

**T.C.**  
**TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL**  
**ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖĞÜS HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi  
Dr. Öğr. Üyesi Nevin FAZLIOĞLU

**KOAH'LI HASTALARDA AKUT ATAK VE STABİL**  
**DÖNEMDE PENTRAKSİN-3 DEĞERİNİN**  
**İNFLAMASYON GÖSTERGESİ OLARAK CRP İLE**  
**KORELASYONU**

(Uzmanlık Tezi)

**Dr. Derya YÜCESOY**

TEKİRDAĞ-2022

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren, bilgi, hoşgörü ve deneyimleri ile mesleki açıdan her daim destek olan, tezimin her aşamasında yardım ve desteği sağlayan, başta tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Nevin Fazlıoğlu'na,

Deneyimleri, bilgi ve tecrübeleri ile desteklerini her zaman hissettiğim kıymetli hocalarım Namık Kemal Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Levent Cem Mutlu'ya ve Doç. Dr. Nejat Altıntaş'a

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Göğüs servisinde ve polikliniğinde birlikte severek çalıştığım hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personellerimize,

Hayatım boyunca sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim, günlere gelmemi sağlayan, her kararında yanımda olan canım annem Zeynep Kaya'ya, canım babam Muhammet Kaya'ya ve canım ablam Çiğdem Birgüngör'e,

Sabrı ve anlayışıyla koşulsuz destek ve sevgisini esirgemeyen hayat arkadaşım Uzm. Dr. Onur Yücesoy'a ve biricik canım oğlum Bulut Yücesoy'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

**Dr. Derya YÜCESOY**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ).....	3
KOAİ'TA KLİNİK VE TANISAL YAKLAŞIM.....	10
KOAİ'İN DEĞERLENDİRİLMESİ, TEDAVİSİ VE İZLENMESİ.....	17
KOAİ ATAK TANIMI, DEĞERLENDİRMESİ VE TEDAVİSİ.....	32
KOAİ'TA SİSTEMİK İNFLAMASYON.....	44
PENTRAKSİN-3.....	46
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	49
HASTA SEÇİMİ.....	49
VERİLERİN TOPLANMASI.....	50
BİYOKİMYASAL ANALİZLER.....	51
PENTRAKSİN-3 DÜZEYİNİN ÇALIŞMASI.....	51
İSTATİKSEL ANALİZ.....	52
BULGULAR.....	53
TARTIŞMA.....	63
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	69
ÖZET.....	71
SUMMARY.....	73
KAYNAKLAR.....	75
EKLER.....	88

## KISALTMALAR

**AAT:** Alfa-1 Antitripsin

**AKG:** Arter Kan Gazı

**AP-1:** Aktivatör Protein-1

**ARDS:** Acute Respiratory Distress Syndrome

**AVAC:** Akciğer Volüm Azaltıcı Cerrahi

**BAL:** Bronkoalveolar Lavaj

**BODE:** Beden Kitle İndeksi (B), hava akımı obstrüksiyonu (O), dispne (D), egzersiz kapasitesi (E)

**BOLD:** Burden of Obstructive Lung Disease

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**CAT:** COPD Assessment Test (KOAİ Değerlendirme Testi)

**CPAP:** Continuous positive airway pressure (Sürekli pozitif hava yolu basıncı)

**CRP:** C-reaktif protein

**DLCO:** Karbonmonoksit Difüzyon Testi

**EGFR:** Epidermal Growth Factor Receptor

**EKG:** Elektrokardiyografi

**eNOS:** Endotelial nitrik oksit sentaz

**FEV1:** Forced expiratory volüme in one second (1. Saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm)

**FiO2:** Fraction of Inspired Oxygen

**FVC:** Forced Vital Capacity (Zorlu vital kapasite)

**GM-CSF:** Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör

**GOLD:** Global Initiative for Obstructive Lung Disease

**GSH:** Glutasyon

**HCO3:** Bikarbonat

**Ig E:** Immünglobulin E

**İKS:** İnhaler kortikosteroid

**IL:** İnterlökin

**IMV:** İnvaziv Mekanik Ventilasyon

**IV:** İntravenöz

**KOAH:** Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı  
**LABA:** Uzun etkili beta-2 agonist  
**LAMA:** Uzun etkili antikolinergik  
**LTB4:** Lökotrien B4  
**mMRC:** Modified Medical Research Council (Modifiye tıbbi araştırma konseyi anketi)  
**NF-κB:** Nükleer Faktör kappa B  
**NIMV:** Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon  
**NLO:** Nötrofil- Lenfosit Oranı  
**O2:** Oksijen  
**PA AC:** Posteroanterior Akciğer  
**PaCO2:** Arteriyel kandaki parsiyel karbondioksit basıncı  
**PaO2:** Arteriyel kandaki parsiyel oksijen basıncı  
**PDE-4:** Fosfodiesteraz-4  
**PH:** Pulmoner Hipertansiyon  
**PLO:** Platelet/ lenfosit oranı  
**PR:** Pulmoner Rehabilitasyon  
**PTX-3:** Pentraxin-3  
**ROS:** Reaktif Oksijen radikalleri  
**SABA:** Short Acting Beta Agonist  
**SAMA:** Short Acting Muscarinic Agonist  
**SAP:** Serum Amiloid P  
**SFT:** Solunum Fonksiyon Testi  
**SpO2:** Oksijen Saturasyonu  
**SS:** Solunum sayısı  
**TGF β:** Transforming büyüme faktörü Beta  
**TLO:** Trombosit/lenfosit oranı  
**TNF- α:** Tümör nekroz faktörü alfa  
**USG:** Ultrasonografi  
**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi  
**V/Q :** Ventilasyon Perfüzyon oranı  
**YAOT:** Yüksek Akım Oksijen Tedavisi  
**YÇBT:** Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi  
**WBC:** Lökosit Sayısı

## TABLO LİSTESİ

**Tablo 1.** KOAH'ı düşündüren anahtar göstergeler

**Tablo 2.** KOAH Ayırıcı Tanısı

**Tablo 3.** KOAH'ta postbronkodilatör FEV<sub>1</sub> değerine dayalı hava akım kısıtlanma şiddetini içeren sınıflandırma

**Tablo 4.** Modifiye British Medical Research Council (mMRC) anketi

**Tablo 5.** KOAH Değerlendirme Testi (COPD Assessment Test-CAT)

**Tablo 6.** İKS tedavisi başlarken dikkat edilmesi gereken faktörler

**Tablo 7.** KOAH Akut Alevlenme Bulguları

**Tablo 8.** KOAH Alevlenmede Ayırıcı Tanı

**Tablo 9.** Hastaneye yatış gereksinimini değerlendirmede endikasyonlar

**Tablo 10.** KOAH alevlenme şiddeti

**Tablo 11.** Ağır ancak hayatı tehdit etmeyen atak tedavisi

**Tablo 12.** Atak tedavisinde anahtar noktalar

**Tablo 13.** Yoğun bakım ünitesine alınma endikasyonları

**Tablo 14.** Noninvazif Mekanik Ventilasyon Endikasyonları

**Tablo 15.** İnvazif Mekanik Ventilasyon Endikasyonlar

**Tablo 16.** KOAH alevlenmelerini azaltan girişimler

**Tablo 17.** Gruplar ile bazı özellikler arasındaki ilişkilerin incelenmesi

**Tablo 18.** Gruplara göre bazı parametrelerin karşılaştırılması

**Tablo 19.** KOAH atak ve stabil grup ile bazı özellikler arasındaki ilişkilerin incelenmesi

**Tablo 20.** KOAH atak ve stabil gruplarına göre baz parametrelerin karşılaştırılması

**Tablo 21.** KOAH ve kontrol grubuna göre Pentraksin-3 karşılaştırılması

**Tablo 22.** KOAH atak durumu baz alınarak kurulan Lojistik Regresyon modeli

**Tablo 23.** KOAH atak grubundakilerin özelliklerine göre Pentraksin-3 düzeylerinin karşılaştırılması

**Tablo 24.** KOAH atak grubundakilerin bazı özellikleri ile Pentraksin-3 düzeyleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Sağlıklı bir erişkinde akım- volüm eğrisi

Şekil 2. KOAH'ta akım- volüm eğrisi

Şekil 3. GOLD 2021'e göre KOAH'ta birleşik değerlendirme

Şekil 4. Stabil KOAH Yönetimi

Şekil 5. GOLD 2021'e göre farmakolojik tedavi önerileri

Şekil 6. GOLD 2021'e göre izlemdeki farmakolojik tedavi

Şekil 7. KOAH sistemik inflamasyonun ve komorbiditelerin gelişime rolü

Şekil 8. Pentraksin-3'ün Yapısı

Şekil 9. Kısa ve Uzun Pentraksinler

Şekil 10. Ortalama PTX-3 düzeyinin gruplar arası dağılımı

Şekil 11. KOAH atak PTX-3 düzeyleri ile CAT skoru arasındaki ilişkinin dağılımı

Şekil 12. KOAH atak PTX-3 düzeyleri ile mMRC skoru arasındaki ilişkinin dağılımı

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), hava yollarında inflamasyon, parankim harabiyetinin olduğu, progresif semptomların ve kalıcı hava akımı kısıtlanmasının görüldüğü yaygın, önlenebilir hastalıktır. Hastalarda en sık görülen semptomlar öksürük, nefes darlığı ve balgamdır (1). Dünyada KOAH önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olup, tüm ölüm nedenlerine bakıldığında KOAH'a bağlı ölümler 3. sırayı oluşturmaktadır (2). KOAH seyri sırasında görülen akut alevlenmeler, hastaların yaşam kalitesini düşürüp, hastalığın seyrini olumsuz etkilemektedir. Böylece toplum ve sağlık sistemi üzerindeki yükü daha da arttırmaktadır (1).

KOAH'lı hastaların semptomlarında artış, kliniklerinde kötüleşme ve ek tedaviye ihtiyaç duydukları dönemlerinin olduğu alevlenme durumları olmaktadır. KOAH'ta alevlenme dönemlerinde kötüleşen hava yolu inflamasyonu vardır ve alevlenmeler sıklıkla solunum yolu enfeksiyonlarından kaynaklanmaktadır. Alevlenme sırasında dolaşımdaki akut faz proteinleri ve inflamatuvar hücrelerin sayısı artar (3). KOAH alevlenmelerinde, tanı ve alevlenme nedeninin belirlenmesi tedavi planı ve prognoz tahmini bakımından son derece önemlidir. Özellikle hastaneye yatış gerektiren ciddi alevlenmeler KOAH'a bağlı yüksek mortalite ile ilişkilidir (4). KOAH alevlenmesi ile başvuran hastada, başvuru sırasında kolaylıkla elde edilebilecek, akut atak sıklıklarının, hastanede yatış sürelerinin, morbidite ağırlığının ve mortalitenin belirlenmesinde etkili belirteçler aranmaktadır (5). Bunlar arasında serum C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, fibrinojen, interlökin 6 (IL- 6), co-peptin düzeylerinin ölçümü, kanda



lökosit sayısı (WBC), nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve trombosit/lenfosit oranı (TLO), semptomlardan ise pürülan balgamın mikrobiyolojik incelenmesi en çok kullanılan yöntemlerdir. Bu tür indekslerin klinik kullanımdaki yeri ve önemi basit üretilmeleri, laboratuvar uygulamalarında düşük maliyetli olması ve sağlık alanında geniş erişilebilirlikleri dahil olmak üzere birçok özellikten dolayıdır.

CRP gibi bazı inflamatuvar belirteçler KOAH ile ilişkilidir. KOAH'ta yüksek CRP düzeylerinin birçok olumsuz sonuçları bulunmaktadır. Ayrıca, KOAH'ın prognozunu ve akut alevlenmelerin tanısını öngördüğü gösterilmiştir (6,7). CRP ve Pentraksin-3 (PTX-3), protein yapıdadırlar ve pentraksinlerin alt üyeleridir. CRP kısa pentraksin ailesindedir. Pentraksin-3 (PTX-3) ise, uzun pentraksin ailesinin alt üyesidir ve birincil inflamatuvar sinyallere (Interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) yanıt olarak hızla üretilir. PTX-3, iltihabın erken evrelerinde merkezi bir rol oynar; mikrobiyal parçaları tanır, klasik kompleman yolunu aktive eder (8,9).

Çalışmamızın amacı KOAH'lı hastaların atak ve stabil dönemlerinde serum PTX-3 düzeylerinin karşılaştırılması ve diğer sistemik inflamasyon biyobelirteçleri olan CRP, WBC, NLO, TLO ile ilişkisinin değerlendirilmesidir. Ayrıca PTX-3 düzeyinin KOAH evresi, solunum fonksiyon testi sonuçları, pnömoni varlığı, semptom skalaları, son 1 yıl içindeki alevlenme ve hastane yatış sayıları ile ilişkisinin saptanmasıdır.

## **GENEL BİLGİLER**

### **KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ)**

#### **KOAİ Tanımı**

KOAİ; akciğer gelişimini etkileyebilen konakçıya ait faktörler ile zararlı gaz veya partiküllere maruziyet sonucu gelişen, hava yolları ve/veya alveollerde artmış inflamatuvar yanıtın izlendiği, önlenbilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (10). KOAİ, hem klinik hem de biyolojik düzeyde çok bileşenli, dinamik ve yaşam boyu sürmekte ve hastadan hastaya değişiklik göstermektedir. Yüksek prevalansı, artan insidansı, kişisel, sosyal ve ekonomik maliyetleri ile küresel bir sağlık sorunu haline gelen KOAİ, dünyada en yaygın görülen üçüncü ölüm nedenidir (11). Tütün kullanımı, biyomas maruziyeti, hava kirliliği, mesleki maruziyet, genetik yatkınlık, hava yolu hiperreaktivitesi ve çocukluk çağında akciğer gelişimindeki yetersizlikler gibi çeşitli risk faktörlerinin kombinasyonu KOAİ gelişimine yol açmaktadır (12). Semptomlar ve risk faktörlerine maruziyet öyküsü olan kişilerde spirometri ile kalıcı hava akımı kısıtlanması doğrulandığında KOAİ tanısı konulmaktadır (10).

Hastalar daha çok nefes darlığı, öksürük ve balgam gibi semptomlarla doktora başvururlar. Genellikle orta-ileri yaş grubunda görülür ve hastalık yavaş ilerler. Özellikle havaların soğuduğu zamanlarda hastaların semptomlarında artış olup ek tedaviye ihtiyaç duydukları alevlenme dönemleri yaşarlar. Bu atak dönemleri de ciddi morbidite ve mortalite

nedenidir. Bu hastalık genellikle komorbiditelerle birlikte görülmektedir. En çok görülen komorbiditeler arasında kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar ve akciğer kanseri yer almaktadır.

KOAH'ın temel özellikleri olan hava akımı kısıtlanması ve mukosilyer fonksiyon bozukluğuna küçük hava yollarının kaybı neden olmaktadır. Parankim hasarı da hava akımı kısıtlamasına ve gaz değişimi yüzeylerinde harabiyete neden olur (10-12).

### **Epidemiyoloji**

KOAH en çok ölüme yol açan hastalıklar içinde iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklardan sonra 3. sırada yer alır (11). Risk faktörleriyle daha sık karşılaşma ve nüfusun yaşlanmasına paralel olarak hastalık prevalansı ve yükünün önümüzdeki yıllarda artacağı düşünülmektedir. 2060 yılına gelindiğinde KOAH nedeni ölümlerin 5.4 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (10). Bu da hastalığı önemli bir küresel sağlık sorunu haline getirmektedir.

Prevalans hesaplamak için kullanılan farklı yaklaşımlar (spirometri, anketler) nedeniyle KOAH prevalansını tahmin etmek zordur. Gelişmiş ülkelerde 40 yaş üzerindeki kişilerde prevalansının %10-12 olduğu bilinmektedir. Küresel olarak ülkeler ve coğrafi bölgeler arasında farklılık görülmekle beraber KOAH prevalansı %3-21 arasında değişmektedir (12). Yapılan çalışmalarda kullanılan araştırma yöntemleri ve tanısal ölçütlerdeki çeşitlilikten dolayı KOAH prevalansı farklılık gösterir (13-15). Halen devam etmekte olan dünya çapında yürütülen The Burden of Obstructive Lung Diseases (BOLD) çalışmasında GOLD evre 2 ve üzerinde olan KOAH prevalansı toplam %10.1 (erkeklerde %11.8, kadınlarda %8.5) olarak belirtilmiş ve sigara içmeyenler arasında %3-11 oranında önemli bir KOAH prevalansı bildirilmiştir (16). Sigara içiminin artması ve nüfusun giderek yaşlanması nedeniyle KOAH prevalansının ve bu hastalığa bağlı ölümlerin önümüzdeki yıllarda giderek artacağı öngörülmektedir.

KOAH'ta morbidite yaşla beraber artmaktadır. Yaşlanma dışında sigara içimi ve KOAH ile ilişkili diğer ek kronik hastalıklar da hastaların kliniklerini önemli derecede kötüleştirebilirler. KOAH mortalitesindeki artış esas olarak sigara içiminin artmasından kaynaklanmaktadır. Sonrasında ise iskemik kalp hastalıkları, yaşlı nüfusun artması ve mevcut tedavilerin yetersizliği ya da uyumsuzluğu gelmektedir (2).

## **Risk Faktörleri**

Çevresel ve genetik faktörler KOAH'ın gelişmesine neden olmaktadır. Başta sigara olmak üzere birçok faktör söz konusudur. Düşük sosyoekonomik durum, düşük vücut kitle indeksi, pasif sigara içiciliği, dış ve iç ortam kirliliği, mesleki maruziyet, biyomas maruziyeti gibi risk faktörleri yer almaktadır. Genetik risk faktörlerinden de Alfa-1 Antitripsin (AAT) eksikliği en önemlisidir (17).

**Sigara:** Sigara içmek ya da pasif olarak sigara dumanına maruz kalmak en büyük risk faktörüdür. Yapılan çalışmalar sigara içmeyenlerde bile kronik hava akımı kısıtlaması gelişebileceğini göstermiştir (18). Sigara içen veya birinci derece yakınlarında erken başlangıçlı KOAH öyküsü olan hastaların solunum fonksiyon testlerinde diğer hastalara göre daha hızlı düşüş vardır (19).

**Havayolu duyarlılığı:** Allerjenlere, zararlı partiküllere uzun süre maruz kalmak ve onları inhale etmek hava yolu duyarlılığını arttırmaktadır ve bu durum da KOAH gelişme riskini artırır (20).

**Çevresel ve mesleki maruziyetler:** Dış ve iç ortamlarda maruz kalınan toz, buhar, duman ve organik antijenler KOAH gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Özellikle kadınların evlerde, işyerlerinde kullandıkları kimyasal deterjanları solumaları ve biyomas maruziyetine kalmaları bu hastalığın gelişmesinde önemli rol oynamaktadır ve bu durum kadınlarda KOAH görülme oranını arttırmaktadır (21).

**Cinsiyet:** Erkeklerde KOAH görülme sıklığı kadınlara göre daha fazla olmasına rağmen bu oran kadın bireylerde de giderek artmaktadır. Eğer aynı şekilde maruziyet varsa kadınların erkeklere göre KOAH ve amfizeme daha yatkın oldukları görülmüştür (22).

**Atopi:** Immunglobulin E'nin (Ig E), astım dışında KOAH gelişiminde de rolü vardır. Çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyonlar ve alerjiye yatkınlık, ileri ki dönemlerde daha yüksek astım prevalansı ve hava akımı kısıtlamaları ile ilişkilendirilmiştir (23).

**Astım:** Astım kronik havayolu darlığı için bir risk faktörü olabilir. Yapılan bir çalışmada astımlı hastaların zaman içerisinde KOAH gelişme riskinin astımı olmayanlara göre 12 kat fazla olduğu saptanmıştır (24). Başka bir çalışmada da astımlı hastaların %20'sinde irreversible hava akımı kısıtlılığı geliştiği saptanmıştır (25). Sigara içmeyen astımlılarda ve

sigara içen astımı olmayan kişilerdeki kronik hava yolu darlığının patolojileri farklıdır. Bu durumda her iki hastalığın akciğer fonksiyonlarında benzer azalma ile ortaya çıksalar bile bu iki hastalık farklı iki antite olarak kabul edilebilir. Hava yolu hiperreaktivitesi astım tanısı olmaksızın da görülebilir ve çalışmalarda KOAH ve solunumsal mortalite için bağımsız bir prediktör olduğu saptanmıştır (26,27).

**Tüberküloz:** Geçmişte akciğer tüberkülozu geçiren hastaların ilerleyen dönemlerde artan hava akım kısıtlaması ile karşılaştığı ve bu durumun sigara, biyomas maruziyetinden bağımsız olduğu görülmüştür (28).

**Alfa-1 antitripsin eksikliği:** Genetik risk faktörü olan serin proteaz inhibitörü olarak görev yapan kalıtsal alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir (29). 45 yaş altında, amfizemi olan, sigara içmeyen veya çok az sigara içen hastalar veya ailede amfizem öyküsü bulunan bireylerde AAT eksikliğinin taranması önerilmektedir (24).

**Bronkopulmoner displazi:** Erken doğan ve solunum sıkıntısı yaşayan bebeklerde uzun süre mekanik ventilasyon ile oksijen desteği sağlanması ve barotravma sonucu gelişmektedir. Bu hastaların görüntülemelerinde akciğer parankiminde amfizemli görünüm, solunum fonksiyon testi parametrelerinde bozulma ve hava akımı kısıtlaması olduğu görülmüştür (30).

### **KOAH'ta Patofizyoloji**

KOAH'ta yapısal ve fonksiyonel değişiklikler vardır ve birlikte değerlendirilmelidir. Temel sorun mukus sekresyonunda artış ve parankim harabiyetidir. Hava yolu mukozasındaki inflamasyon; bronş ve bronşiyollerde ödem, düz kas artışı ve peribronşial fibrozis ile sonuçlanır; bu durum hava yolu lümenini daraltır. İrritanların neden olduğu inflamatuvar süreç; kollajen, elastin gibi ekstrasellüler matriks bileşenlerinin parçalanmasına ve akciğer dokusunda elastikiyet kaybına neden olur. Hava yollarının daralması ve destek dokuların tahribi hava yolu basıncını arttırır. İnspirasyonda akciğerler kolayca dolabilse bile ekspiryumda hava yollarının açık kalması zorlaşır ve erken kapanır. Her nefeste alveoller tamamen boşalamadığından akciğerde kalan hava miktarı artar. Bu mekanik baskı, küçük hava yolları ve kapillerleri etkileyerek bronşiyollerin daralmasına ve kan akımının azalmasına neden olur. Alveollerde gaz alışverişinin efektif yapılamaması hipoksi ve ilerleyen süreçte hiperkapniye yol açar. Hipoksinin pulmoner arteriyel epiteli uyarmasıyla hipoksik vazokonstrüksiyon refleksi çalışır ve pulmoner arter basıncında artış meydana gelir. Eğer hipoksi devamlı olursa pulmoner

hipertansiyon ve onun klinik ifadesi olan kor pulmonale gelişir (31). KOAH'ta görülen temel patofizyolojik değişiklikler; hava akımı kısıtlanması ve hava hapsi, mukus sekresyonunda artış, gaz değişim anormalliği, alevlenmeler, pulmoner hipertansiyon ve sistemik özelliklerden oluşmaktadır.

**Hava akımı kısıtlanması ve hava hapsi:** Santral ve periferik havayolunda bazı değişiklikler meydana gelmektedir. Santral havayolunda submukozal mukus bezlerinde hipertrofi, bronşiyal duvarda kalınlaşma, inflamasyona bağlı epitel hücrelerinde atrofi, goblet hücre sayısında artış gibi birçok değişiklikler görülmektedir. Periferik hava yolunda ise mukus plakları, fibrozis, bronşiolerde daralma ve hasarlanma oluşur (32). Bu değişiklikler sonucunda küçük hava yollarında artmış bir direnç ve akciğer parankim dokusunun yıkımıyla oluşan amfizem oluşur. Ayrıca hava yollarını destekleyen ekstrasellüler matriksin yapısının değişmesiyle elastik yapının özelliği kaybolur, bununla birlikte hava akımında kısıtlılığa neden olur. Sonucunda ise hiperinflasyon ortaya çıkar. (33,34). Solunum yolu duvarındaki submukozal bezlerin hipertrofisi ve goblet hücre sayısındaki artış mukus sekresyonuna neden olmaktadır. Artan mukus salgısı ve nötrofilik inflamasyon birlikte meydana gelir (35, 36).

**Gaz değişimi anormallikleri:** Her ekspirasyon sonrası alveollerin tam boşalamamasından kaynaklı mekanik baskı oluşuyor ve alveollerin havalanması azalarak pulmoner vasküler yatağın bozulmasına yol açıyor. Bu da ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesini olumsuz yönde etkilemektedir. Bozulan ventilasyon ve perfüzyon oranı, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı yüzeysel solunum; gaz alışverişinin bozulmasına ve solunum yetmezliğine neden olmaktadır. Gaz değişiminin efektif olarak yapılamaması sonucunda hipoksemi ve ilerleyen zamanlarda hiperkapni meydana gelmektedir (37, 38).

**Mukus hipersekresyonu:** Sigara dumanı ve diğer iritanların neden olduğu kronik hava yolu hasarı, goblet hücresi ve submukozal bezlerden mukus sekresyonunu indükler. Çeşitli mediyatörler ve proteazlar EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) aktivasyonu ile mukus sekresyonunu uyarır. Nötrofil elastaz parankim harabiyetinin yanı sıra mukus üretimi ve salgılanmasına da neden olur (39).

**Pulmoner hipertansiyon:** Özellikle küçük pulmoner arterlerin hipoksik vazokonstriksiyonundan kaynaklanır. KOAH'ın ileri evrelerinde gelişir ve genellikle hafif-orta şiddetlidir (40). BT taramalarında saptanan pulmoner arter genişlemesinin alevlenme riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (41).

**Alevlenmeler:** Alevlenmeler sırasında inflamasyon ve hiperinflasyonda artışla birlikte ekspiratuar akışta azalma görülür ki bu durum dispnede artışa yol açar (42). Pulmoner tromboemboli, pnömoni ve kalp yetmezliği alevlenmeyi taklit edebilir veya varolan bir alevlenmeyi şiddetlendirebilir.

**Sistemik özellikler:** KOAH'ta hipoksi ve sistemik inflamasyon, iskelet kas atrofisi ve kaşeksiye yol açabilir. Sayılarında artış görülen inflamatuvar mediatörler birçok hastalığın oluşmasına ya da mevcut hastalıklarının şiddetlenmesine neden olur. Bu hastalıklar arasında kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, anemi, diyabetes mellitus, osteoporoz, depresyon ve metabolik sendrom gibi komorbiditeler yer almaktadır (43).

### **KOAH Patogenezi**

Zararlı gaz ve partiküllere maruziyet sonucunda, akciğer parankiminde kronik bir inflamatuvar yanıt oluşmaktadır. Oluşan inflamasyon sonrasında akciğer parankiminde doku harabiyeti yani amfizem, küçük hava yollarında ise fibrozis görülür (44).

Meydana gelen inflamatuvar yanıt sürecinde rol alan bazı hücreler vardır. Bunlar nötrofiller, makrofajlar, T lenfositler, B lenfositler, eozinofiller ve epitel hücreleridir. Bu hücreler immün sistemde KOAH'ta meydana gelen kronik inflamasyonun gelişmesine yol açmaktadır (45,46). Bu hücrelerden TNF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  reseptörleri, TGF- $\beta$  (Transforming büyüme faktörü Beta), LTB4 (Lökotrien B4), IL-6 (Interlökin 6), IL-8 (Interlökin 8), endotelin-1, CRP, lipopolisakkarid bağlayan protein gibi medyatörler salgılanmaktadır. Bu medyatörlerin hastalığın her evresinde, atak ve stabil dönemlerinde balgam ve kandaki düzeyleri farklıdır.

Bir diğer durum ise proteaz-antiproteaz dengesinin bozulmasıdır. Sigara ve zararlı partiküllerin oluşturduğu oksidanlar, antiproteazların etkilerini azaltıp, mukus sekresyonunda artışa neden olurlar. İlerleyici inflamasyon sürecinin sonunda alveoler onarım bozulup ve fibrozis ortaya çıkmaktadır (47).

**Oksidatif stres:** KOAH'ta meydana gelen hava yolu inflamasyonunun ana bileşeni oksidatif streştir (48). Sigara dumanında serbest radikaller, süperoksit, nitrik oksit gibi organik bileşikler ve birçok oksidanlar bulunmaktadır (49-51). KOAH'ı olan kişilerde ve sigara içenlerde oksidatif stres artarak oksidan-antioksidan dengesizliği ortaya çıkmaktadır (52).

Glutasyon (GSH), akciğerlerde önemli bir koruyucu antioksidan savunma mekanizmasından sorumludur ve akciğerdeki oksidatif hasarı minimumda tutmaya çalışır (53). GSH seviyesindeki değişikliklerin KOAH patogenezinde rolü olduğu bilinmektedir (54).

**Proteaz- antiproteaz dengesizliği:** Proteazlar ve antiproteazlar arasında oluşan dengesizlik, akciğer amfizemine yol açan akciğer dokusu yıkımından sorumludur (55,56). Akciğer parankiminde ekstraselluler matriks bileşeni olan elastinin yıkılmasıyla amfizem gelişmektedir (57).

**İnflamatuvar hücreler:** Zararlı gaz ve partiküllerin kronik olarak inhalasyonu sonucunda akciğer parankiminde hasar meydana gelir. Böylelikle epitel hücreleri aktive olur, mukus üretimi artar ve birçok inflamatuvar hücrenin göçü uyarılmış olur (58). Bu durum, nötrofiller, makrofajlar ve T- lenfositler gibi inflamatuvar hücrenin dahil olduğu küçük hava yollarında ve alveollerde anormal inflamatuvar yanıt orataya çıkmasına neden olur (58,59).

**Makrofajlar:** Makrofajlar, inflamasyonun gelişmesine neden olan hücrelerdendir. KOAH'ta balgam ve bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında, akciğer parankimi ve havayollarında makrofajlar normale göre artmıştır. Makrofajlardan salınan IL-8, TNF- $\alpha$  ve LTB4 başta olmak üzere kemoatraktan mediyatörler nötrofilik inflamasyonu arttırmaktadır (60).

**Nötrofiller:** KOAH hastalarının balgamlarında, BAL sıvılarında nötrofil sayılarında artış görülmektedir. Nötrofiller, pulmoner vasküler yatakta kapiller endotele ICAM-1 ve E-selektin gibi adhezyon molekülleri ile tutunurlar. Endotele tutunan nötrofiller daha sonra solunum yollarına doğru göç ederler. Sonuçta da akciğer parankiminde hasar ve inflamasyona neden olurlar (61).

**Lenfositler:** T lenfositlerin KOAH patogenezindeki rolü kesin olmamakla birlikte KOAH'lı hastaların akciğer parankimi, santral ve periferik havayolları ve havayolu düz kasında arttığı görülmüştür (62).

**Epitel hücreler:** Akciğer havayollarında ve alveollerde bulunan epitel hücreleri, inflamatuvar mediyatörler için önemli bir kaynaktır (63). Epitel hücreleri sigara dumanı ile aktive olur. TNF- $\alpha$ , IL1b, GM-CSF (Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör) ve IL-8 gibi



mediatörlerin salınımıyla inflamasyonu arttırırken ve TGF-  $\beta$  ile de fibrozise yol açmaktadır (64).

**Eozinofiller:** KOAH'lı hastaların balgamlarında, lavaj sıvılarında ve havayollarında eozinofil sayısında artış vardır. Alevlenme dönemlerinde bu sayılar daha da fazladır. Eozinofillerin inflamasyon gelişimindeki rolü büyüktür (64-66). KOAH alevlenmelerinde artan eozinofil sayılarından dolayı astım benzeri inflamatuvar yanıt görülebilmektedir (67).

**İnflamatuvar mediyatörler:** KOAH'lı hastalarda iskelet kas kaybı ve kaşeksi görülmesinin nedeni dolaşımdaki inflamatuvar mediyatörlerden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. KOAH'lı hastalarda yüksek IL-6 seviyeleri görülmesi özellikle kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar gibi komorbiditelerin görülme oranını yükseltebilir (68-72).

**KOAH'ta sistemik inflamasyon:** KOAH'ın patogenezinde lokal inflamasyonla beraber, sistemik inflamasyonun da rolü büyüktür (73, 74). KOAH'ta oluşan sistemik inflamasyon sonucunda CRP, IL-6, fibrinojen, aktive edilmiş lökositler, sitokinler, adipokinler, pıhtılaşma faktörleri ve TNF- $\alpha$  gibi birçok inflamasyon belirteçlerinin seviyeleri yükselmektedir (75,76). KOAH atak hastalarında artan CRP, serum fibrinojen seviyelerinin artmasına neden olabilir ve bu da kardiyovasküler hastalıkların görülme riskini arttırır (76).

## **KOAH'TA KLİNİK VE TANISAL YAKLAŞIM**

### **Klinik Tanı**

Nefes darlığı, geçmeyen öksürük ve balgam çıkarma gibi şikâyetlerle başvuran ve risk faktörleri de mevcut olan kişilerde KOAH akla gelmelidir. Klinik bulguların pozitifliği durumunda post-bronkodilatatör solunum fonksiyon testinde (SFT), bir saniyede zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) / zorlu vital kapasite (FVC) <%70 saptanması persistan hava akımı kısıtlılığının kanıtıdır ve KOAH tanısı için gereklidir (2).

### **Semptomlar**

KOAH tanısını koymada spirometri haricinde klinisyene yol gösterebilecek birçok kriter vardır. Bunlar, sigara ve diğer iritanlara maruziyet öyküsü, KOAH ile uyumlu

semptomların varlığı, muayenede obstrüksiyon bulgularının saptanması, kişinin hışıltılı solunum tariflemesidir. KOAH'lı hastalarda görülen en karakteristik semptomlar kronik ve ilerleyici nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkarmadır. Uygun semptomlar ve risk faktörlerine maruziyet öyküsü varlığında spirometri ile doğrulama yaparak tanı konulmaktadır. Tablo 1'de KOAH'ı düşündürecek semptomlar gösterilmiştir (10).

**Tablo 1. KOAH'ı düşündüren anahtar göstergeler (10)**

Nefes Darlığı	Egzersizle kötüleşen, ilerleyici ve kalıcı vasıftadır.
Kronik Öksürük	Devamlı olmayabilir, balgam eşlik etmeyebilir. Tekrarlayan wheezing olabilir.
Kronik Balgam	Herhangi bir paternde olabilir.
Tekrarlayan Alt Solunum Yolu İnfeksiyonları	
Risk Faktörleri	Sigara, tütün ürünleri maruziyeti Mesleki maruziyet Isınma veya yemek pişirme amaçlı duman maruziyeti Konakçıya ait faktörler (genetik, hızlanmış yaşlanma, doğumsal ve gelişimsel anormallikler, hava yolu aşırı duyarlılığı)
Ailede KOAH öyküsü ve/veya çocukluk faktörleri	Düşük doğum ağırlığı Çocukluk çağında geçirilen enfeksiyonlar

Öksürük: Genellikle KOAH'ta görülen ilk semptom kronik öksürüktür. Ancak hastalar sigara ve/veya çevresel maruziyetlere bağlı olduğunu düşünmektedirler. Başlarda aralıklı

öksürük olabilir, hastalık ilerledikçe gün boyu sürer ve her gün görülür. Öksürükle beraber balgam da görülebilir (77).

Dispne: KOAH'lılarda görülen temel semptomdur. Hastaneye başvuruların en önemli nedenidir. KOAH hastaları dispneyi nefes almak için daha çok efor sarfetme, sıkışma hissi, solunumda zorluk, çabuk yorulma olarak tanımlamaktadır (2).

Balgam: Başka bir nedene bağlı olmaksızın, birbirini izleyen iki yıl süresince en az 3 ay sürekli balgam çıkarma kronik bronşit olarak tanımlanır. Balgam normalde beyaz-gri renkte ve mukoid özelliktedir. Miktarında artış, sarı veya yeşil renkli olması hava yollarındaki inflamatuvar reaksiyonu gösterir ve alevlenme bulgusu olabilir. Hastalar genellikle öksürük semptomlarından sonra koyu kıvamlı balgam çıkarmaya başlarlar (2,77).

Hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi: Hastalar efor sarfettikçe göğüs kafesinde sıkışma hissettiklerini tarifler. Günün farklı zamanlarında değişim gösteren, soluk alıp verdikçe hışıltının duyulduğunu söylerler (78).

Semptom skorlaması için GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease), mMRC (Modified Medical Research Council) anketi ve/veya CAT (KOAH Değerlendirme Testi) kullanımı önerilmektedir. Hastalığın ağırlığının derecelendirilmesinde bu skorlar kullanılarak hastalığın takip, tedavisini belirleme ve prognozu gösterme gibi durumlara yardımcı olmaktadır. mMRC skorunun 2 ve üzerinde, CAT skorunun 10 ve üzerinde olması hastanın semptomatik olduğunu göstermektedir (79).

## **Fizik Muayene**

Fizik muayene KOAH tanısı koymak için önemlidir ancak tanı değeri düşüktür (2). Solunum fonksiyonlarındaki bozulma belirgin olduğunda hava akım kısıtlanmasına ait fizik muayene bulguları ortaya çıkmaktadır (80,81).

İnspeksiyon; hastalığın ileri evreki dönemlerinde santral siyanoz, hava hapsine bağlı olarak göğüs ön-arka çapının arttığı fiçi göğüs deformitesi görülür. Solunumsal şikâyetler arttıkça solunum hızı da artar ve hasta ekspiryum esnasında büyük dudak solunumu yapar. Yardımcı solunum kaslarının kullanımının artmasıyla suprasternal ve supraklaviküler fossada çekilmeler izlenir. Alt interkostal aralıklarda paradoksal içe çekilme görülür bu da Hoover

belirtisidir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde kor pulmonale gelişmişse periferik ödem, juguler venöz dolgunluk görülebilir (82,83).

Palpasyonda; vokal fremitus azalmıştır.

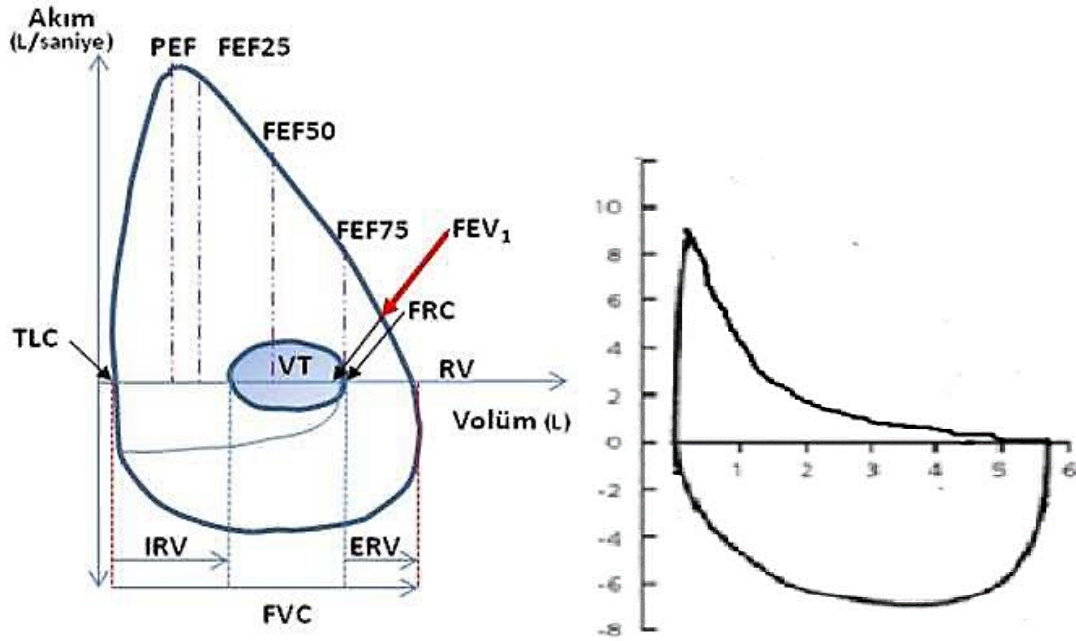
Oskültasyon; zorlu ekspirasyon zamanı önemli derecede uzamıştır. Amfizemin yoğunluğuna bağlı olarak bazen akciğer sesleri azalmış olarak duyulabilir. Oskültasyonda ral ve ronküs duyulabilir. Ronküsler, havayolu obstrüksiyonunun derecesiyle ve bronkodilatatörlere yanıt ile ilişkili olarak duyulmaktadır. Raller ise sekresyonlara veya basınçların ani eşitlenmesi sırasında küçük havayollarının ani açılmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (82,84,85,61,86).

Eğer hastalarda solunum fonksiyon testi parametrelerinde değişiklik yok ve nefes darlığı şikayetinde artış varsa pulmoner hipertansiyon (PH) mutlaka düşünülmelidir. Kor pulmonale gelişmiş olgularda pulmoner ve triküspid kapak yetersizliği üfürümleri, sağ ventriküler galo, ikinci ses çiftleşmesi, ikinci sesin şiddetlenmesi duyulabilir (60,84).

### **Spirometrik Değerlendirme**

KOAH düşünülen hastalarda kesin tanı için spirometri yapılması gerekmektedir. Spirometri maksimum inspirasyondan sonra güçlü bir şekilde ekshale edilen volümü (FVC), bu manevranın birinci saniyesinde ekshale edilen volümü (FEV1) ölçüp ve bu iki ölçümün oranını hesaplamaktadır. Ölçümler yaş, boy, cins ve ırka göre belirlenen referanslara göre değerlendirilmelidir (87). Kabul edilebilir nitelikteki en az 3 spirometrik ölçümün elde edilmesini takiben bronkodilatör sonrası FEV1/FVC %70'in altında ise persistan hava akımı kısıtlaması doğrulanır. Spirometri; KOAH tanısını koyma, hastalığın şiddetini belirleme, hastalığın seyrini izleme ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi gibi durumlarda kullanılmaktadır (88-90).

Spirometri ile kısa etkili bronkodilatör (400µg salbutamol ya da 160µg ipratropium) sonrasında bir saniyede zorlu ekspiratuar (FEV1) / zorlu vital kapasite (FVC) hesaplanmaktadır. Bronkodilatör sonrası FEV1/FVC<%70 şeklinde olmalı, tamamen geri dönüşü olmayan persistan hava akımı kısıtlaması olduğu gösterilmelidir (91-94,78). Hava yolu dinamiğini göstermede kullanılan parametre FEV1'dir (95). Şekil 1'de sağlıklı kişilerde akım volüm eğrisi, Şekil 2'de ise KOAH hastalarında akım volüm eğrisi gösterilmiştir.



Şekil 1. Sağlıklı bir erişkinde akım- volüm eğrisi Şekil 2. KOAH'ta akım- volüm eğrisi

### Diffüzyon Kapasitesi

Oksijenin alveollerden kana difüzyonu için sırasıyla alveol yüzey sıvısı, alveolar membran, interstisyel alan, kapiller endotel, plazma ve eritrosit membranını geçmesi gerekmektedir. En sonda ise oksijen hemoglobin ile birleşir. Bu yapıların tamamına alveolokapiller membran ya da kan-gaz bariyeri adı verilir ve burada gaz transferi pasif difüzyonla sağlanır. Diffüzyon kapasitesi (DLCO) karbon monoksit kullanılarak ölçülür.

Amfizemli olgularda DLCO azalmaktadır. Bunun nedeni ise, alveolokapiller membranda harabiyet sonucunda difüzyonun gerçekleştiği alan azalır, kapillerlerde parçalanma ve vasküler yatak kaybı oluşur. Doku harabiyeti sonucu oluşan büyük hava keseciklerinde oksijenin alveol epiteline kadar geçtiği mesafede artış ve perfüzyon-ventilasyon oranında bozulma görülür. Amfizemli hastaları astımlı ve kronik bronşitli hastalardan ayırt etmede difüzyon kapasitesini kullanmak yararlıdır. Çünkü bu iki hastalıkta DLCO normaldir (82).

### Görüntüleme

Akciğer grafisi, KOAH'ın erken döneminde genellikle yarar sağlamayıp sadece alternatif tanıları dışlamak için başvurulmuş ilk görüntüleme yöntemidir. Akciğer grafisinde hastalık ilerledikçe, amfizemin de eklenmesiyle akciğer hacmi genişlemiş, diyafragma düşük

ve düzleşmiş, kalp gölgesi uzun ve dar (damla kalp, vertikal kalp görünümü), akciğerlerde havalanma artışı, akciğerlerde vasküler gölgelerde azalma, özellikle apekslerde büller görülür.

Bilgisayarlı tomografi (BT); amfizemi gösterir ancak KOAH tanısını koymak için tek başına yeterli değildir. Fakat alternatif tanıları ve KOAH'a eşlik eden diğer hastalıkları (örneğin: Bronşiektazi, pulmoner fibroz, pnömotoraks, komorbid pulmoner durumlar) dışlamak için çekilmesi önerilmektedir. (96).

### **Oksijen Düzeyi ve Arter Kan Gazı (AKG)**

Oksimetri, oksijen saturasyonunun belirlenmesi ve oksijen ihtiyacının değerlendirilmesi için kullanılır. KOAH'lı hastaların oksijen düzeyleri mutlaka ölçülmelidir. Özellikle solunum yetmezliği gelişen hastalarda oksimetri ile takip yapılmalıdır. Parmak ucu oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) %92'nin altındaysa arter kan gazı alınıp doğrulama yapılması önerilir (10).

### **Ayırıcı Tanı**

KOAH hastalarının çoğunda tanıya kolayca ulaşılırken, bazı hastaların ayırıcı tanısında zorluk çekilebilir ya da tanıdan emin olunsa bile eşlik edebilecek ek patolojiler yönünden hastaların ayrıntılı değerlendirilmeleri gerekebilir. KOAH'ın ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 2'de gösterilmiştir (10).

**Tablo 2. KOAH'ta ayırıcı tanı**

Tanı	Olası özellikler
Astım	Genellikle çocuklukta ve/veya erken yaşta başlar. Semptomlar günden güne değişiklik gösterir. Gece/sabaha karşı semptomlar şiddetlenir. Rinit, allerji ve/veya egzema öyküsü Aile öyküsü Obezite eşlik edebilir.
Konjestif kalp yetmezliği	Kardiyotorasik oran artışı, pulmoner ödem bulguları Solunum fonksiyonları restriktif patern gösterir, hava akımı kısıtlaması genellikle görülmez.
Bronşiektazi	Çok miktarda pürülan balgam Beraberinde bakteriyel enfeksiyon sıklıkla vardır. Görüntüleme de bronşlarda dilatasyon, bronş duvar kalınlaşması
Tüberküloz	Hayatın herhangi bir döneminde görülebilir. Radyolojide infiltrasyon izlenir Mikrobiyoloji ile tanının doğrulanması gerekir. Tüberküloz açısından endemik bölge öyküsü
Obliteratif bronşiyolit	Genellikle genç yaşta ve sigara içmeyenlerde görülür. Alta çoğu kez romatizmal bir hastalık, toksik gaz maruziyeti veya immunsupresif ilaç kullanım öyküsü vardır Ekspirasyonda çekilen BT'de hipodens alanlar izlenir.
Diffüz bronşiyolit	Asya kıtasında daha sık. Daha çok erkek cinsiyet ve sigara kullanmayanlarda görülür. Hemen hemen hepsinde kronik sinüzit vardır. Toraks BT'de hiperinflasyon bulguları ve diffüz küçük sentrilobüler nodüler opasiteler izlenir.
BT: Bilgisayarlı tomografi	

## KOAH'IN DEĞERLENDİRİLMESİ, TEDAVİSİ VE İZLENMESİ

### KOAH'ta Hastalığın Değerlendirilmesi

KOAH değerlendirmesinin hedefleri; hava akımı kısıtlamasının derecesini, bunun hastanın sağlık durumu üzerine etkilerini ve gelecek olay riskini (atak, hastane başvurusu veya ölüm gibi) değerlendirmek ve tedaviyi uygun bir şekilde düzenlemektir. Bu hedefleri başarmak için KOAH değerlendirmesinde kullanılan kriterler vardır (97).

Bir KOAH hastasını değerlendirirken: (10)

- Spirometrik anormalliğin ve derecesinin saptanması
- Semptomların şiddetinin belirlenmesi
- Alevlenme ciddiyeti ve risklerinin belirlenmesi
- Komorbiditelerin bilinmesi gerekir.

**Hava akımı obstrüksiyonun şiddetini sınıflandırma ve değerlendirme:** Hastalık ağırlığının belirlenmesinde tek başına değil difüzyon kapasitesi, dispne indeksi, yaşam kalitesi anketleri, arter kan gazı gibi diğer parametrelerle kombine olarak değerlendirilmelidir (98). KOAH'ta FEV1 değerine göre evrelendirme yapılmaktadır (Tablo 3) (10).

**Tablo 3. KOAH'ta postbronkodilatör FEV1 değerine dayalı hava akım kısıtlanma şiddetini içeren sınıflandırma (10)**

FEV1/FVC < 0,70 olan hastalarda		
<b>Evre 1</b>	Hafif	FEV1 ≥ %80
<b>Evre 2</b>	Orta	%50 ≤ FEV1 < %80
<b>Evre 3</b>	Ağır	%30 ≤ FEV1 < %50
<b>Evre 4</b>	Çok ağır	FEV1 < %30

**Semptomların değerlendirilmesi:** Balgam çıkaran, 3 aydan daha fazla süredir öksüren, nefes darlığı olan 40 yaş üzeri hastalarda eğer risk faktörleri de varsa KOAH akla gelmelidir. Risk faktörleri arasında sigara dumanı, mesleki ve çevresel ortamlardaki zararlı partiküllerin solunması, biyomas maruziyeti gibi durumlar yer almaktadır. Hastalığın seyrinde ilerleyici nefes darlığı, öksürük, balgam çıkarmada zorlanma şikayetleri giderek artmaktadır (99). Dispne göreceli bir kavram olup derecesini objektif bir ölçütle değerlendirmek için dispne skalaları



geliştirilmiştir. En sık kullanılanı mMRC dispne skalasıdır (Tablo 4). mMRC mortalite riski ve sağlık durumu ile ilişkilidir. CAT sağlık durumundaki bozulmanın değerlendirilmesinde kullanılan sekiz parametrelilik bir ölçüm yöntemidir (Tablo 5). (10) mMRC skorunun 2 ve üzerinde, CAT skorunun 10 ve üzerinde olması hastanın semptomatik olduğunu göstermektedir (100).

**Tablo 4. Modifiye British Medical Research Council (mMRC) anketi (10)**

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

**Tablo 5. KOAH Değerlendirme Testi (COPD Assessment Test-CAT) (10)**

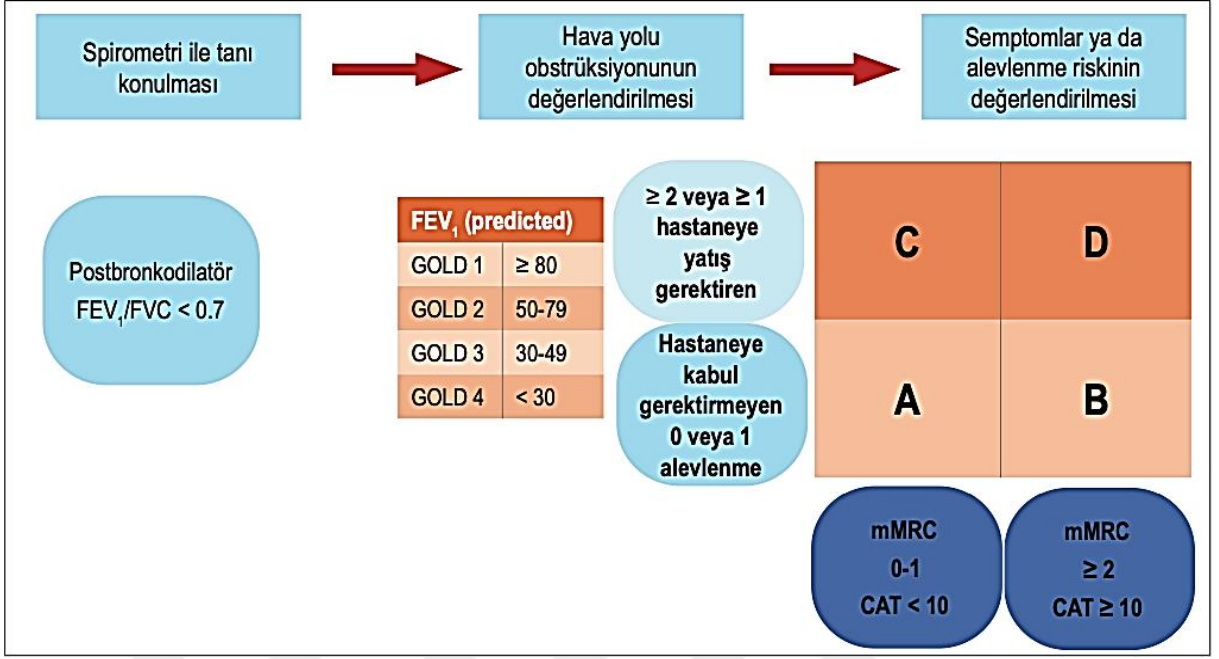
Değerlendirilen parametreler	Derecelendirme	Değerlendirilen parametreler	Skor
Hiç öksürmüyorum	1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum	
Göğsümde hiç balgam yok	1 2 3 4 5	Göğsüm balgamla dolu	
Göğsüm hiç sıkışmıyor	1 2 3 4 5	Göğsüm çok sıkışıyor	
Yokuş çıkarken veya bir kat merdiven çıktığımda nefes darlığı hissetmiyorum	1 2 3 4 5	Yokuş çıkarken veya bir kat merdiven çıktığımda nefes darlığı hissediyorum	
Bütün ev işlerini yapabiliyorum	1 2 3 4 5	Ev işlerini yaparken zorlanıyorum	
Hastalığıma rağmen evden dışarı çıkamaya çekinmiyorum	1 2 3 4 5	Hastalığım nedeniyle evden dışarı çıkamaya çekiniyorum	
Gece rahat uyuyorum	1 2 3 4 5	Hastalığımdan dolayı rahat uyuyamıyorum	
Kendimi çok enerjik hissediyorum	1 2 3 4 5	Kendimi çok güçsüz hissediyorum	
		Toplam Skor	

**Alevlenme riskini değerlendirme:** Alevlenme semptomlarda ek tedavi gerektirecek şekilde akut kötüleşme olarak tanımlanır. Şiddetine göre; hafif, orta ve ağır alevlenmeler olarak sınıflandırılır. Yılda  $\geq 2$  orta alevlenme ya da  $\geq 1$  hastane yatışı gerektiren alevlenmeler ise sık alevlenme olarak adlandırılır. Sık alevlenme yaşayanlarda hastalığın seyri, sağlık durumu,

morbidite ve mortalite oranları daha kötüdür. Hava yolu obstrüksiyonu arttıkça alevlenme sıklığı, hastaneye yatış ve mortalite riski artar (101).

**Komorbiditelerin değerlendirilmesi:** İleri yaş, sigara kullanımı, alkol tüketimi, hareketsizlik gibi ortak risk faktörleri nedeniyle komorbid hastalıklar KOAH'a sıklıkla eşlik eder. KOAH'ın kendisi de kaşeksi, malnutrisyon, iskelet kas atrofisi gibi sistemik etkilere yol açar. Komorbiditeler hastalıktan bağımsız hastane yatışı ve mortaliteyi etkileyebildiğinden her hastada rutin olarak değerlendirilmelidir (10).

**KOAH birleşik değerlendirmesi:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının her bir hastada etkisini değerlendirmek için hastanın spirometrik olarak sınıflandırılması ve/veya atak riski ile birlikte semptomatik değerlendirilmesi yapılmalıdır. 'ABCD' değerlendirme ölçütü ilk olarak 2011 GOLD rehberinde tanımlanmıştır. Bu değerlendirmenin bazı sınırlılıkları vardır. Birincisi KOAH'lı hastaların mortalitesi veya diğer önemli sağlık sonuçlarını öngörmeye spirometrik derecelendirmeden daha iyi değildir. Ayrıca 'D' grubu sonuçları 2 parametreden oluşmaktadır; akciğer fonksiyonları ve /veya atak öyküsü, bu parametrelerde kafa karışıklığına neden olmaktadır. Bu sorunları ortadan kaldırmak için spirometrik derecelendirmeyi 'ABCD' gruplarından ayıran bir düzenleme yapılmıştır. Hasta semptomları ve atak öykülerine göre tedavi önerileri yapılmıştır. Spirometre, hasta semptomları ve orta-ağır atak öyküsü ile birlikte değerlendirildiğinde tanı, prognoz değerlendirmesi ve diğer önemli teröpatik yaklaşımlar için halen çok önemlidir. Bu yeni şemada hastalar hava akımı kısıtlaması şiddetinin değerlendirilmesi için spirometri yapmak zorundadır. Aynı zamanda da dispne veya semptom değerlendirilmesi için mMRC veya CAT değerlendirmesi yapılmalıdır. Son olarak da hastaların orta ve ağır atak öyküleri kaydedilmelidir (2) (Şekil 3).



**Şekil 3. GOLD 2022'ye göre KOAH'ta birleşik değerlendirme (10)**

(**FEV1**: Zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniye, **FVC**: Zorlu vital kapasite, **mMRC**: Modifiye tıbbi araştırma konseyi anketi, **KOAH**: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, **CAT**: KOAH Değerlendirme Anketi)

Rakamlar hava akımı kısıtlamasını göstermektedir (spirometrik evre 1-4), harfler (A-D) semptom ve atak riski hakkında bilgi vermektedir. FEV<sub>1</sub> değeri mortalite, hastaneye yatış veya akciğer volüm azaltılması veya akciğer transplantasyonu gibi nonfarmakolojik tedavilerin uygulanmasını öngörmeye önemli bir parametredir. Ancak her bir hasta bazında değerlendirildiğinde FEV<sub>1</sub>'in tek başına tüm teröpatik seçeneklerin değerlendirilmesinde kullanılamaz. Ayrıca bazı durumlarda, hastaneye yatış veya acil servis başvurusu, hastaları semptom ve atak öyküsüne dayanılarak değerlendirilmesi klinisyeni revize ABCD şeması kullanılarak tedavi başlamasına izin verir. KOAH'lı hastalarda spirometrenin; hastalık tanısında, prognoz için hava akımı obstrüksiyon şiddetinin değerlendirmesinde ve takipte (teröpatik kararlar, hızlı bozulmanın tanımlanması gibi) rolü vardır (2).

Birleşik değerlendirme sonucu hastalar 4 gruba ayrılmıştır;

Grup A; Düşük risk, daha az semptom, yılda 0-1 alevlenme (hastane yatışı gerektirmeyen) ve mMRC 0-1 derece ya da CAT skoru 10'un altında olan hastalar

Grup B; Düşük risk, daha fazla semptom, yılda 0-1 alevlenme (hastane yatışı gerektirmeyen) ve mMRC 2 ve üzerinde olan ya da CAT skoru 10 ve üzerinde olan hastalar

Grup C; Yüksek risk, daha az semptom, yılda  $\geq 2$  alevlenme veya hastane yatışı gerektiren 1 alevlenme ve mMRC 0-1 ya da CAT skoru 10'un altında olan hastalar

Grup D; Yüksek risk, daha fazla semptom, yılda  $\geq 2$  alevlenme veya hastane yatışı gerektiren 1 alevlenme ve mMRC 2 ve üzerinde ya da CAT skoru 10 ve üzerinde olan hasta gruplarını içermektedir (102).

## **KOAH Tedavisi**

Tedavinin temel taşı bronkodilatörlerdir. Tedavi şeklini oluştururken her hasta farklı değerlendirilir. Öncelikle hastalığın değerlendirilmesi ve izlenilmesi yapılır. Daha sonra hastaların stabil ve atak dönemlerine göre tedavi algoritması oluşturulur (2).

## **Stabil KOAH Hastalarının Farmakolojik Tedavisi**

KOAH'ta farmakolojik tedavi semptomları azaltmak, atak sıklığı ve sayısını azaltmak, egzersiz toleransı ve sağlık durumunu iyileştirmek için kullanılır. Bugüne kadar KOAH'lı hastalarda akciğer fonksiyonlarındaki uzun dönem azalma üzerine etkisi gösterilmiş net bir klinik çalışma yoktur. KOAH hastalarında kullanılan tedavi seçenekleri şunlardır;

**Beta-2 agonistler:** Beta-2 agonistlerin temel etkisi beta-2 adrenerjik sinirleri stimüle ederek hava yollarındaki düz kaslarda gevşeme yapmasıdır. Kısa etkili beta-2 agonistlerin etki süreleri 4-6 saattir. Düzenli ve ihtiyaç halinde kullanılmaları FEV1'i ve semptomları düzeltmektedir. Uzun etkili beta-2 agonistlerin etki süreleri 12 saatten uzundur. Formaterol ve salmeterol günde 2 kez uygulanan uzun etkili beta-2 agonist (LABA) 'lerdir. FEV1'i, akciğer volümlerini, dispneyi, sağlık durumunu, atak sıklığını ve hastaneye yatış sayılarını düzeltir. Ancak mortalite veya akciğer fonksiyonlarındaki azalmalar üzerinde etkileri yoktur.

Indacaterol günde tek doz uygulanan bir LABA'dır. Bazı hastalarda indacaterol inhalasyonu sonrası öksürük görülebilir. Olodaterol ve vilanterol de günde tek doz uygulanan LABA'lardır ve akciğer fonksiyonlarını, semptomları iyileştirirler. Yan etkileri; beta-2 adreerjik reseptör stimülasyonu istirahat sinüs taşikardisine neden olabilir. Duyarlı kişilerde kardiyak ritim bozukluklarına neden olabilir. Yüksek doz beta-2 agonist kullanımı bazı yaşlı hastalarda somatik tremor artışına neden olabilir. Özellikle tiazid grubu diüretiklerle kullanımlarında hipokalemi gelişebilir. Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda istirahat halindeyken oksijen tüketimini arttırabilir. Ancak bu metabolik etkiler zaman içinde azalır. Hem SABA hem LABA kullanımı sonrasında arteriyel oksijen basıncında düşme olabilir. Beta-2 agonist kullanımı ile akciğer fonksiyon kaybı veya mortalite artışı arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir (2).

**Antimuskarinik ilaçlar:** Antimuskarinik ilaçlar, havayolu düz kasında bulunan M3 muskarinik reseptörler üzerinden asetilkolinin bronkokonstrüktör etkilerini bloke ederler. Kısa etkili antikolinergikler (SAMA) (ipratropium bromür ve oksitropium bromür) aynı zamanda M2 reseptörleri de inhibe ederler. Bu nedenle vagal yolla bronkokonstrüksiyonu arttırabilirler. Uzun etkili antikolinergikler (LAMA) (tiotropium, aclidinium, gylcopyrronium bromid ve umeclidinium) M3 reseptörlerine daha uzun süreli bağlanırlar ve M2 reseptörlerden daha hızlı ayrılırlar bu nedenle bronkodilatör etkileri daha uzun sürer. LAMA tedavisi semptomları ve sağlık durumunu iyileştirir aynı zamanda pulmoner rehabilitasyonun etkilerini düzeltir, atak sayısını ve hastane yatış sayısını azaltır. Klinik çalışmalarda LAMA tedavisinin LABA'ya kıyasla atak üzerindeki etkisinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (45, 46). Başka bir çalışmada tiotropiumun diğer standart tedavilere eklenmesinin akciğer fonksiyonlarında azalma üzerine etkisi gösterilememiştir. Ancak erken evre KOAH hastalarında yapılan bir çalışmada tiotropium tedavisinin FEV1 değerini artırdığı, orta şiddetteki atak sayısını azalttığı gösterilmiştir (103).

Yan etkiler; inhaler antikolinergikler zayıf oranda absorbe edilirler bu nedenle yüksek dozda kullanımları bile güvenilir ilaçlardır. En önemli yan etkileri ağız kuruluğudur. Bazı üriner semptomlar bildirilse bile gerçek ilişki saptanamamıştır. Ipratropium ağızda metalik tat bırakır. Yine ipratropium kullanan hastalarda kardiovasküler hastalıklarda az miktarda artış bildirilmiştir (104, 105). Uzun süreli klinik çalışmalarda tiotropiumun diğer standart tedavilere eklenmesi ile kardiovasküler hastalık riskinde artış görülmemiştir. Diğer LAMA'lar için güvenilirlik verileri daha azdır. Ancak genel olarak bu gruptaki ilaçların yan etkileri az sayıda ve benzerdir. Solüsyonların yüz maskesi kullanımı akut glokoma neden olabilir (2).

**Metilksantinler:** Metilksantinlerin etkileri tartışmalıdır. En sık kullanılan metilksantin teofilindir. İlacın klirensi yaş ile birlikte azalır. Birçok fizyolojik değişkenler ve ilaçlar metabolizmasını etkileyebilir. Metilksantinler ile tedavi edilen hastalarda inspiratuar kas fonksiyonlarının güçlendiği bildirilmiştir. Stabil KOAH'lı hastalarda plesaboya kıyasla orta derecede bronkodilatör etkisi olduğu kanıtlanmıştır (50). Salmaterol tedavisine teofilin eklenmesi FEV<sub>1</sub>'de daha fazla artışa ve nefes darlığında azalmaya neden olmuştur (106, 107). Atak sayısı üzerine etkisi ile ilgili kanıtlar az ve tartışmalıdır.

**Yan etkiler:** Toksite doz bağımlıdır. Tüm fosfodiesteraz enzim alt tiplerinin non spesifik inhibitör olduğu için toksik etkileri çok sayıdadır. Ventriküler aritmilerin neden olduğu çarpıntı, grand mal konvülsiyon, baş ağrısı, insomnia, bulantı diğer yan etkileridir. Bu ilaçlar digital ve coumadin gibi ilaçlarla etkileşim gösterir (2).

**İnhaler kortikostreoidler:** İn vitro çalışmalarda inflamasyon üzerinde etkisinin sınırlı olduğunu düşündüren veriler mevcuttur. İn vivo çalışmalarda ise İKS 'nin KOAH 'ta doz-yanıt ilişkisi, uzun dönem (>3 yıl) güvenilirliği için belirsizdir (108). Beta-2 agonistler, makrolidler ve teofilin az da olsa kortikosteroid duyarlılığını arttırabilir. İKS'lerin monoterapi olarak kullanıldıklarında FEV<sub>1</sub> 'deki yıllık düşüş ve mortalite üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (109). Alevlenmelerin önlenmesinde İKS'den fayda görebilecek hastalar Tablo 6 'da gösterilmiştir.

**Tablo 6. İKS tedavisi başlarken dikkat edilmesi gereken faktörler (10)**

Güçlü Öneri	Kullanmayı Düşün	Kullanmaktan Kaçın
Alevlenme ile hastaneye yatış öyküsü Yılda $\geq 2$ orta alevlenme Kan eozinofil sayısı $>300/\mu\text{L}$ Eşlik eden astım	Yılda bir orta alevlenme Kan eozinofil sayısı 100-300/ $\mu\text{L}$	Tekrarlayan pnömoni Mikobakteri enfeksiyonu öyküsü Kan eozinofil sayısı $<100/\mu\text{L}$

**Uzun etkili bronkodilatör ile kombine edilen İKS:** Orta- çok ağır KOAH hastalarında veya ataklarda İKS+LABA kombinasyonu bu moleküllerin tek başına verilmesine göre akciğer fonksiyonlarını iyileştirmede, sağlık durumunu düzeltmede, atakları azaltmada daha etkilidir.

Ancak kombinasyon tedavisinin survey üzerinde anlamlı etkisi gösterilememiştir (110, 111). Birçok çalışmada LABA, İKS fix doz kombinasyonu tek başına LABA ya göre atak oranı üzerinde daha fazla etkilidir (112). Kan eozinofil sayısı ile İKS etkisi arasında devam eden bir ilişki vardır; düşük eozinofil düzeylerinde etkileri yok veya minimal gözlenirken, yüksek eozinofil düzeylerinde etkileri giderek artar. Kan eozinofil sayısı  $<100$  hücre/ $\mu\text{L}$  olanlarda İKS 'nin ya çok az etkisi vardır ya da yoktur; kan eozinofil sayısı  $>300$  hücre/ $\mu\text{L}$  olanlar İKS 'den fayda görme olasılığı yüksek gruptur. İKS içeren rejimlerin tedavi etkisi atak riski yüksek olan hastalarda daha belirgindir. Bu nedenle kan eozinofil sayısı ile birlikte her zaman atak riski birlikte değerlendirilmelidir. Sigara içimi, etnik yapı, coğrafi lokalizasyon gibi diğer faktörler İKS ile kan eozinofil sayısı arasındaki ilişkiyi etkileyebilir. Her KOAH'lı hastada gelecek atak riskini öngörmeye kan eozinofil değerlerinin kullanılması ile ilgili yeterli bilgi yoktur (2). Bununla birlikte kan eozinofil sayısının  $\geq 300$  hücre/ $\mu\text{L}$  olması akciğer fonksiyonlarında hızlı kayıp ile ilişkili bağımsız risk faktörü olması nedeniyle, GOLD 2022 raporunda kan eozinofil düzeyinin İKS ile tedaviyi belirleme dışında, akciğer fonksiyonlarında düşmeyi öngören prognostik biyobelirteç olarak yararlı olabileceği bildirilmiştir (113).

**Üçlü inhaler tedavi:** Üçlü inhaler tedavi akciğer fonksiyonlarını iyileştirip, hasta tarafından bildirilen sonuçları ve atakları engelleyebilir. Çift kör randomize kontrollü bir çalışmada üçlü tedavinin tek bir inhalerle verilmesi ile (Tiotropium) kıyaslandığında klinik etkinliğinin daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (111).

**Oral glukokortikoidler:** Oral glukokortikoidlerin birçok yan etkisi vardır. Bunlardan biri streoid myopatisidir. Bu da çok ağır KOAH'lı hastalarda solunum yetmezliğine ve kas kuvvetsizliğine neden olur. Hastaneye yatırılan hastalarda veya acil servise başvuru sırasında atakları tedavi ederken sistemik streoidlerin kullanımı tedavi başarısızlığı oranını azaltmış. Akciğer fonksiyonları ve nefes darlığını düzeltmiştir. Ancak oral streoidlerin stabil KOAH hastalarında uzun dönem etkileri ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bu nedenle oral kortikosteroidler akut atak tedavisinde rol alırken günlük tedavide rolleri yoktur (2).

**Fosfodiesteraz-4 inhibitörleri:** Fosfodiesteraz-4 (PDE-4) inhibitörlerinin temel rolü intraselüler cAMP inaktivasyonunu inhibe ederek inflamasyonu azaltır. Roflumilast günde tek doz uygulanır ve direkt bronkodilatör etkisi olmayan bir ilaçtır. Roflumilast kronik bronşiti olan ağır, çok ağır KOAH hastalarında ve atak öyküsü olanlarda orta ve ağır atak sayısını azaltır. Uzun etkili bronkodilatörlere eklendiği zaman akciğer fonksiyonları üzerinde etkilidir. Düşük



kilolu hastalarda ve depresyonu olan hastalarda kullanımından kaçınılmalı veya dikkatli kullanılmalıdır (2).

**Antibiyotikler:** Eski çalışmalarda profilaktik olarak sürekli antibiyotik kullanımının KOAH atak sıklığı üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (114, 115). Ancak son zamanlardaki çalışmalar bazı antibiyotiklerin düzenli kullanımının atak sayısını azalttığı bildirilmiştir (116, 117). Azitromisin (günde 250 mg veya haftada 3 kez 500 mg) veya eritromisin (günde 500 mg 2x1) bir yıl süre ile kullanıldığında atak riskini standart uygulamaya göre azalttığı görülmüştür. Bir yıldan daha uzun süre azitromisin kullanımı KOAH ataklarını önlemede etkinliği veya güvenilirliği ile ilgili yeterli veri yoktur (2).

### **Diğer Farmakolojik Tedaviler**

**Alfa 1 Antitripsin eksikliği tedavisi:** Alfa-1 antitripsin eksikliğinde yerine koyma tedavisi FEV1 değeri %30-65 olan hiç sigara içmemiş veya içip bırakmış hastalarda en uygundur. Son zamanlardaki çalışmalar sonucunda tedavi endikasyonu; optimal tedaviye rağmen progresif akciğer hastalığı olan hastalar şeklinde genişletilmiştir (11).

**Antitussifler:** Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı olan hastalarda antitussiflerin yeri yoktur (11).

**Vazodilatörler:** Ağır veya orantısız pulmoner hipertansiyonu olan KOAH hastalarında vazodilatörler tam olarak değerlendirilmemiştir. İnhaler nitrik oksit gaz değişimini bozabilir ve stabil KOAH hastalarında kontrendikedir. Sildenafil KOAH'lı hastaların rehabilitasyon sonuçlarını iyileştirmez ve pulmoner arter basıncını orta derecede artırır. Hafif pulmoner hipertansiyonu olanlarda tadalafil egzersiz kapasitesini ve sağlık durumunu iyileştirmez (11).

### **Nonfarmakolojik Tedaviler**

**Eğitim ve entegre bakım:** Öz yönetim eğitimi; risk faktörlerini düzeltme, hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan klinik değişimleri yönetme, tedaviye uyum (ilaçların kullanımı, inhalasyon tekniklerinin öğretilmesi, sağlık kurumu başvurusu gerektiren durumlar) ve hastalık nedeniyle gelişen psikososyal sorunlarla baş etme sürecini kapsamalıdır (10). Teletıp aracılığıyla verilen entegre bakımın henüz belirgin bir etkisi saptanamamış olsa da pandemi

koşullarında öz yönetim, yaşam sonu bakım ve palyatif destek ile ilgili prensiplerin oluşturulması için hastalığın teletip ile entegre yönetilmesi daha uygun olacaktır (10).

**Fiziksel aktivite:** KOAH hastalarında fiziksel aktivitenin azalması; yaşam kalitesini düşürmekte, hastane yatışı ve hastalıktan ölüm oranlarının artmasına neden olmaktadır. Davranış hedefli yaklaşımlar ile fiziksel aktivitenin artırılması konusunda hastalar teşvik edilmeli ve ilgili programlara yönlendirilmelidir (118).

**Pulmoner rehabilitasyon (PR):** Entegre hasta bakımının bir parçası olan pulmoner rehabilitasyon, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesini arttırmak, fonksiyonel ve emosyonel durumu iyileştirmek, sağlık harcamalarını azaltmak amacıyla semptomatik ve egzersiz kısıtlaması olan KOAH hastalarında önerilmektedir (119). PR programına alınmadan önce hastaların hedefleri, kişisel bakım ihtiyaçları, sigara içip içmedikleri, beslenme durumları, okuryazarlık düzeyleri, öz yönetim becerileri, psikolojileri, komorbiditeleri, egzersiz kapasiteleri ve uyumları gözden geçirilmelidir. Gözetimli tedavi altında haftada en az 2 kez olmak üzere 6-8 hafta devam eden programların faydalı olduğu gösterilmiştir (120).

**Oksijen tedavisi:** Günde 15 saatten daha uzun süre oksijen verilmesi istirahatte ağır hipoksemisi olan hastalarda surveyi iyileştirir. Stabil KOAH hastalarında, istirahatte ve egzersiz sırasında orta derecede desatüre olanlarda uzun dönem oksijen tedavisinin faydası gösterilmemiştir (2).

**Ventilatör desteği:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı atak ve akut solunum yetmezliği nedeniyle hastaneye yatan hastalarda noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyonun morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Stabil hastalarda obstrüktif uyku apne de eşlik ediyorsa sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) cihazının kullanımının hem surveyi uzattığı hem de hastane başvuru oranını azalttığı gösterilmiştir. Özellikle gün içerisinde persistan hiperkapnisi olanlarda (parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO<sub>2</sub>) >53 mmHg) hastalarda noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon uygulanması hastaneye yatışı iyileştirmiştir (2).

## **Girişimsel Tedaviler**

**Cerrahi girişimler:** Akciğer volüm azaltıcı cerrahi (AVAC); hiperinflasyonun azaltılması ve solunum kaslarının efektif çalışmasını sağlamak amacıyla amfizematöz akciğer

alanlarının cerrahi olarak rezeke edildiği bir işlemdir (10). AVAC sonrası kalan akciğer alanlarının ekspansiyonu solunum fonksiyonları, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde düzelme sağlar. AVAC ile üst lob baskın ciddi amfizemli ve pulmoner rehabilitasyon sonrası düşük egzersiz kapasitesine sahip hastalarda sağkalımda uzama gösterilmiştir. Preoperatif değerlendirmede ciddi obstrüksiyonu saptananlarda ( $FEV1 \leq \%20$ ), karbonmonoksit difüzyon kapasitesi  $\leq \%20$  ya da yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YÇBT) homojen amfizemi olanlarda mortalitenin yüksek olduğu bildirilmiştir (121).

**Büllektomi:** Seçilmiş hastalarda büllektomi ile gaz alışverişine katılmayan ve komplikasyon riski bulunan bül uzaklaştırılarak dispnenin azaltılması, yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasitenin iyileştirilmesi amaçlanır.

**Akciğer transplantasyonu:** Son dönem ciddi KOAH olgularında yapılan transplantasyonun sağlık durumu ve egzersiz toleransını iyileştirdiği ancak sağkalım avantajı sağlamadığı görülmüştür. Çoğunlukla (%70) çift akciğer nakli yapılmaktadır. Bilateral akciğer transplantasyonlarında ortalama yaşam süresi 7 yıl iken tek akciğer transplantasyonlarında 5 yıldır (122).

Akciğer nakli için değerlendirme kriterleri: (10)

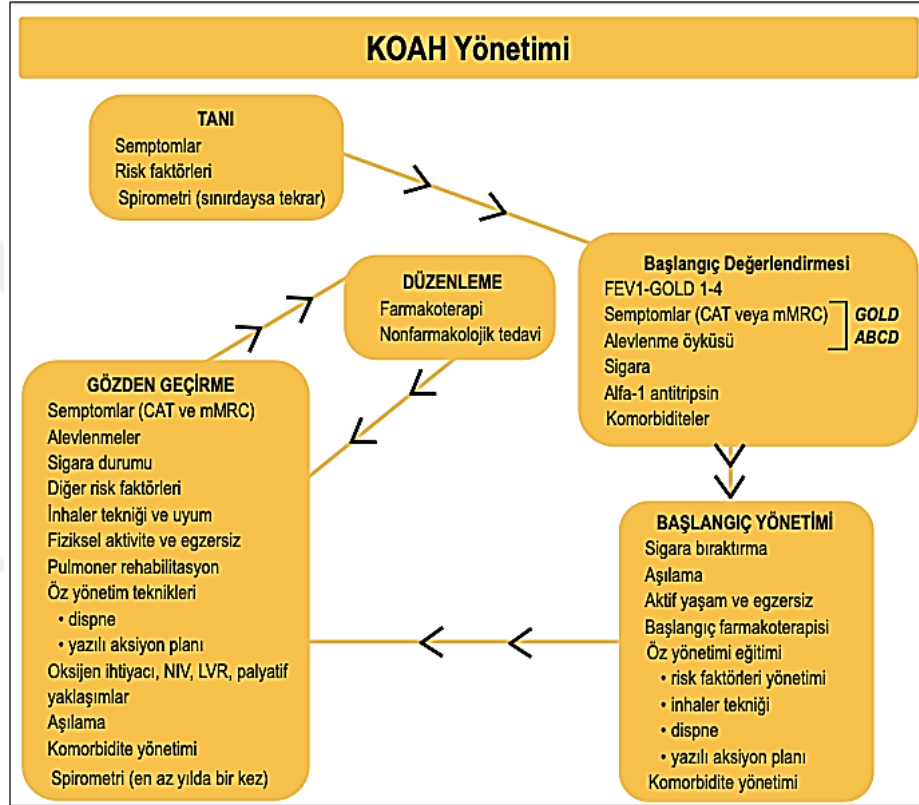
- Cerrahi/ bronkoskopik volüm azaltıcı girişimlere uygun olmayan ağır KOAH
- $PaO_2 < 60$  mmHg ve/veya  $PaCO_2 > 50$  mmHg (6.6 kPa)
- BODE indeksi 5-6
- FEV1 değerinin %25'in altında olması

**Bronkoskopik girişimler:** Endobronşiyal valf, termal buhar ablasyon ve sarmal (coil) bronkoskopik girişimsel yöntemlerdir. Endobronşiyal valf için kollateral ventilasyonun olmaması ve fissürlerin bütünlüğü gerekirken, diğer yöntemlerde bu şartlar aranmaz.

### **Stabil KOAH Yönetimi**

KOAH yönetiminde tedaviye rehberlik etmesi açısından hastanın ayrıntılı değerlendirilmesi çok önemlidir. Risk faktörlerine maruziyet, spirometriye göre evreleme, semptom ve alevlenme riskine dayalı ABCD evrelemesi, hastaların tedaviye uyumu ve eşlik eden hastalıkları gözden geçirilir. AAT düzeyinin ölçülmesi, aşılarının takibi, fiziksel

aktivitenin teşviki, başlangıç farmakolojik tedavisi, inhaler yöntemin gösterilmesi, kişinin tek başına hastalığını yönetebilme becerisini kazanması ve komorbiditelerin yönetimi önemlidir. Kişiye göre farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilerdeki düzenlemelerin yapılması gerekir. Takiplerde hastaların tedaviye uyum sağlayıp sağlamadığı, inhaler cihazı doğru kullanıp kullanmadığı, oksijen tedavisi ve/veya noninvazif mekanik ventilatör ihtiyacı değerlendirilir (Şekil 4) (10).



**Şekil 4. Stabil KOAH yönetimi**

### Başlangıç Farmakolojik Tedavi

**Grup A:** Hastanın dispne derecesine göre kısa veya uzun etkili herhangi bir bronkodilatör ilaç başlanılabilir (10).

**Grup B:** Bu gruptaki hastaların tedavisine uzun etkili bronkodilatör bir ilaçla (LAMA veya LABA) başlanması önerilmektedir. Semptomları daha fazla olan hastalarda LAMA+LABA kombinasyonu tercih edilir (10). Kombinasyon tedavisinin solunum

fonksiyonları ve semptomları iyileştirdiği, alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir (123). Semptom kontrolünü ve hastalık seyrini etkileyebileceğinden B grubu KOAH hastalarını komorbiditeler açısından ayrıntılı değerlendirmek gerekir (124).

**Grup C:** LAMA'lar alevlenmelerin önlenmesinde LABA'ya göre daha etkili olduklarından tedaviye LAMA ile başlanması önerilir (125).

**Grup D:** Başlangıç farmakoterapide bazı hastalarda tek başına LAMA tercih edilebilirken, CAT skoru 20'nin üzerinde olanlara LAMA+LABA başlanması daha uygundur. Eozinofil sayısının  $\geq 300/\text{mm}^3$  olduğu vakalarda İKS+LABA tercih edilmez (10). Stabil KOAH hastalarında başlangıç farmakolojik tedavi Şekil 5 'de sunulmuştur.



### Şekil 5. GOLD 2022'ye göre farmakolojik tedavi önerileri (10)

(CAT: KOAH değerlendirme testi, İKS: İnhaler kortikosteroid, LABA: Uzun etkili beta agonist, LAMA:Uzun etkili muskarinik agonist, mMRC:Modifiye Medical Research Council).

Başlangıç farmakolojik tedavi belirlendikten sonra hastaların semptomları gözden geçirilir; inhaler tekniği ve uyum, nonfarmakolojik yaklaşımlar açısından değerlendirilir; gerekiyorsa inhaler cihazın ya da molekülün değiştirilmesi ve basamak düşme/ yükseltme şeklinde düzenleme yapılır (10).

## İzlemede Farmakolojik Tedavi

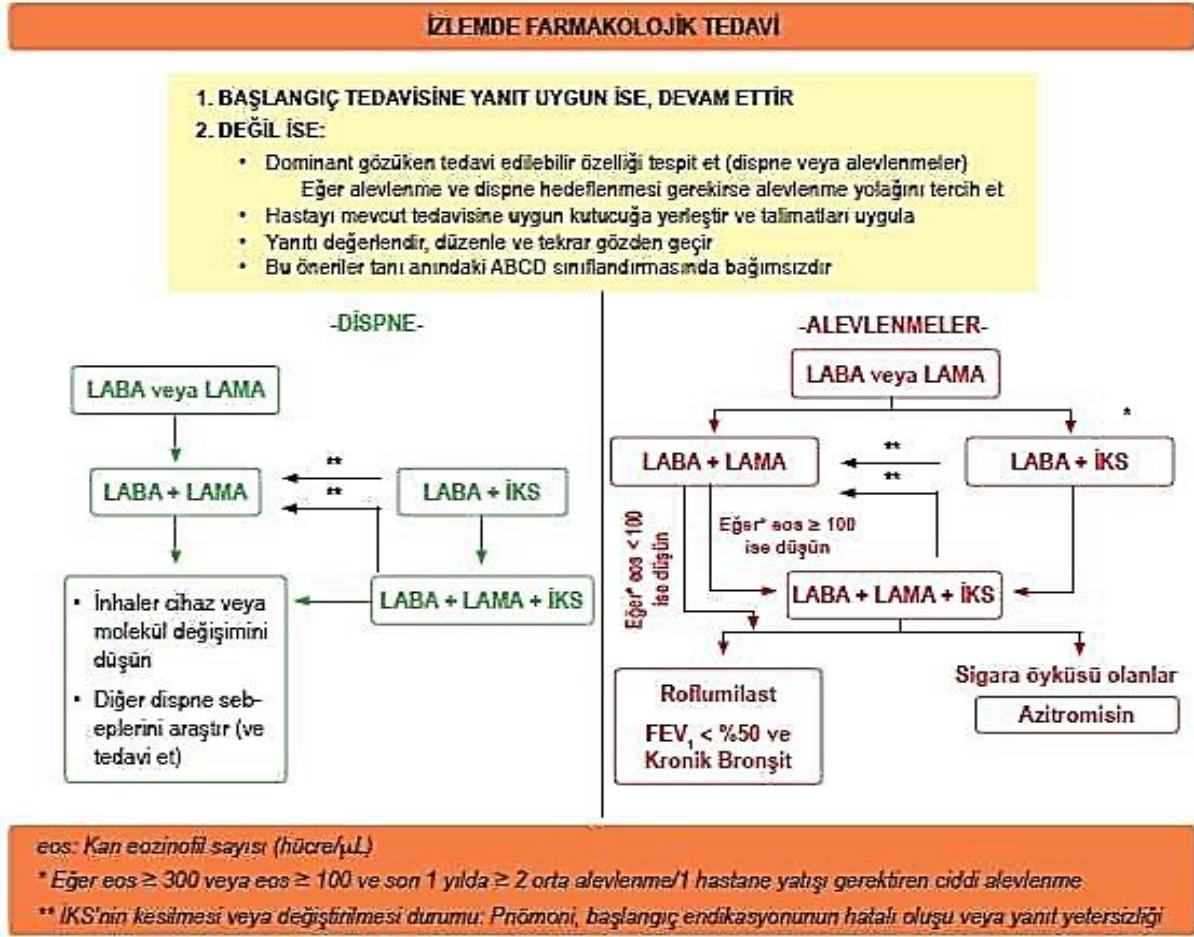
Takip tedavisini planlarken hastaların GOLD evresine bakılmaksızın semptomları ve alevlenme durumu sorgulanarak tedavi yolağı kararlaştırılır. İnhaler ilacın etkili olup olmadığına karar vermeden önce her vizitte hastanın inhaler cihazı uygun teknikle kullanıp kullanmadığının kontrol edilmesi gerekir (10).

**Dispne yolu:** Monoterapi alan hastalarda devam eden şikayet dispne ise kombinasyon tedavisine geçilir. Tedavi değişikliğinden önce inhaler tekniğın doğruluğı kontrol edilmelidir. Hastada dispneye neden olabilecek diğeri hastalıklar araştırılmalı ve tespit edilmesi halinde tedavisi planlanmalıdır. İKS+LABA alan hastalarda dispnede artış varsa tedaviye LAMA eklenebilir. Basamak arttırılmasına rağmen dispnede düzelme yoksa basamak düşülebilir ya da inhaler cihazı veya etken maddesini değiştirmek gerekebilir. Hastaların ilaç tedavisine uyumu, komorbiditeleri dikkatle değerlendirilir. Alevlenme riskinin düşük olduğu hastalarda inhaler kortikosteroid tedavi kesilebilir (126).

**Alevlenme yolu:** Monoterapi altında alevlenme yaşayanlarda LAMA+LABA'ya geçilebilir. Periferik kanda eozinofilisi ( $\geq 300/\text{mm}^3$ ) olan ve bir yıl içerisinde alevlenme geçirenlerde uzun etkili beta agonistin yanına inhaler steroid eklenebilir. Eozinofil sayısı  $\geq 100/\text{mm}^3$  olup LABA+LAMA tedavisi altında yıllık  $\geq 2$  orta şiddette ya da  $\geq 1$  ağır alevlenmesi olan KOAH hastalarına LABA+İKS kombinasyonu verilebilir. İkili tedaviye rağmen alevlenme öyküsü varsa eozinofil sayısı  $100/\text{mm}^3$ 'ün üzerindeyse üçlü tedaviye geçilebilir (10). Eozinofil sayısının  $< 100/\text{mm}^3$  olan hastalarda inhaler steroidlerin olumlu etkisi beklenmediği için tedavide makrolidler veya roflumilast kullanılabilir (1). Roflumilast fosfodiesteraz-4 inhibitörüdür; kronik bronşitli, FEV1'in %50'nin altında olduğu ağır obstrüksiyonlu KOAH olgularında verilmelidir (127). Azitromisin alevlenmelerin önlenmesinde en sık kullanılan makrolid grubu antibiyotiktir, etkinliğinin daha fazla olması nedeniyle sigarayı bırakan hastalarda kullanılması önerilir (128).

İleri evre KOAH'lı, eozinofilisi olan ve sık alevlenme geçiren hastalarda mepoluzimab (129) ile benraluzimab tedavileri araştırılmış ancak bu tedavilerin solunum fonksiyonları ve yaşam kalitesi üzerine olumlu ya da olumsuz bir etkisi gösterilememiştir (130). Bir çalışmada sık alevlenme geçiren ve oral steroid kullanımı fazla olan hasta grubunda faydalı olabileceğine dair görüş bildirilse de bu monoklonal antikorların hangi hasta grubunda etkili olacağı

konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (126). Şekil 6'da izlemdaki farmakolojik tedavi gösterilmiştir.



Şekil 6. GOLD 2022'ye göre izlemdaki farmakolojik tedavi (10)

## KOAH ATAK TANIMI, DEĞERLENDİRMESİ VE TEDAVİSİ

### Tanım ve Sınıflama

KOAH alevlenmesi; hastalarda solunumsal şikayetlerin arttığı, mevcut tedavilerinde değişikliğe ya da ek tedaviye ihtiyaç duydukları şekilde kliniklerini kötüleştiren, mortaliteyi arttıran, hastane ve yoğun bakım yatışlarına neden olan ve son olarak da sağlık bakımında artışa neden olan akut olay şeklinde tanımlanmaktadır. KOAH hastalarının alevlenme dönemlerinde solunum semptomlarında kötüleşme vardır. Bunun nedenleri ise bakteriyel, viral etkenlerden kaynaklı enfeksiyonlar, hava kirliliği, soğuk hava ve birçok zararlı tetikleyicilere maruz kalınmasıdır. Alevlenme dönemlerinde artan nefes darlığının nedeni aşırı havalanma sonucu

hapsolan gaz volumünde artış ve ekspiratuar akımdaki azalmadır. Alevlenmeler; hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmıştır (2).

KOAH alevlenmelerine neden olan durumlar primer ve sekonder nedenler olarak ayrılmaktadır. Primer nedenler başlıca solunum yolu enfeksiyonları, dış ve iç ortam hava kirliliğidir. Sekonder nedenler arasında pnömoni, pulmoner emboli, pnömotoraks, beta-bloker gibi ilaçların yüksek dozda kullanılması durumları yer almaktadır (60).

Alevlenmeler solunum semptomlarını arttırır ve akciğer fonksiyonlarında hızlı bir azalma etkisi gösterir. Yapılan çalışmalarda hava akımı kısıtlılığında artış oldukça alevlenme, hastaneye yatış ve mortalitede artış olduğu gösterilmiştir. Arter kan gazında karbondioksit basıncının artması ve pH'ın düşmesi yani asidozun olması, hastalarda mortalite oranını arttırmaktadır. Hastane yatışlarında mekanik ventilasyon desteği alan hastaların taburculuk sonrası ilk 1 yılda mortalite oranı %43'e çıkmaktadır. Bu yüzden alevlenmelerin hızlı şekilde tedavi edilmesi son derece önemlidir. KOAH alevlenmelerinde semptom ve bulgular Tablo 7'de gösterilmiştir (60).

KOAH alevlenmesinin en sık nedeni genellikle viral ya da bakteriyel solunum yolu enfeksiyonlarından kaynaklanmaktadır. Alevlenmelerle karışabilen ve/veya alevlenmeleri ağırlaştırabilen birçok hastalık vardır. Pnömoni, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner tromboemboli, pnömotoraks, plevral effüzyon gibi hastalıklar ayırıcı tanıda önemlidir. Atak geçirmeye daha yatkın olan hasta grupları ise şu şekildedir; KOAH'ı daha ileri olan, hipoksemisi ve hiperkarbisi olan hastalar, 1 yıl içinde 4'den daha fazla atak geçirenler, halen sigara içenler, komorbid hastalıkları olanlar, tedavi uyumsuzluğu ya da yanlış tedavi alan hastalar, geçirilmiş pnömonisi olan hastalardır (60).

**Tablo 7. KOAH akut alevlenme bulguları (2)**

<b>Pulmoner</b>	<b>Ekstrapulmoner</b>
Dispne	Ateş
Öksürük	Soğuk algınlığı belirtileri
Balgam miktarında artma	Boğaz ağrısı
Balgam pürülansında artma	Halsizlik
Hırıltı	Konfüzyon
Göğüs ağrısı	



Genellikle kış aylarında semptomlarda artışla kendini gösteren KOAH alevlenmeleri esas olarak solunum yolunun viral enfeksiyonları tarafından tetiklenir, Rinovirüsler en sık etkindir. Bakteriyel etkenlerden en çok izole edilenler Streptococcus pneumonia, Haemophilus influenzae ve Moraxella catarrhalis'dir. Ağır alevlenmelerde P. aeruginosa, K. pneumonia, E. coli, A. Baumani ve S. aureus gibi patojenler saptanabilir (131). Çevresel faktörler alevlenmelerin tetiklenmesinde ve/veya şiddetinin artmasında rol oynayabilir.

Alevlenme hastalarının semptomları çoğunlukla 7 ila 10 gün içerisinde sonlanmaktadır. Hastaların %20'sinin sekizinci haftada bile atak öncesindeki fonksiyonel durumlarına geri dönemediği görülmüştür. Alevlenmeler kişinin egzersiz kapasitesini kısıtlar, yaşam kalitesini bozar, sağlıkla ilişkili bakım harcamalarını artırır. Bir KOAH hastasının son bir yılda geçirmiş olduğu alevlenme sayısı ne kadar fazla ise ileride yaşayacağı alevlenme sıklığı da o denli fazladır (132). Alevlenme ile yatırılan hastaların uzun vadede prognozlarının kötü olduğu ve beş yıllık mortalite oranlarının %50'ye ulaştığı gösterilmiştir (133). KOAH alevlenmelerinde prognozu olumsuz yönde etkileyebilen başlıca faktörler (1);

- İleri yaş
- Vücut kitle indeksinin düşük olması
- Eşlik eden hastalıklar (akciğer kanseri ya da kardiyovasküler)
- Daha önceden alevlenme ile hastaneye yatmak
- Alevlenmenin şiddeti
- Taburculukta oksijen tedavisi gereksinimi

KOAH alevlenme ile benzer klinikle karşımıza çıkabilecek ve ayırıcı tanıda akılda bulunması gereken durumlar Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8. KOAH alevlenmede ayırıcı tanı (2)**

Şüpheli	Tetkik
Pnömoni	Akciğer grafisi C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin
Pulmoner emboli	D-dimer ve/veya alt ekstremite doppler USG (Ultrasonografi) Akciğer tomografisi
Pevral effüzyon	Akciğer grafisi veya ultrasonografi (USG)
Pnömotoraks	Ekspiryum grafisi veya USG
Kardiyak ilişkili durumlara bağlı akciğer ödemi	Elektrokardiyografi (EKG) ve kardiyak USG Kardiyak enzimler
Kardiyak aritmiler -atrial fibrilasyon/flutter	EKG

### **Alevlenmenin Değerlendirilmesi**

Alevlenme, akut değişikliklerin meydana geldiği, semptomlarda artış ve klasik tedaviye ek ihtiyaç duyma olarak tanımlanmaktadır. Alevlenme değerlendirilirken klinik durum, laboratuvar sonuçları ve anamnezi önemlidir. Şiddetli akut bulguların değerlendirilmesi için yardımcı solunum kasların çalışıp çalışmadığı, paradoksal solunum varlığı, santral siyanoz varlığı, periferik ödemin oluşması, hemodinamik bozukluk ve mental durum önemli noktalar. Tıbbi öykü değerlendirilirken ise hastalığın, semptomların süresi ve şiddeti, daha önce geçirdiği atak sayısı, ek hastalıkları, mevcut kullandığı tedavisi, hastane ve yoğun bakım yatışı olup olmadığı, mekanik ventilasyon uygulanıp uygulanmadığı sorulmalıdır (2).

Pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu ölçülür. Oksijen tedavisini şekillendirmede yardımcı olur. Arteriyel kan gazı ölçümü asit baz durumunu değerlendirmek ve mekanik ventilasyona karar vermek için gereklidir. Ayırıcı tanı açısından PA AC (posteroanterior akciğer) grafi görüntüleme ve EKG önemlidir. (134).

## Alevlenmelerin Yönetimi

Alevlenmeler yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi üzerinde düşümlere, iş gücü kaybına, sağlık maliyetlerinin artmasına, sık hastane yatışlarına neden olmaktadır (135-136). Öncelikle alevlenme nedeni ve ciddiyeti belirlenmelidir. KOAH alevlenmesi ile karışabilecek diğler hastalıkların dışlanması için detaylı klinik öykü alınması, fizik muayene yapılması ve gereken tanısal tetkiklerin planlanması gerekir. (10)

Bronkodilatörler, steroidler ve/veya antibiyotikler ile alevlenmelerin %80'inden fazlası poliklinik şartlarında yönetilebilmektedir. KOAH alevlenmelerinde hastaneye yatış kararının belirlenmesinde dikkat edilecek kriterler Tablo 9'da gösterilmiştir (2).

### Tablo 9. Hastaneye yatış gereksinimini değerlendirmede endikasyonlar (2)

- İstirahat dispnesinde akut kötüleşme, solunum sayısının fazla olması, satürasyonun düşüklüğü, bilincin konfü olması, uykuya meyil
- Akut solunum yetmezliği
- Başlangıç farmakoterapiye cevap alınamayan alevlenmeler
- Siyanoz ve periferik ödem gibi yeni bulguların gelişmesi
- Önemli komorbiditeler (aritmi, kalp yetmezliği gibi)
- Yetersiz ev desteği

KOAH atağın klinik prezentasyonu değişkendir. Bu nedenle hastaneye yatırılan hastalarda atak ağırlığının klinik bulgularına göre yapılır ve 3 grupta sınıflandırılır. Aşağıdaki sınıflama önerilmektedir (Tablo 10) (2).

**Tablo 10. KOAH alevlenme şiddeti (10)**

Solunum yetmezliği yok	<ul style="list-style-type: none"><li>-Solunum sayısı 20-30/dakika</li><li>-Mental durumda değişiklik yok</li><li>-Yardımcı solunum kası kullanımı yok</li><li>-Venturi maskeyle %28-35 FiO<sub>2</sub> ile hipoksemide düzelme</li><li>-PaCO<sub>2</sub>'de artış yok</li></ul>
Akut solunum yetmezliği- hayatı tehdit etmeyen	<ul style="list-style-type: none"><li>-Solunum sayısı &gt;30/dakika</li><li>-Mental durumda değişiklik yok</li><li>-Yardımcı solunum kaslarının kullanımı var</li><li>-Venturi maskeyle FiO<sub>2</sub> %24-35 iken hipoksemide düzelme</li><li>-Hiperkarbi varlığı (PCO<sub>2</sub>'nin bazal değere göre artması veya 50-60 mmHg'a yükselmesi)</li></ul>
Akut solunum yetmezliği- hayatı tehdit edici	<ul style="list-style-type: none"><li>-Solunum sayısı &gt; 30/dakika</li><li>-Mental durumda akut değişiklik</li><li>-Yardımcı solunum kaslarının kullanımı mevcut</li><li>-Venturi maskesiyle hipoksemide düzelme olmaması veya %40'ın üzerinde FiO<sub>2</sub> ihtiyacı</li><li>-Hiperkarbi varlığı (PaCO<sub>2</sub> bazal değere göre Artmış veya &gt;60 mmHg olması / asidoz bulunması (pH ≤ 7.25).</li></ul>

KOAH alevlenmelerinde kısa etkili beta agonistler (SABA) ile kısa etkili antikolinergiklerin (SAMA) birlikte kullanımı önerilir (10).

Sistemik kortikosteroidlerin FEV'i arttırdığı, oksijenlenmeyi ve iyileşme zamanını toparladığı ve yatış süresini kısalttığı gösterilmiştir. Oral ve intravenöz verilme yolları eşit etkiye sahip olup tedavi süresi 5-7 günü aşmamalıdır. Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımlarında pnömoni ve mortalite riskinin arttığına dair çalışmalar bildirilmiştir (137).

Antibiyotiklerin uygun hastalarda kullanımı ile kısa vadede nüks ve tedavi başarısızlığını azalttığı, hastanede yatış süresini kısalttığı gösterilmiştir. KOAH alevlenmelerinde; Üç temel semptom (nefes darlığında, balgam miktarında ve pürülansında artış) varsa veya temel semptomların ikisi var bunlardan biri balgam pürülansında artışsa veya invazif/ noninvazif mekanik ventilasyon gerekiyorsa 5-7 gün süreyle önerilir. Alevlenmelerde ampirik tedavi başlarken lokal bakteriyel direnç paterni göz önünde bulundurularak 'aminopenisilin/klavulonik asit, makrolid ya da tetrasiklin' seçilebilir (138). İntravenöz yolla verilen metilksantinlerin yan etkileri nedeniyle atak hastalarında kullanılması önerilmez (10).

### **Atak Tedavisi**

KOAH atak tedavisinin amacı; mevcut atağın negatif etkilerini minimale indirmek ve sonraki atakların gelişimini önlemektir. Atak şiddeti ve/veya altta yatan hastalığın şiddetine bağlı olarak atak tedavisi ayaktan veya yatırılarak yapılabilir. Atakların >%80'i bronkodilatör, steroid ve antibiyotik tedavisi ile ayaktan yapılmaktadır (2).

KOAH akut atak ile bir hasta acil servise başvurduğunda, oksijen desteği yapılmalıdır, atak şiddetinin hayatı tehdit edici olup olmadığı, noninvaziv ventilasyon gerektirecek solunum işinde artış veya gaz değişiminde bozulma olup olmadığı değerlendirilmelidir. Bu bulgular varsa hastanın yoğun bakım ünitesine alınması düşünülmelidir. Bu bulgular yoksa hasta acil serviste veya hastane odasında tedavi edilebilir. Farmakolojik tedaviye ek olarak atakların hastane tedavisinde solunum destek tedavisini (oksijen, ventilasyon) de içermelidir. Ağır ancak yaşamı tehdit edici olmayan atak tedavisi Tablo 11'de sunulmuştur. (2)

**Tablo 11. Ağır ancak hayatı tehdit etmeyen atak tedavisi (2)**

- Semptom şiddeti, arter kan gazı ve görüntülemeler değerlendirilir
- Oksijen tedavisine başlayıp, arter kan gazı (AKG) ve pulse oksimetre ile ölçüm yapılır
- Bronkodilatör tedavi başlanır
- Oral steroid düşünülür
- Bakteriyel enfeksiyon düşündürecek bulgu varsa antibiyotik başlanabilir
- Non invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ihtiyacı olup olmadığı değerlendirilir
- Tüm zamanlarda ise;  
Sıvı dengesi kontrol edilir
- Subkutan heparin verilir
- Eşlik eden durumların tedavisi de uygulanır

KOAH atak nedeni ile hospitalizasyon sonrası prognoz kötüdür, 5 yıllık mortalite %50 civarındadır. Kötü prognoz ile ilişkili faktörler; ileri yaş, düşük vücut kitle indeksi (VKİ), komorbidite varlığı, önceden atak nedeni ile yatış, atak kliniğinin şiddeti, taburculukta uzun dönem oksijen ihtiyacıdır. Solunum semptom şiddeti ve sıklığı fazla olan, yaşam kalitesi ve akciğer fonksiyonları kötü olan, egzersiz kapasitesi düşük olan, BT’de bronş duvarları kalın, akciğer dansitesi düşük olan hastalarda atak sonrası mortalite riski yüksektir (139). Tablo 12’de tüm ataklar için tedavi ile ilgili anahtar noktalar sunulmuştur.

**Tablo 12. Atak tedavisinde anahtar noktalar**

- Akut atak tedavisinde ilk olarak kısa etkili antikolinerjiklerle birlikte veya tek başına kısa etkili inhaler beta 2 agonistler önerilir.
- Sistemik steroidler akciğer fonksiyonlarını ve oksijenasyonu düzeltir. İyileşme süresini ve hastane yatış süresini kısaltır. Tedavi süresi 5-7 günü geçmemelidir.
- Endike olduğunda antibiyotikler iyileşme süresini kısaltabilir erken relaps riskini azaltabilir solunum yetmezliği riskini azaltabilir, hastane yatış süresini azaltabilir. Tedavi süresi 5-7 gün olmalıdır.
- Metilksantinler yan etkileri fazla olması nedeniyle önerilmemektedir.
- NIMV için kesin kontrendikasyonu olmayan KOAH hastalarında NIMV akut solunum yetmezliği varlığında ilk ventilasyon modu tercihi olmalıdır.

**Farmakolojik tedavi:** Bronkodilatörler: Yeteri kadar yüksek kalitede kanıt olmasa da KOAH akut atak tedavisinde kısa etkili antikolinergikler ile kısa etkili inhaler Beta-2 agonistler başlangıç tedavisi olarak önerilmektedir. İnhaler uzun etkili bronkodilatörler tek başına veya inhaler steroidlerle birlikte kullanımını değerlendiren klinik çalışma olmasa da GOLD rehberinde atak sırasında bu ilaçlara devam edilmesi veya taburculuktan önce en kısa sürede başlanması önerilmektedir. Bu hastalarda IV metilksantin kullanımı yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir (2).

Glukokortikoidler: KOAH alevlenmelerinde oral veya intravenöz uygulama arasında etki açısından fark yoktur. Bazı hastalarda nebülize budesonid alternatif olarak kullanılabilir, intravenöz metilprednizolon ile benzer yarar sağlar. 10 gün boyunca İKS/LABA ile yoğunlaştırılmış tedavi, özellikle şiddetli hastalığı olan hastalarda, alevlenmenin azalması ile ilişkilendirilebilir (2).

Antibiyotikler: KOAH atak sırasında enfeksiyon etkenleri viral veya bakteriyel olabilir, atak sırasında antibiyotik kullanımı için dikkaet edilmesi noktalar vardır. Bakteriyel enfeksiyonlar klinik bulguları olan, balgam miktarında ve pürülansında artış, ayrıca dispnede artış varsa hastalarda antibiyotik kullanımı önerilmekte ya da 2 semptom varken birisi balgam pürülansında artışa veya mekanik ventilasyon ihtiyacı varsa kullanılması önerilmektedir. (2). Antibiyotik seçimi lokal bakteriyel direnç paternine göre yapılmalıdır. Genellikle başlangıç ampirik tedavisi aminopensilin ile birlikte klavulanik asid, makrolid veya tetrasiklidir. Sık atak geçiren hava akımı kısıtlaması ağır olan ve/veya mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda balgam kültürü veya akciğerlerden diğer örnekler alınmalıdır. Çünkü gram negatif bakteriler veya dirençli patojenler yukarıda sayılan antibiyotiklere dirençli olabilir. Antibiyotik uygulama yolu hastanın oral alımına ve antibiyotiğin farmakokinetiğine göre ayarlanmalıdır. Ancak oral yoldan verilmesi tercih edilen yoldur. Dispne ve balgam pürülansında açılma klinik başarıyı gösterir (2).

**Destek tedavi:** Oksijen tedavisi: Hastanede atak tedavisinin temelini oluşturur. Oksijen saturasyonu % 88-92 arasında olacak şekilde oksijen verilmelidir. Oksijen başlandıktan sonra karbondioksit retansiyonu ve/veya asidozda kötüleşme olmaksızın uygun oksijenasyonun sağlandığından emin olmak için kan gazı takibi sık yapılmalıdır. Son bir çalışmada bikarbonat (HCO<sub>3</sub>) ve pH değerlerini ölçmede venöz kan gazının arteryel kan gazına göre daha doğru

sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir (140). Venturi maskeleri oksijeni daha kontrollü ve doğru oranda verdiği bilinmektedir. (2).

Nazal kanül ile yüksek akımlı oksijen tedavisi: Saturasyon düzeyini %88-92 tutacak şekilde oksijen desteği verilmeli ve kan gazı kontrolü görülmelidir. Yüksek akışlı oksijen tedavisi (YAOT) ile solunum sayısı ve çabasının azaldığı, gaz değişiminin düzeldiği, akciğer volümlerinde iyileşme olduğu gözlemsel çalışmalarla tespit edilmiştir. YAOT'un solunum yetmezliği olan KOAH hastalarındaki faydasını araştıran çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte, hipoksemisi olan solunum yetmezlikli hastalarda oksijen tedavisi ve noninvazif ventilasyona alternatif olarak kullanılabilceği yönünde görüşler bildirilmiştir (10). Stabil hiperkapnik KOAH hastalarında 6 hafta süre ile YAOT uygulamasının yaşam kalitesini iyileştirdiği ve hiperkapniyi azalttığı saptanmıştır (2).

Ventilatör desteği: Bazı hastalar acilen yoğun bakım ünitesine yatırılmalıdır (Tablo 13). Ventilator desteği noninvaziv veya invaziv mekanik ventilasyon şeklinde olabilir (2).

**Tablo 13. Yoğun bakım ünitesine alınma endikasyonları (2)**

- Başlangıç acil tedavisine yanıt vermeyen şiddetli dispne
- Mental durum değişikliği
- Oksijen desteği ve NIMV'e rağmen kötüleşen hipoksemi ve/veya ağır veya kötüleşen respiratuar asidoz
- İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyaı
- Hemodinamik instabilite varlığı

Başlangıç ventilasyon modu olarak NIMV tercih edilmektedir. NIMV başarı oranı %80-85'tir. NIMV'in oksijenizasyonu ve akut respiratuar asidozu düzelttiği, solunum sayısını azalttığı, solunum işini ve nefes darlığı şiddetini azalttığı, ventilator ilişkili pnömoni ve hastanede yatış süresini kısalttığı, mortalite ve entübasyon oranını azalttığı için KOAH olgularında tercih edilmesi gereken bir yöntemdir. Hasta düzeldikten sonra, en az 4 saat



yardımsız ventilasyonu tolere ettikten sonra NIMV kesilebilir (2). NIMV endikasyonları Tablo 14'de sunulmuştur.

#### **Tablo 14. Noninvazif Mekanik Ventilasyon Endikasyonları (10)**

Aşağıdakilerden en az biri;

- Respiratuar asidoz ( $\text{pH} < 7.35$  ve  $\text{PaCO}_2 > 45$  mmHg)
- Artmış solunum yükü, yardımcı solunum kaslarının eşlik ettiği nefes darlığı
- Oksijen tedavisine rağmen hipokseminin düzelmediği durumlar

İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları Tablo 15'de sunulmuştur. NIMV'in başarısız olduğu hastalarda, kurtarma tedavisi olarak invaziv mekanik ventilasyon (IMV) uygulandığında morbiditenin, mortalitenin ve hastanede yatış süresinin daha fazla olduğu saptanmıştır. IMV'nin en önemli riskleri; ventilatör ilişkili pnömoni, barotravma, volütravma, trakeostomi riskidir (2).

Ayrıca volüm yükü olan hastalarda diürezinin sağlanması, eşlik eden hastalıkların uygun şekilde tedavi edilmesi, beslenme desteği sağlanması ve venöz tromboemboli açısından profilaksi verilmesi gerekir (10).

#### **Tablo 15. İnvazif Mekanik Ventilasyon Endikasyonları (10)**

- NIMV tolere edilemediği veya başarısız olduğu durumlar
- Kardiyak/ pulmoner arrest
- Ciddi ventriküler aritmi
- Sıvı ve vazoaaktif ilaçlara yanıtızsız ağır hemodinamik instabilite
- Bilinçte bozulma
- Solunum sekresyonlarının atılamaması
- NIMV'e rağmen hayatı tehdit eden hipokseminin olması

Taburculuk sonrası gelecekteki alevlenmelerin önlenmesi adına klinisyenin dikkat etmesi gereken girişimler Tablo 16'da gösterilmiştir.

**Tablo 16. KOAH alevlenmelerini azaltan girişimler (10)**

Bronkodilatörler	LAMA LABA LABA+LAMA
Kortikosteroid içeren kombinasyonlar	LABA+İKS LABA+LAMA+İKS
Mukoregülatörler	Erdostein Karbosistein N-asetilsistein
Antiinfektifler	Aşılar Uzun süreli makrolid kullanımı
	Roflumilast
Diğer girişimler	Sigarayı bırakmak Akciğer volüm azaltıcı girişimler D vitamini takviyesi Pulmoner rehabilitasyon

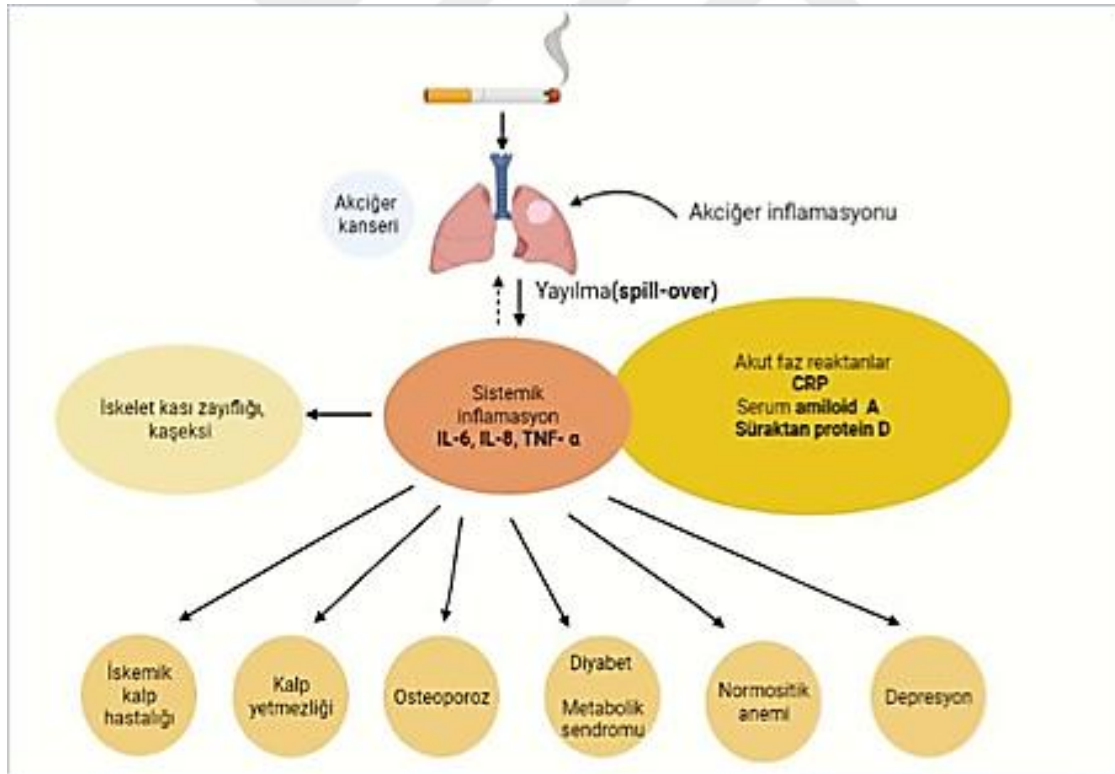
### **Hastaneden Taburculuk ve Takip**

Taburculuğun zamanlaması ile ilgili standart bir yaklaşım yoktur. Taburculuk öncesi yapılması gerekenler; eğitim, tedavinin düzenlenmesi, inhaler tekniklerin kontrolü, komorbiditelerin tedavisi, erken rehabilitasyondur. Bu maddelerin yapılması gerektiği söylene de, tekrar başvuru veya erken dönem mortalite üzerine etkileri saptanmamıştır. Taburculuk sonrası erken dönemde takip (1 ay içinde) mümkünse yapılmalıdır. Erken takip yapılmayan hastalarda 90 günlük mortalite daha fazladır. Erken takipte hastanın halen oksijen desteğine ihtiyacı olup olmadığı araştırılır, antibiyotik veya steroid tedavisinde değişiklik yapıp yapılmayacağına karar verilir. Ek olarak 3. ayda takip yapılması önerilmektedir, bu takipte hasta semptomları, solunum fonksiyonları (spirometri ile) ve BODE indeksi kaydedilir. Ayrıca arter kan gazı alarak uzun dönem oksijen ihtiyacı belirlenir. Rekürren atak veya

hospitalizasyonu olan hastalarda bronşektazi varlığını araştırmak için toraks BT önerilir. Komorbiditelerin tedavisi ile ilgili düzenleme yapılır (2).

## KOAH'TA SİSTEMİK İNFLAMASYON

KOAH'ın atak ve stabil dönemlerinde düşük dereceli de olsa her zaman inflamasyon vardır. Alevlenme sırasında hem lokal hem de sistemik inflamasyon artışına bağlı olarak hastalarda dolaşımdaki sitokinler olan IL-6, IL-8, TNF-  $\alpha$ , akut faz reaktanlarının seviyelerinde ve dolaşımdaki aktif inflamatuvar hücrelerin sayısında artış vardır (Şekil 7). Ayrıca, CRP ve lökosit sayısı düzeyleri akut alevlenmelerin tanısında ve hastalığın prognozunu tahmin etmede kullanılan inflamasyon belirteçlerindedir (141).



Şekil 7. KOAH sistemik inflamasyonun ve komorbiditelerin gelişime rolü

## **C-Reaktif Protein (CRP)**

Kısa pentraksin ailesinin bir üyesidir ve en çok kullanılan akut faz proteindir (142). CRP pnömokokların hücre duvarındaki kapsül polisakkaride (Capsule-C) bağlanma özelliği gösteren bir proteinden ismini alır. Doğal bağışıklık cevabında rol oynar. Karaciğerde artmış inflamatuvar sitokinlere, özellikle interlökin-6'ya yanıt olarak üretilir. (143,144). Yapımını artıran diğer faktörler; interlökin-1 beta (IL-1 beta) ve TNF  $\alpha$  'dır. Ana sentez yeri hepatositler olmakla birlikte düz kas hücreleri, makrofajlar, endotel hücreleri, lenfositler, adipositlerden de sentezlenebilir. CRP'yi enfeksiyonların yanı sıra inflamatuvar durumlar da artırabilir. Romatoid artrit gibi romatolojik hastalıkların seyrinde CRP yüksek bulunabileceği gibi, kardiyovasküler hastalıklara ve doku hasarına bağlı da yüksek görülebilir. CRP'nin kandaki bazal düzeyi yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, sigara tüketimi gibi sebeplerden etkilenir. Sağlıklı erişkinde normal düzeyi 0,8 mg/L civarındadır (143).

## **Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO)**

KOAH'ta oluşan kronik inflamasyonda lökositler, lenfositler ve nötrofillerde toplanma meydana gelir. Nötrofil sayısında artış periferik kanda sola kaymaya neden olarak nötrofil/lenfosit oranı (NLO) artışına sebep olmaktadır. NLO, hızlı ve ucuz bir yöntem olduğundan dolayı sistemik bir inflamatuvar belirteç kullanılmaktadır (144).

KOAH hastalarında NLO değerleri hastalığın her döneminde sağlıklı kişilere göre daha yüksek bulunmuştur. Böylelikle artmış NLO inflamasyonu belirlemede, akut alevlenmeyi erken evrelerde saptamada kullanılabilecek bir belirteçtir. Ayrıca NLO'nun sistemik inflamasyon göstergesi olan CRP ile arasında pozitif korelasyon, SFT parameterleri ile negatif korelasyon vardır (145,146).

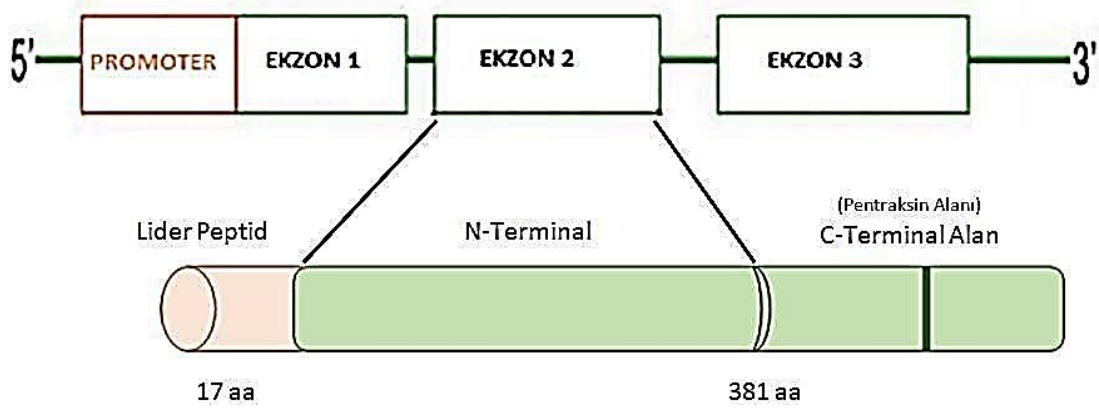
## **KOAH'ta Trombositlerin İnflamasyondaki Rolü**

Trombosit sayısı KOAH hastalarında ve özellikle hastalığın ileri evrelerinde sağlıklı kişilere göre daha yüksek bulunmuştur (147). Sigara ve zararlı maddelerin etkisiyle trombositler akciğer interstisyumuna geçerler. Reaktif oksijen türleri ve serbest radikallerle trombositler aktive olur, çeşitli mediyatörler ve sitokinlerin üretimi ve salınımıyla inflamasyona katkıda bulunurlar (148). Trombosit/lenfosit oranı (TLO) çeşitli kardiyovasküler, inflamatuvar hastalıklarda ve malignitelerde prognostik belirteç olarak çalışılmıştır. TLO, KOAH'lı

hastaların stabil dönemine göre alevlenmelerde daha yüksek bulunmuş ve hava yolu obstrüksiyonunun şiddetiyle negatif korelasyon göstermiştir (149).

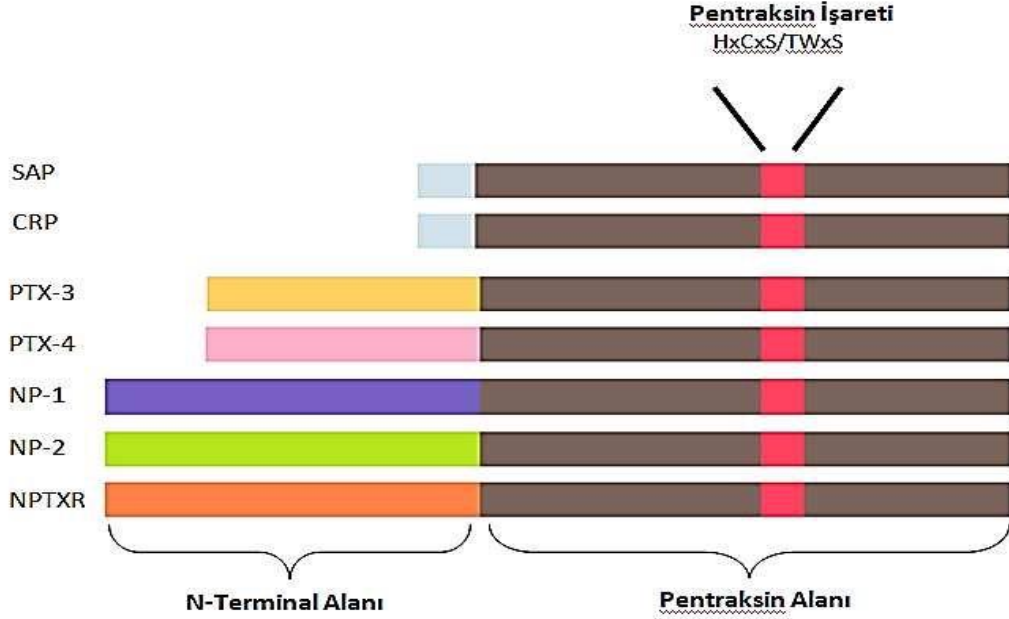
### PENTRAKSİN-3

Pentraksinler vücutta doğal immüneyi düzenleyen bir protein grubudur ve siklik multimerik yapıdadırlar. Primer yapısına göre uzun ve kısa pentraksinler olarak ayrılır (179). C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid P (SAP) kısa pentraksin ailesinde yer alırken, PTX-3 uzun pentraksin ailesi içindedir (150). Pentraksinler, kalsiyum bağımlı ligand bağlanması ve baklagil lektinlerinkine benzer, düzleştirilmiş  $\beta$ -jelly roll olarak isimlendirilen kıvrımlı katlanma yapısı ile karakterizedir (142,151). İnsanlarda PTX-3 geni 3. kromozomun q25 bandı üzerinde bulunur ve 3 ekzondan oluşur (Şekil 8) (152).



Şekil 8. Pentraksin-3'ün yapısı (163).

Ekzonlar sırasıyla lider peptid, N terminal alanı ve pentraksin alanını sentezler. Kısa pentraksinler ile C-terminal yani pentraksin bölgesi homolog iken N- terminal bölgesi farklıdır. PTX-3, CRP gibi bir akut faz reaktanıdır. CRP'den sadece N-terminal bölgesi değil aynı zamanda gen organizasyonu, kromozomal yerleşimi ile de ayrılır. Sentezi uyaran indükleyiciler, sentez yeri ve ligand bağlanma özellikleri de CRP'den farklıdır (Şekil 9) (142,153).



**Şekil 9. Kısa ve uzun pentraxinler**

Sağlıklı insanlarda serum PTX-3'ün plazma düzeyi  $\leq 2$  ng/ml'dir. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, kan şekeri ve lipidleri ile ilişkili olarak sağlıklı insanda da düzeyi değişebilmektedir. Erkeklerde yaşla serum PTX-3 düzeyi yükselmekte olup, kadınlarda böyle bir farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte erkeklerde serum PTX-3 düzeyi kadınlara göre daha düşüktür (142).

Mikrovasküler inflamasyon belirteci olarak tanımlanan PTX-3, bakteri, virüs, mantarlara karşı dirençte ve inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde görevlidir. Pek çok farklı hücreden enfeksiyon ya da doku hasarına yanıt olarak salınır (154). Myeloid dendritik hücreler ana kaynak olmakla birlikte, PTX-3 aynı zamanda makrofajlar, endotel hücresi, alveolar epitel hücresi, glial hücre, granüloza hücresi, fibroblast, monosit, böbrek epitel hücresi, sinoviyal hücre, kondrosit, adiposit, nötrofiller ve düz kas hücrelerinden salınmaktadır (155).

PTX-3 kompleman sisteminin klasik, alternatif ve lektin yolu olarak isimlendirilen üç yolunu aktive eder. Bu aktivasyon C1q, lektinler ve faktör H ile PTX-3'ün etkileşimine bağlı oluşur. Klasik yolu C1q üzerinden aktive eder ve makrofajların patojenleri tanımasını sağlar. Fikolin-1,-2 ve mannoz bağlayıcı lektin ile etkileşime girerek lektin yolunu, faktör H ve C4-

bağlayıcı protein ile etkileşime girerek alternatif yolu aktive eder. Bu sayede hedef patojene karşı gelişen opsonizasyon, inflamasyon, fagositoz ile giden litik süreçler başlar (142,156).

PTX-3 aynı zamanda viral ve viral olmayan bulaşıcı ajanlara yanıt olarak antijen sunucu hücrelerden de üretilir. Bu antijen sunucu hücreler ise monosit, dendritik hücre ve makrofajlardır (157-159).

Yapılan hayvan çalışmalarında, COVID-19 dışı enfeksiyöz etkenlere enfekte hayvanlara verilen rekombinant PTX-3'ün akut akciğer hasarından tam ya da kısmi koruyucu etkisi olduğu gösterilmiş (160). Bu bilgiler ışığında COVID-19'da meydana gelen akciğer hasarının belirteçlerinden birinin serum PTX-3 olabileceği düşünülmektedir.

Serum düzeyi inflamasyondan hemen sonra yükselmeye başlamaktadır. Ortalama 7.5 saat sonra en yüksek değerine ulaşmakta ve 3-5 gün içinde normale dönmektedir. PTX-3 direk hasarlı doku tarafından salınmakta, vasküler yapının inflamatuvar durumunu doğrudan yansıtmaktadır. CRP ise karaciğerden salgılanmakta ve lokal inflamasyona sistemik yanıt göstermektedir. PTX-3 düzeylerinin sepsis, meningokok infeksiyonu, tüberküloz gibi enfeksiyöz hastalıklarda ciddi oranda yükseldiği görülmüştür (159-161).

PTX-3 klinikte birçok hastalığın takip ve tedaviyi şekillendirmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Romatizmal ve otoimmün hastalıklar, küçük kan damarlarını tutan vaskülitler, preeklampsi, erken membran rüptürü, myokardiyal hastalıklar, akut myokard infarktüsü, ateroskleroz, enfeksiyöz hastalıklar, hipoksik iskemik birçok hastalık ve obezite bu hastalıklar arasında yer almaktadır (162).

## **GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Bu araştırmada birincil amacımız KOAH olgularının stabil dönem ve alevlenme döneminde serumda Pentraksin-3 düzeylerini inceleyerek, bu biyobelirteçin inflamasyonu gösterme gücünü karşılaştırmaktır. Ayrıca PTX-3 ile inflamasyon biyobelirteçleri (C-reaktif Protein, nötrofil-lenfosit oranı, trombosit- lenfosit oranı ve lökosit sayısı), dispne düzeyi, KOAH evresi, semptom skalaları, solunum fonksiyon testi parametreleri, pnömoni varlığı, son 1 yıl içindeki alevlenme sayısı ve hastane yatışı ile ilişkisinin karşılaştırılması ikincil amacımızdır.

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 29.03.2022 tarihli karar ve 2022.49.03.17 araştırma protokol numarası ile etik kurul onayı alındı.

### **HASTA SEÇİMİ**

Bu çalışma kesitsel prospektif çalışma olup, Nisan 2022-Ekim 2022 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne ve Acil Servisi'ne başvuran 45 yaş ve üzeri GOLD 2022 kriterlerine göre spirometrik olarak tanı konmuş ve dahil edilme kriterlerine uyan gönüllü 35 KOAH atak hastası, 35 stabil KOAH hastası ve tanısı dışlanmış ve dahil edilme kriterlerine uyan 19 sağlıklı gönüllü ile gerçekteştirildi.



Çalışmaya dahil edilen hastalar klinik tablolarına göre ‘KOAİ Atak’ ve ‘KOAİ Stabil’ olmak üzere iki grupta incelendi. Son 3 ayda solunumsal semptomlarında önemli bir değişiklik olmayan, herhangi bir ek tedaviye ihtiyaç duymayan hastalar ‘KOAİ Stabil’ olarak tanımlandı. 48 saat süre ile dispne, öksürük ve balgam şikâyetlerinde artış ile birlikte tedavi değişikliği yapma zorunluluğu olan hastalar ise ‘KOAİ Atak’ olarak sınıflandırılarak çalışmaya dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri:

- 45 yaş üstünde olmak
- KOAİ tanısı almış olmak
- Gönüllü katılımcılar

Dışlama kriterleri:

- 45 yaş altında olmak
- Astım tanısı olması
- Solunum sistemi dışında aktif enfeksiyonu olması
- Aktif malignitesi olan hastalar
- Bilinen kronik karaciğer ve/veya böbrek hastalığı olanlar

## **VERİLERİN TOPLANMASI**

Bu çalışmada hasta grubu KOAİ alevlenme döneminde olan 35, stabil KOAİ döneminde olan 35 hasta olarak ikiye ayrıldı. Sağlıklı kontrol grubu için 19 kişi belirlendi. Toplamda 89 kişi çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), sigara içme durumları, sigara içme süreleri, klinik semptomları (dispne, öksürük, balgam), pnömoni varlığı, oksijen saturasyon düzeyleri, son 1 yılda alevlenme ve hastane yatış sayısı, solunum fonksiyon testi (SFT) parametreleri, GOLD evresi, evde oksijen konsantratörü kullanımı, mMRC ve CAT skorları kaydedildi. KOAİ alevlenme sırasında hastane başvurusunda ve KOAİ kontrol muayenesinde rutin olarak istenen hemogram (lökosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı), ve biyokimyada bakılan CRP testlerinin sonuçları kaydedildi. Ayrıca, hastalara eşlik eden komorbiditeleri tarandı.

Atak tedavisine başlamadan önce her KOAH atak hastasından, stabil KOAH hasta grubundan ve kontrol grubundan PTX-3 düzeyi ölçümü için venöz kan alındı.

## **BİYOKİMYASAL ANALİZLER**

Çalışmaya dahil edilen bireylerin kan örnekleri jelli tüpe alındı. Kan tüpleri santrifüj edildi ve ayrılan serum örnekleri mikrosantrifüj tüplere bölündü. Toplanan örnekler çalışma gününe kadar -80 C°'de saklandı. Çalışmaya alınan tüm hastalardan serum örnekleri ayrıldıktan sonra laboratuvar analizleri topluca yapıldı. Hedef gönüllü sayısına ulaşıldığında çalışma sonlandırıldı. Çalışma günü serum örnekleri oda ısısına getirildi ve analiz edildi.

Çalışmada Sun Red (Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd.) markalı (katalog no:201-12-1939) hazır ticari ELISA kiti kullanıldı. Serum pentraksin-3 düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle ölçüldü. Kitin ölçüm aralığı: 0,08 ng/ml - 20 ng/ml'dir.

## **PENTRAKSİN-3 DÜZEYİNİN ÇALIŞMASI**

Çift antikor sandviç ELISA yöntemiyle örneklerdeki PTX-3 düzeyleri ölçüldü. Kitin bileşenleri oda ısısına getirildikten sonra kullanıldı. Ölçüm aralığındaki standartlar seri dilüsyonla hazırlandı. Kitteki plakada bulunan mikrokuyucuklar insan PTX-3 spesifik antikoruyla kaplıdır. Örnekler ve standartlar hazırlandıktan sonra belirlenmiş kuyucuklara eklendi ve daha sonra immün kompleks oluşturmak amacıyla biyotin etiketli PTX-3 antikoruna streptavidin-HRP eklendi. Örneklerde bulunan PTX-3'ün, mikrokuyucuklardaki spesifik antikora bağlanması için 60 dk 37 C°'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda antikor-antijen kompleksi oluştu. Bağlanmayan maddelerin ise uzaklaştırılması için yıkama solüsyonuyla 5 kez yıkama yapıldı. Yıkama sonrasında substrat solüsyonu (Chromogen A ve Chromogen B solüsyonu) eklendi. Plaka 10 dk 37 C° de inkübe edildi. HRP-enzim kataliziyle mavi renk oluştu. Bu nedenle sadece pentraksin-3 eklenen kuyucuklarda mavi renk oluşumu gözlemlendi. Enzim-substrat reaksiyonu stop solüsyonun eklenmesiyle durduruldu. Sarı renk oluşumu gözlemlendi. Kuyucuların optik dansitesi 450 nm'de ölçüldü. Optik dansite PTX-3 konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Standartların optik dansiteleri kullanılarak standart eğrisi çizildi ve bu eğri kullanılarak örneklerdeki PTX-3 konsantrasyonu hesaplandı.

## İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 26s) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanıldı.

Normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanıldı. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “ANOVA” test (F-tablo değeri) yöntemi kullanıldı. Üç veya daha fazla grupta anlamlı çıkan değişkenlerin ikili karşılaştırmaları için varyansların homojen olmaması dikkate alınarak “Tamhane” testi uygulandı.

Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanıldı. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test ( $\chi^2$ -tablo değeri) yöntemi kullanıldı. Üç veya daha fazla grupta anlamlı çıkan değişkenlerin ikili karşılaştırmaları için “Bonferroni düzeltmesi” uygulandı.

İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- $\chi^2$ ” çapraz tabloları kullanıldı.

Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanıldı.

KOAH atak durumunu etkileyen risk faktörlerinin belirlenmesinde “Binary Lojistik Regresyon: Backward LR” modeli kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmamız 70 KOAH, 19 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 89 gönüllü kişi ile gerçekleştirildi. Bu 70 kişilik KOAH grubu da son 48 saatte semptomlarında artış ve ek tedavi gerektirecek şekilde 35 KOAH atak hastası, semptomlarda değişiklik olmayan ve ek tedaviye ihtiyaç duymayanlar olarak 35 KOAH stabil hasta grubuna ayrıldı. Gruplar ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ( $\chi^2 = 9,996$ ;  $p=0,007$ ). Atak grubundaki 28 hasta (%80,0), stabil gruptaki 22 hasta (%62,9) erkek, kontrol grubundaki 12 kişi (%63,2) kadındı. Atak ve stabil gruptakilerin ağırlıklı olarak erkek olduğu, kontrol grubundakilerin ise ağırlıklı olarak kadın olduğu belirlendi.

Gruplar ile sigara kullanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ( $\chi^2 = 35,511$ ;  $p<0,001$ ). Atak grubundaki 19 hastanın (%54,3), stabil gruptaki 28 hastanın (%80,0) sigarayı bıraktığı, kontrol grubundaki 11 kişinin (%57,9) hiç sigara kullanmadığı belirlendi. Atak ve stabil gruptakilerin ağırlıklı olarak sigarayı bıraktığı, kontrol grubundakilerin ise ağırlıklı olarak hiç sigara kullanmadığı belirlendi.

Gruplar ile komorbidite durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ( $\chi^2 = 7,341$ ;  $p=0,025$ ). Atak grubundaki 26 hastanın (%74,3), stabil gruptaki 22 hastanın (%62,9) komorbiditelerinin olduğu, kontrol grubundaki 12 kişinin (%63,2) komorbiditesinin olmadığı belirlenmiştir. Hastaların demografik özellikleri Tablo 17'de gösterilmiştir.

**Tablo 17. Gruplar ile bazı özellikler arasındaki ilişkilerin incelenmesi**

Değişken	Grup	ATAK (n=35)		Stabil (n=35)		Kontrol (n=19)		İstatistiksel analiz* Olasılık
		n	%	n	%	n	%	
<b>Cinsiyet</b>								
Erkek		28	80,0	22	62,9	7	36,8	$\chi^2=9,996$ <b>p=0,007</b>
Kadın		7	20,0	13	37,1	12	63,2	
<b>Sigara kullanma</b>								
Aktif sigara içen		11	31,4	4	11,4	8	42,1	$\chi^2=35,511$ <b>p&lt;0,001</b>
Sigarayı bırakmış		19	54,3	28	80,0	-	-	
Hiç sigara kullanmamış		5	14,3	3	8,6	11	57,9	
<b>Komorbidite</b>								
Var		26	74,3	22	62,9	7	36,8	$\chi^2=7,341$ <b>p=0,025</b>
Yok		9	25,7	13	37,1	12	63,2	

\*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- $\chi^2$ ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

Gruplara göre yaş (yıl) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (F=48,701; p<0,001). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için varyansların homojen olmaması dikkate alınarak yapılan Tamhane ikili karşılaştırmaları sonucunda; atak ve stabil grupta olanlar ile kontrol grupta olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Atak ve stabil grupta olanların yaşları (yıl), kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksekti.

Gruplara göre sigara (paket/yıl) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $\chi^2=11,495$ ; p=0,003). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; atak ve stabil grupta olanlar ile kontrol grupta olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edildi. Atak ve stabil grupta olanların sigara (paket/yıl), kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksekti.

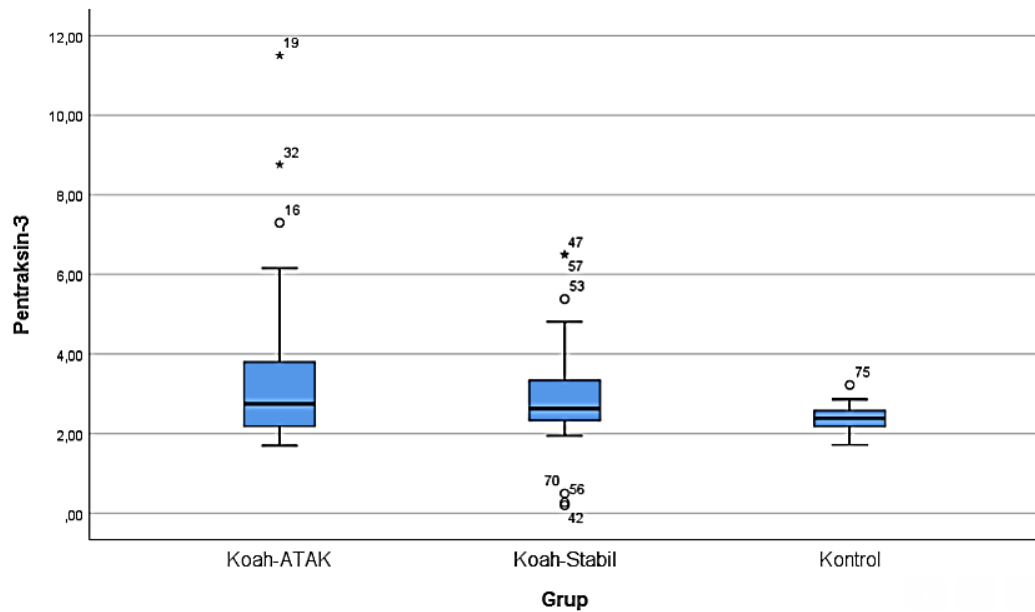
Gruplara göre CRP ( $\chi^2=46,939$ ; p<0,001), WBC ( $\chi^2=23,881$ ; p<0,001), NLO ( $\chi^2=43,051$ ; p<0,001), TLO ( $\chi^2=21,904$ ; p<0,001) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; atak grupta olanlar ile stabil ve kontrol grupta olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edildi. Atak grupta olanların CRP, WBC, NLO, TLO değerleri, stabil ve kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksekti.

Gruplara göre PTX-3 değerleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05). Tablo 18’de gruplara göre bazı parametrelerin karşılaştırılması gösterilmiştir. Gruplar arasında ortalama PTX-3 dağılımı Şekil 10’da gösterilmiştir.

**Tablo 18. Gruplara göre bazı parametrelerin karşılaştırılması**

Değişken	ATAK (n=35) <sup>(1)</sup>		Stabil (n=35) <sup>(2)</sup>		Kontrol (n=19) <sup>(3)</sup>		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [Min- Max]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [Min- Max]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [Min- Max]	
Yaş (yıl)	70,80±9,21	72,0 [53,0- 86,0]	67,54±7,69	68,0 [52,0- 84,0]	49,16±5,54	49,0 [40,0- 63,0]	F=48,701 <b>P&lt;0,001</b> [1,2-3]
Sigara (paket/yıl)	61,37±36,81	50,0 [10,0- 180,0]	52,00±20,35	45,0 [17,0- 100,0]	23,13±23,19	13,0 [5,0- 75,0]	$\chi^2=11,495$ <b>p=0,003</b> [1,2-3]
CRP	75,37±83,67	34,0 [3,1- 322,2]	10,13±21,28	2,1 [0,3- 98,9]	3,35±2,72	2,8 [0,5- 11,5]	$\chi^2=46,939$ <b>p&lt;0,001</b> [1-2,3]
WBC	11,38±4,51	10,0 [3,9-23,6]	7,63±2,23	7,2 [4,6- 13,1]	7,20±2,25	7,7 [3,5- 13,3]	$\chi^2=23,881$ <b>p&lt;0,001</b> [1-2,3]
NLO	7,06±5,46	5,7 [2,1-31,4]	2,97±1,96	2,3 [0,0-8,8]	1,90±0,61	1,9 [0,8-3,5]	$\chi^2=43,051$ <b>p&lt;0,001</b> [1-2,3]
TLO	225,08±124,83	180,9 [65,8- 560,6]	167,63±98,82	134,6 [62,6- 479,6]	104,73±24,67	107,8 [61,2- 169,1]	$\chi^2=21,904$ <b>p&lt;0,001</b> [1-2,3] [2-3]
Pentraksin-3	3,56±2,19	2,7 [1,7-11,5]	2,90±1,38	2,6 [0,2-6,5]	2,37±0,38	2,4 [1,7-3,2]	$\chi^2=4,726$ p=0,094

\*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “ANOVA” test (F-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test ( $\chi^2$ -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.



**Şekil 10. Ortalama PTX-3 düzeyinin gruplar arası dağılımı**

KOAH atak ve stabil grup ile cinsiyet, sigara kullanma, LAMA ve komorbidite durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ( $p>0,05$ ).

KOAH atak ve stabil grup ile IKS ( $\chi^2=7,652$ ;  $p=0,006$ ), LABA ( $\chi^2=11,667$ ;  $p=0,001$ ), uzun süreli oksijen tedavisi ( $\chi^2=17,481$ ;  $p<0,001$ ) kullanma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. IKS, LABA ve uzun süreli oksijen tedavisi kullanma durumlarının KOAH atak grubu hastalarında daha fazla olduğu görüldü.

KOAH atak ve stabil grup ile dispne ( $\chi^2=40,238$ ;  $p<0,001$ ), öksürük ( $\chi^2=10,769$ ;  $p=0,001$ ) ve balgam ( $\chi^2=6,293$ ;  $p=0,012$ ) durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. KOAH atak grubunda dispne, öksürük ve balgam şikayetlerinin sayıca daha fazla olduğu görülmüştür. KOAH atak ve stabil gruplar arasındaki bazı özellikler karşılaştırılıp Tablo 19'da gösterilmiştir.

**Tablo 19. KOAH atak ve stabil grup ile bazı özellikler arasındaki ilişkilerin incelenmesi**

Değişken	Grup	ATAK (n=35)		Stabil (n=35)		İstatistiksel analiz* Olasılık
		n	%	n	%	
<b>Cinsiyet</b>						
Erkek		28	80,0	22	62,9	$\chi^2=2,520$
Kadın		7	20,0	13	37,1	$p=0,112$
<b>Sigara kullanma</b>						
Aktif sigara içen		11	31,4	4	11,4	$\chi^2=5,490$
Sigarayı bırakmış		19	54,3	28	80,0	$p=0,064$
Hiç sigara kullanmamış		5	14,3	3	8,6	
<b>IKS</b>						
Kullanıyor		33	94,3	24	68,6	$\chi^2=7,652$
Kullanmıyor		2	5,7	11	31,4	<b><math>p=0,006</math></b>
<b>LABA</b>						
Kullanıyor		35	100,0	25	71,4	$\chi^2=11,667$
Kullanmıyor		-	-	10	28,6	<b><math>p=0,001</math></b>
<b>LAMA</b>						
Kullanıyor		33	94,3	33	94,3	$\chi^2=0,000$
Kullanmıyor		2	5,7	2	5,7	$p=1,000$
<b>Uzun süreli oksijen tedavisi</b>						
Evet		16	45,7	1	2,9	$\chi^2=17,481$
Hayır		19	54,3	34	97,1	<b><math>p&lt;0,001</math></b>
<b>Dispne</b>						
Evet		34	97,1	8	22,9	$\chi^2=40,238$
Hayır		1	2,9	27	77,1	<b><math>p&lt;0,001</math></b>
<b>Öksürük</b>						
Evet		20	57,1	3	8,6	$\chi^2=10,769$
Hayır		15	42,9	32	91,4	<b><math>p=0,001</math></b>
<b>Balgam</b>						
Evet		13	37,1	4	11,4	$\chi^2=6,293$
Hayır		22	62,9	31	88,6	<b><math>p=0,012</math></b>
<b>Pnömoni</b>						
Var		14	40,0	-	-	$\chi^2=17,500$
Yok		21	60,0	35	100,0	<b><math>p&lt;0,001</math></b>
<b>Komorbidite</b>						
Var		26	74,3	22	62,9	$\chi^2=1,061$
Yok		9	25,7	13	37,1	$p=0,303$

\*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- $\chi^2$ " çapraz tabloları kullanılmıştır.

KOAH atak ve stabil gruplarına göre yaş (yıl), sigara (paket/yıl) ve Pentraksin-3 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

KOAH atak ve stabil gruplarına göre GOLD değerleri ( $Z=-4,991$ ;  $p<0,001$ ), CAT skoru ( $Z=-6,764$ ;  $p<0,001$ ), mMRC değerleri ( $Z=-3,771$ ;  $p<0,001$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Atak grubundakilerin GOLD değerleri, CAT skoru ve mMRC değerleri stabil gruptakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksekti.

KOAH atak ve stabil gruplarına göre FEV1 % ( $t=-7,640$ ;  $p<0,001$ ), FEV1 LT ( $t=-4,475$ ;  $p<0,001$ ), FEV1/FVC % ( $Z=-2,860$ ;  $p=0,004$ ), SPO<sub>2</sub> ( $Z=-6,646$ ;  $p<0,001$ ) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Stabil grubundakilerin bu değerleri, atak gruptakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.

KOAH atak ve stabil gruplarına göre 1 yıl içindeki alevlenme sayısı ( $Z=-6,364$ ;  $p<0,001$ ) ve hastane yatış sayısı ( $Z=-7,110$ ;  $p<0,001$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $Z=-6,364$ ;  $p=0,000$ ). Atak grubundakilerin 1 yıl içindeki alevlenme ve hastane yatış sayısı, stabil gruptakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksekti.

KOAH atak ve stabil gruplarına göre CRP ( $Z=-5,820$ ;  $p<0,001$ ), WBC ( $Z=-4,123$ ;  $p<0,001$ ), NLO ( $Z=-5,105$ ;  $p<0,001$ ), TLO ( $Z=-2,473$ ;  $p=0,013$ ) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $Z=-5,820$ ;  $p<0,001$ ). Atak grubundakilerin bu değerleri, stabil gruptakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.

Tablo 20'de KOAH atak ve stabil gruplarına göre bazı parametrelerin karşılaştırılması gösterilmiştir.



**Tablo 20. KOAH atak ve stabil gruplarına göre baz parametrelerin karşılaştırılması**

Grup	ATAK (n=35)		Stabil (n=35)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
Yaş (yıl)	70,80±9,21	72,0 [53,0-86,0]	67,54±7,69	68,0 [52,0-84,0]	t=1,606 p=0,113
Sigara (paket/yıl)	61,37±36,81	50,0 [10,0-180,0]	52,00±20,35	45,0 [17,0-100,0]	Z=-0,859 p=0,391
GOLD	2,89±0,53	3,0 [2,0-4,0]	2,00±0,69	2,0 [1,0-3,0]	Z=-4,991 <b>P&lt;0,001</b>
FEV1 %	41,86±11,07	42,7 [19,3-76,3]	67,38±16,37	71,0 [38,7-94,6]	t=-7,640 <b>p&lt;0,001</b>
FEV1 LT	1,18±0,41	1,2 [0,4-2,4]	1,77±0,64	1,8 [0,8-2,9]	t=-4,475 <b>p&lt;0,001</b>
FEV1/FVC %	55,56±8,32	56,8 [34,5-70,1]	61,22±9,45	65,0 [36,1-82,1]	Z=-2,860 <b>p=0,004</b>
SPO <sub>2</sub>	83,69±9,04	85,0 [61,0-95,0]	96,14±1,54	96,0 [93,0-99,0]	Z=-6,646 <b>P&lt;0,001</b>
CAT skoru	20,49±4,65	20,0 [13,0-33,0]	11,91±2,55	12,0 [8,0-19,0]	Z=-6,764 <b>P&lt;0,001</b>
mMRC	2,37±0,69	2,0 [1,0-4,0]	1,69±0,68	2,0 [1,0-3,0]	Z=-3,771 <b>P&lt;0,001</b>
Alevlenme sayısı	2,09±1,73	1,0 [1,0-9,0]	0,34±1,13	0,0 [0,0-6,0]	Z=-6,364 <b>P&lt;0,001</b>
Hastane yatışı sayısı	1,42±1,09	1,0 [0,0-5,0]	0,00±0,00	0,0 [0,0-0,0]	Z=-7,110 <b>P&lt;0,001</b>
CRP	75,37±83,67	34,0 [3,1-322,2]	10,13±21,28	2,1 [0,3-98,9]	Z=-5,820 <b>P&lt;0,001</b>
WBC	11,38±4,51	10,0 [3,9-23,6]	7,63±2,23	7,2 [4,6-13,1]	Z=-4,123 <b>P&lt;0,001</b>
NLO	7,06±5,46	5,7 [2,1-31,4]	2,97±1,96	2,3 [0,0-8,8]	Z=-5,105 <b>P&lt;0,001</b>
TLO	225,08±124,83	180,9 [65,8-560,6]	167,63±98,82	134,6 [62,6-479,6]	Z=-2,473 <b>p=0,013</b>
Pentaksin-3	3,56±2,19	2,7 [1,7-11,5]	2,90±1,38	2,6 [0,2-6,5]	Z=-0,347 p=0,729

\*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Independent Sample-t" test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

KOAH ve kontrol gruplarına göre Pentraksin-3 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $Z=-2,168$ ;  $p=0,030$ ). KOAH grubundakilerin PTX-3 değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Tablo 21’de KOAH ve kontrol grubuna göre PTX-3 karşılaştırılması gösterilmiştir.

**Tablo 21. KOAH ve kontrol grubuna göre Pentraksin-3 karşılaştırılması**

Grup	KOAH (n=70)		Kontrol (n=19)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
Pentraksin-3	3,23±1,85	2,6 [0,2-11,5]	2,37±0,39	2,4 [1,7-3,2]	$Z=-2,168$ <b>p=0,030</b>

\*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Tek değişkenli analizlerde tüm etkisi olabilecek tahmini parametreler kullanılarak, KOAH atak risk durumu baz alınarak yapılan Backward: LR lojistik regresyon analizi sonucunda; optimal model Tablo 22’de gösterilmiştir. Mevcut modelde; uzun süreli oksijen tedavisi parametresinin, KOAH atak riskini etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ). Uzun süreli oksijen tedavisi alanların, uzun süreli oksijen tedavisi almayanlara göre KOAH atak riski 24,488 kat daha fazlaydı ( $OR=24,488$ ). Öksürük parametresinin, KOAH atak riskini etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ). Öksürüğü olanların, öksürüğü olmayanlara göre KOAH atak riski 6,513 kat daha fazlaydı ( $OR=6,513$ ). CAT skoru parametresinin, KOAH atak riskini etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ). CAT skoru 1 birim arttığında, KOAH atak riski 2,500 kat artacaktı ( $OR=2,500$ ).

**Tablo 22. KOAH atak durumu baz alınarak kurulan Lojistik Regresyon modeli**

Değişken	B	S.H.	Wald	sd	p	OR	95% Güven Aralığı (OR)	
							Alt	Üst
USOT*	3,198	1,091	8,595	1	<b>0,003</b>	24,488	2,887	55,736
Öksürük*	1,874	0,753	6,188	1	<b>0,013</b>	6,513	1,488	28,507
CAT skoru	0,916	0,228	16,172	1	<b>0,000</b>	2,500	1,599	3,907
Sabit	-14,221	3,555	16,004	1	<b>0,000</b>	0,000		
<b>*Referans kategori: Hayır</b>		CCR=94,3%		$\chi^2_{(8)}=7,934$ ; $p=0,440$				

KOAH atak grubundakilerin cinsiyetlerine, sigara kullanma durumlarına, uzun süreli oksijen tedavisine, balgam durumuna, pnömoni ve komorbidite durumuna göre PTX-3 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

KOAH atak grubundakilerin öksürük durumuna göre PTX-3 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $Z=-2,050$ ;  $p=0,040$ ). Öksürüğü olanların PTX-3 düzeyi, öksürüğü olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti. KOAH atak grubunda CAT skoru 20 ve üzerinde olan hastaların PTX-3 düzeyi, CAT skoru 20'nin altında olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Tablo 23'de KOAH atak grubundakilerin özelliklerine göre PTX-3 düzeylerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

**Tablo 23. KOAH atak grubundakilerin özelliklerine göre Pentraksin-3 düzeylerinin karşılaştırılması**

Hastalık	n	Pentraksin-3 düzeyi		İstatistiksel analiz*
		X±S.S.	Medyan [Min-Max]	
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	28	3,45±2,21	2,6 [1,7-11,5]	Z=-1,196 p=0,232
Kadın	7	4,00±2,21	3,7 [2,2-8,8]	
<b>Sigara kullanma</b>				
Aktif sigara içen	11	3,20±1,51	2,8 [1,7-6,0]	$\chi^2=0,195$ p=0,907
Sigarayı bırakmış	19	3,89±2,74	2,5 [1,7-11,5]	
Hiç sigara kullanmamış	5	3,12±0,81	3,5 [2,2-3,8]	
<b>Uzun süreli oksijen tedavisi</b>				
Evet	16	3,43±2,41	2,7 [1,7-11,5]	Z=-0,265 p=0,791
Hayır	19	3,68±2,05	2,7 [1,7-8,8]	
<b>Öksürük</b>				
Evet	15	3,04±2,42	2,3 [1,7-11,5]	Z=-2,050 <b>p=0,040</b>
Hayır	20	3,96±1,97	3,5 [1,9-8,8]	
<b>Balgam</b>				
Evet	13	3,26±2,58	2,4 [1,7-11,5]	Z=-1,280 p=0,200
Hayır	22	3,74±1,97	2,9 [1,7-8,8]	
<b>Pnömoni</b>				
Var	14	3,32±1,75	2,5 [1,7-7,3]	Z=-0,522 p=0,602
Yok	21	3,73±2,47	2,8 [1,7-11,5]	
<b>Komorbidite</b>				
Var	26	3,20±1,59	2,7 [1,7-8,8]	Z=-0,264 p=0,792
Yok	9	4,61±3,29	3,6 [1,7-11,5]	
<b>CAT</b>				
<20	11	2,41±0,79	2,1 [1,7-4,0]	Z=-2,683 <b>p=0,007</b>
≥20	24	4,09±2,43	3,2 [1,9-11,5]	

\*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test ( $\chi^2$ -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

KOAH atak grubundakilerin PTX-3 düzeyleri ile yaş (yıl), sigara (paket/yıl), GOLD, FEV1 %, FEV1 LT, FEV1/FVC %, SPO<sub>2</sub>, alevlenme sayısı, hastane yatış sayısı, CRP, WBC, NLO ve TLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05).

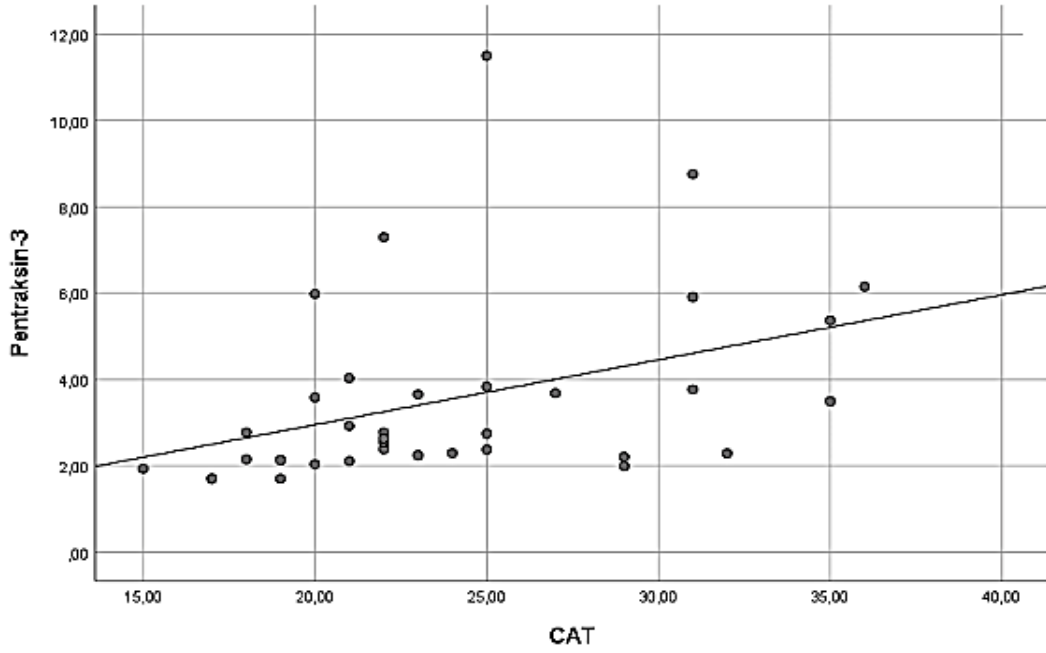
KOAH atak grubundakilerin PTX-3 düzeyleri ile CAT skoru ve mMRC skoru arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi (p<0,05). CAT skoru ve mMRC skoru arttıkça, PTX-3 düzeyleri artmaktaydı. Aynı şekilde, CAT skoru ve MMRC skoru azaldıkça, PTX-3 düzeyleri azalmaktaydı. Tablo 24’de KOAH atak grubu ve PTX-3 arasındaki bazı özellikler gösterilmiştir.

**Tablo 24. KOAH atak grubundakilerin bazı özellikleri ile Pentraksin-3 düzeyleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi**

KOAH Atak Korelasyon*	Pentraksin-3 düzeyi	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Yaş (yıl)	-0,135	0,439
Sigara (paket/yıl)	-0,181	0,337
Gold	-0,144	0,408
FEV1 %	0,139	0,426
FEV1 LT	-0,102	0,558
FEV1/FVC %	0,122	0,486
SPO <sub>2</sub>	-0,003	0,986
CAT skoru	<b>+0,513</b>	<b>0,002</b>
mMRC	<b>+0,446</b>	<b>0,007</b>
Alevlenme sayısı	-0,092	0,600
Hastane yatışı sayısı	-0,097	0,579
CRP	-0,018	0,919
WBC	0,207	0,233
NLO	0,049	0,782
TLO	-0,141	0,419

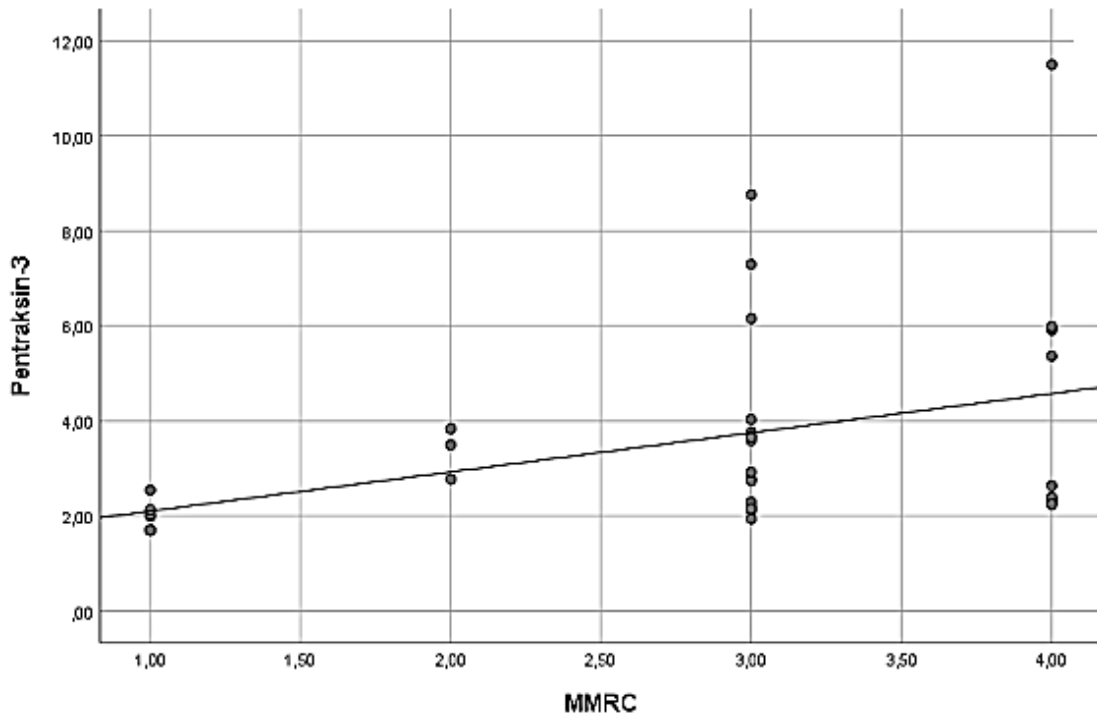
\*Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştı

KOAH atak grubunda PTX-3 düzeyleri ile CAT skoru arasındaki ilişkinin dağılımı Şekil 11’de verilmiştir.



Şekil 11. KOAH atak PTX-3 düzeyleri ile CAT skoru arasındaki ilişkinin dağılımı

KOAH atak grubunda Pentraxin-3 düzeyleri ile mMRC skoru arasındaki ilişkinin dağılımı Şekil 12’de verilmiştir



Şekil 12. KOAH atak PTX-3 düzeyleri ile mMRC skoru arasındaki ilişkinin dağılımı

## TARTIŞMA

Çalışmamızda KOAH'lı hastaların atak ve stabil dönemlerinde PTX-3 düzeylerinin, CRP, WBC, NLO ve TLO düzeyleri ile korelasyonu, ayrıca plazma PTX-3 seviyeleri ile hastalık semptomları, pnömoni varlığı, hastalığın şiddeti, dispne skalası, hava yolu obstrüksiyonu parametreleri ve 1 yıl içindeki alevlenme ile hastane yatış sayıları arasındaki ilişkisi incelendi.

İleri yaş, KOAH gelişiminde risk faktörü olmakla beraber, KOAH alevlenmelerinde kötü prognoza işaret etmektedir. Bu hasta grubunun atak ile başvurularında tedavilerinin yatarak planlanmasına öncelik verilmelidir (163,164). Artan yaşla birlikte hastaların semptomları ağırlaşmakta, performans skorları düşmekte ve mortalite riski artmaktadır (164). Çalışmamız literatürle uyumlu olup KOAH hastalarının yaş ortalaması sağlıklı kontrol gruba göre yüksek yaş grubu hastaları içermekteydi. KOAH alevlenme hastalarının yaş ortalaması 70,80±9,21, KOAH stabil grubunun yaş ortalaması 67,54±7,69, sağlıklı bireylerin yaş ortalaması ise 49,16±5,54 bulunmuştur.

Günümüzde her yıl yaklaşık altı milyon kişinin ölümüne neden olan sigara KOAH için en önemli risk faktörüdür. Sigara içenlerin yaklaşık %15-20'sinde klinik olarak KOAH gelişmekte ve KOAH gelişiminin yaklaşık %80-90'ından ise sigara sorumludur. Sigara içenlerde, içmeyenlere göre solunum semptomları ve akciğer fonksiyon bozuklukları daha yaygındır (165). Çalışmamızda KOAH atak hastalarının medyan sigara paket yılı 50,0 [10,0-180,0], KOAH stabil hastalarının 45,0 [17,0-100,0], sağlıklı kişilerin ise 13,0 [5,0-75,0] olarak bulunmuştur. Akut atak ile hastaneye başvuran KOAH hastalarının sigaraya daha çok maruz

kaldığı ve %31,4 oranında halen sigara içtikleri görülmüştür. Stabil KOAH grubunda %11,4 aktif sigara içen olduğu, %80'nin ise sigarayı bıraktığı görülmüştür.

Çalışmamızın sonuçlarında tüm gruplar arasında PTX-3 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. PTX-3'ün medyan değerleri, KOAH atak grubunda 2,7 [1,7-11,5], KOAH stabil grubunda 2,6 [0,2-6,5] ve sağlıklı kontrol grubunda 2,4 [1,7-3,2] bulunmuştur ( $\chi^2 = 4,726$ ,  $p=0,094$ ). Ancak KOAH ve kontrol grubu karşılaştırıldığında PTX-3 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $Z=-2,168$ ;  $p=0,030$ ). KOAH grubundakilerin PTX-3 değerleri, kontrole göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. PTX-3'ün medyan değerleri, KOAH grubunda 2,6 [0,2-11,5], sağlıklı kontrol grubunda 2,4 [1,7-3,2] bulunmuştur.

Korelasyon analizlerinde KOAH atak grubundakilerin PTX-3 düzeyleri ile yaş (yıl), sigara (paket/yıl), GOLD, FEV1 %, FEV1 LT, FEV1/FVC %, SPO<sub>2</sub>, alevlenme sayısı, hastane yatış sayısı, CRP, WBC, NLO ve TLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). KOAH atak grubundakilerin CAT ve mMRC skorları ile PTX-3 arasında pozitif korelasyon olup skor değerleri arttıkça PTX-3 değeri artmaktaydı. Ayrıca KOAH atak grubunda CAT skoru 20 ve üzerinde olanların, CAT skoru<20 olanlara göre daha yüksek PTX-3 düzeyleri olduğu bulundu.  $CAT \geq 20$  olan hastaların PTX-3 medyan değeri 3,2 [1,9-11,5],  $CAT < 20$  olan hastaların PTX-3 medyan değeri 2,1 [1,7-4,0] bulunmuştur ( $Z=-2,683$ ,  $P=0,007$ ).

KOAH'da zararlı partikül ve gazlara maruziyet sonucu meydana gelen anormal inflamatuvar yanıt, hava yolları ve akciğer parankimiyle sınırlı kalmaz; bu sürece sistemik inflamasyon eşlik eder. Sistemik inflamasyon, KOAH'lı hastalarda birçok komorbidite için bir risk faktörü sayılır ve bu da kişileri daha sık hastaneye yatış ve mortalite riskiyle karşı karşıya getirir (166). Alevlenmelerde inflamasyonun, stabil döneme kıyasla arttığı ve artan inflamatuvar belirteç seviyelerinin akciğer fonksiyonundaki düşüşle ilişkili olduğu gösterilmiştir (136). Bu yüzden KOAH alevlenmelerinde bakılan ve inflamasyonu yansıtan biyobelirteçler, hastaların prognozu için potansiyel öngörücüler olarak hizmet edebilir.

PTX-3 yeni tanımlanmış bir akut faz reaktanıdır ve inflamasyona yanıt olarak üretilmektedir (152). PTX-3 ve CRP aynı pentraksin ailesine ait proteinlerdir (5). Serum PTX-3'ün kalp yetmezliği, akut koroner sendrom, antinötrofil sitoplazmik antikorlarla ilişkili vaskülit ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gibi inflamatuvar durumların bir biyolojik belirteci olduğu bildirilmiştir (170). PTX-3'ün inflamatuvar hastalıklardaki rolüne büyük ilgi

gösterilmesine rağmen, astım ve KOAH dahil olmak üzere solunum yolu hastalıklarındaki rolü hakkında çok az şey bilinmektedir (168-171).

Biz de çalışmamızda KOAH hastalarında atak ve stabil dönemde PTX-3 seviyesinin, diğer inflamasyon belirteçleri ve hastalığın prognostik faktörleriyle korelasyonunu ve klinik kullanılabilirliğini inceledik.

Junhong YE ve ark. (172) 2018 yılında yaptığı 70 KOAH atak, 70 KOAH remisyon ve 70 sağlıklı bireylerin dahil edildiği çalışmada, akut alevlenme evresindeki KOAH hastalarında serum PTX-3 ile CRP, WBC, NE arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Serum PTX-3, CRP, WBC ve NE seviyeleri de KOAH alevlenme hastalarında diğer gruplara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (172). Bizim çalışmamızda CRP, WBC, NLO ve TLO seviyeleri gruplar arasında istatistiksel anlamlı bulunup, KOAH atak grubunda diğer gruplara göre yüksek seviyelerde bulunmuştur. Ancak serumda bakılan PTX-3 seviyeleri ile gruplar ve diğer inflamasyon biyobelirteçleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Bunun nedeninin de bizim çalışmamızın daha az hasta sayısı ile yapılmış olması ve gruplardaki hasta sayılarının eşit olmamasından kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir.

Thulborn ve ark. (173) 2022’de yayınlanan 142 KOAH hastasının 12 aylık süreçte hem stabil hem akut dönemlerinde balgamdaki PTX-3 konsantrasyonlarının ölçüldüğü çalışmada, PTX-3 seviyesinin KOAH’lı hastalarda hem stabil durumda hem de alevlenmelerde bakteriyel yük ile korelasyon gösterdiği ve alevlenme sırasında arttığı gösterilmiştir. PTX-3, semptomlar veya akciğer fonksiyonu ile korele olmayıp, bakteri ile ilişkili alevlenmenin bir tahmincisi olarak bulunmuştur (176). Bu çalışmada KOAH atak hastalarında yüksek PTX-3 seviyelerinin bulunmasının nedeni bizim çalışmamızdan farklı olarak hem balgamda bakılması hem de atak ve stabil dönemdeki hastaların aynı hastalardan oluşmasından kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir.

Schwingel ve ark. (174) 2015 yılında yayınlanan 68 kişinin (27 KOAH’lı, 25 astımlı ve 16 sağlıklı kontrol) dahil edildiği çalışmada; balgamda PTX-3 seviyesinin KOAH hastalarını astımlı hastalardan ayırt edip edemeyeceğini belirlemektir. Bu çalışmada, KOAH’lı hastalarda indüklenmiş balgam sıvısı fazlarında astımlı ve sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksek PTX-3 seviyeleri bulunmuştur. Ek olarak, PTX-3 balgam seviyeleri balgam nötrofilisi ile ilişkili ve sadece KOAH’lı hastalarda hava akımı obstrüksiyonunun büyüklüğü ile ters orantılı olarak bulunmuş. Bu bulgular, PTX-3’ün KOAH’ta hava yolu inflamasyonunun



potansiyel bir belirteci olduğunu düşündürmüştür (174). Bizim çalışmamızda da KOAH ve sağlıklı kontrol gruplarına göre PTX-3 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. KOAH grubundakilerin PTX-3 değerleri, kontrole göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Pizzichini ve ark. (175) kontrollere kıyasla KOAH'lı hastaların balgamında PTX3 düzeylerinin arttığını bulmuştur. Buna karşılık, başka bir çalışma, KOAH hastalarının indüklenmiş balgamında normal PTX3 düzeylerini bulmuştur ve FEV1 ile hiçbir ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir (176). Yine başka bir çalışmada, Hamon ve ark. (171), KOAH'lı deneklerin balgamında kistik fibrozlu olanlara kıyasla daha yüksek PTX-3 seviyeleri bulmuştur. Yapılan çalışmalar gösteriyor ki balgamda bakılan PTX-3 seviyelerinin KOAH hastalarında sağlıklı kişilere göre yüksek seyrettiği ve alevlenme dönemindeki hastalarda daha da yükseldiği görülmüştür.

Kurt ve ark. (177) 2015 yılında yayınlanan 54 stabil KOAH hastası ve 31 kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada KOAH hastalarında serumda bakılan PTX-3 düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak, CRP, PTX-3 ve GOLD aşamaları arasında korelasyon bulunmamıştır. PTX-3'ün plazma seviyeleri dispne (mMRC skorları) ile korele bulunmuşken, KOAH'ın şiddeti ile korele bulunmamıştır (184). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla benzer olarak KOAH hastalarında PTX-3 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca KOAH atak grubunda PTX-3 seviyelerinin CAT ve mMRC skorları ile pozitif yönde korele olduğu bulunmuştur.

Duran ve ark. (178) yaptığı; 126 KOAH atak hastası ve 48 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada kısa pentraksin olan CRP'nin akut alevlenmeleri olan KOAH hastalarında yüksek bulunmuştur. PTX-3 seviyelerinde ise herhangi bir yükseklik saptanmamıştır. CRP'nin uzun pentraksin olan PTX-3 ile karşılaştırıldığında hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, CRP'nin KOAH akut alevlenmelerinde inflamasyonun erken bir belirleyicisi olarak kullanılabilceği ve PTX-3'ün akut alevlenme ve hastalık şiddetinin bir belirteci olarak kullanılamayacağı fikrini desteklemiştir. PTX-3 seviyelerinin sadece FEV1, FVC ve FEV1/FVC dahil olmak üzere solunum fonksiyon testleri arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (185). Bizim çalışmamızda da benzer olarak gruplara göre CRP ( $p<0,001$ ), WBC ( $p<0,001$ ), NLO ( $p<0,001$ ), TLO ( $p<0,001$ ) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Atak grupta olanların CRP, WBC,

NLO, TLO değerleri, stabil ve kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. PTX-3'n medyan değerleri ise KOAH atak grubunda 2,7 [1,7-11,5], KOAH stabil grubunda 2,6 [0,2-6,5] ve sağlıklı kontrol grubunda 2,4 [1,7-3,2] bulunup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Ayrıca, CRP ve PTX-3 arasında da korelasyon bulunmamıştır ( $p=0,919$ ). Duran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzer olarak bizim çalışmamızda da PTX-3'n KOAH akut alevlenmelerde inflamasyon belirteci olarak kullanılamayacağı fikrini desteklemektedir.

Çalışmamızın bir diğer sonucunda ise KOAH atak grubundakilerin öksürük durumuna göre PTX-3 düzeyi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $Z=-2,050$ ;  $p=0,040$ ). Öksürüğü olanların PTX-3 düzeyi, öksürüğü olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. KOAH atak grubundakilerin cinsiyetlerine, sigara kullanma, uzun süreli oksijen tedavisi kullanma durumlarına, dispne ve balgam şikayetine, pnömoni ve komorbidite varlığına göre PTX-3 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

KOAH hastaları arasında uzun süreli oksijen tedavisi, öksürük semptomu ve CAT skoru parametrelerinin KOAH atak riskini etkileyen önemli parametreler olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ). Uzun süreli oksijen tedavisi alanların, uzun süreli oksijen tedavisi almayanlara göre KOAH atak riski 24,488 kat daha fazlaydı. Öksürüğü olanların, öksürüğü olmayanlara göre KOAH atak riski 6,513 kat daha fazlaydı. CAT skoru 1 birim arttığında ise KOAH atak riski 2,500 kat artmaktaydı.

KOAH atak hasta grubunda CAT ve mMRC skorları PTX-3 değerleri ile pozitif yönde korele olarak bulunmuştur. Ayrıca CAT skoru 20 ve üzerinde olan hastaların, CAT skoru 20'nin altında olanlara göre daha yüksek PTX-3 değerlerine sahip olduğu grlmştir. Yüksek CAT skoru olan hastalarda KOAH alevlenme riskinin arttığı çalışmamızda, dolaylı olarak atak hastalarında yüksek PTX-3 seviyelerinin olabileceğini düşündürmektedir.

PTX-3'n KOAH ve sağlıklı kontrol grubu ile korelasyonunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmişti ( $Z=-2,168$ ;  $p=0,030$ ) ve KOAH'lı hastaların kontrol grubuna göre daha yüksek PTX-3 değerlerine sahip olduğu bulunmuştu. Bu sonuç KOAH'ta düşük dereceli de olsa her zaman bir inflamasyon olduğu görüşünü desteklemektedir.

Öksürük semptomunun ve CAT skorunun yükselmesinin KOAH atak riskini arttırdığını ve KOAH atak hasta grubunda CAT skorunun 20'nin üzerinde olması yüksek PTX-3 seviyelerine neden olduğunu bulduğumuz bir çalışmadır. PTX-3 seviyelerinin öksürük semptomu, CAT ve mMRC skorları arasındaki pozitif korelasyon olması ve KOAH'lı hastaların sağlıklı kişilere göre daha yüksek PTX-3 seviyelerine sahip olması bizlere yine de KOAH alevlenme dönemlerinde yüksek PTX-3 seviyelerinin görülebileceğini düşündürmektedir. Bu veriler ışığında daha fazla hastanın alındığı uzun süreli çalışmalar ile bu verilerin tekrar gözden geçirilmesi daha tutarlı ve kesin sonuçların elde edilmesini sağlayacaktır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Olgu sayısının az olması, KOAH atak ve stabil gruplardaki hastaların farklı hastalar olması ve prokalsitonin, fibrinojen gibi diğer inflamasyon biyobelirteçlerinin beraberinde bakılmaması sıralanabilir. KOAH atak grubundaki hastalar üç, altı ay veya bir yıllık takip ile tekrar çağırılıp alevlenme ve mortalite değerlendirilmesi yapıp, PTX-3 seviyesi tekrar bakılabilirdi. Yine aynı şekilde hastaların serum ve balgam örneklerinde aynı anda PTX-3 seviyesine bakılabilirdi.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız 2022 yılında hastanemize başvuran 70 KOAH (35 KOAH atak, 35 KOAH stabil) hastası ve 19 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 89 gönüllü kişinin serum PTX-3 değerleri incelenerek gerçekleştirildi. Gruplar arasında PTX-3 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. KOAH ve sağlıklı kontrol gruplarına göre PTX-3 değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunup, KOAH'lı hasta grubunda PTX-3 düzeyleri, kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. PTX-3'ün diğer inflamasyon belirteçleri olan CRP, WBC, NLO ve TLO arasında korelasyon bulunmadı. KOAH atak hastalarında uzun süreli oksijen kullanımının, öksürük semptomu olmasının ve CAT skoru yüksekliğinin atak riskini arttırdığı, bununla birlikte yine KOAH atak hastalarında PTX-3 seviyelerinin CAT ve mMRC skorları ile pozitif yönde korele olduğu bulunmuştur. KOAH tedavisini şekillendirmede kullanılan dispne ve semptom skalaları olan mMRC ve CAT skorları KOAH atak hastalarında KOAH stabil gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca KOAH atak hastalarında, CAT skoru 20 ve üzerinde olan hastaların PTX-3 değerleri, CAT skoru 20'nin altında olan hastalara göre daha yüksek bulundu. Dolaylı olarak KOAH alevlenmelerinde yüksek PTX-3 seviyelerinin görülebileceği görüşünü desteklemektedir.

Bu çalışma KOAH ve serum PTX-3 değeri arasındaki ilişkiyi irdeleyen sınırlı sayıda çalışmalardan biridir. Alevlenme ile stabil KOAH hastalarında PTX-3 değerleri arasında fark bulunamadı ancak KOAH'lı hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek PTX-3 seviyelerine sahip olduğu görülmüştür. Bu da KOAH'ın stabil dönemdeki hastalarda da düşük

dereceli sistemik inflamasyonla karakterize olduğunu düşündürmektedir ve KOAH hastalarında PTX-3'ün inflamasyonu gösteren önemli bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Ancak PTX-3 değerlerinin KOAH hastalarının klinik takiplerinde kullanımı konusunda daha fazla sayıda hasta ile çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



## ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer hastalığı (KOAH), hava yolu obstrüksiyonu ve parankim harabiyetinin neden olduğu, sık alevlenme ve kronik inflamasyon ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın doğal seyirinde ortaya çıkabilen alevlenmeler; akciğer fonksiyonlarındaki azalmayı hızlandırıp, yaşam kalitesini ve prognozu olumsuz etkiler. Alevlenme sırasında dolaşımda akut faz reaktan proteinleri ve inflamatuvar hücrelerin sayısında artış olmaktadır. C-reaktif protein (CRP) gibi bazı inflamatuvar belirteçler KOAH ile ilişkili olup, KOAH'ta yüksek CRP düzeylerinin olumsuz sonuçları ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler komplikasyonların gelişimini düşündürmektedir. Ayrıca, KOAH'ın prognozunu ve akut alevlenmelerin tanısını öngördüğü gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, KOAH'ın atak ve stabil dönemlerinde hastaneye başvuru anında bakılan PTX-3 düzeylerinin, CRP (C-reaktif protein), WBC (lökosit sayısı), NLO (nötrofil/ lenfosit oranı) ve TLO (trombosit/ lenfosit oranı) düzeyi ile korelasyonu ve bu düzeylerin KOAH alevlenmelerinde erken tedavi planlaması, komplikasyon gelişimi, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite gibi kötü sonuçların azaltılması için prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır. Ayrıca plazma PTX-3 ile hastalık semptomları, şiddeti, pnömoni varlığı, dispne ve semptom skalaları ve hava yolu obstrüksiyonu parametreleri arasındaki ilişkiyi belirlemek ve KOAH'lı hastalarda bakteri ile ilişkili alevlenme için potansiyel bir biyobelirteç olabileceği amaçlanmıştır.

Çalışmaya Nisan 2022 ve Ekim 2022 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran ve KOAH alevlenmesi ile yatırılan 35 hasta, stabil dönem KOAH hastalarındaki düzeylerini belirlemek için ise 35 hasta ve sağlıklı bireylerden oluşan 19 kişi kontrol grubu olarak dahil edildi. CRP ve WBC testlerinin sonuçları kaydedildi. NLO ve TLO hesaplandı. Nefes darlığında artış, öksürük, balgam miktarı veya balgam pürülansında artış semptomları olan olgular KOAH alevlenme grubuna alındı. KOAH hastalarının semptomları, dispne skalaları, solunum fonksiyon testi parametreleri, GOLD evreleri, uzun süreli oksijen kullanma durumları kaydedildi. PTX-3 periferik kandan ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Gruplar arasında PTX-3 değerleri sırasıyla KOAH atak grubunda 2,7 [1,7-11,5], KOAH stabil grubunda 2,6 [0,2-6,5], sağlıklı kontrollerde 2,4 [1,7-3,2] değerlerinde bulunup anlamlı saptanmamıştır. KOAH ve kontrol gruplarında PTX-3 değerleri açısından anlamlı fark olup, PTX-3 değerleri KOAH grubunda daha yüksek bulunmuştur. PTX-3 medyan değeri KOAH grubunda 2,6 [0,2-11,5], kontrol grubunda 2,4 [1,7-3,2] olarak bulunmuştur. Korelasyon analizlerinde KOAH atak grubunda 20 kişinin öksürük şikayeti olup PTX-3 seviyesi ile pozitif yönde korele bulunmuştur [3,5 (1,9-8,8),  $p=0,040$ ]. İnflamasyon belirteçleri CRP, WBC, NLO ve TLO değerleriyle PTX-3 arasında anlamlı korelasyon bulunmazken, CAT ve mMRC skorları ile PTX-3 arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur ( $p=0,002$ ,  $p=0,007$ ). Ayrıca CAT skoru 20 ve üzeri olan hastaların PTX-3 değerleri, CAT skoru 20'nin altında olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. KOAH atak durumu baz alınarak yapılan incelemelerde uzun süreli oksijen kullanım durumunun, öksürük semptomunun ve CAT skorlarının KOAH atak riskini arttıran önemli parametreler olduğu saptanmıştır (sırasıyla 24,488, 6,513 ve 2,500 kat KOAH atak riskini arttırdıkları görülmüştür,  $p<0,05$ ).

Serumda bakılan PTX-3 değerlerinin KOAH akut alevlenme ve stabil hastalar arasında fark olmadığını gösteren çalışmadır. Ancak KOAH'lı hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek PTX-3 seviyelerine sahip olduğu görülmüştür. Bu da KOAH'ın stabil dönemdeki hastalarda da düşük dereceli sistemik inflamasyonla karakterize olduğunu düşündürmektedir ve KOAH hastalarında PTX-3'ün inflamasyonu gösteren önemli bir belirteç olabileceğini göstermektedir. KOAH'lı hastalarda meydana gelen anormal inflamasyonun sadece akciğerlerle sınırlı kalmayıp sistemik ve kronik inflamasyona neden olduğunu ve her dönemde bu durumun hastalarda gözlenebileceğini düşündürmektedir. Sistemik inflamasyona neden olan mekanizmaları açıklayacak ve bunları belirleyebilecek biyobelirteçler için daha fazla sayıda araştırma yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Pentraksin-3, PTX-3, KOAH, CRP, alevlenme

# **THE CORRELATION OF PENTRAXIN 3 VALUE WITH CRP AS AN INFLAMMATORY INDICATOR IN THE ACUTE ATTACK AND STABLE PERIOD IN COPD PATIENTS**

## **SUMMARY**

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a disease characterized by frequent exacerbations and chronic inflammation caused by airway obstruction and parenchymal destruction. Exacerbations that may occur in the natural course of the disease; It accelerates the decrease in lung functions and adversely affects the quality of life and prognosis. During an exacerbation, there is an increase in the number of acute phase reactant proteins and inflammatory cells in the circulation. Some inflammatory markers, such as C-reactive protein (CRP), are associated with COPD, suggesting the negative consequences of high CRP levels in COPD and the development of cardiovascular complications such as atherosclerosis. It has also been shown to predict the prognosis of COPD and the diagnosis of acute exacerbations.

The aim of this study was to determine the PTX-3 levels, CRP (C-reactive protein), WBC (leukocyte count), NLR (neutrophil/lymphocyte ratio) and TLR (platelet/lymphocyte ratio) levels measured at the time of admission to the hospital in exacerbation and stable periods of COPD. To investigate the correlation of these levels with COPD exacerbations and the use of these levels as a prognostic biomarker for early treatment planning, development of complications, need for intensive care and reduction of poor outcomes such as mortality. In addition, it was aimed to determine the relationship between plasma PTX-3 and disease symptoms, severity, presence of pneumonia, dyspnea and symptom scales, and airway obstruction parameters and that it could be a potential biomarker for bacteria-related exacerbation in patients with COPD.

35 patients admitted to Tekirdağ Namık Kemal University Research and Application Hospital between April 2022 and October 2022 and hospitalized with COPD exacerbation, 35 patients to determine their levels in stable COPD patients and 19 healthy individuals were included as a control group. The results of CRP and WBC tests were recorded. NLR and TLR were calculated. Cases with symptoms of increased dyspnea, cough, increased sputum amount or sputum purulence were included in the COPD exacerbation group. Symptoms, dyspnea



scales, pulmonary function test parameters, GOLD stages, and long-term oxygen use status of COPD patients were recorded. PTX-3 was studied from peripheral blood by ELISA method.

Among the groups, PTX-3 values were 2,7 [1,7-11,5] in the COPD attack group, 2,6 [0,2-6,5] in the COPD stable group, and 2,4 [1,7-3,2] in the healthy controls, respectively, and were not found significant. There was a significant difference between COPD and control groups in terms of PTX-3 values, and PTX-3 values were found to be higher in the COPD group. The median value of PTX-3 was 2.6 [0.2-11.5] in the COPD group and 2.4 [1.7-3.2] in the control group. In correlation analyzes, 20 individuals in the COPD attack group had cough complaints and were positively correlated with PTX-3 levels [3.5 (1.9-8.8),  $p=0.040$ ]. While there was no significant correlation between inflammation markers CRP, WBC, NLR and TLO values and PTX-3, a positive correlation was found between CAT and mMRC scores and PTX-3 ( $p=0.002$ ,  $p=0.007$ ). In addition, PTX-3 values of patients with a CAT score of 20 and above were found to be significantly higher than those with a CAT score of less than 20. In the studies based on COPD attack status, it was determined that long-term oxygen use, cough symptom and CAT scores were important parameters that increased the risk of COPD attack (24,488, 6.513 and 2,500 times increased the risk of COPD attack, respectively,  $p<0.05$ ).

This is a study showing that PTX-3 values in serum are not different between COPD acute exacerbation and stable patients. However, it was observed that patients with COPD had higher PTX-3 levels than the healthy control group. This suggests that COPD is also characterized by low-grade systemic inflammation in stable patients, and shows that PTX-3 may be an important marker of inflammation in COPD patients. This suggests that abnormal inflammation occurring in patients with COPD is not only limited to the lungs, but also causes systemic and chronic inflammation, and this situation can be observed in patients at any time. More research is needed for biomarkers that can explain and identify the mechanisms that cause systemic inflammation.

**Keywords:** Pentraxin-3, PTX-3, COPD, CRP, exacerbation

## KAYNAKLAR

1. Ni, W., et al., Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS One*, 2015. **10**(3): p. e0121257.
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2020 Report. Available from:<http://goldcopd.org>.
3. Bollmeier, S.G. and A.P. Hartmann, Management of chronic obstructive pulmonary disease: a review focusing on exacerbations. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2020. **77**(4): p. 259-268.
4. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60: 925-931.
5. Yao CY, Liu XL, Tang Z. Prognostic role of neutrophil–lymphocyte ratio and platelet–lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD, *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*. 2017; 12: 2285–90.
6. de Torres, J.P., E. Cordoba-Lanus, C. López-Aguilar, M. Muros de Fuentes, A. Montejo de Garcini, A. Aguirre-Jaime, B.R. Celli, and C. Casanova. 2006. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *The European Respiratory Journal* 27(5): 902–907.
7. Antonescu-Turcu, A.L., and R. Tomic. 2009. C-reactive protein and copeptin: prognostic predictors in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 15(2): 120–125.
8. Bottazzi B, Vouret-Craviari V, Bastone A, et al. Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3. Similarities and differences with the shorter pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem*. 1997;272:32817e32823.
9. Klouche M, Peri G, Knabbe C, et al. Modified atherogenic lipoproteins induce expression of pentraxin-3 by human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2004;175:221e228.
10. Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2021 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) Raporuna Bakışı, [www.toraks.org.tr](http://www.toraks.org.tr)
11. Agustí A, Vogelmeier C, Faner R. COPD 2020: changes and challenges. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;319(5):L879-L883.
12. Ruvuna L, Sood A. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2020;41:315-27.

13. Buist AS, Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis , *European Respiratory Journal*. 2006; 28(3): 523-32.
14. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study, *Lancet*. 2005; 366(9500): 1875-81.
15. Schirnhofner L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study, *Chest* . 2007; 131(1): 29-36.
16. BOLD. Burden of Obstructive Lung Disease Initiative. Imperial College London. <https://www.boldstudy.org/> Ulaşma tarihi: 09/05/2019
17. de Córdova-Aguirre, J.F., et al., Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: Results of the FARIECE study. *Revista Médica Del Hospital General De México*, 2015. **78**(4): p. 162-168.
18. Guerra, S., et al., Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. 2009. *64*(10): p. 894-900.
19. Celedon, J.C., et al., Bronchodilator responsiveness and serum total IgE levels in families of probands with severe early-onset COPD. *Eur Respir J*, 1999. **14**(5): p. 1009-14.
20. Frew, A.J., S.M. Kennedy, and M. Chan-Yeung, Methacholine responsiveness, smoking, and atopy as risk factors for accelerated FEV1 decline in male working populations. *Am Rev Respir Dis*, 1992. **146**(4): p. 878-83.
21. Dumas, O., et al., Association of Occupational Exposure to Disinfectants With Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among US Female Nurses. *JAMA Netw Open*, 2019. **2**(10): p. e1913563.
22. Hardin, M., et al., Sex-specific features of emphysema among current and former smokers with COPD. *Eur Respir J*, 2016. **47**(1): p. 104-12.
23. Karakioulaki, M., et al., The Role of Atopy in COPD and Asthma. *Front Med (Lausanne)*, 2021. **8**: p. 674742.
24. 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.
25. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. 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): 322-327.

26. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136(1): 62-68.
27. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000; 356(9238): 1313- 1317.
28. Analysis Lam, K.B., et al., Prior TB, smoking, and airflow obstruction: a cross-sectional of the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Chest*, 2010. **137**(3): p. 593-600.
29. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency, *Lancet*. 2005; 365(9478): 2225-36.
30. Wong, P.M., et al., Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*, 2008. **32**(2): p. 321-8.
31. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2017; 389(10082):1931- 1940.
32. Rabe, K.F., et al., Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2007. 176(6): p. 532-555.
33. Hogg, J.C., P.T. Macklem, and W. Thurlbeck, Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *New England Journal of Medicine*, 1968. 278(25): p. 1355-1360.
34. Elbehairy, A.F., et al., Pulmonary gas exchange abnormalities in mild chronic obstructive pulmonary disease. Implications for dyspnea and exercise intolerance. 2015. 191(12): p. 1384-1394.
35. Butler, A., G.M. Walton, and E. Sapey, Neutrophilic Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Copd*, 2018. 15(4): p. 392-404.
36. Vestbo, J., E. Prescott, and P. Lange, Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. 153(5): p. 1530-5.
37. Rodríguez-Roisin, R., et al., Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. 2009. 106(6): p. 1902-1908.
38. Casaburi, R., et al., Effects of tiotropium on hyperinflation and treadmill exercise tolerance in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. 2014. 11(9): p. 1351-1361.
39. Burgel PR, Nadel JA. Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. *Eur Respir J*. 2008;32(4):1068-1081.
40. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev*. 2014;23(133):350-355.

41. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012;367:913-21.
42. O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations 3: Pathophysiology. *Thorax* 2006;61(4):354-61.
43. Miller J, Edwards LD, Agustí A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*. 2013;107(9):1376-1384.
44. Van Eeden, S.F. and D.D.J.R. Sin, Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease. 2008. 75(2): p. 224-238.
45. Rycroft, C.E., et al., Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2012. 7: p. 457-94.
46. Rovina, N., A. Koutsoukou, and N.G. Koulouris, Inflammation and immune response in COPD: where do we stand? *Mediators Inflamm*, 2013. 2013: p. 413735.
47. Kocabaş, A., et al., Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) koruma, tani ve tedavi raporu 2014. 2014. 15.
48. Repine, J.E., A. Bast, and I. Lankhorst, Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997. 156(2 Pt 1): p. 341-57.
49. Church, D.F. and W.A. Pryor, Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect*, 1985. 64: p. 111-26.
50. Menezes, A.M.B., et al., Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. 2007. 30(6): p. 1180-1185.
51. Malhotra, D., et al., Heightened endoplasmic reticulum stress in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of Nrf2-regulated proteasomal activity. 2009. 180(12): p. 1196-1207.
52. MacNee, W., Oxidants/antioxidants and COPD. *Chest*, 2000. 117(5): p. 303S-317S.
53. MacNee, W., Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2005. 2(4): p. 258-266.
54. Cantin, A., et al., Normal alveolar epithelial lining fluid contains high levels of glutathione. *Journal of applied physiology*, 1987. 63(1): p. 152-157.
55. Barnes, P.J., S.D. Shapiro, and R.A. Pauwels, Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J*, 2003. 22(4): p. 672-88.
56. Tomashefski Jr, J.F., et al., The bronchopulmonary pathology of alpha-1 antitrypsin (AAT) deficiency: findings of the Death Review Committee of the national registry for individuals

- with Severe Deficiency of Alpha-1 Antitrypsin. *Human pathology*, 2004. 35(12): p. 1452-1461.
57. Johnson, S.R., Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone. 2016, BMJ Publishing Group Ltd.
  58. Hogg, J.C., et al., The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*, 2004. 350(26): p. 2645-2653.
  59. Barnes, P.J., Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Reviews Immunology*, 2008. 8(3): p. 183.
  60. Polatlı M. KOAH: Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. In Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (eds) *Solunum Sistemi ve Hastalıkları*. İstanbul Tıp Kitabevi (2010); 663- 669
  61. Tatlıcıoğlu T. KOAH Patogenezi. *Sendrom Dergisi* (2008); 20: 8-20.
  62. Mornex J-F, Chytil-Weir A, Martinet Y, Courtney M, LeCocq J-P, Crrystal RG. Expression of the alfa-1 antitripsin gene in mononuclear phagocytes of normal and alfa-1 antitripsin deficient individuals. *J. Clin. Invest.* 1986; 77: 1952-1961.
  63. Hansel, T., Clinical aspects of COPD. Hansel TT, Barnes PJ (Eds). *An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 1. Baskı. 2004, London: The Patrhenon Publishing Group.
  64. Özlü, T.P.J.S.S.v.H.T.B.K.İ.İ.T.K., In Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, eds. 2010: p. 813-7.
  65. Denburg, J.A.J.I.t., Bone marrow in atopy and asthma: hematopoietic mechanisms in allergic inflammation. 1999. 20(3): p. 111-113.
  66. Zagai, U., et al., The effect of eosinophils on collagen gel contraction and implications for tissue remodelling. *Clinical & Experimental Immunology*, 2004. 135(3): p. 427- 433.
  67. Barnes, P.J., S. Shapiro, and R. Pauwels, Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *European Respiratory Journal*, 2003. 22(4): p. 672-688.
  68. Parker, C., et al., Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. 2005. 26(3): p. 420-428.
  69. Yasuda, N., et al., An increase of soluble Fas, an inhibitor of apoptosis, associated with progression of COPD. *Respiratory medicine*, 1998. 92(8): p. 993-999.
  70. Barnes, P. and B. Celli, Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *European respiratory journal*, 2009. 33(5): p. 1165-1185.
  71. Dahl, M., et al., C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2007. 175(3): p. 250-255.

72. ATS, E., Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: a joint statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1999. 159: p. S1-40.
73. Hurst, J.R., et al., Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2006. 173(1): p. 71-78.
74. Agustí, A., Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should). *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2007. 4(7): p. 522-525.
75. Gan, W.Q., et al., Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*, 2004. 59(7): p. 574-580.
76. Wouters, E.F., et al., Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2007. 4(8): p. 626-634.
77. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1(1):1-5.
78. Murphy, K.R., Highlights of the 2019 Update to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Report and Their Application in Practice.
79. Singh, D., et al., Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*, 2019. 53(5).
80. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993;104:254-8.
81. Loveridge B, West P, Kryger MH, Anthonisen NR. Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:930-4.
82. Mirici A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı nda Tanımlama ve Ayırıcı Tanı. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Toraks Kitapları (2008); 1-9.
83. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2000; 1(2): 1-25.
84. Gülmez İ. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı: Patogenez, Patoloji ve Patofizyoloji. *Türkiye Klinikleri öğüs Hastalıkları Dergisi* (2003); 1: 7-12.
85. Hansel TT, PeterJ, eds. (KocabaşA (çevirieditörü)). *An atlas of chronic obstructive pulmonary disease*. London UK:2004; 21-67

86. Ertürk E, ürgün A. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. Klinik Tıp Solunum Aktüel Dergisi. 2010; 3: 16-31.
87. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2):319-338.
88. Alfageme, I., et al., Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. Thorax, 2006. **61**(3): p. 189-195.
89. Bonten, M.J., et al., Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(12): p. 1114-1125.
90. Barnes, P.J., New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. Nature reviews Drug discovery, 2013. **12**(7): p. 543-559.
91. Anthonisen, N., et al., Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. 1986. 133(1): p. 14-20.
92. Burge, P.S., et al., Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. 2000. 320(7245): p. 1297-1303.
93. Friedman, M., et al., Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. 1999. 115(3): p. 635-641.
94. Ferrer, M., et al., Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. 1997. 127(12): p. 1072-1079.
95. Dis, A.T.S.J.A.R.R., Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. 1987. 136: p. 225-244.
96. Webb, W.R., Radiology of obstructive pulmonary disease. AJR. American journal of roentgenology, 1997. **169**(3): p. 637-647.
97. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999; 54(7): 581-586.
98. Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Research questions in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191(7):e4-e27.
99. Georgopoulos, D. and N. Anthonisen, Symptoms and Signs of COPD in: Cheniak NS, eds. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 1991, WB Saunders Company, Philadelphia.
100. Singh, D., et al., Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. Eur Respir J, 2019. 53(5).



101. Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*. 2015;147(4):999-1007.
102. Vollmer, W.M., et al., Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. 2009. 34(3): p. 588-597.
103. Zhou Y, Zhong NS, Li X. Tiotropium in early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2017; 377(10): 923-935.
104. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, Lung Health Study Research G. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(3): 333-339.
105. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium-the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1097-1099.
106. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K, Knobil K. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119(6): 1661-1670.
107. Zacarias EC, Castro AA, Cendon S. Effect of theophylline associated with short- acting or long-acting inhaled beta2-agonists in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Bras Pneumol* 2007; 33(2): 152-160.
108. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(7):543-559.
109. Boardman C, Chachi L, Gavrilu A, et al. Mechanisms of glucocorticoid action and insensitivity in airways disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014;29(2):129-143.
110. Calverley PM, Anderson JA, Celli B. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356(8): 775- 789.
111. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1817-1826.
112. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9(9): CD006829.
113. Tan WC, Bourbeau J, Nadeau G, et al. High eosinophil counts predict decline in FEV<sub>1</sub>: results from the CanCOLD study. *Eur Respir J*. 2021;57(5):2000838. doi: 10.1183/13993003.00838-2020.
114. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis. Influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. A report to the Research Committee of the British Tuberculosis Association by its Bronchitis Subcommittee. *Br Med J* 1961; 2(5258): 979-985.

115. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis. Influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. *Br Med J* 1960; 1(5169): 297-303.
116. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (11): CD009764.
117. Ni W, Shao X, Cai X, Wei C, Cui J, Wang R, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PloS One* 2015; 10(3): e0121257.
118. Mantoani LC, Rubio N, McKinstry B, MacNee W, Rabinovich RA. Interventions to modify physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Eur Respir J*. 2016;48(1):69- 81.
119. Wan ES, Kantorowski A, Polak M, et al. Long-term effects of web-based pedometer-mediated intervention on COPD exacerbations. *Respir Med*. 2020;162:105878.
120. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:e13-64.
121. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003;348(21):2059-2073.
122. Thabut G, Ravaud P, Christie JD, et al. Determinants of the survival benefit of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(10):1156-1163.
123. O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23(6):832-840.
124. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(10):975-981.
125. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1093-1103.
126. Rossi A, Guerriero M, Corrado A; OPTIMO/AIPO Study Group. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir Res*. 2014;15(1):77.
127. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials [published correction appears in *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1146]. *Lancet*. 2009;374(9691):685-694.

128. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
129. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1613-1629.
130. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381(11):1023-1034.
131. Karki R. et al. NLRC3 is an inhibitory sensor of PI3K-mTOR pathways in cancer. *A Nature Resource Journal* volume 540, pages 583–587(2016).
132. Özben, aşaran Y. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2010; 10: zel Sayı 1; 27-35.
133. Chaly Y. et al. Follistatin-like protein 1 enhances NLRP3 inflammasome-mediated IL-1 $\beta$  secretion from monocytes and macrophages *Eur J Immunol* Volume44, Issue 5, May 2014 Pages 1467-1479.
134. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence of characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1151-6.
135. Türk Toraks Derneği, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Koruma, Tanı ve Tedavi Raporu *Türk Toraks Derg* 2014; 15 (Suppl 2).
136. Wedzicha JA, Miravitlles M, Hurst JR, Calverley PM, Albert RK, Anzueto A ve ark. Management of COPD exacerbations: European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2017;49(3):1600791.
137. Ding Z, Li X, Lu Y, et al. A randomized, controlled multicentric study of inhaled budesonide and intravenous methylprednisolone in the treatment on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2016;121:39-47.
138. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD010257.
139. Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax* 2011; 66(7): 585-590.
140. Baines KJ, Pavord ID, Gibson PG. The role of biomarkers in the management of airways disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18(11): 1264-1268.
141. Decramer, M., et al., COPD as a lung disease with systemic consequences—clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2008. 5(4): p. 235-256.

142. Günaştı N, Balcı Ş, Tamer L, Fakültesi ÜT, Biyokimya T, Dalı A. Derleme Pentraksinler Pentranksins. 10:65-71.
143. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol.* 2018;9:1-11.
144. Williams, K.A., et al., Prognostic significance and predictors of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 2014. **132**(3): p. 542-550.
145. Günay, E., et al., Neutrophil-to-lymphocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study. *Inflammation*, 2014. **37**(2): p. 374-380.
146. İn, E., et al., The importance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease. *Turkish thoracic journal*, 2016. **17**(2): p. 41.
147. Cakmak, G., et al., Platelets: Indicator of inflammation in COPD. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2009. **1**(5): p. 227-229.
148. Mallah, H., et al., Platelets in chronic obstructive pulmonary disease: An update on pathophysiology and implications for antiplatelet therapy. *Respiratory Medicine*, 2020: p. 106098.
149. Kurtipek E, Bekci TT, Kesli R, Sami SS, Terzi Y. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Pak Med Assoc.* 2015;65(12):1283-1287.
150. Lu J, Marnell LL, Marjon KD, Mold C, Du Clos TW, Sun PD. Structural recognition and functional activation of Fcγ<sub>3</sub>R by innate pentraxins. *Nature.* 2008;456:989-92.
151. Emsley J, White HE, O'Hara BP, Oliva G, Srinivasan N, Tickle IJ, et al. Structure of pentameric human serum amyloid P component. *Nature.* 1994;367:338-45.
152. Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A. An integrated view of humoral innate immunity: Pentraxins as a paradigm. *Annu Rev Immunol.* 2010;28:157-83.
153. Inforzato A, Reading PC, Barbati E, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A. The "sweet" side of a long pentraxin: how glycosylation affects PTX3 functions in innate immunity and inflammation. *Front Immunol.* 2013;3:407.
154. Protti A, Meessen J, Bottazzi B, Garlanda C, Milani A, Bacci M, et al. Circulating pentraxin 3 in severe COVID-19 or other pulmonary sepsis. *Eur J Clin Invest.* 2021;1-6.
155. Inforzato A, Bottazzi B, Garlanda C, Valentino S, Mantovani A. Pentraxins in humoral innate immunity. *Adv Exp Med Biol.* 2012;946:1-20.
156. Inforzato A, Doni A, Barajon I, Leone R, Garlanda C, Bottazzi B, et al. PTX3 as a paradigm for the interaction of pentraxins with the complement system. *Semin Immunol.* 2013;25:79-85.

157. Low GKK, Gan S-C, Zainal N, Naidu KD, Amin-Nordin S, Khoo C-S, et al. The predictive and diagnostic accuracy of vascular endothelial growth factor and pentraxin-3 in severe dengue. *Pathog Glob Health*. 2018;112:334-41.
158. Uusitalo-Seppälä R, Huttunen R, Aittoniemi J, Koskinen P, Leino A, Vahlberg T, et al. Pentraxin 3 (PTX3) Is Associated with Severe Sepsis and Fatal Disease in Emergency Room Patients with Suspected Infection: A Prospective Cohort Study. *PLoS One* . 2013;8:e53661.
159. He X, Han B, Liu M. Long pentraxin 3 in pulmonary infection and acute lung injury. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2007;292:1039-49.
160. Mauri T, Coppadoro A, Bellani G, et al. Pentraxin3 in acute respiratory distress syndrome: an early marker of severity. *Crit Care Med*. 2008;36:2302e2308.
161. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B. Pentraxin 3, a non-redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity. *Vaccine*. 2003;21 Suppl 2:S43-7.
162. Botazzi B, Bastone A, Doni A, Garlanda C, Valentino S, Deban L, et al. The long pentraxin PTX-3 as a link among innate immunity, inflammation and female fertility. *J Leukoc Biol*. 2006;79(5):909-12.
163. Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, et al. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:A543.
164. Stone RA, Lowe D, Potter JM, Buckingham RJ, Roberts CM, Pursey NJ. Managing patients with COPD exacerbation: does age matter?. *Age Ageing*. 2012;41(4):461-468.
165. Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, et al. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax*. 2015;70(9):822-829.
166. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:16-27.
167. Inoue, K., T. Kodama, and H. Daida. 2012. Pentraxin 3: a novel biomarker for inflammatory cardiovascular disease. *International Journal of Vascular Medicine* 2012: 657025.
168. Hamon Y, Jaillon S, Person C, et al. Proteolytic cleavage of the long pentraxin PTX3 in the airways of cystic fibrosis patients. *Innate Immun*. 2013;19:611e622.
169. Beghe B, Verduri A, Bottazzi B, et al. Echocardiography, spirometry, and systemic acute-phase inflammatory proteins in smokers with COPD or CHF: an observational study. *PLoS One*. 2013;8:e80166.
170. Rovere P, Peri G, Fazzini F, et al. The long pentraxin PTX3 binds to apoptotic cells and regulates their clearance by antigen-presenting dendritic cells. *Blood*. 2000;96:4300e4306.

171. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:337e366.
172. Junhong YE; Jianwen WANG; Renzeng HE. Levels and clinical significance of pentraxin 3 and C-reactive protein in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
173. Samantha J Thulborn, Madiha Dilpazir, Koirobi Haldar, Vijay Mistry, Christopher E Brightling, Michael R Barer, Mona Bafadhel. Investigating the role of pentraxin 3 as a biomarker for bacterial infection in subjects with COPD.
174. Schwingel, F. L., Pizzichini, E., Kleveston, T., Morato, E. F., Pinheiro, J. T., Steidle, L. J; Pizzichini, M. M. (2015). Pentraxin 3 sputum levels differ in patients with chronic obstructive pulmonary disease vs asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 115(6), 485-489.
175. Pizzichini, M.M., T. Kleveston, E.F. Morato, J.T. Pinheiro, L.J. Steidle, C.C. Rocha, C.R. Zimmerman, and E. Pizzichini. 2009. Pentraxin 3 (PTX3): a new marker to study airway inflammation? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 179:A2532.
176. Van Pottelberge, G.R., K.R. Bracke, N.S. Pauwels, F.E. Vermassen, G.F. Joos, and G.G. Brusselle. 2012. COPD is associated with reduced pulmonary interstitial expression of pentraxin-3. *The European Respiratory Journal* 39(4): 830–838.
177. Ozlem Kar Kurt, Mehmet Tosun, Emine Bahar Kurt, and Fahrettin Talay. Pentraxin 3 as a Novel Biomarker of Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.
178. Latif Duran, Meftun Unsal, Turker Yardan, Celal Kati, Abdulkерim Bedir, Suna Turkeli, Mehmet Ekiz. The Evaluation of Serum Pentraxin-3 and High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels in Patients with Acute Attack of COPD.

# EKLER

## Ek.1 Etik Kurul Onayı



TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU



BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	KOAHLI HASTALARDA AKUT ATAK VE STABİL DÖNEMDE PENTRAKSİN-3 DEĞERİNİN İNFLAMASYON GÖSTERGESİ OLARAK CRP İLE KORELASYONU		
	Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Dr. Öğr. Üyesi Nevin Fazlıoğlu / TNKÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları		
	Etik Kurul Toplantı Tarihi	29.03.2022		
	Araştırma Protokol Numarası	2022.49.03.17		
	Araştırmanın Türü	Prospektif <input checked="" type="checkbox"/>	Retrospektif <input type="checkbox"/>	Diğer:
	Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK <input type="checkbox"/>	TNKÜ BAP <input type="checkbox"/>	Araştırmacı <input checked="" type="checkbox"/> Diğer:
	Araştırmanın Bütçesi	175 \$		
Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.			

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
----------------------------	--

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile İlişkili		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER	Biyofizik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL	Genel Cerrahi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Birol TOPÇU	Biyostatistik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Naile Esra SAKA	Adli Tıp	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU	Tıbbi Farmakoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*: Toplantıda bulunma.

### Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER

İmza:

## Ek. 2. VERİ TOPLAMA FORMU

### Hasta Bilgileri-Veri Toplama Formu

AD SOYAD

DOSYA NO

BAŞVURU TARİHİ

CİNSİYET: K E

SİGARA: Exsmoker/ Aktif içici/ Hiç içmemiş  
\_\_\_\_\_paket/yıl

Ek Hastalık:

KOAH İlaçları:

USOT:

Son 1 yılda atak/hastane yatışı:

GOLD Class:

SFT : Fev1/FVC \_\_\_\_\_%  
Fev1: \_\_\_\_\_lt, \_\_\_\_\_%

SPO2:

- mMRC**
- 0 Sadece ağır egzersizle nefes darlığı
  - 1 Sadece hızlı yürüyünce vaye hafif yokuşta nefes darlığı
  - 2 Nefes darlığı nedeni ile düz yolda yaşlarına göre daha yavaş yürüme veya ara ara durup dinlenme
  - 3 Düz yolda 100 m. Veya birkaç dakika yürüyünce nefes darlığı
  - 4 Nefes darlığı yüzünden evden çıkamama, giyinip soyunurken nefes darlığı

CAT	Değerlen dirilen parametr eler	Derecele ndirme	Değerlen dirilen parametr eler	Skor
	Hiç öksürümü yorum	1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyo rum	
	Göğsüm de hiç balgam yok	1 2 3 4 5	Göğsüm balgamla dolmuş	



Göğsüm hiç sıkışmıyor	1 2 3 4 5	Göğsüm çok sıkışıyor	
Tokuş çıkarken veya bir kat merdiven çıktığımda nefes darlığı hissetmiyorum	1 2 3 4 5	Tokuş çıkarken veya bir kat merdiven çıktığımda nefes darlığı hissediyorum	
Bütün ev işlerini yapabiliyorum	1 2 3 4 5	İşlerini yaparken zorlanıyorum	
Hastalığıma rağmen evden dışarı çıkamıyorum	1 2 3 4 5	Hastalığıma nedeniyle evden dışarı çıkamıyorum	
Gece rahat uyuyorum	1 2 3 4 5	Hastalığımdan dolayı rahat uyuyamıyorum	
Kendimi çok enerjik hissediyorum	1 2 3 4 5	Kendimi çok güçsüz hissediyorum	
		Toplam Skor	

Klinik semptomlar:

Öksürük:

Dispne:

Blagam:

Pnömoni: