solunum yetmezliğinde önerilmemektedir.¹¹⁴

Noninvazif Mekanik Ventilasyon: KOAH alevlenmeleri nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda akut solunum yetmezliğini tedavi etmek için birincil tedavi olarak invaziv mekanik ventilasyon (entübasyon ve pozitif basınçlı ventilasyon) yerine noninvazif mekanik ventilasyon (NIMV) kullanılması tercih edilmelidir. Randomize kontrollü çalışmalarda NIMV'un başarı oranı, % 80-85 olarak bulunmuştur.^{135,136} NIMV'un oksijenasyonu ve akut respiratuar asidozu iyileştirdiği, pH'ı yükselttiği, PaCO₂'yi düşürdüğü; ayrıca solunum sayısını ve solunum iş yükünü azalttığı

gösterilmiştir. Bunun yanında ventilatör ilişkili pnömoni gibi komplikasyonları ve hastanede yatış süresini azalttığı da gösterilmiştir. Daha önemli olarak NIMV ile mortalite ve entübasyon oranlarında azalma saptanmıştır.¹³⁷⁻¹³⁹ Hastalar en az 4 saat yardımsız nefes almayı tolere edince, NIMV “weaning” dönemine gerek kalmadan doğrudan kesilebilir.¹⁴⁰ KOAH alevlenmesinde NIMV endikasyonları Tablo 13’de belirtilmiştir.

Tablo 13. KOAH Alevlenmesinde NIMV Endikasyonları

-
- Respiratuvar asidoz ($\text{PaCO}_2 \geq 6.0$ kPa veya 45mmHg ve arteriyel $\text{pH} \leq 7.35$)
 - Ciddi dispnenin eşlik ettiği artmış solunum yükü ve solunum kas yorgunluğu ile beraber giden klinik durumlar
 - Oksijen tedavisine rağmen sebat eden hipoksemi
-

İnvaziv Mekanik Ventilasyon: Noninvaziv mekanik ventilasyonu tolere edemeyen veya Tablo 14’de belirtilen endikasyonlardan birine sahip olan hastalarda invaziv mekanik ventilasyon tedavisine geçilmelidir.

Tablo 14. KOAH alevlenmesinde invaziv mekanik ventilasyon endikasyonları

-
- NIMV tolere edememe veya tedavi yanıtsızlığı
 - Respiratuvar ya da kardiyak arrest sonrası
 - Sedasyona cevap vermeyen bilinç kaybı ve psikomotor ajitasyon
 - Masif aspirasyon veya sebat eden kusma
 - Solunum yolu sekresyonların temizlenememesi
 - Vazoaktif ajanlara ve sıvı tedavisine cevap vermeyen ciddi hemodinamik instabilite
 - Ciddi ventriküler/supraventriküler aritmiler
 - NIMV tedavisini tolere edemeyen hayatı tehdit eden hipoksemi mevcut olan hastalar
-

2.2.10.3. Taburcu Edilme Kriterleri ve Takip

KOAH alevlenmesi sonrası taburculuk kriterleri ve izlem önerileri (Tablo 15 - 16), hastaların tekrar hospitalizasyon sayılarını azaltması açısından önemlidir.¹

Tablo 15. Taburcu edilme kriterleri

-
- Tüm klinik ve laboratuvar verilerinin tam gözden geçirilmesi.
 - İdame tedavisi ve hastanın kavrayış durumunu kontrol et.
 - İnhalasyon tekniğini yeniden değerlendir.
 - Akut ilaçların kesilmesinin anlaşıldığından emin ol (steroidler ve/veya antibiyotikler)
 - Oksijen tedavisi devamının gerekliliği değerlendir.
 - Komorbiditeler için tedavi ve izlem planı oluştur.
 - Takiplerin düzenlenmesini sağla: erken takip
-

Tablo 16. İzlem için öneriler

1-4 Hafta İzlem
• Kendi alışageldiği çevresinde başa çıkma becerisini değerlendir. • Tedavi dozajları konusundaki anlayışını gözden geçir. • İnhalasyon tekniklerini yeniden değerlendir. • Uzun dönem oksijen ihtiyacı için yeniden değerlendir. • Fiziksel aktivite ve günlük yaşam aktivitelerini yapabilme kapasitesini belgele. • Semptomları belgele: CAT ve mMRC • Komorbiditelerin durumunu değerlendir.
12-16 Hafta İzlem
• Kendi alışageldiği çevresinde başa çıkma becerisini değerlendir. • Tedavi rejimi konusundaki anlayışını gözden geçir. • İnhalasyon tekniklerini yeniden değerlendir. • Uzun dönem oksijen ihtiyacı için yeniden değerlendir. • Fiziksel aktivite ve günlük yaşam aktiviteleri yapabilme becerisini belgele. • Spirometri ölçümü yap: FEV1 • Semptomları belgele: CAT ve mMRC • Komorbiditelerin durumunu değerlendir.

2.3. Sürfaktan Protein B

Sürfaktan protein B (SFTPb) yalnızca tip-2 alveoler pnömositler ve siliyasız bronşioler hücreler tarafından sentezlenen 8-kD'luk bir proteindir. 381 aminoasitli bir preproproteinin post-translasyonel işleme 79 aminoasitli hale getirilmiş ürünüdür. Sürfaktan fosfolipidleri ile etkileşime girer ve kan-hava bariyerindeki yüzey gerilimini düşürür.^{3,4} Bununla birlikte anti-inflamatuvar⁵ ve antioksidan⁷ özellikleri sayesinde akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS),⁶ yenidoğan solunum sıkıntısı⁸ ve akciğer kanserinden⁹ koruyucu özelliklere sahiptir. Ancak hidrofobik yapısı nedeniyle plazma veya bronkoalveoler lavaj sıvısında miktarını belirlemek oldukça zordur. Sürfaktan protein B'nin öncüsü olan pro-sürfaktan protein B (pro-SFTPb) hidrofilik yapıdadır. 42 kD boyutunda olan bu protein N ve C terminal uçlarından kesilerek alveoler boşluğa salınan ve olgun hali olan SFTPb'yi oluşturur. Sürfaktan protein B' nin N terminal propeptid ucunun kütle spektrometri yöntemi ile ölçülebildiğinin tespit edilmesi pro-SFTPb için sandwich ELISA geliştirilmesini sağlamıştır.¹⁴¹

İnsan SFTPb geni 11 ekzon ve 10 introndan oluşur ve kromozom 2 üzerinde bulunur. Matür SFTPb peptitleri ekzon 6 ve 7 tarafından kodlanır.¹⁴² SFTPb geni birçok polimorfizm içerebilmekte olup bu polimorfizmlerin çoğu promoter, intron ve ekzonlarda bulunmaktadır.¹⁴³

SFTPb genetik polimorfizmleri ve KOAH ilişkisi birçok çalışmada incelenmiştir. Çin Han topluluğunda, KOAH hastaları ve sağlıklı sigara içiciler arasında polimeraz zincir reaksiyon yöntemiyle SFTPb-B1580C/T polimorfizmi incelenmiş ve KOAH'lı

hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde C→T mutasyon varlığı saptanmıştır.¹⁴⁴ Bækvad-Hansen ve arkadaşlarının Danimarka’lı popülasyonda yaptığı çalışmada ise bazı SFTPb polimorfizmlerinin (rs1130866 (1580T/C), rs2077079 (-18A/C) and rs3024791 (-384G/A) solunum fonksiyonlarında kayıp ve KOAH ile ilişkisi bulunmamıştır.¹⁴⁵ Bu sonuçların birbirinden farklılığı özellikle etnik farklılık başta olmak üzere birçok nedenle ortaya çıkmış olabilir. Yine bir çalışmada SFTPb 121ins2 heterozigot mutasyonunun KOAH ve solunum fonksiyonlarında kayıp ile ilişkili olduğu bulunmuştur.¹⁴⁶

Pro-SFTPb küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde seviyelerinin yüksek bulunduğu ve diğer biyobelirteç proteinlerle kıyaslamasında, bu proteinin de akciğer orijinli olması ve diğer proteinlere göre kaynak olarak akciğerlere daha spesifik olması akciğer patolojileri açısından umut vadetmektedir.¹⁴

ARDS’li hastalarda bronkoalveoler lavaj sıvısında SFTPb düzeyleri düşük bulunmuştur.^{6,147} Bununla birlikte azalmış sürfaktan protein B düzeyleri ARDS ile ilişkili bulunmuş olsa da SFTPb ile akciğer inflamasyonu arasındaki ilişki belirsizdir.

Ağır KOAH hastalarında kandaki sürfaktan seviyelerinin yüksek olmasının nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve akut akciğer hasarı olan hastalarda yapılan bir çalışmada akciğer hastalığının şiddeti arttıkça bunun akciğer geçirgenliğinin artmasına neden olduğu ve bu nedenle dolaşımda sürfaktan öncü düzeylerinin yüksek ölçüldüğü tahmin edilmektedir. Benzer bir mekanizma sürfaktan protein B için tanımlanmıştır.⁶ Primer akciğer hastalıklarında artmış SFTPb düzeylerinin artmış translokasyon sonucu olabileceği düşünülmektedir. Bu mekanizmayı doğrulamak için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Amfizem gelişiminde apoptozun etkili olduğu düşünülse de SFTPb’nin inflamatuvar etkinliği düzenleyici rolü olduğu da unutulmamalıdır. Transgenik mürin modelinde SFTPb kusuru; bronkoalveoler lavajdaki inflamatuvar hücre sayısı, makrofaj ve nötrofil migrasyonu, interlökin (IL)-6, IL-1 β ve makrofaj inflamatuvar protein-2 seviyeleri gibi çeşitli akciğer inflamasyon göstergelerini artırır.⁵

Ayrıca SFTPb; sürfaktan protein A (SpA) ve C (SpC)’nin aksine oksidatif stres yanıtını düzenlemede rol alır. SFTPb, endotoksin ilişkili nitrik oksit üretimini inhibe eder.⁷ Alveoler makrofajlar küçük hava yolları ve alveoler bölgelerde bulunan fagositik hücrelerdir. Bu hücreler inhalasyonla alınan bakteri ve yabancı partiküllere karşı birincil

savunma hücreleridir. Sıçan akciğerlerinden elde edilen alveoler makrofaj kültürleri SFTPb ile inkübe edildiğinde lipopolisakkaritlere düşük nitrik oksit yanıtı olduğu gösterilmiştir.⁷ SFTPb kusuru erişkin sıçan akciğerlerinde fonksiyon kaybına ve inflamasyon artışına neden olmaktadır. SFTPb'nin anti-inflamatuar ve anti-oksidan fonksiyonları akciğeri sigaranın toksik etkilerinden koruyucu etki gösterebilir.

Bir çalışmada Human immunodeficiency virüs (HIV) pozitif hastalarda kandaki pro- SFTPb düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁸ Ayrıca bu çalışmada düşük CD4 lenfosit sayısı ve yüksek HIV RNA düzeyleri ile yüksek pro- SFTPb düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu sonuçla birlikte HIV enfekte kişilerin immünoşüpresyon ve kontrolsüz viremi nedeniyle; enfekte olmayanlara göre daha yüksek pulmoner inflamasyona sahip olduğu düşünülmektedir.

Kalp yetmezliğinde kronik pulmoner ödem sonucunda pulmoner mikrovasküler basınç artışı gelişmekte olup bu yüksek basınç nedeniyle alveolokapiller membran bütünlüğü bozulabileceği için alveollerden dolaşıma SFTPb sızıntısı olabileceği öngörülmektedir. De pasquale ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kalp yetmezliği olan hastalarda plazma SFTPb düzeyleri yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda hastalık ağırlığı ile yüksek plazma SFTPb düzeyleri arasında ilişki bulunmuştur.¹⁴⁹

Leung ve arkadaşlarının, öncesinde veya şu anda sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riskinin yüksek plazma pro-SFTPb düzeyleri ile ilişkisini araştırdıkları kohort çalışmada, pro- SFTPb'nin 1 ve 2 yıllık takipte akciğer fonksiyonlarındaki kaybın bir belirleyicisi olabileceğini göstermişlerdir.¹⁵⁰ Bu çalışmada pro-SFTPb düzeyinin düşük olduğu grupta (<16.93 ng-ml) 1 yıllık ve 2 yıllık takipte FEV1 düşüşü daha düşük seviyelerdeyken; pro-SFTPb'nin yüksek olduğu gruptaki FEV1 düşüşünün daha fazla olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda pro-SFTPb düzeylerinin daha yüksek olduğu kişilerde, FEV1 yüzdesi ve FEV1/FVC oranının daha düşük olduğu; bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde amfizem yoğunluğu fazla olan kişilerde ve aktif sigara içicilerde pro-SFTPb düzeylerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Yüksek plazma pro-SFTPb seviyeleri artmış havayolu akım kısıtlanması ve akciğer fonksiyonlarında düşüş ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bundan dolayı SFTPb KOAH ağırlığı ve ilerlemesi açısından umut vaat eden bir biyobelirteçtir.¹⁵¹

Bir çalışmada sağlıklı sigara içiciler ve KOAH'lı hastalar arasındaki Plazma sürfaktan protein- A düzeyleri incelenmiş olup; SpA düzeyleri, sağlıklı sigara içicilerde

ve KOAH atak kliniğindeki hastalarda, stabil KOAH'lı hastalara göre yüksek bulunmuştur.¹⁵²

Serum sürfaktan protein- D düzeylerinin sağlıklı sigara içiciler ve KOAH'lı hastalar arasındaki farklarının incelendiği bir çalışmada; KOAH'lı hastalarda serum sürfaktan protein D düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. GOLD evrelerine göre hastalar arasında yapılan kıyaslamada serum sürfaktan protein- D düzeyleri arasında farklılık izlenmemiştir.¹²

KOAH'ta hastalık seyrini göstermek için yapılan biyobelirteç çalışmalarında inflamatuvar belirteçler (örn: C-reaktif protein, fibrinojen) klinik uygulamada faydalı bulunmamıştır.^{10,11} Bunun yerine; sürfaktan protein-D¹² ve club cell protein 16¹³ gibi akciğere özgü proteinler söz konusu hastalığın özelliklerini yansıtmakta daha güvenilir olabilir. Pro sürfaktan protein-B'nin KOAH için biyobelirteç olarak kullanılabileceği kesin olarak gösterilememiş olmakla birlikte, diğer biyobelirteçlerin kıyaslamasında, bu proteinin de akciğer orijinli olması ve diğer proteinlere göre kaynak olarak akciğerlere daha spesifik olması akciğer patolojileri açısından umut vadetmektedir.¹⁴

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı ve Proje Desteği

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniği servis ve polikliniğinde yürütülmek üzere prospektif çalışma yapıldı. Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu tarafından 05.02.2020 tarihinde TTU-2020-12666 proje numarası ile onay verildi.

3.2. Hasta Popülasyonu

Çalışmaya 1 Haziran 2020 – 31 Ağustos 2020 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniklerine başvuran, benzer süre ve miktarda sigara içme öyküsü bulunan, 50 yaş ve üzerinde olan toplam 62 hasta taranarak 40 hasta çalışmaya alındı.

3.3. Dahil Edilme Kriterleri

- 50 yaş üstü
- 30 paket x yıl – 45 paket x yıl sigara içme öyküsü olan
- Stabil dönemdeki hastalar

3.4. Dışlanma Kriterleri

- Alevlenme dönemindeki KOAH hastaları
- Son 4 hafta içinde antibiyotik ve/veya steroid kullanan KOAH hastaları
- Eşlik eden, doktor tanılı kronik akciğer hastalık öyküsü (astım, bronşektazi, interstisyel akciğer hastalığı, göğüs duvarı deformitesi)
- Literatüre göre sürfaktan protein B düzeylerini etkilediği gösterildiği için aktif veya geçirilmiş akciğer kanseri öyküsü olan hastalar ve akciğer kanser şüphesi olan hastalar

Çalışmaya dahil edilmesi için hasta ve/veya yakınlarından onam alındı. Dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya alınıp verileri kaydedildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo değerleri kaydedildi. Vücut kitle indeksleri hastaların kilolarını boylarının karesine bölerek hesaplandı ve kaydedildi. Hastalardan

klirik öykü alındı. Öyküde öksürük, balgam miktarı ve pürülansı, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi, sigara öyküleri, sorgulanarak süreleriyle birlikte kaydedildi. Son 1 yıl içerisindeki KOAH atak nedeni ile acile başvuru, hastaneye yatış sayıları kaydedildi. Efor durumları sorgulanarak mMRC skorları hesaplandı. Hastaların ilk muayenesinden 3 ay sonra kontrol muayene planlanarak erken dönemde geçirdikleri atak sayılarının kaydedilmesi planlandı ancak Covid-19 pandemisi nedeniyle hastaların büyük kısmı kontrole gelemediği için erken dönem atak sayıları kaydedilemedi.

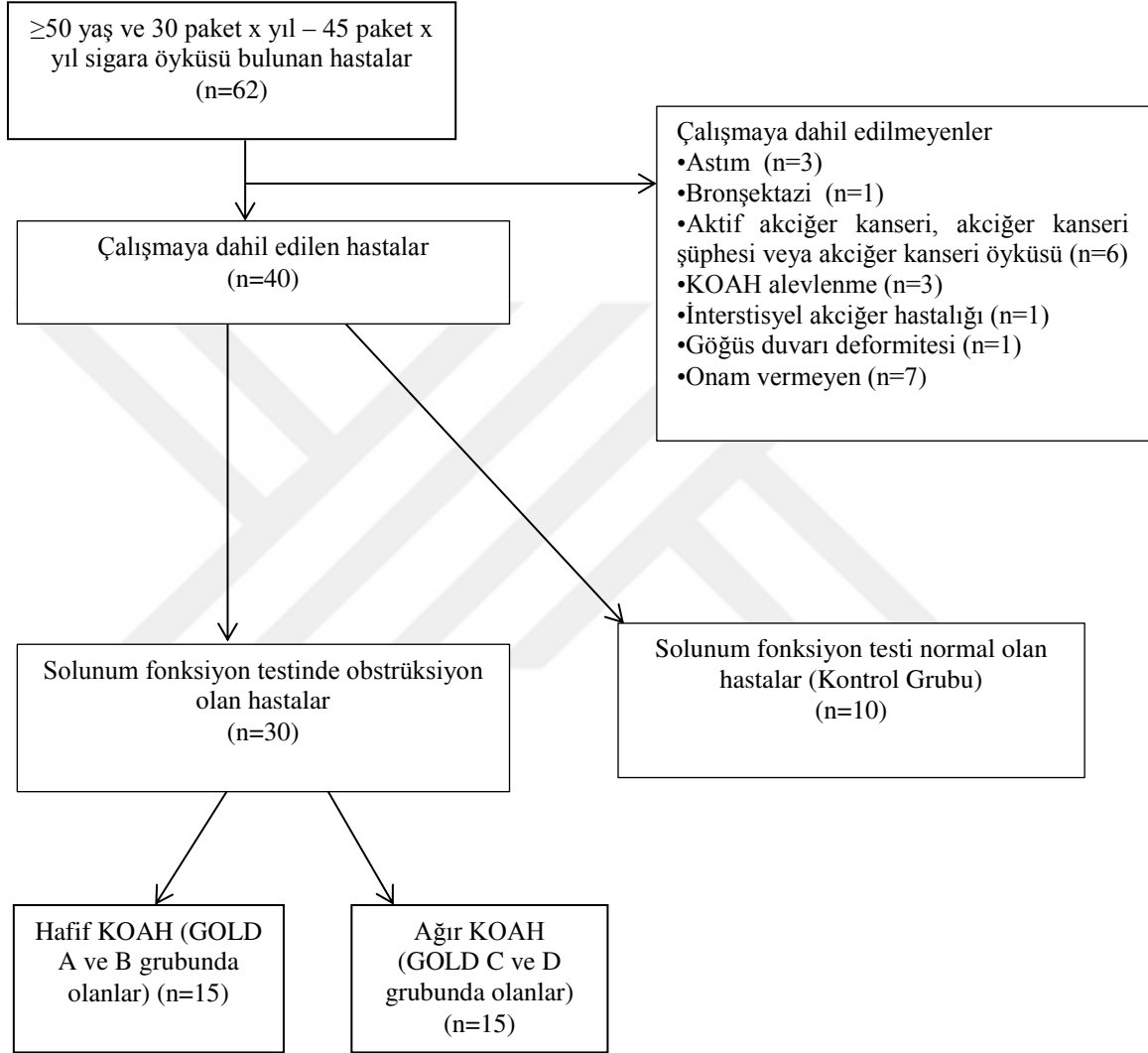
KOAH'a eşlik eden komorbid hastalıkları (Hipertansiyon(HT), koroner arter hastalığı (KAH), kalp yetmezliği (KY), diyabetes mellitus (DM), kronik lenfositik lösemi (KLL), diğer (parkinson, hipotiroidi, crohn hastalığı, atrial fibrilasyon) ve eşlik eden toraks dışı kanser öyküleri sorgulanıp kaydedildi. Sürfaktan protein B düzeylerinin kalp yetmezliği ile ilişkisi bildirilmiş olduğundan kalp yetmezliği (KY) öyküsü kaydedildi. Geçirilmiş operasyon öyküleri ve ekstratorasik kanser cerrahi öyküleri sorgulanarak kaydedildi.

Hastaların tümüne solunum sistemi muayenesi ilgili göğüs hastalıkları asistanı tarafından yapılarak kaydedildi.

Tamamı stabil dönemde olan hastalara American Thoracic Society (ATS) kriterlerine uygun olarak Jeager, Germany marka spirometri cihazı ile solunum fonksiyon testi yapıldı. FEV1 ve FVC değerleri litre ve yüzde cinsinden kaydedildi. FEV1/ FVC değerleri kaydedildi. FEV1/ FVC oranı %70 in altında ve akım – volüm eğrisi uyumlu olanlar obstrüksiyon kabul edildi. Yaş, öykü ve solunum fonksiyon testleri ile hastalar KOAH açısından incelendi. KOAH tespit edilen stabil dönemdeki 30 hasta çalışma grubunu oluştururken, solunum fonksiyon testi ile KOAH dışlanan 10 hasta kontrol grubu olarak alındı. Çalışma grubundaki hastaların; atak, hastane başvuru sayıları ve mMRC skorları eşliğinde GOLD evreleri A, B, C, D şeklinde belirlendi ve kaydedildi. A ve B grubu hastalar hafif KOAH grubu, C ve D grubu hastalar ağır KOAH grubu olarak kaydedildi. Çalışma akış şeması Şekil 8' de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların tümüne posteroanterior akciğer grafisi çekilerek normal ve patolojik (hava hapis bulguları; kot mesafelerinde genişleme, kotlarda paralelleşme, diyafragmada düzleşme) olarak kaydedildi.

Başvuru anındaki laboratuvar parametrelerinden beyaz küre (Bk), hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), trombosit sayısı (Plt), eozinofil sayısı (Eo), c- reaktif protein (CRP), kan üre azotu (BUN), kreatinin (Cr) düzeyleri kaydedildi.



Şekil 8. Çalışma akış şeması

3.5. Hasta Örneklerinin Toplanması ve Saklanması

Hastalardan en az 5 cc olacak şekilde alınan venöz kan örnekleri serum seperatör tüplere (SST) konuldu. SST'lere alınan kan örnekleri en fazla 1 saat olacak şekilde oda havasında, dik pozisyonda bekletildikten sonra santrifüj işlemi yapıldı. 5 dakika 1500-2000 g'de santrifüj edildi. Üstte kalan serum pipet yardımı ile alınarak 1.5mL'lik ependorf tüplere aktarıldı ve çalışılacağı güne kadar -80 derecede saklandı. Serum

örneklerinde SFTPb değerleri ELISA yöntemi ile belirlendi. Hafif gruptaki 2 hastanın serum sürfaktan protein B düzeyleri teknik problemler nedeniyle ölçülemedi.

3.6. ELISA Yöntemi ile Serum SFTPb Değerlerinin Ölçülmesi

ELISA deneyleri için Human Pulmonary Surfactant-Associated Protein B (SP-B) ELISA kit (Mybiosource katalog # MBS702496), firmanın önerdiği protokole göre kullanıldı. Buna göre -86 dondurucudan çıkarılan örnekler buz üzerinde çözöldü. Protein miktarını analiz edebilmek için bovin serum albümin (BSA) ile seri dilüsyon yöntemi ile protein standardı hazırlandı. Örneklerin enzimatik reaksiyon ve kalorimetrik ölçümleri için gerekli solüsyonlar yine protokole göre hazırlandı. Ardından deney prosedürü aşğıdaki şekilde yapıldı:

1. 96 kuyucuklu plate +4 dereceden çıkarıldı.
2. Hazırlanan protein standartları ve örnekler her kuyucuğa 100 mikrolitre olacak şekilde eklendi (duplike) ve kuyucukların üzeri folyo ile kapatılarak 37 derecede 2 saat inkübe edildi.
3. Kuyucuklardan sıvılar aspire edildi
4. Her kuyucuğa 100 mikrolitre 1x Biotin antikoru eklendi ve 37 derecede 1 saat inkübe edildi
5. Biotin solüsyonu aspire edildi ve kuyucuklar 200 mikrolitre yıkama solüsyonu ile yıkandı.
6. Yıkama solüsyonu aspire edildikten sonra plate bir kağıt havluya ters çevirerek suyun tamamen süzölmesi sağlandı
7. Her kuyucuğa 100 mikrolitre 1X HRP-Avidin eklendi, plate üzeri tekrar folyo ile kapatılarak 37 derecede 1 saat inkübe edildi.
8. Kuyucuklar 5 kez daha yıkama solüsyonu ile yıkandı
9. 90 mikrolitre TMB solüsyonu eklenerek 37 derecede 15 dakika inkübe edildi. Karanlıkta çalışıldı ve sürenin sonunda kuyucuklara 50 mikrolitre STOP slusyonu eklendi
10. Mikroplate okuyucuda 450nm dalgaboyunda spektrofotometrik ölçümler 5 dakika içinde tamamlandı.
11. Standart baz alınarak ölçüm değerlerine göre protein konsantrasyonları mg/mL olarak hesaplandı.

3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama, sapma ve minimum - maksimum olarak özetlendi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testleri) kullanılarak incelendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmalarında Ki kare testi ve Fischer'ın Kesinlik Testine başvuruldu. Normal dağılıma uymayan parametrelerde ise Mann whitney U testleri kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.



4. BULGULAR

Çalışmamızda incelenen hasta ve kontrol gruplarının dağılımı tablo 17’ de sunulmuştur. Tabloda görüldüğü üzere hastaların 15’i (%37,5) hafif KOAH, 15’i (%37,5) ağır KOAH, 10’u (%25) kontrol grubuna aitti.

Tablo 17. Hasta ve kontrol gruplarının dağılımı

Hasta Grupları	n	%
Hafif KOAH	15	37,5
Ağır KOAH	15	37,5
Kontrol	10	25
Toplam	40	100

Hasta grubunun % 95,0’inin (n: 38) erkek oldukları gözlenirken, hastaların toplam yaş ortalamaları $63,08 \pm 6,96$ olduğu saptandı. Hastalardan 15 (% 37,5)’i aktif olarak sigara kullandıkları belirlenirken, 25 hasta (%62,5) sigarayı bırakmıştı. Ortalama sigara içme öykülerinin $37,63 \pm 5,88$ paket x yıl olduğu tespit edildi (Tablo 18).

Tablo 18. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet, yaş, sigara kullanımı ve sigara paket x yıl bulgularının incelenmesi

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Erkek	38	95,0
	Kadın	2	5,0
Aktif içici	Bırakmış	25	62,5
	Aktif içici	15	37,5
		Ort $\pm$ ss	Med (Min-Maks)
Yaş		$63,08 \pm 6,96$	64,5 (50-73)
Sigara paket x yıl		$37,63 \pm 5,88$	40 (30-45)

Çalışmada yer alan hastalar ile kontrol grupları arasındaki demografik, solunum fonksiyon testi ve laboratuvar bulgularının farklılıkları incelendiğinde; yaş ($p=0,580$), sigara paket x yıl ($p=0,319$), Hemoglobin ($p=0,056$), hemotokrit($p=0,178$), beyaz küre ($p=0,971$), trombosit ($p=0,553$), eozinofil ($p=0,881$), kan üre azotu (BUN) ($p=0,143$), kreatinin($p=0,630$), C- reaktif protein($p=0,065$) bulguları arasındaki farklılıkların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

Çalışmada hasta grubunda yer alanların FEV1/FVC % ($p=0,000$), FEV1 (lt) ($p=0,000$), FEV1% ($p=0,000$), FVC (lt) ($p=0,001$), FVC% ($p=0,004$) sonuçlarının düşük ($p<0,05$) olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Hasta ve kontrol gruplarının demografik, solunum fonksiyon testi ve laboratuvar özellikleri

	Kontrol (n: 10)	Hasta (n: 30)	p
	Ort±ss	Ort±ss	
	Med(Min-Maks)	Med(Min-Maks)	
Yaş	62,0±6,51 62,5 (53-71)	63,43±7,18 65,5 (50-73)	0,580
Sigara paket x yıl	36,0±5,67 37,5 (30-45)	38,17±5,94 40 (30-45)	0,319
FEV1/FVC %	77,00±4,65 77 (70,52-85)	54,99±11,92 56,14 (30-69,6)	0,000
FEV1 (lt)	2,64±0,53 2,41 (2,1-3,65)	1,46±0,58 1,32 (0,68-2,56)	0,000
FEV1 %	88,68±8,96 87,35 (75,4-106)	52,28±19,36 48,85 (25-91)	0,000
FVC (lt)	3,42±0,66 3,2 (2,7-4,63)	2,59±0,64 2,36 (1,78-3,93)	0,001
FVC%	89,98±10,19 84,35 (81-107,4)	72,89±16,26 70,65(45,8-106)	0,004
Hemoglobin (g/dl)	15,36±0,84 15,15(14,4-16,7)	13,91±2,25 13,7(8-17,9)	0,056
Hemotokrit (%)	44,49±2,22 44,45 (41,3-47,7)	41,43±2,95 9,95(3,1-17,2)	0,178
Beyaz Küre (10 ³ /µl)	9,32±1,76 9,4 (6,9-12,3)	9,35±2,95 9,95(3,1-17,2)	0,971
Trombosit (10 ³ /µl)	231,1±75,72 215,5 (110-397)	244,60±116,71 226,5(2,7-469)	0,553
Eozinofil (10 ³ /µl)	0,24±0,15 0,2 (0,1-0,5)	0,23±0,18 0,2(0-1)	0,881
BUN (mg/dl)	12,96±2,14 12,85 (9,6-17,0)	15,51±5,23 14,7(5,8-30)	0,143
Kreatinin (mg/dl)	0,86±0,14 0,86 (0,6-1,15)	0,82±0,20 0,82(0,54-1,38)	0,630
C- reaktif protein (mg/l)	2,55±1,55 2,86(0,27-4,7)	7,74±4,35 8,52(0,3-44)	0,065

* p<0,05, Mann Whitney u testi

Çalışmada yer alanların hasta ve kontrol grubunda yer alanların cinsiyet (p=1,000), öksürük (p=0,133), balgam (p=0,716), DM (p=0,418), HT (p=0,700), KAH (p=1,000), KY (p=1,000), KLL (p=1,000), Diğer (p=1,000), operasyon öyküsü (p=0,274), ekstrapulmoner kanser öyküsü (p=0,556) ve komorbidite (p=1,000) bulguları arasındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Çalışmada yer alanlardan hasta grubunda yer alanların aktif içici (p=0,024), nefes darlığı(p=0,000), mMRC (p=0,000) oranlarının yüksek olması ve akciğer grafisinde patolojik bulgular bulunması (p=0,000) istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0,05) (Tablo 20).

Tablo 20. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

		Hasta (n: 30) n(%)	Kontrol (n: 10) n(%)	p
Cinsiyet				
	Erkek	28(73,7)	10(26,3)	1,000
	Kadın	2(100,0)	0(0,0)	
Aktif içici				
	Bırakmış	22(88,0)	3(12,0)	0,024
	Aktif içici	8(53,3)	7(46,7)	
Öksürük				
	Yok	7(58,3)	5(41,7)	0,133
	Var	23(82,1)	5(17,9)	
Balgam				
	Yok	14(70,0)	6(30,0)	0,716
	Var	16(80,0)	4(20,0)	
Nefes darlığı				
	Yok	1(10,0)	9(90,0)	0,000
	Var	29(96,7)	1(3,3)	
MMRC				
	0	0(0,0)	7(100,0)	0,000
	1	15(83,3)	3(16,7)	
	2	2(100,0)	0(0,0)	
	3	9(100,0)	0(0,0)	
	4	4(100,0)	0(0,0)	
Gold Evresi				
	A	13(100,0)	0(0,0)	0,000
	B	2(100,0)	0(0,0)	
	C	2(100,0)	0(0,0)	
	D	13(100,0)	0(0,0)	
DM				
	Yok	23(79,3)	6(20,7)	0,418
	Var	7(63,6)	4(36,4)	
HT				
	Yok	21(77,8)	6(22,2)	0,700
	Var	9(69,2)	4(30,8)	
KAH				
	Yok	26(74,3)	9(25,7)	1,000
	Var	4(80,0)	1(20,0)	
KY				
	Yok	28(73,7)	10(26,3)	1,000
	Var	2(100,0)	0(0,0)	
KLL				
	Yok	28(73,7)	10(26,3)	1,000
	Var	2(100,0)	0(0,0)	
Diğer				
	Yok	24(75,0)	8(25,0)	1,000
	Var	6(75,0)	2(25,0)	
Operasyon				
	Yok	19(82,6)	4 (17,4)	0,274
	Var	11(64,7)	6(35,3)	
Ekstrapulmoner kanser öyküsü				
	Yok	26(72,2)	10(27,8)	0,556
	Var	4(100,0)	0(0,0)	

Tablo 20'nin devamı

Akciğer Grafisi			
	Normal	4(30,8)	9(69,2)
	Hava hapis bulguları	26(96,3)	1(3,7)
Komorbidite			
	Yok	14(77,8)	4(22,2)
	Var	16(72,7)	6(27,3)

0,000

1,000

Çalışmada yer alan hastalardan hafif ve ağır olanlar arasındaki demografik, solunum fonksiyon testi ve laboratuvar bulgularının farklılıkları incelendiğinde; sigara paket x yıl ($p=0,290$), Hemoglobin ($p=0,404$), Hemotokrit ($p=0,204$), beyaz küre ($p=0,261$), kan üre azotu ($p=0,753$), kreatinin ($p=0,944$), C- reaktif protein ($p=0,782$), eozinofil ($p=0,089$), trombosit sayısı ($p=0,567$) bulguları arasındaki farklılıkların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

Çalışmada yer alan hastalardan ağır grupta yer alan hastaların yaş ($p=0,004$) ortalamalarının yüksek, FEV1/FVC % ($p=0,006$), FEV1-LT ($p=0,001$), FEV1% ($p=0,003$), FVC (lt) ($p=0,003$) ve FVC% ($p=0,023$) bulgularının ise hafif grupta yer alan hastalara göre düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 21).

Tablo 21. Hafif ve ağır grupta yer alan hastaların demografik, solunum fonksiyon testi ve laboratuvar özellikleri

	Hafif (n: 15) Ort±ss Med(Min-Maks)	Ağır (n: 15) Ort±ss Med(Min-Maks)	p
Yaş	59,8±7,06 57 (50-72)	67,07±5,35 67 (52-73)	0,004
Sigara paket x yıl	37,0±5,91 40 (30-45)	39,33±5,93 40 (30-45)	0,290
FEV1/FVC %	60,78±10,4 65 (37,15-69,11)	49,2±10,69 48,7 (30-69,6)	0,006
FEV1 (lt)	1,80±0,54 1,87 (0,74-2,56)	1,13±0,39 1,05 (0,68-2,13)	0,001
FEV1%	62,15±18,61 63,6 (26-91)	42,41±14,89 40,7 (25-75)	0,003
FVC (lt)	2,92±0,65 2,89 (1,99-3,93)	2,26±0,43 2,23 (1,78-3,25)	0,003
FVC%	79,52±15,51 80 (53,6-104,7)	66,27±14,60 63,8 (45,8-106)	0,023
Hemoglobin(g/dl)	13,56±2,37 13,6 (8-17,6)	14,26±2,14 14,1 (11,6-17,9)	0,404
Hemotokrit (%)	39,81±7,1 40,1 (23,5-52,4)	43,04±6,49 41,9 (36,0-57,5)	0,204
Beyaz Küre ($10^3/\mu\text{l}$)	8,74±2,69 9,5 (3,9-12,4)	9,97±3,16 10,4 (3,1-17,2)	0,261

Tablo 21'nin devamı

Trombosit (10 ³ /μl)	254,56±112,02 233 (3,4-461)	234,64±124,32 224 (2,7-469)	0,510
Eozinofil (10 ³ /μl)	0,25±0,09 0,2 (0,1-0,4)	0,20±0,25 0,2 (0-1,0)	0,089
BUN (mg/dl)	15,21±6,29 13,1(5,8-30)	15,82±4,11 15,2 (7,6-22,4)	0,753
Kreatinin (mg/dl)	0,82±,21 0,84 (0,54-1,21)	0,82±0,19 0,78(0,59-1,38)	0,944
C-reaktif protein (mg/l)	8,19±5,37 6,4(2,4-19,3)	7,30±11,0 3,4(0,3-44)	0,782

* p<0,05, Mann Whitney u testi

Çalışmada yer alan hastalardan hafif ve ağır grupta yer alanların cinsiyet (p=0,483), öksürük (p=0,390), balgam (p=0,715), nefes darlığı (p=1,000), hemoptizi (p=1,000), göğüs ağrısı (p=1,000), DM (p=0,390), HT (p=1,000), KAH (p=0,100), KLL (p=0,483), KY (p=0,483), diğer (p=0,651), komorbidite sayısı (p=0,957), operasyon öyküsü (p=0,128), ekstrapulmoner kanser öyküsü (p=0,100) ve akciğer grafisi (p=0,100) bulguları arasındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Çalışmada ağır grupta yer alan hastaların aktif içici (p=0,035) bulgularının düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0,05) (Tablo 22).

Tablo 22. Hafif ve ağır grupta yer alan hastaların demografik özellikleri

		Hafif (n: 15) n(%)	Ağır (n: 15) n(%)	p
Cinsiyet	Erkek	13 (86,7)	15 (100,0)	0,483
	Kadın	2 (13,3)	0 (0,0)	
Aktif içici	Bırakmış	8 (53,3)	14 (93,3)	0,035
	Aktif içici	7 (46,7)	1 (6,7)	
Öksürük	Yok	5 (33,3)	2 (13,3)	0,390
	Var	10 (66,7)	13 (86,7)	
Balgam	Yok	8 (53,3)	6 (40,0)	0,715
	Var	7 (46,7)	9 (60,0)	
Nefes darlığı	Yok	1 (6,7)	0 (0,0)	1,000
	Var	14 (93,3)	15 (100,0)	
Hemoptizi	Yok	15 (100,0)	15 (100,0)	1,000
	Var	0 (0,0)	0 (0,0)	
Göğüs ağrısı	Yok	15 (100,0)	15 (100,0)	1,000
	Var	0 (0,0)	0 (0,0)	
mMRC	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0,000
	1	13 (86,7)	2 (13,3)	
	2	0 (0,0)	2 (13,3)	
	3	2 (13,3)	7 (46,7)	
	4	0 (0,0)	4 (26,7)	
DM	Yok	10 (66,7)	13 (86,7)	0,390
	Var	5 (33,3)	2 (13,3)	

Tablo 22'nin devamı

HT	Yok	10 (66,7)	11 (73,3)	1,000
	Var	5 (33,3)	4 (26,7)	
KAH	Yok	15 (100,0)	11 (73,3)	0,100
	Var	0 (0,0)	4 (26,7)	
KY	Yok	15 (100,0)	13 (86,7)	0,483
	Var	0 (0,0)	2 (13,3)	
KLL	Yok	15 (100,0)	13 (86,7)	0,483
	Var	0 (0,0)	2 (13,3)	
Diğer	Yok	13 (86,7)	11 (73,3)	0,651
	Var	2 (13,3)	4 (26,7)	
Komorbidite Sayısı	Yok	7 (46,7)	7 (46,7)	0,957
	Tek hastalık	4 (26,7)	4 (26,7)	
	İki ve üzeri	4 (26,7)	4 (26,7)	
Operasyon öyküsü	Yok	7 (46,7)	12 (80,0)	0,128
	Var	8 (53,3)	3 (20,0)	
Ekstrapulmoner kanser öyküsü	Yok	11 (73,3)	15 (100,0)	0,100
	Var	4 (26,7)	0 (0,0)	
Akciğer grafisi	Normal	4 (26,7)	0 (0,0)	0,100
	Hava hapis bulguları	11 (73,3)	15 (100,0)	
Son 1 yılda başvuru	Yok	11 (73,3)	0 (0,0)	0,000
	Var	4 (26,7)	15 (100,0)	
Son 1 yılda yatış	Yok	15 (100,0)	1 (6,7)	0,000
	Var	0 (0,0)	14 (93,3)	

* p<0,05, Ki-kare, Fisher exact testi

Hasta grup ve kontrol grubu arasında; SFTPb düzeyleri (ng/ml) hasta grupta düşük (p=0,001) olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0,05) (Tablo 23). Hafif KOAH grubundaki 2 hastanın sürfaktan düzeyleri teknik problemler nedeniyle ölçülemediği için SFTPb tablolarından çıkarıldı.

Tablo 23. Kontrol ve hasta grubu SFTPb (ng/ml) sonuçları

	Kontrol (n: 10)	Hasta (n: 28)	p
	Ort±ss	Ort±ss	
SFTPb (ng/ml)	97,80±103,56	26,75±19,93	0,001

*p<0,05, T test

Çalışmada yer alan KOAH hastalarının hafif ve ağır grup SFTPb (p=0,973) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç izlenmedi (p>0,05) (Tablo 24).

Tablo 24. Hafif ve ağır KOAH hastalarının SFTPb (ng/ml) sonuçları

	Hafif (n: 15)	Ağır (n: 13)	p
	Ort±ss	Ort±ss	
SFTPb (ng/ml)	26,61±22,07	26,87±18,68	0,973

*p<0,05, T test

Hasta ve kontrol grubu sigara içme özelliklerine göre SFTPb sonuçlarının incelenmesinde, aktif sigara içicilerin serum SFTP düzeyleri yüksek izlendi ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aktif sigara içen ($p=0,180$) hasta ve kontrol grupları arasında ve sigarayı bırakmış ($p=0,239$) hasta ve kontrol grupları arasında SFTPb düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 25).

Tablo 25. Hasta ve kontrol grubun sigara içme özelliklerine göre SFTPb (ng/ml) sonuçları

SFTPb (ng/ml)	Hasta (n:28)	Kontrol (n:10)	p
	Ort±ss	Ort±ss	
Aktif içici	39,72±18,54	120,53±117,04	0,180
Bırakmış	22,43±18,84	44,77±33,80	0,239

* $p<0,05$, Mann Whitney U testi

Sigara içme özelliklerine göre SFTPb düzeyleri incelenen kontrol ve hafif, ağır KOAH'lı hasta gruplarında aktif sigara içenlerde SFTPb düzeyleri yüksek bulundu. Kontrol ($p=0,3$) ve ağır ($p=0,64$) gruptaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Hafif grupta aktif sigara içicilerde SFTPb düzeylerindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$) ($p<0,05$) (Tablo 26).

Tablo 26. Aktif sigara içen ve sigarayı bırakmış hastaların SFTPb (ng/ml) sonuçları

SFTPb (ng/ml)	Sigarayı Bırakmış (n: 24)	Aktif sigara içici (n: 14)	p
	Ort±ss	Ort±ss	
Kontrol	44,77±33,80	120,53±117,04	0,3
Hafif	13,81±15,47	41,54±19,61	0,01
Ağır	26,74±19,38	28,75±0,00	0,64

* $p<0,05$, Mann Whitney U testi

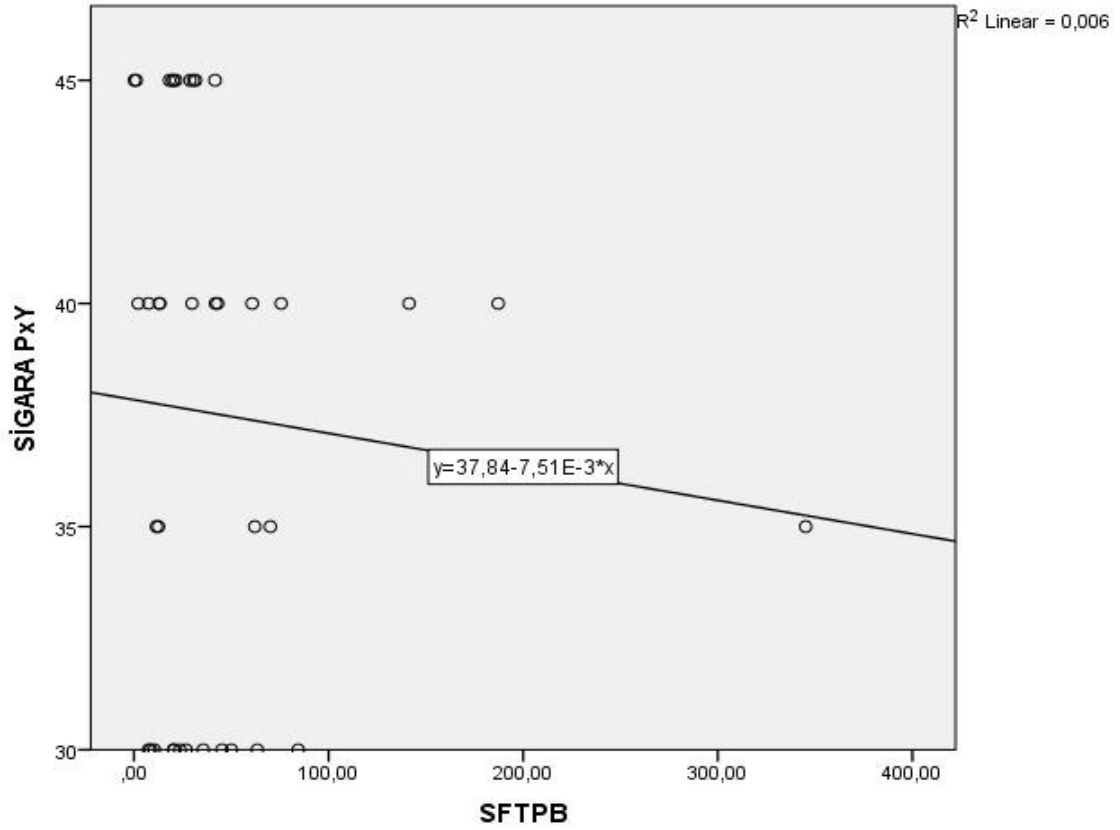
KOAH'lı hastaların, hastalık ağırlığının sigara içme özelliklerine göre SFTPb sonuçlarının incelenmesinde, aktif sigara içen ($p= 0,617$) hafif ve ağır grup arasında ve sigarayı bırakmış ($p=0,117$) hafif ve ağır grup arasında serum SFTPb düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 27).

Tablo 27. KOAH'ta hastaların hastalık ağırlıkları ve sigara içme durumlarına göre SFTPb (ng/ml) sonuçları

	Hafif (n:13)	Ağır (n:15)	p
	Ort±ss	Ort±ss	
Aktif içici	41,54±19,61	28,76±0,00	0,617
Bırakmış	13,81±15,47	26,74±19,38	0,117

* $p<0,05$, Mann Whitney U testi

Tüm hasta grubunda sigara paket x yıl miktarının SFTPb ile ilişkisinin incelenmesinde korelasyon izlenmedi, sonuç istatistiksel anlamlı bulunmadı (p= 0,641). Sigara paket x yıl ile SFTPb düzeylerinin ilişkisi Şekil 9’da sunulmuştur.



Şekil 9. Sigara paket – yıl miktarı ile SFTPb düzeyleri arası ilişki

Hasta grubunun sigara paket x yıl miktarlarına göre SFTPb düzeyleri incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı sonuç izlenmedi (p>0,05) (Tablo 28).

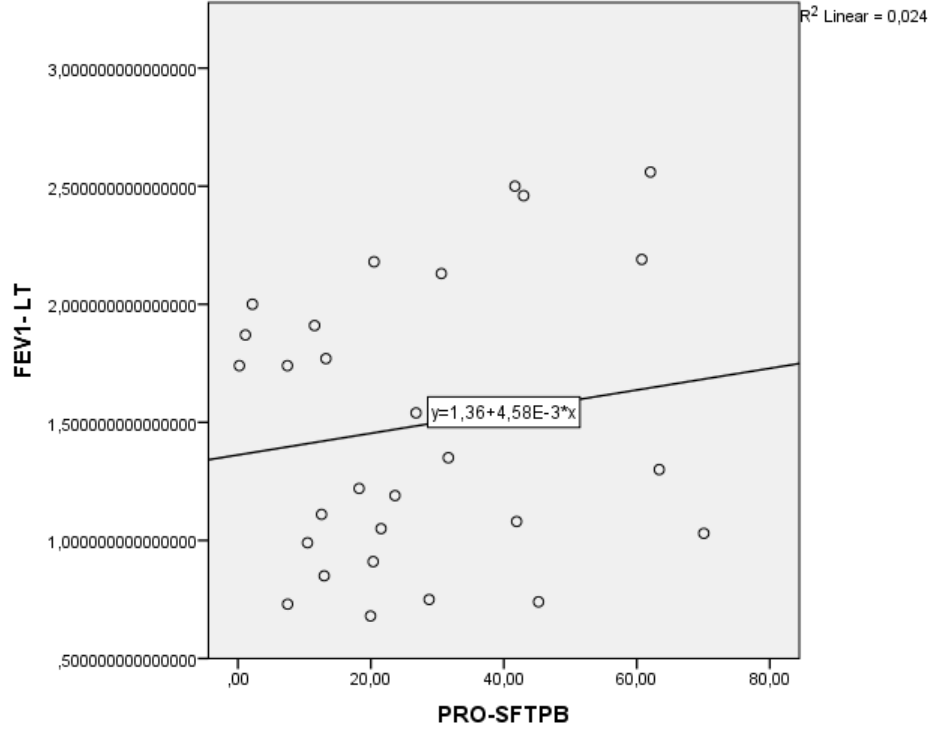
Tablo 28. Hasta grubunun sigara paket x yıl durumlarına göre SFTPb sonuçları

	Sigara (paket x yıl) (Ort ± SD)	SFTPb (ng/ml) (Ort ± SD)	p
Kontrol	36,00 ± 5,67	97,80±103,56	0,093
Hafif	37,00 ± 5,91	26,61±22,07	0,133
Ağır	39,33 ± 5,93	26,87±18,68	0,088

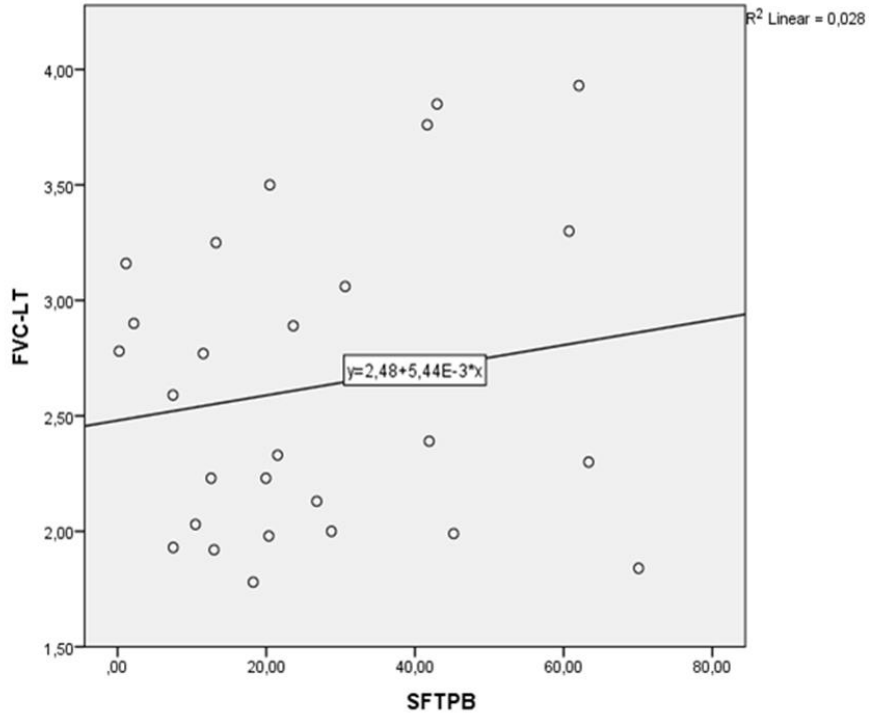
*p<0,05, Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi

SFTPb düzeylerinin FEV1 litre, FVC litre, FEV1/FVC% değerlerine göre ilişkisi incelendiğinde FEV1 litre (p= 0,435), FVC litre (p= 0,397), FEV1/FVC% (p= 0,744) değerlerinin SFTPb düzeyi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç izlenmedi. (p>

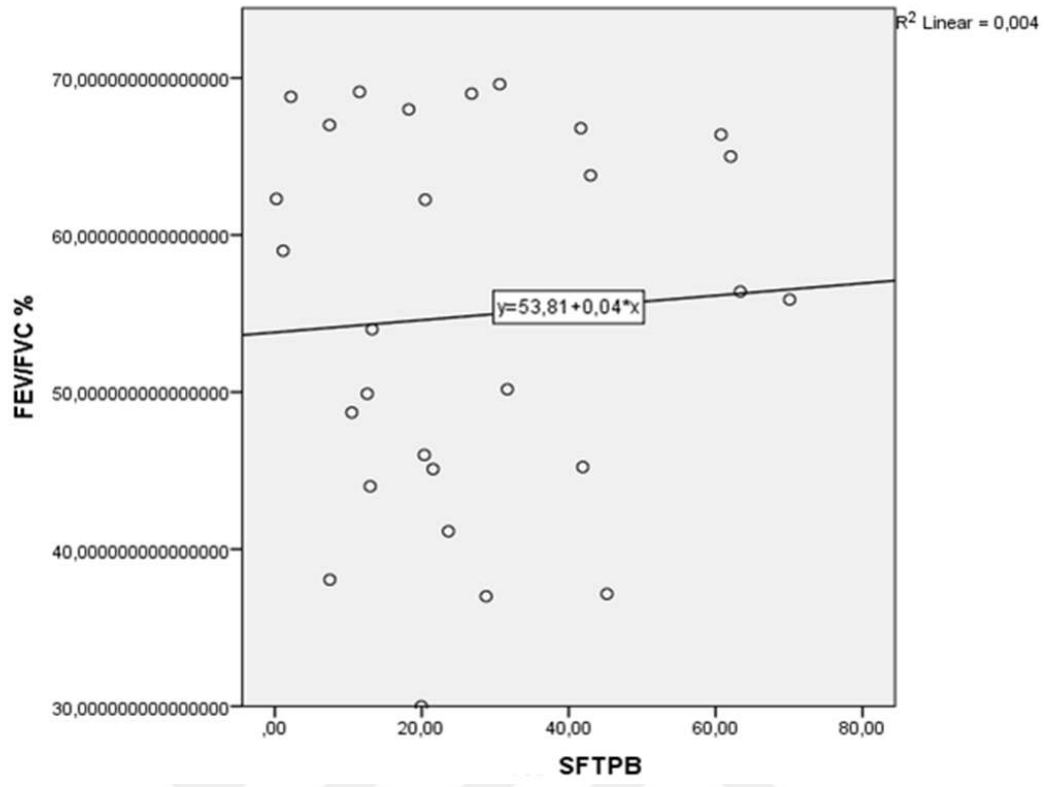
0,05). SFTPb düzeyleri ile FEV1 litre, FVC litre, FEV1/FVC% değerleri arası ilişkiler Şekil 10, Şekil 11, Şekil 12’de sunulmuştur.



Şekil 10. SFTPb, FEV1 litre arasındaki ilişki



Şekil 11. SFTPb, FVC litre arasındaki ilişki



Şekil 12. SFTPb, FEV1/FVC% arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

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

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

KOAH için tanımlanmış bir biyobelirteç henüz yoktur. KOAH'ta hastalık seyrini göstermek için yapılan biyobelirteç çalışmalarında inflamatuvar belirteçler (örn: C-reaktif protein, fibrinojen) klinik uygulamada faydalı bulunmamıştır.^{10,11} Bunun yerine; sürfaktan protein-D¹² ve club cell protein 16¹³ gibi akciğere özgü proteinler söz konusu hastalığın özelliklerini yansıtmakta daha güvenilir olabilir. Pro sürfaktan protein-B 'nin KOAH için biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilememiş olmakla birlikte, diğer biyobelirteçlerin kıyaslamasında, bu proteinin akciğer orijinli olması ve diğer proteinlere göre kaynak olarak akciğerlere daha spesifik olması akciğer patolojileri açısından umut vadetmektedir.¹⁴

Sürfaktan protein B yalnızca tip-2 alveoler pnömositler ve siliyasız bronşioler hücreler tarafından sentezlenen 8-kD'luk bir proteindir. 381 aminoasitli bir preproproteinin post-translasyonel işleme 79 aminoasitli hale getirilmiş ürünüdür. Sürfaktan fosfolipidleri ile etkileşime girer ve kan-hava bariyerindeki yüzey gerilimini düşürür.^{3,4} Ayrıca anti- inflamatuvar⁵ ve anti-oksidan⁶ özellikleri bulunmaktadır.

SFTPb genetik polimorfizmleri ve KOAH ilişkisi birçok çalışmada incelenmiştir ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. SFTPb1580 polimorfizmi Çin Han topluluğunda¹⁴⁴ KOAH ile ilişkilendirilmiş olup aynı genetik mutasyon Danimarka'lı popülasyonda¹⁴⁵ solunum fonksiyonlarında kayıp ve KOAH ile ilişkisi bulunmamıştır. Bu sonuçların

birbirinden farklılığı özellikle etnik farklılık başta olmak üzere birçok nedenle ortaya çıkmış olabilir. Başka bir çalışmada SFTPb 121ins2 heterozigot mutasyonunun KOAH ve solunum fonksiyonlarında kayıp ile ilişkili olduğu bulunmuştur.¹⁴⁶

KOAH'ın atak döneminde sistemik inflamasyon belirteçlerinde oluşan değişiklikler bir çok çalışmada ele alınmış ve stabil dönemle karşılaştırılmıştır. Patofizyolojisi henüz tam olarak netleştirilemeyen bu sistemik inflamasyon sürecinde TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinler sistemik dolaşımda artarak C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A ve sürfaktan protein D gibi pozitif akut faz belirteçlerinin artmasına neden olmaktadır.^{14,151} Ancak stabil dönemdeki KOAH hastaları ile ilgili yeterli sayıda çalışma yoktur.

Çalışmamızın birincil amacı stabil dönemdeki KOAH hastalarının, akciğere spesifik bir inflamasyon markeri olarak serum SFTPb düzeyinin hastalık ağırlığı ve solunum fonksiyon testleri ile ilişkisini belirlemektir. SFTPb düzeylerinin sigara içme ile düzeylerinin değişebileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁵³ Bu nedenle çalışmamıza, yaş ve sigara paket x yıl öyküleri benzer olan hastalar alınmıştır.

Çalışmamızda stabil dönem KOAH hastaları ve sağlıklı sigara içen grubun SFTPb düzeyleri karşılaştırıldığında; serum SFTPb düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,001$). Sağlıklı sigara içicilerin serum SFTPb düzeyi ($97,80\pm103,56$ ng/ml), stabil dönemdeki KOAH hasta grubundan ($26,75\pm19,93$ ng/ml) yüksekti (Tablo 23).

Doyle ve arkadaşlarının, ARDS ve akut pulmoner ödemi tablosundaki 32 hasta ve akciğer hastalığı olmayan 33 hasta ile yaptıkları çalışmada; serumda, trakeal aspirat ve BAL'da sürfaktan protein-A ve B düzeyleri incelenmiş. Hasta grupta lavajda sürfaktan protein düzeylerinin düşük olduğu, serumda ise sürfaktan protein düzeylerinin yüksek olduğunu saptamışlar.⁶ SFTPb normalde kanda çok düşük konsantrasyonlarda tespit edilir. Sürfaktan proteinlerinin dolaşıma nasıl geçtiği bilinmemektedir ancak bu çalışmada akut solunumsal travmaya neden olan hastalıklarda serumda sürfaktan düzeylerinin yükselmiş olması; akciğer hastalığının şiddeti arttıkça bunun alveolokapiller membran geçirgenliğinin artmasına neden olduğu ve bu nedenle dolaşımda sürfaktan düzeylerinin yüksek ölçüldüğü düşünülmüştür.⁶ Bu mekanizmayı doğrulamak için daha ileri çalışmalar gerekmektedir. Bununla birlikte; kronik akciğer hastalıklarında serum SFTPb düzeyleri ile hastalık ağırlığı arasındaki ilişkiyi araştıran

yeterli sayıda çalışma yoktur. Farklılığın KOAH' ta gelişen patolojik değişikliklerin, ARDS ve akut pulmoner ödemden farklı olması ve kronik süreç sonucunda SFTPb üretiminin azaldığını ve serumda hasta grubunda daha düşük seviyelerde ölçülmüş olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda hafif ($26,61 \pm 22,07$ ng/ml) ve ağır ($26,87 \pm 18,68$ ng/ml) grup KOAH hastalarının SFTPb düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç izlenmedi ($p > 0,005$) (Tablo 24).

Literatürde hastalık ağırlığı – SFTPb düzeyi arasındaki ilişki incelenmiş olup farklı görüşler mevcuttur. Leung ve arkadaşlarının¹⁵⁰ 50-75 yaş arası, aktif sigara içici veya sigara içme öyküsü olan, tahmini akciğer kanseri riski prostat, akciğer, kolorektal ve yumurtalık kanseri tarama denemesi akciğer kanseri risk tahmin model prototipine göre 3 yıllık akciğer kanseri gelişme riski $> \%2$ olan 2503 hastayla yaptığı çalışmada; solunum fonksiyon testinde obstrüksiyon saptanan hastalar içerisinde, pro-SFTPb düzeyleri yüksek olan hastaların ileri GOLD evresinde olduklarını saptamışlar. Papaioannou ve arkadaşları,¹⁵⁴ sigara içen ve içmeyenlerden oluşan KOAH'lı 20 hastanın KOAH atak kliniğiyle başvurularında ve tedavi sonrası taburculuk döneminde serum sürfaktan A-B-C-D düzeylerini ölçmüşler. Bu çalışmada serum sürfaktan proteinlerin düzeyleri ile hastalık ağırlığı ve solunum fonksiyon testi değerleri arasında ilişki bulunmamış. KOAH hastalarının heterojenitesi, sigara öyküsü, akciğer kanser gelişme riskleri arasındaki farklılık; inflamatuvar profildeki değişikliklere neden olabileceği için çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olabileceği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda sağlıklı sigara içici ve KOAH hastalarının aktif sigara içimi ve sigarayı bırakmış olma durumlarına göre SFTPb sonuçlarının kıyaslamasında aktif sigara içicilerde, sigarayı bırakmış olanlara göre SFTPb sonuçları yüksekti ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (Tablo 25). Sağlıklı sigara içiciler, hafif KOAH ve ağır KOAH grubunun kıyaslamasında; aktif sigara içicilerde SFTPb düzeyleri yüksek bulundu, farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). (Tablo 26). Hafif KOAH ve ağır KOAH'ın sigara içme özelliklerine göre SFTPb sonuçlarının incelenmesinde aktif içicilerde SFTPb düzeyi yüksek bulundu, farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (Tablo 27). Ayrıca hasta grubumuzda sigara paket x yıl miktarı ile serum SFTPb düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 28).

Nguyen ve arkadaşlarının, 30-65 yaş arasında 3294 hastada yaptığı; sigara içimi, plazma SFTPb düzeyleri ve abdominal aortada plak gelişimi ilişkisini araştıran bir çalışmada, serum SFTPb düzeylerinin aktif sigara içenlerde yüksek olduğunu ve sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızdan farklı olarak sigara paket x yıl miktarı arttıkça plazma SFTPb düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.¹⁵³ Bu durum, hastaların yaş grubu ve çalışıldığı hastalık gruplarının farklı olmasının sonucu olabilir.

Çalışmamızda serum SFTPb düzeyleri ile FEV1 litre, FVC litre, FEV1/FVC% değerlerine göre ilişkisi incelendiğinde solunum fonksiyon testleri ile SFTPb arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç ve korelasyon izlenmedi (Şekil 10, Şekil 11, Şekil 12).

Literatürde SFTPb- Solunum fonksiyon ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Soo Jung Um ve arkadaşları,¹⁵⁵ 7 adet sağlıklı sigara içici ve 30 adet KOAH'lı (4 haftadır atak öyküsü olmayan, ≥ 30 paket x yıl sigara içme öyküsü olan) hastayla yaptıkları çalışmada; hastalara 1 ay süreyle formeterol/budesonid kombinasyon tedavisi uygulamışlar. Tedavi başında ve sonunda aldıkları BAL ve serum örneklerinde SFTPb, SpD, Club Cell Secretory Protein- 16 (CCSP-16) incelemişler. Serum SFTPb değerlerinde tedavi sonunda belirgin bir değişiklik izlenmemiş ve solunum fonksiyon testleri (FEV1/FVC ve FEV1 %) ile ilişki saptanmamış. Tedavi sonunda BAL SFTPb düzeylerinin, tedavi başlangıcına göre yükseldiğini bulmuşlar. BAL SFTPb düzeylerini, FEV1/FVC% ve FEV1 % ile ilişkili bulmuşlar. Leung ve arkadaşlarının çalışmasında¹⁵⁰ FEV1 litre, FVC litre, FVC% düzeyleri ile serum pro-SFTPb arasında ilişki gösterilmemiş, pro- SFTPb ile FEV1% ve FEV1/FVC% değerleri arasında ters ilişki saptamışlar. Papaioannou ve arkadaşları¹⁵⁴ SFTPb düzeyleri ile FEV1% ve FEV1/FVC% arasında ilişki saptamamışlar. KOAH hastalarının heterojenitesi, patolojik özellikleri ve inflamatuvar profilleri sonuçlar arasındaki farklılıklara yol açabileceği bildirilmiştir.¹²

Bizim çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur;

1. Öncelikle çalışmamız tek merkezde ve düşük hasta sayısı ile yapılmıştır. Ayrıca hasta popülasyonunda cinsiyet yönünden homojen dağılım yoktur. Çalışmamızın büyük çoğunluğu erkek hastalardan oluşmaktadır.

2. Çalışmamız yaş özellikleri ve sigara paket x yıl özellikleri benzer olan, tamamı sigara içen hastalarda yapılmış olup bulguların sigara içmeyen popülasyona

genellenmesi dikkatle yapılmalıdır. Bilindiği üzere KOAH sigara içmeyenlerde de ortaya çıkmaktadır ancak SFTPb'nin bu popülasyondaki etkisi bilinmemektedir.

3. KOAH hastalarının plazma SFTPb düzeyleri ölçülürken bununla birlikte C-reaktif protein dışında başka bir inflamatuvar belirteç bakılmamıştır. Bu yüzden SFTPb'nin diğer inflamatuvar belirteçlere göre olumlu veya olumsuz kıyaslaması bilinmemektedir.

4. BAL'da SFTPb ölçümü yapılmamıştır. SFTPb'nin BAL'da ölçümü sürfaktan proteinlerinin ifadesini serumdan farklı temsil ettiği için önemli bilgiler sağlayacaktır. Eş zamanlı farklı kompartmanlarda SFTPb düzeyi ölçümü havayolu inflamasyonunu sistemik inflamasyondan ayırtırmayı sağlayabilir. Ayrıca serum ve lavajda mevcut proteinin seviyeleri farklılık gösterebilir ve uygulanan tedavilere farklı yanıt gelişebilir.

5. Çalışmamıza stabil dönem KOAH hastaları alınmış olup; KOAH akut alevlenmesinde akciğerde ve serumda inflamasyon düzeyleri değişeceği için sonuçlar farklılık gösterebilir.

6. Son olarak KOAH'ta hastalık ağırlığı ve KOAH akut alevlenmesinde SFTPb düzeylerinin değişimini anlamak için daha fazla hasta içeren ve serum - lavaj kıyaslamalı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca tek bir molekülün tüm KOAH alanları için (hastalık ağırlığı, akut alevlenme, stabil dönem, tedaviye yanıt) bir biyobelirteç olma olasılığı düşüktür.

6. SONUÇLAR

KOAH'lı hastalarda serumda inflamasyon belirteçlerini araştıran çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda stabil dönemdeki KOAH hastalarının, akciğere spesifik bir inflamasyon belirteci olarak serum SFTPb düzeyinin hastalık ağırlığı ve solunum fonksiyon testleri ve sigara içimi ile ilişkisini belirlemektir.

Çalışmaya 1 Haziran 2020 – 31 Ağustos 2020 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniklerine başvuran, benzer süre ve miktarda sigara içme öyküsü bulunan, eşlik eden akciğer hastalık öyküsü olmayan, 50 yaş ve üzerinde olan toplam 62 hasta taranarak 40 hasta çalışmaya alındı.

- Katılımcılar solunum fonksiyon testinde obstrüksiyon bulunup bulunmamasına göre hasta ve kontrol gruplarına ayrıldı. Hasta gruptakiler GOLD sınıflamasına göre evreleri belirlendi. GOLD A-B olan 15 katılımcı (%37,5) hafif KOAH, GOLD C-D olan 15 katılımcı (%37,5) ağır KOAH, sağlıklı sigara içici olan 10 katılımcı (%25) kontrol grubunu oluşturdu.
- Katılımcıların 38'i erkek (%95), 2'si (%5) kadındı. Bunlardan 28 erkek (%73,7) hasta grubunda, 10 erkek (%26,3) kontrol grubundayken çalışmadaki 2 kadın(%100) hasta grubunda bulunuyordu ($p=1,000$).
- Hasta ve kontrol grubun yaş ortalaması ($63,43 \pm 7,18$ & $62,0 \pm 6,51$) benzerdi ($p=0,580$). Bu değer ağır KOAH grubunda daha yüksekti ($67,07 \pm 5,35$) ($p=0,004$).
- Hasta ve kontrol grubun sigara paket x yıl öyküleri ($38,17 \pm 5,94$ & $36,0 \pm 5,67$) benzerdi ($p=0,319$).
- Sigarayı bırakanların 22'si (%88) hasta grupta, 3'ü (%12) kontrol gruptaydı. Aktif sigara içicilerin 8'i (%53,3) hasta grupta, 7'si (%46,7) kontrol grubundaydı ($p=0,024$).
- Komorbiditeler açısından katılımcılar incelendiğinde hasta grupta 16 kişinin (%72,7), kontrol grupta 6 kişinin (%27,3) komorbiditeleri mevcuttu ($p=1,000$).
- Hasta grupta 7 kişide (%63,6) kontrol grupta 4 kişide (%36,4) diyabetes mellitus mevcuttu ($p=0,418$). Hasta grupta 9 kişide(%69,2), kontrol grubunda 4 kişide(%30,8) hipertansiyon mevcuttu ($p=0,700$). Hasta grubunda 4 kişide(%80) kontrol grubunda 1 kişide(%20) koroner arter hastalığı mevcuttu

(p=1,000). Hasta grupta 2 kişide(%100) kalp yetmezliği varken kontrol grubunda kalp yetmezliği olan yoktu (p=1,000). Hasta grupta 2 kişide(%100) Kronik lenfositik lösemi varken kontrol grubunda yoktu (p=1,000). Hasta grubunda 4 kişide(%100) ekstrapulmoner kanser öyküsü varken kontrol grubunda yoktu (p=0,556).

- Hasta ve kontrol grubun C-reaktif protein seviyeleri ($7,74 \pm 4,35$ & $2,55 \pm 1,55$) benzerdi(p=0,065).
- Hafif ve ağır KOAH grubu solunum fonksiyon testleri açısından incelendiğinde FEV1 litre, FEV1 %, FVC litre, FVC % değerleri hafif KOAH grubunda anlamlı yüksek izlendi. Hafif grupta FEV1 lt $1,80 \pm 0,54$ iken ağır grupta $1,13 \pm 0,39$ olduğu saptandı (p=0,001). FVC litre hafif grupta $2,92 \pm 0,65$ iken ağır grupta $2,26 \pm 0,43$ olduğu izlendi(p=0,003).
- Akciğer grafisinde hava hapis bulguları bulunanların 26'sı (%96,3) hasta grubunda iken 1'i (%3,7) kontrol grubundaydı (p=0,000).
- SFTPb düzeyi kontrol grubunda ($97,80 \pm 103,56$ ng/ml) hasta gruptan ($26,75 \pm 19,93$ ng/ml) yüksek izlendi. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001).
- Hafif ve ağır KOAH hastalarının SFTPb düzeylerinde ($26,61 \pm 22,07$ & $26,87 \pm 18,68$ ng/ml) anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,973)
- Hasta ve kontrol grubun Sigara içme özelliklerine göre SFTPb sonuçlarının değerlendirilmesinde aktif sigara içicilerde SFTPb düzeyleri yüksek izlendi. Hasta grubunda aktif sigara içicilerin SFTPb düzeyi $39,72 \pm 18,54$ ng/ml iken bırakmış olanların SFTPb düzeyi $22,43 \pm 18,84$ ng/ml olarak saptandı. Kontrol grubunda aktif sigara içicilerin SFTPb düzeyi $120,53 \pm 117,04$ ng/ml iken sigarayı bırakmış olanların SFTPb düzeyi $44,77 \pm 33,80$ ng/ml olarak ölçüldü. Aktif sigara içiciler ve sigarayı bırakmış olanların hasta ve kontrol gruplarına göre SFTPb incelemesinde sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- Sigara içme özelliklerine göre SFTPb düzeylerinin kontrol, hafif, ağır grup kıyaslamasında yine aktif sigara içicilerde serum SFTPb düzeyleri yüksek izlendi. Sonuçlar kontrol (p=0,3) ve ağır (p=0,64) grupta istatistiksel olarak anlamlı değilken hafif(p=0,01) grupta anlamlı idi.

- Sigara içme özelliklerine göre SFTPb düzeylerinin hafif ve ağır KOAH incelemesinde aktif sigara içicilerin serum SFTPb düzeyleri yüksek bulundu ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- Katılımcıların sigara paket x yıl miktarlarına göre SFTPb düzeylerinin incelenmesinde korelasyon izlenmedi.
- FEV 1 litre, FVC litre, FEV1/FVC % ile SFTPb düzeyleri arasında korelasyon izlenmedi.



7. KAYNAKLAR

1. **Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al.** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *European Respiratory Journal*. **2019**; 53(5).
2. **Global Strategy for the Diagnosis.** Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) **2017**.
3. **Van Iwaarden JF, Claassen E, Jeurissen SH, Haagsman HP, Kraal G.** Alveolar macrophages, surfactant lipids, and surfactant protein B regulate the induction of immune responses via the airways. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. **2001**; 24(4):452-8.
4. **Weaver TE, Conkright JJ.** Function of surfactant proteins B and C. *Annual Review of Physiology*. **2001**; 63(1):555-78.
5. **Ikegami M, Whitsett JA, Martis PC, Weaver TE.** Reversibility of lung inflammation caused by SP-B deficiency. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2005;289(6):L962-L970.
6. **Doyle IR, Bersten AD, Nicholas TE.** Surfactant proteins-A and-B are elevated in plasma of patients with acute respiratory failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **1997**; 156(4):1217-29.
7. **Miles P, Bowman L, Rao K, Baatz J, Huffman L.** Pulmonary surfactant inhibits LPS-induced nitric oxide production by alveolar macrophages. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. **1999**; 276(1):L186-L196.
8. **Melton KR, Nesselin LL, Ikegami M, Tichelaar JW, Clark JC, Whitsett JA, et al.** SP-B deficiency causes respiratory failure in adult mice. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. **2003**; 285(3):L543-L549.
9. **Taguchi A, Politi K, Pitteri SJ, Lockwood WW, Faça VM, Kelly-Spratt K, et al.** Lung cancer signatures in plasma based on proteome profiling of mouse tumor models. *Cancer Cell*. **2011**; 20(3):289-99.
10. **Dickens JA, Miller BE, Edwards LD, Silverman EK, Lomas DA, Tal-Singer R, et al.** COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Research*. **2011**; 12(1):146.

11. **Garcia-Rio F, Miravittles M, Soriano JB, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al.** Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respiratory Research*. **2010**; 11(1):63.
12. **Lomas D, Silverman E, Edwards L, Locantore N, Miller B, Horstman D, et al.** Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD. *European Respiratory Journal*. **2009**; 34(1):95-102.
13. **Park HY, Churg A, Wright JL, Li Y, Tam S, Man SP, et al.** Club cell protein 16 and disease progression in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **2013**; 188(12):1413-9.
14. **Lock-Johansson S, Vestbo J, Sorensen GL.** Surfactant protein D, Club cell protein 16, Pulmonary and activation-regulated chemokine, C-reactive protein, and Fibrinogen biomarker variation in chronic obstructive lung disease. *Respiratory Research*. **2014**; 15(1):147.
15. **Berry CE, Wise RA.** Mortality in COPD: causes, risk factors, and prevention. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. **2010**; 7(5):375-82.
16. **Annesi-Maesano I.** Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Monograph*. **2006**; 38:41.
17. **Health. RoTMoHRSHCPSoP.** Burden of Disease and Cost Effectiveness Study: National Household Survey, **2003**.
18. **Health RoTMoHRSHCPSoP.** Turkey Burden of Disease Study **2004**.
19. **Unuvar N.** Türkiye hastalık yükü çalışması. **2004**.
20. **Global Strategy for the Diagnosis. Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Report, 2018.**
21. **Stoller JK, Aboussouan LS.** α 1-antitrypsin deficiency. *The Lancet*. **2005**; 365:2225-36.
22. **Mirici A, Bilgiç H, Karadağ M.** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Tanımlama ve Ayırıcı Tanı, **2008**.

23. **Momex JF, Yves M, Courtney m, LeCocq JP, Crystal RG.** Expression of the Alpha-I-Antitrypsin Gene in Mononuclear Phagocytes of Normal and Alpha-I-Antitrypsin-deficient Individuals, *J Clin Invest.* **1986**; 77(6):1952-1961.
24. **Polatlı M.** Solunum Sistemi ve Hastalıkları. T Özlü MM, M Karadağ, A Kaya, editor. İstanbul Tıp Kitabevi, **2010**.
25. **Wong PM, Lees AN, Louw J, Lee FY, French N, Gain K, et al.** Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *European Respiratory Journal.* **2008**; 32(2):321-8.
26. **Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, Irani J, Jaoude PA, Honeine R, et al.** Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* **2011**; 139(4):764-74.
27. **Tan WC, Lo C, Jong A, Xing L, FitzGerald MJ, Vollmer WM, et al.** Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *Cmaj.* **2009**; 180(8):814-20.
28. **Yin P, Jiang C, Cheng K, Lam T, Lam K, Miller M, et al.** Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *The Lancet.* **2007**; 370(9589):751-7.
29. **Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al.** An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* **2010**; 182(5):693-718.
30. **Gan WQ, FitzGerald JM, Carlsten C, Sadatsafavi M, Brauer M.** Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* **2013**; 187(7):721-7.
31. **Zhou Y, Zou Y, Li X, Chen S, Zhao Z, He F, et al.** Lung function and incidence of chronic obstructive pulmonary disease after improved cooking fuels and kitchen ventilation: a 9-year prospective cohort study. *PLoS medicine.* **2014**; 11(3).
32. **Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, et al.** The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *New England Journal of Medicine.* **2004**; 351(11):1057-67.
33. **Vonk J, Jongepier H, Panhuysen C, Schouten J, Bleecker E, Postma D.** Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax.* **2003**; 58(4):322-7.

34. **Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA.** Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*. **2004**; 126(1):59-65.
35. **Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R.** The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis*. **1987**; 136(1):62-8.
36. **Hospers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP.** Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *The Lancet*. **2000**; 356(9238):1313-7.
37. **Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martínez FD.** Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax*. **2009**; 64(10):894-900.
38. **Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al.** The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. *Chest*. **2011**; 140(3):626-33.
39. **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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **2011**; 183(7):891-7.
40. **Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al.** Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **2006**; 173(1):79-83.
41. **Mannino D, Watt G, Hole D, Gillis C, Hart C, McConnachie A, et al.** The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. **2006**; 27(3):627-43.
42. **Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Sonia Buist A, et al.** Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **2000**; 161(2):381-90.
43. **Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al.** American thoracic society/European respiratory society statement on pulmonary rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **2006**; 173(12):1390-413.
44. **Yorgancıoğlu A.** Hava yolu hastalıkları In: Fraser RS, Colman N, Müller NL. ankara güneş kitabevi, **2006**.

45. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. **2010**.
46. **Hansel T.** Clinical aspects of COPD. Hansel TT, Barnes PJ (Eds). An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 1. Baskı. London: The Patrhenon Publishing Group, **2004**.
47. **Rodriguez-Roisin R, MacNee W.** Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Monograph*. **2006**; 38:177.
48. **Gülmez İ.** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı: Patogenez, Patoloji ve Patofizyoloji. *Türkiye Klinikleri Journal of Pulmonary Medicine*. **2003**; 1(1):7-12.
49. **Peinado VI, Barberà JA, Abate P, Ramírez J, Roca J, Santos S, et al.** Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **1999**; 159(5):1605-11.
50. **Gülbay B, Acıcan T.** Güncel bilgiler ışığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, **2003**.
51. **Rodríguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodríguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD.** Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *Journal of Applied Physiology*. **2009**; 106(6):1902-8.
52. **Grover P, ZuWallack R.** Kronik obstrüktif akciğer hastalığına klinik yaklaşım. Nee WM, ZuWallack R, Keenan J, editors, **2007**.
53. **Çalıkoglu M.** KOAH Patogenezi. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği KOAH Bülteni. **2009**.
54. **Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels R.** Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *European Respiratory Journal*. **2003**; 22(4):672-88.
55. **Tathcioğlu T.** KOAH patogenezi. *Sendrom Dergisi*. **2008**; 8-20.
56. **Barnes P.** Similarities and differences in inflammatory mechanisms of asthma and COPD. *Breathe*. **2011**; 7(3):229-38.
57. **Bestall J, Paul E, Garrod R, Garnham R, Jones P, Wedzicha J.** Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. **1999**; 54(7):581-6.

58. **Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T.** Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. **2002**; 121(5):1434-40.
59. **Jones PW.** COPD assessment test—rationale, development, validation and performance. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. **2013**; 10(2):269-71.
60. **Toraks Derneği** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi*. **2000**:1-25.
61. **Ertürk EAG.** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. *Klinik Tıp Solunum Aktüel Dergisi*. **2010**; 16-40.
62. **Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, King T, Schraufnagel D.** Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine: Elsevier Saunders, **2010**.
63. **Aaron SD, Tan WC, Bourbeau J, Sin DD, Loves RH, MacNeil J, et al.** Diagnostic instability and reversals of chronic obstructive pulmonary disease diagnosis in individuals with mild to moderate airflow obstruction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **2017**; 196(3):306-14.
64. **Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al.** Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*. **2005**; 26(2):319-38.
65. **Kocabaş A, Atış S, Çöplü L, Erdinç E, Ergan B, Gürgün A, et al.** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) koruma, tani ve tedavi raporu 2014. *Official Journal of the Turkish Thoracic Society*. **2014**; 15.
66. **Group NETTR.** A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *New England Journal of Medicine*. **2003**; 348(21):2059-73.
67. **Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ.** Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *New England Journal of Medicine*. **2015**; 373(24):2325-35.
68. **Amalakanti S, Pentakota MR.** Pulse oximetry overestimates oxygen saturation in COPD. *Respiratory Care*. **2016**; 61(4):423-7.
69. **Kelly AM, McAlpine R, Kyle E.** How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respiratory Medicine*. **2001**; 95(5):336-40.

70. Walkey AJ, Farber HW, O'Donnell C, Cabral H, Eagan JS, Philippides GJ. The accuracy of the central venous blood gas for acid-base monitoring. *Journal of Intensive Care Medicine*. **2010**; 25(2):104-10.
71. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. **2016**; 8.
72. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest*. **2004**; 125(6):2011-20.
73. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), **2010**.
74. Huang CL, Nguyen PA, Kuo PI, Iqbal U, Hsu YHE, Jian WS. Influenza vaccination and reduction in risk of ischemic heart disease among chronic obstructive pulmonary elderly. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. **2013**; 111(2):507-11.
75. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernández M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax*. **2006**; 61(3):189-95.
76. Burge PS, Calverley P, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen T. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Bmj*. **2000**; 320(7245):1297-303.
77. Antoniu SA. UPLIFT Study: the effects of long-term therapy with inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease: Evaluation of: Tashkin DP, Celli B, Senn S et al.: A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* **2008**; 359(15):1543-1554.
78. Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, Orevillo C, Darken P, Martin UJ, et al. Baseline symptom score impact on benefits of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler in COPD. *Chest*. **2017**; 152(6):1169-78.
79. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MP, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine*. **2011**; 364(12):1093-103.
80. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (Invigorate): a randomised, blinded, parallel-group study. *The Lancet Respiratory Medicine*. **2013**; 1(7):524-33.

81. **Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, et al.** Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Annals of the American Thoracic Society*. **2015**; 12(1):27-34.
82. **Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, Anzueto A, et al.** Effect of roflumilast and inhaled corticosteroid/long-acting β 2-agonist on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (RE2SPOND). A randomized clinical trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **2016**; 194(5):559-67.
83. **Rabe KF, Calverley PM, Martinez FJ, Fabbri LM.** Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *European Respiratory Journal*. **2017**; 50(1):1700158.
84. **Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper Jr JAD, Criner GJ, et al.** Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine*. **2011**; 365(8):689-98.
85. **Han MK, Tayob N, Murray S, Dransfield MT, Washko G, Scanlon PD, et al.** Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **2014**; 189(12):1503-8.
86. **Chapman KR, Hurst JR, Frent S-M, Larbig M, Fogel R, Guerin T, et al.** Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **2018**; 198(3):329-39.
87. **Calverley PM, Tetzlaff K, Vogelmeier C, Fabbri LM, Magnussen H, Wouters EF, et al.** Eosinophilia, frequent exacerbations, and steroid response in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **2017**; 196(9):1219-21.
88. **Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R.** Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **2005**; 171(9):972-7.
89. **Watz H, Pitta F, Rochester CL, Garcia-Aymerich J, ZuWallack R, Troosters T, et al.** An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respiratory Soc*, **2014**.
90. **Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly M.** Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age and Ageing*. **2002**; 31(2):137-40.
91. **Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al.** Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. **2014**; 371:1285-94.

92. **Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al.** An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **2013**; 188(8):13-64.
93. **Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, Hill K, Holland A, Limberg TM, et al.** Pulmonary rehabilitation exercise prescription in chronic obstructive pulmonary disease: Review of selected guidelines. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. **2016**; 36(2):75-83.
94. **Claessens MT, Lynn J, Zhong Z, Desbiens NA, Phillips RS, Wu AW, et al.** Dying with lung cancer or chronic obstructive pulmonary disease: insights from SUPPORT. *Journal of the American Geriatrics Society*. **2000**; 48(1):146-53.
95. **Gurgun A, Deniz S, Argın M, Karapolat H.** Effects of nutritional supplementation combined with conventional pulmonary rehabilitation in muscle-wasted chronic obstructive pulmonary disease: A prospective, randomized and controlled study. *Respirology*. **2013**; 18(3):495-500.
96. **Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, et al.** Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. **2014**; 63(37):822.
97. **Johnson-Warrington V, Mitchell KE, Singh SJ.** Is a practice incremental shuttle walk test needed for patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to hospital for an acute exacerbation? *Respiration*. **2015**; 90(3):206-10.
98. **Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau SC, Marciniuk DD, Puhan MA, et al.** An official American Thoracic Society/European Respiratory Society policy statement: enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **2015**; 192(11):1373-86.
99. **Kessler R, Ståhl E, Vogelmeier C, Haughney J, Trudeau E, Löfdahl C-G, et al.** Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest*. **2006**; 130(1):133-42.
100. **Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, Ortqvist A, et al.** Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *European Respiratory Journal*. **2005**; 26(6):1138-80.
101. **White A, Gompertz S, Stockley R.** Chronic obstructive pulmonary disease• 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. **2003**; 58(1):73-80.

- 102. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al.** Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **2006**; 173(10):1114-21.
- 103. Anthonisen N, Manfreda J, Warren C, Hershfield E, Harding G, Nelson N.** Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of Internal Medicine*. **1987**; 106(2):196-204.
- 104. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al.** Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **2011**; 184(6):662-71.
- 105. Groenke L, Disse B.** Blood eosinophil counts as markers of response to inhaled corticosteroids in COPD? *The Lancet Respiratory Medicine*. **2015**; 3(8):26.
- 106. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, et al.** Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **2012**; 186(1):48-55.
- 107. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al.** Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*. **2010**; 363(12):1128-38.
- 108. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carré P, Perez T, et al.** Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest*. **2009**; 135(4):975-82.
- 109. Martinez FJ, K Han M, Flaherty K, Curtis J.** Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. **2006**; 4(1):101-24.
- 110. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA.** Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **2000**; 161(5):1608-13.
- 111. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP, Vestbo J, Feenstra TL.** Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *European Respiratory Journal*. **2011**; 37(3):508-15.

112. **Piquet J, Chavaillon J-M, David P, Martin F, Blanchon F, Roche N.** High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *European Respiratory Journal*. **2013**; 42(4):946-55.
113. **Guo Y, Zhang T, Wang Z, Yu F, Xu Q, Guo W, et al.** Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine*. **2016**; 95(28).
114. **Health NIF, Excellence C.** Chronic obstructive pulmonary disease in pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. **2010**.
115. **Celli BR, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS, et al.** Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *European Respiratory Journal*. **2004**; 23(6):932-46.
116. **Barr RG, Rowe BH, Camargo CA.** Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. **2003**; 327(7416):643.
117. **Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley P, Davies L.** Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax*. **2005**; 60(9):713-7.
118. **Davies L, Angus R, Calverley P.** Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *The Lancet*. **1999**; 354(9177):456-60.
119. **Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, et al.** Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*. **2003**; 348(26):2618-25.
120. **Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al.** Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *Jama*. **2013**; 309(21):2223-31.
121. **Tashkin DP, De Jong YP, Vil SM, Grotjohan HP, Postma DS.** Oral or IV Prednisolone in the Treatment of COPD Exacerbations: A Randomized, Controlled, Double-blind Study. Commentary. *Chest*. **2007**; 132(6).
122. **Maltais FO, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, et al.** Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **2002**; 165(5):698-703.

123. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu L, In E. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *European Respiratory Journal*. **2007**; 29(4):660-7.
124. Ding Z, Li X, Lu Y, Rong G, Yang R, Zhang R, et al. A randomized, controlled multicentric study of inhaled budesonide and intravenous methylprednisolone in the treatment on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine*. **2016**; 121:39-47.
125. Stolz D, Hirsch HH, Schilter D, Louis R, Rakic J, Boeck L, et al. Intensified therapy with inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists at the onset of upper respiratory tract infection to prevent chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **2018**; 197(9):1136-46.
126. Masterton R, Burley C, Group TS. Randomized, double-blind study comparing 5-and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. **2001**; 18(6):503-12.
127. Clark TW, Medina M-J, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *European Respiratory Journal*. **2015**; 45(1):76-86.
128. Peng C, Tian C, Zhang Y, Yang X, Feng Y, Fan H. C-reactive protein levels predict bacterial exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The American Journal of the Medical Sciences*. **2013**; 345(3):190-4.
129. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *The Lancet*. **2004**; 363(9409):600-7.
130. Rizkallah J, Man SP, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. **2009**; 135(3):786-93.
131. Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacievliyagil S. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *European Respiratory Journal*. **2010**; 35(6):1243-8.
132. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *Bmj*. **2010**; 341:54-62.

133. Frat J-P, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Annals of Translational Medicine*. **2017**; 5(14).
134. Fraser JF, Spooner AJ, Dunster KR, Anstey CM, Corley A. Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: a randomised crossover trial. *Thorax*. **2016**; 71(8):759-61.
135. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. **2017** (7).
136. Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds A. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax*. **2005**; 60(12):1019-24.
137. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*. **1995**; 333(13):817-22.
138. Bott J, Carroll M, Conway J, Keilty S, Ward E, Brown A, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *The Lancet*. **1993**; 341(88):1555-7.
139. Plant P, Owen J, Elliott M. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. **2000**; 355(9219):1931-5.
140. Sellares J, Ferrer M, Anton A, Loureiro H, Bencosme C, Alonso R, et al. Discontinuing noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomised controlled trial. *European Respiratory Journal*. **2017**; 50(1).
141. Sin DD, Tammemagi CM, Lam S, Barnett MJ, Duan X, Tam A, et al. Pro-Surfactant Protein B As a Biomarker for Lung Cancer Prediction. *Journal of Clinical Oncology*. **2013**; 31(36):4536.
142. Nogee LM, Wert SE, Proffitt SA, Hull WM, Whitsett JA. Allelic heterogeneity in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **2000**; 161(3):973-81.
143. Lin Z, Pearson C, Chinchilli V, Pietschmann S, Luo J, Pison U, et al. Polymorphisms of human SP-A, SP-B, and SP-D genes: association of SP-B Thr131Ile with ARDS. *Clinical Genetics*. **2000**; 58(3):181-91.

144. **Ruicheng H, Yongjian X, Zhenxiang Z.** Surfactant protein B 1580 polymorphism is associated with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Chinese Han population. *Journal of Huazhong University of Science and Technology.* **2004**; 24(3):216-8.
145. **Bækvad-Hansen M, Nordestgaard BG, Dahl M.** Surfactant protein B polymorphisms, pulmonary function and COPD in 10,231 individuals. *European Respiratory Journal.* **2011**; 37(4):791-9.
146. **Bækvad-Hansen M, Dahl M, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG.** Surfactant protein-B 121ins2 heterozygosity, reduced pulmonary function, and chronic obstructive pulmonary disease in smokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* **2010**; 181(1):17-20.
147. **Greene KE, Wright JR, Steinberg KP, Ruzinski JT, Caldwell E, Wong WB, et al.** Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* **1999**; 160(6):1843-50.
148. **Shiels MS, Kirk GD, Drummond MB, Dhillon D, Hanash SM, Taguchi A, et al.** HIV infection and circulating levels of prosurfactant protein B and surfactant protein D. *The Journal of Infectious Diseases.* **2018**; 217(3):413-7.
149. **De Pasquale CG, Arnolda LF, Doyle IR, Aylward PE, Chew DP, Bersten AD.** Plasma surfactant protein-B: a novel biomarker in chronic heart failure. *Circulation.* **2004**; 110(9):1091-6.
150. **Leung JM, Mayo J, Tan W, Tammemagi CM, Liu G, Peacock S, et al.** Plasma pro-surfactant protein B and lung function decline in smokers. *European Respiratory Journal.* **2015**; 45(4):1037-45.
151. **Sin DD, Vestbo J.** Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society.* **2009**; 6(6):543-5.
152. **Nida KPL.** Plasma surfactant protein-A levels in apparently healthy smokers, stable and exacerbation COPD patients. *Pakistan Journal of Medical Sciences.* **2018**; 34(4):934.
153. **Nguyen AB, Rohatgi A, Garcia CK, Ayers CR, Das SR, Lakoski SG, et al.** Interactions between smoking, pulmonary surfactant protein B, and atherosclerosis in the general population: the Dallas Heart Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* **2011**; 31(9):2136-43.
154. **Papaoiannou AI, Konstantelou E, Papaporfyriou A, Bartziokas K, Spathis A, Bakakos P, et al.** Serum Surfactant Protein Levels in Patients Admitted to the Hospital with Acute COPD Exacerbation. *Lung.* **2018**; 196(2):201-5.

- 155. Um SJ, Lam S, Coxson H, Man SFP, Sin DD.** Budesonide/formoterol enhances the expression of pro Surfactant Protein-B in lungs of COPD patients. *PLoS One*. **2013**; 8(12):838-81.

