

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

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI AKUT ATAK
OLGULARINDA SERUM CRP, NEOPTERİN VE PROKALSİTONİN
DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Lale ŞAHİN GÜR**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Teyfik TURGUT**

**ELAZIĞ
2013**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Mehmet Hamdi MUZ

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Teyfik TURGUT

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Teyfik TURGUT'a, asistanlığım süresince birlikte çalıştığım üzerimde emekleri olan anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Hamdi MUZ'a, Anabilim Dalımızın değerli hocaları Prof. Dr. Figen DEVECİ'ye, Doç. Dr. Gamze KIRKIL'a, Yrd. Doç. Dr. Erdal İn'e, birlikte çalışmaktan keyif aldığım göğüs hastalıkları hemşireleri Sevilay Ekici ve Güler Bal'a, her zaman destek ve sevgilerini yanımda hissettiğim aileme; her zaman ve her konuda bana koşulsuz ve sonsuz destek olan sevgili eşim Veysel Gür'e teşekkür ediyorum.

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tam reverzibilite göstermeyen hava akımı kısıtlanmasıyla karakterize bir hastalıktır. Hastalığın seyrinde ve prognozunda ataklar önemli bir yer tutmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; KOAH akut atakla başvuran hastalarda inflamatuvar markerlardan serum high sensitive c-reaktif protein (hsCRP), neopterin, prokalsitonin (PCT) seviyelerini ölçmek ve bu markerların yaşam kalitesi (St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)) ve egzersiz kapasitesi (6 dakika yürüme testi (6DYT)) ile arasındaki ilişkinin varlığını araştırmaktır.

Çalışmaya 30 KOAH akut atak hastası ve 20 sağlıklı kontrol olgusu alındı. KOAH'lı hastalardan atağın 1. ve 15. günü, sağlıklı kontrol olgularından ise bir kez venöz kan örneği alınarak serum hsCRP, neopterin, PCT düzeyleri ölçüldü. KOAH'lı hastalara atağın 1. ve 15. gününde solunum fonksiyon testi, 6 DYT, SGRQ solunum anketi yapıldı.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı atağının 1. gününde serum PCT, hsCRP ve neopterin düzeylerinin 15. güne (tüm parametreler için $p<0.001$) ve sağlıklı kontrol grubu olgularına (tüm parametreler için $p<0.001$) göre belirgin yüksek olduğu, SGRQ skorlarının 15. günde (tüm parametreler için $p<0.001$) belirgin azaldığı ve 6 dk yürüme testi mesafesinin 15. günde ($p<0.001$) anlamlı derecede arttığı tespit edildi. Serum PCT, hsCRP ve neopterin düzeyleri ile egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi arasında ilişki olmadığı saptandı (tüm parametreler için $p>0.05$).

Sonuç olarak, serum PCT, hsCRP ve neopterin KOAH olgularında inflamasyonu gösteren birer belirteç olarak kullanılabileceği ancak yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi durumunu yansıtmada yetersiz kaldığı, bu nedenle hastanın mevcut genel durumunu yansıtamayacağı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: KOAH, CRP, neopterin, prokalsitonin

ABSTRACT

SERUM CRP, NEOPTERIN AND PROCALCITONIN LEVELS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ACUTE ATTACK CASES

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD); is a disease characterised by airflow limitation which doesn't indicate full reversibility. In the course of disease and prognosis attacks take an important place.

The aim of this study is; to measure the levels of inflammator markers such as serum high sensitive c-reactive protein (hsCRP), neopterin, procalsitonin (PCT) of the patients presenting with COPD acute attack, and to search for the correlation between the quality of life of these markers (St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)) and the capacity of exercise (six minutes of walking test (6MWT)).

Thirty COPD acute attack patient and 20 healthy cases were included in the study. Serum high sensitive C-reactive protein (hsCRP), neopterin and procalsitonin (PCT) levels were measured by taking venous blood samples form healthy cases once and from patients with COPD on the first and 15th day of the attack. On the first and 15th days of the attack, respiratory function test, 6MWT and SGRQ respiratory questionnaire were done to the patients with COPD.

On the first day of the COPD attack, we determined that the levels of serum PCT, hsCRP and neopterin were significantly higher (for all parameters $p < 0.001$) than the fifteenth day (for all parameters $p < 0.001$) and the healthy cases, that SGRQ scores (for all parameters $p < 0.001$) decreased significantly on the 15th day and that 6MWTdistance ($P < 0.001$) increased significantly on the 15th day. We also determined that there is no correlation between capacity of exercise and quality of life and levels of serum PCT, hsCRP and neopterin (for all parameters $p > 0.05$).

As a result, we concluded that serum PCT, hsCRP and neopterin can be used as an inflammatory marker in COPD cases but it remains in capable of reflecting the state of life of quality and capacity of exercise and therefore it cannot reflect the patient's present condition.

Keywords: COPD, CRP, neopterin, procalsitonin

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Kronik Obstrüktif Akciger Hastalığı (KOAİ)	2
1.1.1. Tanım	2
1.1.2. Epidemiyoloji	2
1.1.3. Risk Faktörleri	3
1.1.4. Patoloji	4
1.1.5. Fizyopatoloji	4
1.1.5.1. Aşırı Mukus Sekresyonu ve SiliyerFonksiyon Bozukluğu	4
1.1.5.2. Hava Akımı Kısıtlanması	5
1.1.5.3. Pulmoner Hiperinflasyon	5
1.1.5.4. Solunum Kas Fonksiyonları	6
1.1.5.5. Solunum Kontrolü	6
1.1.5.6. Gaz Alış-Verişi	6
1.1.5.7. Pulmoner Hipertansiyon	7
1.1.5.8. Sistemik İnflamasyon	8
1.1.6. Tanı	8
1.1.6.1. Semptomların Değerlendirilmesi	8
1.1.6.2. Öykü	9
1.1.6.3. Fizik Muayene	9
1.1.6.4. Solunum fonksiyon testleri	9
1.1.6.4.1. Reversibilite testi	10
1.1.6.5. Arter kan gazları	11

1.1.6.6. Akciğer Grafisi	11
1.1.6.7. Kompleks Akciğer Fonksiyon Testleri	12
1.1.6.8. Akciğer Bilgisayarlı Tomografisi (BT)	12
1.1.6.9. Elektrokardiyogram ve Ekokardiyografi	12
1.1.6.10. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi	12
1.1.6.11. Egzersiz Kapasitesinin Değerlendirilmesi	13
1.1.7. Ayırıcı Tanı	13
1.1.8. KOAH'ın Evrelendirilmesi	14
1.1.9. Hastalığın Tedavisi	15
1.1.9.1. Hasta Eğitimi	15
1.1.9.2. Stabil KOAH Tedavisi	15
1.1.9.2.1. Basamak Tedavisi	16
1.1.9.2.1.1. Genel Önlemler	17
1.1.9.2.1.2. Evre I (Hafif) KOAH	17
1.1.9.2.1.3. Evre II (Orta) KOAH	17
1.1.9.2.1.4. Evre III (Ağır) KOAH	17
1.1.9.2.1.5. Evre IV (Çok Ağır) KOAH	18
1.1.9.3. Nonfarmakolojik Tedavi Yöntemleri	18
1.1.9.3.1. Pulmoner Rehabilitasyon	18
1.1.9.3.2. Uzun Süreli Oksijen Tedavisi (USOT)	19
1.1.9.3.3. Cerrahi Tedavi	19
1.1.9.3.3.1. Büllektomi	19
1.1.9.3.3.2. Akciğer Hacim Küçültme Cerrahisi (AHKC)	20
1.1.9.3.3.3. Akciğer Transplantasyonu	20
1.1.9.4. KOAH Atağının Tanımı ve Sınıflandırılması	20
1.1.9.4.1. KOAH alevlenme nedenleri	21
1.1.9.4.2. KOAH Atağında Tanısal Testler	22
1.1.9.4.2.1. Akciğer Grafisi	23
1.1.9.4.2.2. Arter Kan Gazı Analizi	23
1.1.9.4.3. KOAH Atak Tedavisi	23
1.1.9.4.3.1. Evde atak tedavisi	23
1.1.9.4.3.2. Hastanede Atak Tedavisi	24

1.1.2. C-Reaktif Protein (CRP)	26
1.1.3. Prokalsitonin (PCT)	27
1.1.4. Neopterin	28
2. GEREÇ VE YÖNTEM	29
2.1. Hasta Seçimi	29
2.2. Biyokimyasal parametrelerin analizi	29
2.3. Solunum Fonksiyon Testlerinin Ölçümü	30
2.4. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi ve Egzersiz kapasitesinin ölçümü	30
2.5. İstatistiksel Değerlendirme	30
3. BULGULAR	31
4. TARTIŞMA	35
5. KAYNAKLAR	42
6. ÖZGEÇMİŞ	51

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. KOAH'ta risk faktörleri	4
Tablo 2. Astım ve KOAH arasındaki klinik farklılıklar	13
Tablo 3. KOAH ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer hastalıklar	14
Tablo 4. Şiddetine göre KOAH evrelemesi	14
Tablo 5. Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve KOAH grubunun SFT parametreleri	31
Tablo 7. KOAH grubunun 1. gün ve 15. gün serumPCT, hsCRP ve neopterin düzeyleri ve solunum fonksiyon parametreleri	32
Tablo 8. KOAH grubunun 15. gün serum PCT, hsCRP ve neopterin düzeyleri	32
Tablo 9. KOAH grubunun 1. gün ve 15. gündeki SGRQ semptom, impact, aktivite, toplam skorları ve 6 dk yürüme testi değerleri	32
Tablo 10. KOAH grubunda tedavinin 1. gününde balgam kültüründe üreme olan ve üreme olmayan grubun değişik parametrelerinin karşılaştırılması	33
Tablo 11. KOAH grubunda tedavinin 15. gününde balgam kültüründe üreme olan ve üreme olmayan grubun değişik parametrelerinin karşılaştırılması	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	KOAH'da volüm-zaman eğrisi	10
Şekil 2.	KOAH'da akım volüm halkasının ekspirasyon eğrisi	10
Şekil 3.	GOLD evrelendirmesine göre KOAH'da tedavi	16

KISALTMALAR LİSTESİ

6DYT	: Altı dakika yürüme testi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AHKC	: Akciğer hacim küçültme cerrahisi
AKG	: Arteryel kan gazı
ATS	: American Thoracic Society
BHR	: Bronşial hiperreaktivite
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
CD4	: Cluster of differentiation 4
CD8	: Cluster of differentiation 8
CRP	: C-reaktif protein
DALY	: Disability- Adjusted Life Year
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECM	: Ekstraselüler matriks
EKG	: Elektrokardiyogram
FEF25	: Zorlu expiratuvar volümün %25'indeki akım hızı
FEF25-75	: Zorlu expiratuvar volümün %25-75'indeki akım hızı
FEF50	: Zorlu expiratuvar volümün %50'sindeki akım hızı
FEF75	: Zorlu expiratuvar volümün %75'indeki akım hızı
FEV1	: 1. saniye zorlu expirasyon volümü
FRC	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
FVC	: Zorlu vital kapasite
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
IFN-γ	: Interferon-gamma
IL-1	: İnterlökin-1
IL-1β	: İnterlökin-1 beta
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
kDa	: Kilodalton
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

kPa	: Kilo Pascal
LTB4	: Lökotrien B4
mcg	: Microgram
mmHg	: Milimetre cıva
NİMV	: Noninvazif mekanik ventilasyon
PA	: Postero-Anterior
PaCO2	: Parsiyel arteryel karbondioksit basıncı
PaO2	: Parsiyel arteryel oksijen basıncı
PEFR	: Tepe expiratuvar akım hızı
RV	: Residual volüm
SaO2	: Arteryel oksijen saturasyon değeri
SFT	: Solunum fonksiyon testi
SGRQ	: St George's Respiratory Questionnaire
TGF- β	: Transforming growth factor beta
TLC	: Total akciğer kapasitesi
TNF-α	: Tümör nekroze edici faktör alfa
VC	: Vital Kapasite

1. GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tam reverzibilite göstermeyen hava akımı kısıtlanmasıyla karakterize bir hastalıktır. Bu kısıtlanma genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partikül ve gazlara karşı geliştirdiği anormal inflamatuvar cevapla ilişkilidir. Kronik inflamasyon hava yollarında “remodelling” ve daralmaya yol açar. İnflamatuvar süreç sonunda gelişen akciğer parankim harabiyeti, küçük hava yolları ve alveollerde yıkıma yol açarak akciğerin “elastik recoil”ini azaltır (1).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan kişilerde fonksiyonel durum bozulmuştur. Yaşam kalitesi ve egzersiz toleransı hasta hakkında geniş kapsamlı bilgi edinilmesini sağlar. KOAH’da yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesini ölçmede St. George solunum anketi (St. George Respiratory Questionnaire; SGRQ) ve 6 dakika yürüme testi (6 dyt) gibi anket ve metodlar kullanılmaktadır (2, 3). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) kaşeksi, kas kitlesinde azalma ve osteoporoz gibi sistemik etkileri olan inflamatuvar bir hastalıktır (1).

C-reaktif protein (CRP), sensitif bir akut faz reaktanıdır, seviyeleri enfeksiyon varlığında ve kronik inflamatuvar durumlarda yükselir (4). Prokalsitonin (PCT); inflamatuvar yanıtın mevcut parametrelerinden farklı özellikleri olan yeni bir tanısal parametredir. Özellikle bakteriyel inflamasyonda sepsis ve multiorgan yetmezlik sendromunda düzeyi artar. Prokalsitonin viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar, cerrahi travmalarda ya çok az artar yada hiç artmaz; bu nedenle prokalsitonin bakteriyel ve nonbakteriyel inflamasyonun ayırıcıtansında kullanılır (5). KOAH akut atağını da içerecek şekilde alt solunum yolu enfeksiyonlarında, PCT ölçümünün antibiyotik reçetelenme oranını azaltabileceği düşünülmektedir (6). Neopterin, intraselüler patojenlere karşı hücrel immünitenin mediyatörü olarak rol oynar. Alt solunum yolu enfeksiyonları da dahil birçok enfeksiyöz durumda serum neopterin düzeyleri yüksek bulunmuştur (7).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı klinik olarak progresif seyir gösteren bir hastalıktır. Akut alevlenmeler, progresyona en büyük katkıyı sağlar. KOAH ataklarının sıklığı ve şiddeti, prognozun öngörülmesinde önemlidir. KOAH akut atakları; bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, sigara dumanı ve hava kirliliği gibi

etkenler ile ortaya çıkabilir. Bu atakların %50-70 kadarının nedeni trakeobronşiyal enfeksiyonlardır (1).

Bu çalışmanın amacı; KOAH akut atakla başvuran hastalarda özellikle enfeksiyona bağlı inflamasyonu gösteren inflamatuvar belirteçlerin seviyelerini ölçmek ve bu belirteçlerle yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

1.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

1.1.1. Tanım

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan inflamatuvar bir süreç sonucu gelişir. İnflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir (1, 8). Önlenbilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olan KOAH, şiddeti ve sıklığı artan alevlenmelerle seyrederek eşlik eden hastalıklar hastalığın doğal gidişini etkiler (1). Tüberküloz, bronşektazi gibi hastalıklarda görülen havayolu obstrüksiyonu KOAH olarak değerlendirilmemelidir.

1.1.2. Epidemiyoloji

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının yeterince bilinmemesi ve yeterince teşhis edilememiş olması, halen mortalite verilerinin güvenilirliğini olumsuz yönde etkilemeye devam etmektedir (9). KOAH epidemiyolojisinde yaşlanma kendi başına bir risk faktörüdür. Risk faktörlerine kümülatif maruziyet nedeniyle hastalık yükü artmaktadır. KOAH prevalansı %7.8-19.7'dir. KOAH, sigara içmeyen popülasyonda %3-11 oranında görülür. Sağlık harcamalarının %6'sı solunum harcamalarıdır. Bunun da %56'sı KOAH'a aittir. KOAH başlıca ölüm nedenlerinden biridir ve son yıllarda bu oran anlamlı ölçüde artmaktadır (1).

Ayrıca asıl ölüm nedeni olmasına karşın, ölüm raporlarında KOAH genellikle katkıda bulunmadığı olarak belirtilmekte veya hiç belirtilmemektedir ki bu da mortalite oranlarının olduğundan düşük bulunmasına neden olmaktadır. 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bildirilen tüm yaşlarda en fazla ölüme neden olan hastalıklar arasında KOAH tüm ölümler içinde %5.1 oranıyla iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, alt solunum yolu enfeksiyonlarından sonra 4.

sırada yer almıştır (10). KOAH sıklığı ve buna paralel ölümlerin artışındaki en önemli neden muhtemelen toplumdaki sigara içme salgınındaki ve yaşlı nüfus oranındaki artıştır (11). Cinsiyet açısından bakıldığında ise geçmiş yıllarda KOAH erkeklerin hastalığı kabul edilirken, 2000 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de kadınlarda KOAH ölümlerinin mutlak sayısı erkeklere yetişmiştir (12).

Dünya Sağlık Örgütü'nce yayımlanan bir çalışmaya göre, KOAH 2004'te dünya çapında hastalık yüküne yol açmada 13. sırada yer almaktadır, 2030'da beşinci sırayı alacağı tahmin edilmektedir (10). Dahası, son yıllarda tıp dünyası KOAH ile giderek daha fazla ilgilenirse de, gerek kamuoyu, gerekse halk sağlığı ve hükümet görevlileri tarafından hala bilinmemekte yada ihmal edilmektedir (1).

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) tarafından 2001 yılında pratik nedenlerle önerilen ve daha sonra Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından da kabul edilen sabit oran ölçütünün ($FEV_1/FVC < \%70$), FEV_1/FVC 'nin yaşla azalması nedeniyle yaşlı nüfusta KOAH prevalansını olduğundan fazla, genç nüfusta ise olduğundan düşük gösterdiği bildirilmiştir (13, 14). 1976'da Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada KOAH prevalansı 40 yaş üstünde %13.6 (erkeklerde %20.1, kadınlarda %8.2) bulunmasına karşılık, BOLD metoduna göre Adana'da yapılan prevalans çalışmasında, 40 yaş üstü yetişkinlerde sabit oran ölçütü kullanıldığında KOAH prevalansı %19.1 dir (15). Gunen ve ark. (16) Malatya bölgesinde yaptıkları bir çalışmada da KOAH prevalansını %18.1 bulmuş, kırsal alanda yaşayan kadınlarda temel risk faktörünü biyomas yakıt dumanı olarak bildirmiştir.

1.1.3. Risk Faktörleri

Sigara içimi tüm dünya genelinde KOAH için en sık rastlanan risk faktörüdür. Diğer risk faktörleri aşağıda belirtilmiştir (1) (Tablo 1).

Tablo 1. KOAH'ta risk faktörleri

Çevresel faktörler	Kişiye ait faktörler
Sigara İçimi	Alfa-1 antitripsin eksikliği
Aktif sigara içimi	Genetik faktörler
Pasif sigara içimi	Aile öyküsü
Annenin sigara içimi	Etnik faktörler
Mesleki karşılaşmalar	Yaş
Hava kirliliği	Hava yolu aşırı cevaplılığı, b. astım
Dış ortam	Atopi
İç ortam	Düşük doğum ağırlığı
Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk	Semptomlar (aşırı mukus yapımı vb.)
Diyetle ilgili faktörler	
Yüksek tuzlu diyet	
Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı	
Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı	

1.1.4. Patoloji

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akciğerlerin zararlı partikül veya gazlara karşı anormal inflamatuvar cevabıyla ortaya çıkan, ancak sistemik inflamasyonun etkilerinin de görüldüğü bir hastalık olarak tanımlanmıştır (1). KOAH'ta ortaya çıkan kronik inflamasyon, başta sigara dumanı olmak üzere çeşitli zararlı partikül ve gazlara maruziyet sonucu havayolları, akciğer parankimi ve pulmoner vasküler yapıda makrofaj, nötrofil, B hücreleri ve lenfositler gibi çeşitli inflamatuvar hücrelerin akümüasyonu ile karakterizedir (17). KOAH'daki patolojik tabloyu, büyük hava yolları, küçük hava yolları ve akciğer parankiminde görülen inflamatuvar değişiklikler oluşturur. Buna ek olarak hastalık ilerlediğinde pulmoner vasküler sistem, kalp, diyafragma ve diğer solunum kasları da etkilenmektedir (18).

1.1.5. Fiziopatoloji

Kronik obstrüktif akciğer hastalığına özgü fiziopatolojik değişiklikler sırasıyla; aşırı mukus sekresyonu, siliyer disfonksiyon, hava akımı kısıtlanması, akciğer hiperinflasyonu, gaz alışverişinde bozulma, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaledir (1).

1.1.5.1. Aşırı Mukus Sekresyonu ve SiliyerFonksiyon Bozukluğu

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında lökotrienler, proteazlar ve nöropeptidler gibi inflamatuvar belirteçlerin etkisiyle mukus salgılayan bezlerde hiperplazi ve goblet hücrelerinde sayısal artış meydana gelir (1). Epidermal büyüme

faktörü (EGF); mukus hücre hiperplazisi ve aşırı mukus sekresyonu üzerinde önemli rol oynamakta, sigara dumanı gibi uyaranların mukus sekresyonu üzerine etkilerini düzenlemektedir (19) .

1.1.5.2. Hava Akımı Kısıtlanması

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının en belirgin fizyopatolojik bulgusu maksimal eforla daha da belirginleşen ekspiratuvar hava akımı kısıtlanmasıdır. Ekspiratuvar hava akım kısıtlanması hava yolu rezistansında artma ve akciğerin geri çekilme (recoil) gücünde azalmaya bağlı olarak ekspirasyon için gerekli sürücü basınçta azalma sonucunda ortaya çıkar (20).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında hava yolu obstrüksiyonu genellikle geri dönüşümsüz olup, elastin-kollagen ağının parçalanması sonucunda gelişen elastik 'recoil' (geri çekim basıncı) kaybı ve periferik hava yollarında gelişen fibrozis, distorsiyon ve obliterasyona bağlıdır. Obstrüksiyonun geri dönüşümlü bölümü; hava yolu düz kas kontraksiyonu, aşırı mukus sekresyonu ve enflamasyona bağlıdır (21). KOAH'da erken dönemde periferik hava yollarında obstrüksiyon vardır ve maksimum akım volüm eğrisininekspiratuvar kolunda konkavlaşma gözlenir. Orta-ileri KOAH'da ise başta FEV₁ olmak üzere tüm hava akım hızlarında azalma, hava yolu direncinde (Raw) artma, akciğer volümlerinde ve statik akciğer kompliyansında artma, geri çekim basıncında azalma gözlenir (21).

1.1.5.3. Pulmoner Hiperinflasyon

Ekspiratuvar hava akım kısıtlanması ve alveoler duvar hasarı nedeniyle destek yapısından yoksun kalan periferik hava yollarının ekspirasyon sırasında pozitif plevral basıncın etkisiyle dinamik kompresyona uğrayarak erken kapanması, hava hapsi ve pulmoner hiperinflasyona neden olur. Hastalığın erken dönemlerinde rezidüel volüm (RV) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) artar, ileri dönemde buna total akciğer kapasitesinde (TLC) artma da eklenir (22). Hava yollarında hava akımına karşı direncin artması, hızlı ve yüzeysel solunum nedeniyle normal ekspirasyon tamamlanmadan bir sonraki inspirasyonun başlaması, hava hapsi gibi faktörler dinamik hiperinflasyona yol açar. Bu etki efor sırasında daha da belirginleşir. Her bir solukla alınan hava volümünün ekspirasyondayeterince atılamaması nedeniyle, ekspirasyon sonu alveol içi basınç (intrensek PEEP- PEEPi)

yükselir. Pulmoner hiperinflasyona bağlı olarak yüksek akciğer volümlerinde soluma, hastanın ventilatuvar pompası üzerine olumsuz etki gösterir ve mekanik dezavantajneden olur. Bu hastalarda, istirahatte hava hapsi nedeniyle inspiratuvar kapasite (IC) ve inspiratuvar rezerv hacim (IRV) belirgin olarak azalır, efor sırasında da inspiratuvar kapasite progresif olarak azalmaya devam eder, hasta daha yüksek volümlerde hızlı ve yüzeyel solunum yapar. Bu durum solunum kasları üzerindeki mekanik işin ve oksijen tüketiminin artması sonucunda dispne, pulmoner gaz alışverişinde bozulma, solunum işinde artma, solunum kas yorgunluğu ve egzersiz kapasitesinde azalmaya neden olur (23).

1.1.5.4. Solunum Kas Fonksiyonları

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda solunum işinde artma, akciğer hiperinflasyonunun yarattığı mekanik dezavantaj, malnütrisyon ve sistemik inflamasyona bağlı kas kütle kaybı, elektrolit dengesizlikleri, gaz alışverişinde bozulma gibi çeşitli faktörlerin etkisiyle solunum kas fonksiyon bozukluğu gelişir ve özellikle inspiratuvar kas gücüazalır. Pulmoner hiperinflasyon inspiratuvar kaslar üzerineolan olumsuz etkileri maksimum statik inspiratuvar basıncın (P_{imax}) normalden düşük olmasına yol açar. Düzleşen diyafragmanın ventilasyonda aldığı rol azalınca diğer yardımcı solunum kasları daha fazla çalışır. Özellikle egzersiz sırasında ve ventilatuvar gereksinimin arttığı durumlarda aksesuar kasların aktivitesi daha da belirginleşir (24, 25).

1.1.5.5. Solunum Kontrolü

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında hava yolu obstrüksiyonunun şiddetiyle orantılı olarak solunum dürtüsü artar, solunum frekansındaartma ve tidal volümde (VT) azalmayla karakterize hızlı yüzeyel solunum biçimi ortaya çıkar. Hızlı ve yüzeyel solunum; solunum kasları, göğüs kafesi ve abdomen mekaniğini olumsuz etkiler (25).

1.1.5.6. Gaz Alış-Verişi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda ventilasyon/perfüzyon dengesizliği; solunum mekaniğinde değişme, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı yüzeyel solunum biçimi gaz alış verişinde bozulmaya ve solunum yetmezliğine neden olabilir (21). KOAH'da hipoksemi gelişimindeen önemli mekanizma,

ventilasyon perfüzyon dengesizliğidir. Ventilasyon/perfüzyon oranı yüksek ve düşük alveoler birimler bulunabilir ve gaz alışverişini etkiler. Fizyolojik şant ve fizyolojik ölü boşluk oranları da normal kişilere göre belirgin olarak artar (26). FEV₁'in %50'nin üzerinde olduğu hastalarda ventilasyon/perfüzyon dengesizliği kısmen vardır ve hafif dereceli bir hipoksemiye neden olur. Bundan periferik hava yollarında ortaya çıkan yapısal değişimler sorumludur. Hastalığın orta-çok ağır evrelerinde ise, ventilasyon/perfüzyon dengesizliği ve ölü boşluk oranı çok daha belirgin bulunmuştur (26). Yüksek ventilasyon/perfüzyon alanları hipoksemiye, düşük ventilasyon/perfüzyon alanları ise hipokseminin yanısıra hiperkapniye yol açar. Alevlenmeler sırasında ventilasyon/perfüzyon dengesizliği daha da artar, ancak birkaç haftalık tedavi sonrasında düzelir. Bu bulgu alevlenmeler sırasındaki ventilasyon/perfüzyon dengesizliğinin bir bölümünün geri dönüşümlü olduğunu, mukus tıkaçları, bronş duvarı ödemi, bronkokonstrüksiyon ve hava hapsi gibi faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (26).

1.1.5.7. Pulmoner Hipertansiyon

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında hastalığın ileri evrelerinde hafif-orta şiddette pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Progresif seyrettiği durumda sağ ventrikül dilatasyonu ve kor pulmonale ile sonuçlanabilir. KOAH'da pulmoner hipertansiyon prekapiller tiptedir ve pulmoner vasküler direnç artışıyla ilişkilidir. Pulmoner wedge basıncı ise normaldir. KOAH'ta pulmoner hipertansiyona yol açan en önemli faktör hipoksidir. Alveoler hipoksi iki şekilde etkilidir. 1) Akut hipoksi pulmoner vazokonstrüksiyona neden olur. 2) Kronik hipoksi ise vasküler yatakta yeniden yapılanmaya (remodelling) yol açar. Hipoksik vazokonstrüksiyon prekapiller arterlerde meydana gelir. Kronik hipoksi sonucu küçük pulmoner arterlerin media tabakasında kalınlaşma, arteriollerde mükülarizasyon ve intimada fibrozis gelişir (remodelling). Endotel disfonksiyonu ise endotelin 1, anjiotensin gibi vazokonstriktörler ve nitrik oksit (NO), prostasiklin gibi vazodilatörler arasındaki dengenin bozulmasıdır. Endotelde NO sentetaz ve prostasiklin sentetaz ekspresyonu azalmıştır. KOAH'ın şiddeti arttıkça bu etkileri de artar (26, 27) .

1.1.5.8. Sistemik İnflamasyon

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında akciğerler ve hava yollarındaki inflamasyonun yanısıra, mekanizması kesin olmamakla birlikte düşük şiddetli sistemik bir inflamasyon geliştiği de kanıtlanmıştır. Proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-1 β ve IL-6 sistemik inflamasyonda rol oynamaktadır. Kardiovasküler hastalıklar, metabolik sendrom (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi), kaşeksi, osteoporoz gibi durumlarda da KOAH'ta olduğu gibi TNF- α , IL-1 β , fibrinojen ve CRP'nin artmış bulunması bütün bu hastalıkların benzer bir sistemik inflamasyonun sonucu olduğunu düşündürmektedir. Sistemik inflamatuvar mediatörlerin düzeyiyle solunum fonksiyonlarındaki azalma arasında anlamlı korelasyon vardır (28). CRP düzeyleriyle hava yolu obstrüksiyonu ve hastalık şiddeti (FEV₁, FVC, IC/TLC, GOLD evreleri, BOLD indeksi) arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (29).

1.1.6. Tanı

1.1.6.1. Semptomların Değerlendirilmesi

Nefes darlığı, hastayı hekime götüren en önemli yakınmadır. İş göremezliğe kadar gidebilen günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanma, yaşam kalitesinde bozulma ve anksiyetenin en sık nedenidir (30). Nefes darlığının şiddetini belirlemek için "Değiştirilmiş İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi" (Modified Medical Research Council, MMRC) dispne skalası kullanılır (31).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının ilk semptomu sıklıkla kronik öksürük olup, hastalar tarafından sigaraya bağlanır ve önemsenmez. Başlangıçta öksürük aralıklı olabilir, ancak daha sonraları her gün ve sıklıkla gün boyu olmaya başlar. Kronik öksürük sıklıkla produktiftir. Balgam genellikle beyaz-gri, koyu kıvamlı ve yapışkandır. Başka bir nedene bağlı olmaksızın birbirini izleyen en az iki yıl, her yıl en az üç ay düzenli balgam çıkaran olgular spirometrik incelemeleri normal ise klinik olarak kronik bronşit kabul edilmelidir. Bol balgam, eşlik eden bronşektazi ile de ilişkili olabilir (1).

Hışıltı ve göğüste sıkışma hissi, günler arasında ya da gün içinde değişkenlik gösterebilen nonspesifik semptomlardır. Bu semptomlarastım veya ağır-çok ağır KOAH'da daha sık olmakla birlikte hafif KOAH'da da görülebilir (1).

1.1.6.2. Öykü

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı düşünülen her olguda detaylı bir tıbbi öykü alınmalı ve aşağıdakiler mutlaka sorgulanmalıdır:

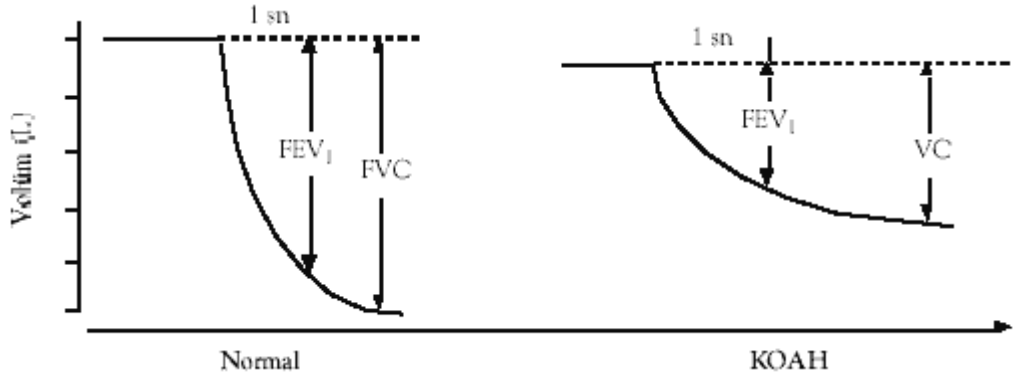
- Öksürük, balgam çıkarma ve dispne semptomlarının özellikleri ve seyri
- Sigara içme, mesleki maruziyet, iç ve dış ortam hava kirliliği
- Kronik akciğer hastalıklarına ilişkin aile öyküsü
- Alevlenmeler, hastane yatışları
- Komorbiditeler ve komplikasyonlar
- Kullandığı ilaçlar
- Atopi öyküsü (1).

1.1.6.3. Fizik Muayene

Erken KOAH evresinde fizik muayene genellikle normaldir. Hastalık ilerledikçe bazı bulgular ortaya çıkar, ileri evrede ise oldukça karakteristik bulgular görülür. Fizik muayenede hastalığın solunumsal ve sistemik etkileri araştırılmalıdır. İleri evredeki hastalarda solunumun ekspirasyon fazı uzamıştır ve ekspirasyonda hışıltı (wheezing) duyulur. Toraks içi gaz volümü artmış olduğundan hipersonorite ve fiçı göğsü sık rastlanan bulgulardır. Ağır obstrüksiyonu olan hastalarda bir başka bulgu yardımcı solunum kaslarının kullanılması ve otururken öne eğilmiş ve dizleri tutarak oturmadır. Özellikle eforda büyük dudak solunumu vardır (1).

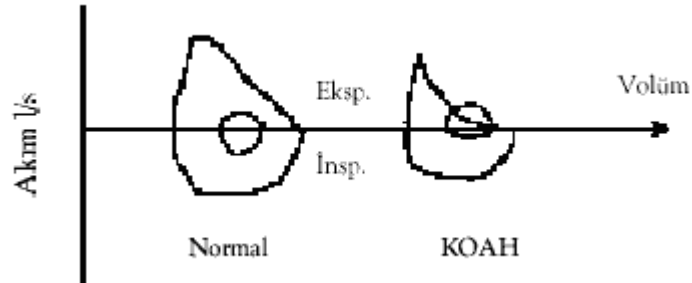
1.1.6.4. Solunum fonksiyon testleri

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı düşünülen her olguda kesin tanı için spirometrik inceleme yapılmalıdır. Bronkodilatör sonrası yapılan zorlu ekspirasyon volümünün değerlendirilmesi yani, FVC (zorlu vital kapasite), FEV₁ (birinci saniyedeki zorlu vital kapasite) ve FEV₁/FVC parametrelerinin ölçülmesi gerekir. Postbronkodilatör FEV₁/FVC değerinin <0.70 olması hava akımı kısıtlanmasının varlığını kanıtlar (1). Sağlıklı kişide zorlu ekspirasyon manevrası yaklaşık 3 saniyede tamamlanır. Obstrüksiyonu olan kişilerde ise ekspirasyon yavaştır ve daha uzundur. KOAH'ta en belirgin fonksiyonel bulguekspiratuvar akım hızlarında azalmadır (1). Zaman-volüm halkasında zorlu vital kapasite uzun bir eğri halini alır (Şekil1).



Şekil 1. KOAH'da volüm-zaman eğrisi (KOAH'ta ekspirasyon akım hızı azalır, normale göre daha uzun bir sürede tamamlanır) (32).

Zorlu ekspirasyonda, intratorasik basınç pozitif hale gelir ve hava yolu basıncını geçer. Hava yolları kompresyona uğrar, hava akımına karşı direnç artar. Akım hızı giderek yavaşlar. Sağlıklı bireylerde akımın sınırlandığı yer yukarı solunum yollarına yakındır. Yaygın bronş obstrüksiyonu mevcutsa hava akımının sınırlandığı yer küçük hava yollarına doğru kayar. Bu nedenle KOAH'da akciğer volümlerine görece olarak akım hızı çok azalmıştır, maksimal akım noktasından sonra akım hızı giderek azaldığından eğri çukurlaşarak (iç bükey) sonlanır (33).



Şekil 2. KOAH'da akım volüm halkasının ekspirasyon kısmı, akım hızı sınırlanması nedeniyle iç bükey hale gelir (32)

1.1.6.4.1. Reverzibilite testi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı hastalarında tanı için ve başlangıçta tedavinin planlanması için reverzibilite testi gerekmez. Son yıllarda yapılan kapsamlı klinik çalışmalarda; bronkodilatör dozu artırılırsa KOAH hastalarının astım hastaları gibi bronkodilatöre iyi yanıt verebileceği gösterilmiştir (34).

Reverzibilitetest, semptomimetik veya antikolinergik ilaçların inhalasyonundan sonra FEV₁'deki değişikliği saptar. Bu amaçla bazal FEV₁ ölçümünden sonra hastaya kısa etkili β_2 agonist (örneğin; 2 püskürtme [puf] =200 μ g

salbutamol) inhale ettirilir. 15-20 dakika sonra FEV₁'de bazal değere göre %12 ve mutlak değer olarak 200 ml artış pozitif kabul edilir. KOAH hastalarının %10-30'unda reverzibilite testi pozitif bulunmaktadır. Bir tek testle bronkodilatör yanıtın elde edilememiş olması, bronkodilatör tedavisinin yararlı olmayacağı anlamına gelmediği gibi, FEV₁'de önemli artış olmaksızın da semptomatik düzelme görülebilir (35).

Stabil KOAH'ta 2-4 haftalık oral (0.4–0.8 mg/kg prednizolon) veya 6-8 haftalık inhaler (1000 µg veya daha fazla) kortikosteroid tedavisinden sonra FEV₁'de bazal değere göre %12'lik ve mutlak değer olarak 200 ml'lik artış pozitif steroid yanıtı olarak kabul edilir. İnhaler steroid deneme tedavisine pozitif yanıt, bu ilacın uzun süre kullanımı için endikasyon oluşturmaktadır (35).

1.1.6.5. Arter kan gazları

Arter kan gazları (AKG) ve oksimetre sensitif olmamakla beraber istirahat veya egzersizdekihipoksemiye göstermek açısından yararlıdır. Ayrıca PaCO₂ ve pH ölçümü ile alveoler ventilasyon ve asit-baz dengesi hakkında bilgi edinilir. KOAH hastalarında arter kan gazı ölçümü oda havası solumaktayken yapılmalıdır. Orta dereceli KOAH'da saturasyon ölçümü yeterli olabilir. Şayet SaO₂≤%94 ise arter kan gazı ölçülmelidir (36). Arter kan gazları alevlenme dönemindeki hastanın durumunu değerlendirmek için de önemli bir parametredir. Akut alevlenme sırasında kan gazı analizi yapılması gereklidir. Özellikle kronik hiperkapnik hastaların alevlenmelerinde mutlaka yapılmalıdır. Deniz seviyesinde oda havasında solurken istirahatte alınan arteriyel kan gazında; PaO₂<60mmHg ve/veya PaCO₂>50mmHg isesolunum yetmezliği olarak tanımlanır (36).

1.1.6.6. Akciğer Grafisi

Tanı için duyarlı değil, ayırıcı tanı için yararlıdır. Parankim gölgelerinin durumu, bül varlığı, amfizematöz değişiklikler, diyafragmaların durumu göğüs röntgeni ile anlaşılabilir. Ayrıca bazı kardiyovasküler değişiklikler saptanır. Havalanma artışı, diyafragmalarda düzleşme, damla kalp ve periferik vasküler izlerde silinme, pulmoner hipertansiyon varlığında santral pulmoner arterlerde genişleme, KOAH ve komplikasyonları ile ilişkili radyolojik bulgulardır (1, 36).

1.1.6.7. Kompleks Akciğer Fonksiyon Testleri

Semptomlarla spirometri uyumsuzluğu varsa, statik akciğer volümleri ve difüzyon kapasitesi ölçülebilir. İnspiratuvar fraksiyon (inspirasyon kapasitesi/total akciğer kapasitesi; IC/TLC), hiperinflasyonun derecesini gösterir ve mortaliteyle ilişkili bir parametredir (37).

1.1.6.8. Akciğer Bilgisayarlı Tomografisi (BT)

Doku harabiyeti alanlarını düşük attenuasyonlu alanlar olarak gösterir. Sentrilobüler amfizemi bronşektazi ve bronşiolitten ayırabilir. Sentrilobüler ve panlobüler amfizemi birbirinden ayırabilir. Amfizemin yaygınlığı ve şiddeti kantitatif olarak saptanabilir. Şüpheli olgular, büllektomi, hacim küçültme cerrahisi gerektiren olgularda endikedir (1).

1.1.6.9. Elektrokardiyogram ve Ekokardiyografi

Sağ aks deviyasyonu, D2, D3 ve AVF'de 2. 5 mm'den büyük p dalgaları (p pulmonale), D1, D2 ve D3'de belirgin S dalgaları, T elevasyonu saptanabilir. KOAH'da korpulmonalenin EKG bulgularının saptanması kötü prognozu gösterir (38). Pulmoner hipertansiyonun klinik ve radyolojik bulgusu, obstrüktif uyku apne sendromu kuşkusu olanlar veya kronik solunum yetmezliği bulunanlarda, ekokardiyografi istenmelidir.

1.1.6.10. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında hastalık ilerledikçe hava yolu obstrüksiyonu şiddetinde artma ve dispne, yorgunluk gibi semptomlarda giderek kötüleşme söz konusudur. Semptomlar, genellikle merdiven inip çıkma, yürüme, banyo yapma ve hatta yemek yeme gibi daha az efor gerektiren günlük aktivitelerin güçleştiği noktaya kadar ilerler (39). St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), akciğer hastalıklarında yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla tasarlanan ve odönden beri en iyi bilinen ve en çok kullanılan yaşam kalitesi ölçümü olmuştur. Skor aralığı 0 (mükemmel sağlık) ile 100 (en ağır hastalık) arasında değişmekte ve minimum klinik anlamlı değişiklik (MKAD) 4 ünite olarak kabul edilmektedir. Bu anketin kısa dönemde tekrarlanabilirliği iyidir. SGRQ, hastanın kendi kendine cevaplandığı oldukça pratik bir ankettir. Hastalığın günlük yaşantısına etkisi ve

kişinin hastalığa bakış açısı ile genel olarak emosyoneldurumunun sorgulandığı bölüm ile anket sonlandırılır. Toplam 50 sorudan oluşmaktadır. Anketin sayısal değerlendirilmesi semptom skoru, aktivite skoru, impact skoru ve total skorolarak 4 ayrı bölümde hesaplanır (2).

1.1.6.11.Egzersiz Kapasitesinin Değerlendirilmesi

Kronik pulmoner hastalıklarda egzersiz kapasitesinde azalma önemli bir kliniksonuçtur. Egzersiz toleransı KOAH hastalarında bozulmuştur ve sağlıkla ilgili yaşamkalitesinin önemli bir belirleyicisi olarak saptanmıştır (3).

Altı Dakika yürüme testi (6DYT), egzersiz kapasitesini objektif olarak gösteren bir testtir. Kolay yapılabilir ve değerlendirilebilir, ekip gerektirmez. Test, hastanın 6 dakikalık zamanda yürüyebildiği mesafeyi ölçer. Bu test sırasında maksimal oksijen tüketimi hesaplanamaz. Son dönem akciğerhastalarında maksimal oksijen tüketimi ve 6 DYT sonuçları arasındaistatistiksel olarak anlamlı korelasyon ($r=0.73$) saptanmıştır (3).

1.1.7. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken hastalık astımdır (1).

Tablo 2. Astım ve KOAH arasındaki klinik farklılıklar

	Astım	KOAH
Başlangıç yaşı	Genelde < 40 yaş	Genelde > 40 yaş
Sigara öyküsü	Daha az önemli	Genelde >10 paket yılı
Balgam	Sık değil	Sık
Alerji	Sık	Sineği
Hastalık seyri	Stabil (ataklarla birlikte)	İlerleyici (alevlenmelerle birlikte)
Spirometri	Genelde normale döner	İyileşme olabilir ancak asla normale dönmez
Semptomlar	Aralıklı ve değişken	Kalıcı

Ayırıcı tanıda; nefes darlığı yapan kardiyovasküler hastalıklar, pulmoner tromboemboli, obezite, anemi, interstisyel akciğer hastalıkları ve nöromusküler hastalıklar gibi diğer durumlarda düşünülmalıdır (1).

Tablo 3.KOAH ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer hastalıklar

Tanı	Hastalık Özellikleri
Bronşektazi	Sıklıkla bakteriyel enfeksiyonla ilişkilidir. Bol pürülan balgam ve fizik muayenede kaba raller vardır ve çomak parmak olabilir. Radyolojik olarak bronş duvarında kalınlaşma, bronşlarda genişleme, kistik değişiklikler ve volüm kaybı gibi bulgular görülebilir
Tüberküloz	Her yaşta olabilir. Akciğer grafisinde tüberkülozu düşündüren radyolojik bulgular vardır. Mikrobiyolojik tanı gereklidir
Kalp Yetersizliği	Oskültasyonda bazallerde inspiryum sonu ince raller duyulur. Akciğer grafisinde kalp gölgesinde büyüme ve akciğer ödemi bulguları, solunum fonksiyon testinde ise restriktif patern vardır
Obliteratif Bronşiyolit	Genç yaşta ve sigara içmeyenlerde, romatoid artrit veya duman maruziyeti öyküsü olanlarda düşünülebilir. Ekspiryum YÇBT tetkikinde düşük atenuasyon alanları vardır
Diffüz Pan bronşiyolit	Sıklıkla sigara içmeyen erkeklerde görülür, Kronik sinüzit sıklıktır, Radyolojik olarak bilateral küçük sentrilobüler nodüler opasiteler ve hiperinflasyon tipiktir

1.1.8. KOAH'ın Evrelendirilmesi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar birbirlerinden farklı özellikler gösterirler. Bu nedenle hastaları standart bir şekilde sınıflandıracak bir evreleme sisteminin kullanılması hastalığın izlenmesini ve tedavisini büyük ölçüde kolaylaştıracaktır (35). Aşağıdaki tabloda GOLD'a göre KOAH'ın evrelendirilmesi gösterilmektedir (1).

Tablo 4. Şiddetine göre KOAH evrelemesi

Evre	Özellikleri
Evre 1: HafifKOAH	FEV ₁ /FVC< %70, FEV ₁ > %80 (beklenenin) Kronik semptomlar var veya yok
Evre 2: OrtaKOAH	FEV ₁ /FVC< %70, 50< FEV ₁ < %80 (beklenenin) Kronik semptomlar var veya yok
Evre 3: AğırKOAH	FEV ₁ /FVC< %70, %30< FEV ₁ < %50 (beklenenin) Kronik semptomlar var veya yok
Evre 4: ÇokAğırKOAH	FEV ₁ /FVC< %70, FEV ₁ <%30 (beklenenin) veya FEV ₁ <%50 (beklenenin) olması+sağ kalp ve/veya solunum yetmezliği varlığı

1.1.9. Hastalığın Tedavisi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, büyük oranda geri dönüşsüz ve ilerleyici özellikte bir hastalıktır. KOAH tanısı konulduktan sonra hasta, hastalığı konusunda bilgilendirilip eğitilmeli, tedaviye aktif olarak katılması sağlanmalı ve olabildiğince aktif bir yaşam sürmeye teşvik edilmelidir. Aşağıda KOAH tedavisinin amaçları ve tedavi programı maddeler halinde belirtilmiştir (35).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tedavisinin Amaçları (1)

Semptomatik yarar

- Semptomları düzeltmek
- Egzersiz toleransını artırmak
- Yaşam kalitesini artırmak

Risk azaltma

- Alevlenmeleri azaltma
- Progresyonu azaltma
- Mortaliteyi azaltma

Tedavi Programı (35)

- Hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesi
- Risk faktörlerinin azaltılması
- Stabil KOAH Tedavi
- Akut Atakların Tedavisi

1.1.9.1. Hasta Eğitimi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında hastalığın önlenmesi esas olmakla birlikte, tanı konulduktan sonra hasta ve yakınları hastalık hakkında bilgilendirilmeli, hastanın tedaviye etkin olarak katılması sağlanmalı ve olabildiğince aktif bir yaşam sürmeye yönlendirilmelidir. Eğitim, hastalık şiddetine göre bireyselleştirilmeli ve bir program dahilinde hastalık ilerledikçe ortaya çıkan gereksinimlere göre sürdürülmelidir (35).

1.1.9.2. Stabil KOAH Tedavisi

Bu hedeflerin gerçekleştirilmesinde basamaklı bir tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır. Tedavi planı hastalığın derecesi, komorbiditeler ve bireysel yanıtlara göre düzenlenir. KOAH'ın önlenmesi ve tedavisinde; risk faktörlerinin

tanınması ve bu faktörlere temasın azaltılması, sigaranın bırakılması teşvik edilmelidir. Hastalık ağırlık değerlendirmesinde tek başına FEV1 yetersiz kalabilir, stabil KOAH yönetimine semptomlar ve atak riski değerlendirmesi de eklenmelidir. Farmakoterapinin amaçları; semptomları azaltmak, alevlenme sıklığı ve ağırlığını azaltmak, sağlık kalitesini ve egzersiz toleransını düzeltmektir (1). Farmakolojik tedavide bronkodilatörler, inhaler kortikosteroidler ve kombinasyon tedavileri yer alır. Non-farmakolojik tedavi yaklaşımları ise; pulmoner rehabilitasyon, uzun süreli oksijen tedavisi (USOT), evde mekanik ventilasyon (EMV) ve cerrahi tedaviden oluşmaktadır. Uzun etkili β_2 agonist (LABA) + inhaler kortikosteroid (İKS) düzenli kullanımının 3 yılda FEV₁ kaybını anlamlı olarak azalttığını gösteren TORCH çalışmasına (40) rağmen; çalışmaların çoğu günümüzde var olan ilaçların akciğer fonksiyonlarındaki kaybı önleyemediğini göstermektedir.

1.1.9.2.1. Basamak Tedavisi

Hastalığın ağırlığını değerlendirmede tek başına FEV1 yeterli bir kriter olmamakla birlikte, pratik olması nedeniyle tercih edilmektedir. KOAH'lı hastaların izleminde, hastalık progresyonu ve komplikasyon gelişimini değerlendirmeye yönelik diğer ölçütlerle birlikte ele alınması uygun olur. KOAH'da evreye göre tedavi basamakları Şekil 3'de gösterilmiştir (1).

Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Gerektiği zaman kısa etkili (β_2 agonist inhalasyonu Risk faktörlerinden kaçınılması. İnfluenza aşısı			
Düzenli uzun etkili bir yada birden çok bronkodilatör tedavi (öncelikle inhaler) Pulmoner rehabilitasyon		Tekrarlanan alevlenmeler varsa inhale glukokortikosteroid	
			Kronik solunum yetmezliği geliştirse Uzun süreli oksijen tedavisi

Şekil 3. GOLD evrelendirmesine göre KOAH'da tedavi

1.1.9.2.1.1.Genel Önlemler

Hastalığın her evresinde risk faktörlerinden kaçınmak çok önemlidir. Sigara kullanımı en önemli risk faktörü olduğu için sigara kullanma öyküsü her klinik muayenede mutlaka sorulmalıdır. Yıllık FEV₁ kaybını azaltabilen en ucuz, etkin ve kanıtlanmış tek yöntem; sigaranın bırakılmasıdır. Pasif içiciliğin de mutlaka sorgulanması ve engellenmesi gerekmektedir. Mesleki maruziyetin KOAH gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle işyeri ortamını iyileştirme çalışmalarına hız verilmelidir. Tanı konulduğu andan itibaren, iyi havalanmayan iç ortamlarda tezek başta olmak üzere her türlü biomass yakıt dumanı maruziyetinin engellenmesi gerekmektedir. Dolayısıyla bu risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, KOAH tedavisindeki başarının temel ögesidir. Tüm KOAH hastalarına yıllık profilaktik influenza aşılması önerilmektedir. Ülkemizde sonbaharda (Eylül–Kasım) tek doz olarak uygulanan influenza aşısı, influenza hastalığına yakalanma, komplikasyon ve ölüm oranlarını yaklaşık %50 önleyebilmektedir. Altmış beş yaş üstü ve/veya FEV₁ değeri beklenenin %40'ın altında olan hastalara ek olarak polisakkarit pnömokok aşısı yapılmalıdır (35).

1.1.9.2.1.2. Evre I (Hafif) KOAH

Evre 1 KOAH da ihtiyaç halinde kısa etkili antikolinergikler veya kısa etkili beta 2 agonistler kullanılır (1).

1.1.9.2.1.3. Evre II (Orta) KOAH

Düzenli olarak kullanılan kısa etkili bronkodilatatörlere rağmen semptomları kontrol edilemeyen hastalara uzun etkili bronkodilatatörler başlanmalıdır. Uzun etkili bronkodilatatörler; dispnenin azaltılması, egzersiz toleransının ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde kısa etkililere göre daha etkindir. Bu evreden itibaren pulmoner rehabilitasyon düşünülmelidir (1).

1.1.9.2.1.4. Evre III (Ağır) KOAH

Semptomları sürekli olan fakat yılda birden fazla alevlenme geçirmeyen hastalarda; maksimum bronkodilatasyonun sağlanması ve hiperinflasyonun azaltılması için, uzun etkili antikolinergik ve uzun etkili β_2 agonistler tek başlarına veya birlikte kullanılmalıdır. Bu kombinasyona rağmen kalıcı dispnesi olan ve yılda birden fazlaatak geçiren hastalarda, tedaviye inhaler kortikosteroid eklenmelidir.

Gerektiğinde semptomların acil olarak giderilmesi amacıyla kısa etkili β_2 agonistler kullanılabilir.

Uzun etkili antikolinergik + uzun etkili β_2 agonist+ inhaler kortikosteroid kullanılmasına rağmen semptomları devam eden hastalarda, bronkodilatasyon sağlayacak dozda oral teofilin preparatları eklenebilir. Ancak böyle bir durumda teofilinin serum düzeyinin, yan etkilerinin ve olası ilaç etkileşimlerinin yakından izlenmesi gerekir (1).

1.1.9.2.1.5. Evre IV (Çok Ağır) KOAH

Ağır KOAH'da; uygulanan tedavi yaklaşımlarına ek olarak uzun süreli oksijen tedavisi ve cerrahi tedavi düşünülebilir (1).

1.1.9.3. Nonfarmakolojik Tedavi Yöntemleri

1.1.9.3.1. Pulmoner Rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyon; kronik solunum hastalığı olup semptomatik ve sıklıkla günlük yaşam aktiviteleri azalmış olgularda, kanıta dayalı, multidisipliner ve kişiye özel bir tedavi yaklaşımıdır. Temel hedefleri; semptomları azaltmak, fonksiyonel ve emosyonel durumu optimize ederek günlük yaşama katılımı ve yaşam kalitesini artırmak, hastalığın sistemik etkilerini geri döndürerek ya da stabilize ederek sağlıkla ilişkili harcamaları azaltmaktır (35).

Pulmoner rehabilitasyon gereken olgunun değerlendirilmesi ve kişiye özel yaklaşımın belirlenmesi, programın güvenle yürütülmesinde ve başarısında önemlidir. Değerlendirme aşağıdaki başlıkları içermelidir:

- Ayrıntılı öykü ve fizik muayene
- Bronkodilatatör öncesinde ve sonrasında solunumfonksiyon testleri
- Egzersiz kapasitesi
- Yaşam kalitesi
- Dispne algısı
- Alt ekstremitte (kuadriceps) kas gücü, inspiratuvar veekspiratuvar kas gücü
- Vücut kompozisyonu
- Psikolojik değerlendirme (anksiyete, depresyon vb.)

1.1.9.3.2. Uzun Süreli Oksijen Tedavisi (USOT)

Uzun süreli oksijen tedavisi, çok ağır KOAH'lı olguların temel nonfarmakolojik tedavilerinden biridir. Uykuyu da içine alacak şekilde günde 15 saat ve üzerinde uzun süreli oksijen tedavisinin, KOAH'da yaşam süresini uzattığı çalışmalarla kanıtlanmıştır. Ayrıca hemodinamik parametreler, hematolojik değerler, egzersiz kapasitesi, akciğer mekanikleri ve mental durum üzerinde de, olumlu etkileri bulunmaktadır (1). Oksijen tedavisinin esas amacı; deniz seviyesinde oksijen parsiyel basıncını 60 mmHg ve üzerinde, oksijen saturasyonunu ise %90 düzeyinde tutmaktır (41).

Uzun süreli oksijen tedavisi endikasyonlarını şöyle sıralayabiliriz;

- Hiperkapnik olsun ya da olmasın $PaO_2 < 55$ mmHg veya $SaO_2 < \%88$ olması
- $PaO_2 < 55-60$ mmHg ve/veya $SaO_2 < \%89$ ancak aşağıdaki

durumlardan biri varlığında;

- Pulmoner hipertansiyon
- Polisitemi (hematokrit $> \%55$)
- Periferik ödem
- Kalp yetersizliği

Sadece efor ya da uyku sırasında desatürasyon ($PaO_2 < 55$ mmHg) gelişen hastalarda da, bu koşullarda kullanılmak üzere oksijen tedavisi endikasyonu vardır.

1.1.9.3.3. Cerrahi Tedavi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı için uygulanan cerrahi girişimler:

- Büllektomi
- Akciğer hacim küçültme cerrahisi (AHKC)
- Akciğer transplantasyonu'dur.

1.1.9.3.3.1. Büllektomi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan olgularda büyük büller gelişebilir. Büller, gaz değişimine katılmazlar ve komplikasyonlara neden olabilir. Rezeksiyon için en uygun adaylar; sigarayı bırakmış, orta yaşlı, $FEV_1 > \%35$, PaO_2 'si azalmış olmakla birlikte $PaCO_2$ değeri normale yakın, DLCO'su normal ya da normale yakın, kronik bronşit ve sık enfeksiyon geçirmeyen olgulardır. Uzun süreli izlemde büllektominin yararının sınırlı olduğu ve olguların ancak %30-50'sinin bu olumlu etkileri yaklaşık beş yıl süresince koruyabildiği bildirilmiştir (41).

1.1.9.3.3.2. Akciğer Hacim Küçültme Cerrahisi (AHKC)

Akciğer hacim küçültme cerrahisi (AHKC) işleminde, hiperinflasyonu azaltmak için amfizematöz kısımlar çıkartılmaktave böylece solunum kaslarının etkinliği artırılırken, akciğerin elastik geri dönüş basıncı da artırılarak ekspiratuvarakım hızları düzelebilmektedir. Akciğer hacim küçültme cerrahi yöntemi ile; nefes darlığında azalma, akım hızları, akciğer volümleri, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde artış, sağkalımla ilgili olarak ise uzun dönemde potansiyel düzelme sağlanabilmektedir (41).

1.1.9.3.3.3. Akciğer Transplantasyonu

Akciğer transplantasyonu, ilerlemiş KOAH'ı olan seçilmiş olgularda düşünülmelidir. Uygun şekilde seçilmiş bazı çok ileri KOAH hastalarında akciğer transplantasyonunun yaşam kalitesini ve fonksiyonel kapasiteyi artırdığı gösterilmiştir. FEV₁ değeri <%35, PaO₂<7. 3-8. 0 kPa (55-60 mmHg), PaCO₂>6. 7 kPa (50 mmHg) ve sekonder pulmoner hipertansiyon gelişmesi transplantasyon kriterleridir. Ancak verici sorunu nedeniyle çok sınırlı uygulanan bir yöntemdir (1).

1.1.9.4. KOAH Atağının Tanımı ve Sınıflandırılması

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının alevlenmesi “hastalığın doğal seyri esnasında, günlük olağan değişimlerin ötesinde, nefes darlığı, öksürük ve/veya balgamdaki değişikliklerle karakterize olan, tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin, akut olaylar” olarak tanımlanmaktadır (1). KOAH atağı yada alevlenmesi dediğimizde nefes darlığında kötüleşme, öksürük sıklığı ve ciddiyetinde artış, balgam miktarı ve/veya karakterindeki değişikliklerden en az birinin olmasını bekleriz (42). Antonisen ve ark. (42) KOAH atağını nefes darlığında artış, balgam miktarında artış ve/veya pürülansında artış olarak tanımlanmışlardır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığıatağında radyolojik görüntü değişmemekle birlikte, solunum fonksiyon testlerinde bozulma, solunum sayısında artış ve yorgunluk, bitkinlik, ateş, iştahsızlık gibi konstitusyonel semptomlarla karşılaşılır (1). Ciddi hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda alevlenmeler görülüp, solunum yetmezliği sonucu mortalite yüksek seyredebilir. KOAH atağında atak geçiren her 2 hastadan birinin hastaneye yatışının gerektiği görülmektedir (43). KOAH

alevlenmeleri, viral enfeksiyonların sık olduğu kış aylarında en yüksek düzeye ulaşır. Hastane yatışları da buna paralel olarak kış aylarında artış gösterir (44).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda akut atak yılda 1-3 kez görülür. Bununla birlikte, atakların %50'si doktora bildirilir (45). Bildirilen atakların %3-16'sı hastane başvurusu gerektirir (46). Ağır KOAH'lı hastaların bu başvurulardaki hastane mortalitesi %3-10'dur (47). Hastane başvurusundan sonra 180 gün, 1 yıl ve 2 yıllık mortalite sırasıyla %13.4, %22 ve %35.6'dır (48). Yoğun bakım başvurusu olduktan sonra 65 yaşın üzerindeki hastalarda mortalite hızı %15 ile %30 arasında değişmektedir. Ataktan sonra fonksiyonel durum ve yaşam kalitesinde geçici bir bozulma beklenmektedir (48).

1.1.9.4.1. KOAH alevlenme nedenleri

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmelerinde; %50-70 trakeobronşiyal enfeksiyonlar [bakteriyel etkenler (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*) %40-50, viral etkenler (*Rhinovirus*, *influenza*, *adenovirus*, *parainfluenza*, *coronavirus*, *respiratuar sinsityal virus*)%30-40, atipik bakteriyel etkenler %5-10], %10 hava kirliliği sorumlu tutulmakla birlikte, %30'unda etyoloji belirlenmemektedir (47).

Önceden KOAH'ı olduğu bilinen hastalar; alevlenmelerin sık görüldüğü sonbahar-kış aylarında nefes darlığı nedeniyle acil servise başvurduğunda çoğu kez "KOAH alevlenmesi" olarak ele alınırken, enfeksiyon dışı nedenler (pnömoni, pulmoner tromboemboli, pnömotoraks, plörezi, kot kırıkları/göğüs travması, sedatif ajanların, narkotiklerin ve beta blokerlerin uygunsuz kullanımı, sağ ve/veya sol kalp yetersizliği ya da aritmiler, uzun süreli oksijen tedavisi ile ilgili sorunlar) gözden kaçabilir (48). Bu nedenle KOAH alevlenmesi düşünülen bir hastada önce tanının doğruluğu, ardından bu alevlenmenin enfeksiyon ya da enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olup olmadığının belirlenmesi gerekir. Potansiyel olarak patojen bakteriler; hafif alevlenmelerde balgam kültürlerinde %30 oranında saptanırken, solunum desteği gereken alevlenmelerde %70 oranında saptanmaktadır (47). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmelerinde ölüm riski respiratuar asidoz gelişmesiyle, ek hastalıkların bulunmasıyla ve ventilasyon desteği gereksinimiyle yakından ilişkilidir. Bu özelliklerin bulunmadığı hastalarda ölüm riski yüksek değildir, ancak genellikle

ağır KOAH hastalarının alevlenmeler sırasında zaten hastaneye yatırılması gerekmektedir. ATS'nin belirlediği KOAH'ta hastaneye yatış ölçütleri aşağıda belirtilmiştir (49).

1) Hasta akut atakta ve aşağıdakilerden bir veya daha fazla durumun bulunması halinde:

- Hastane dışı tedavide semptomlara yanıtın yetersiz olması
- Daha önce hareket kısıtlılığı olmayan hastanın odalar arasında yürümede zorlanması
- Nefes darlığına bağlı olarak yemek yerken ve uykuda sıkıntı olması
- Evde bakım olanağı verecek ilave kaynakların hemen sağlanamayacağı bir hastada, ailenin veya doktorun, evinde tedavi edilemeyeceğini kararlaştırması
- Akciğerde veya akciğer dışında, riskin yüksek olduğu başka hastalıkların da bulunması (örneğin pnömoni)
- Acile gelmeden önce uzun süre devam eden, ilerleyici semptomların varlığı
- Mental durum değişiklikleri
- Kötüleşen hipoksemi
- Yeni gelişen veya kötüleşen hiperkapni

2) Hastada ayaktan tedaviye cevap vermeyen kor pulmonale gelişmesi veya mevcut kor pulmonalenin şiddetlenmesi

3) Akciğer fonksiyonunun kötüleşmesine yol açacak analjeziklerin veya sedatiflerin kullanılmasını gerektiren, planlanmış invaziv cerrahi ve tanı girişimleri

4) Akciğer fonksiyonunun kötüleşmesine yol açan şiddetli steroid miyopatisi veya akut vertebra kompresyon kırığı gibi başka sağlık sorunlarının bulunması .

1.1.9.4.2.KOAH Atağında Tanısal Testler

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı atağının tanısı klinik bir tanıdır, atağın varlığını gösteren tanısal test yoktur. Olası ataklı hastanın değerlendirilmesi, epizodun ağırlığının değerlendirilmesine ve semptomlardaki kötüleşmenin diğer nedenlerinin dışlanmasına dayanır. Öykü ve fizik muayene şarttır. Özellikle solunumun değerlendirilmesi önemlidir; solunum hızı, yardımcı kasların kullanımı

ve siyanoz, flepping tremor, konfüzyon gibi solunum yetmezliğini gösteren bulgular araştırılmalıdır.

Anamnez, muayene, akciğer grafisi, EKG gibi basit testlerle çoğu ayırıcı tanı elenebilir. Çoğu rehberlere göre hastalarda tam kan sayımı, elektrolit düzeyleri, EKG, akciğer grafisi ve arter kan gazı analizi tavsiye edilir (1).

Ağır KOAH atağını gösteren fizik bulgular şunlardır:

- Torakoabdominal solunum
- Yardımcı solunum kaslarının kullanımı
- Mental durumda bozulma
- Hipotansiyon
- Sağ kalp yetmezliği bulguları

1.1.9.4.2.1. Akciğer Grafisi

Göğüs grafisi diğer hastalıkları dışlamak ve atak nedenlerini belirlemek için yararlıdır. Erken dönemde patoloji saptanmaz. İleri dönemde aşırı havalanma bulguları görülür. Aşırı havalanma bulguları; diyafragmada düzleşme ve aşağı inme, damla kalp, damla gölgelerinde azalma, kalp gölgesi altında havalı akciğer dokusu, lateral grafide retrosternal havalı alanın genişlemesidir (1).

1.1.9.4.2.2. Arter Kan Gazı Analizi

Oksimetre ile ölçülen $SaO_2 < 92$ ise arter kan gazı ölçümü yapılmalıdır. $FEV_1 < 40$ olan veya solunum yetersizliği veya sağ kalp yetmezliği düşünülen hastalarda da arter kan gazı ölçümü yapılmalıdır. KOAH atağındaki hastaların %20-47'si hiperkapni ile başvurur. $pH < 7.30-7.35$ veya $PaO_2 < 50$ mmHg olması invaziv olmayan veya invaziv ventilatör desteği gerektirir. Aksine, $pH > 7.35$ olduğu zaman noninvaziv mekanik ventilasyon (NİMV)'nin, hafif ataklı hastalarda prognozun iyi olması nedeniyle ek düzelme yapmadığı bildirilmiştir. Diğer yandan çok ağır solunumsal asidozu olan hastalar, NİMV'den fayda görmezler ve invaziv ventilasyon gerektirirler (50).

1.1.9.4.3. KOAH Atak Tedavisi

1.1.9.4.3.1. Evde atak tedavisi

Dispne, balgam miktarı ve/veya pürülansı artmışsa antibiyotik tedavisi başlanır. Bronkodilatör tedaviye bir bronkodilatör ilaçla (inhale β_2 agonist veya

antikolinergik) başlanılır. Daha önce kullanıyorsa dozu ve sıklığı artırılır. Tedaviye yeterince yanıt alınmadığında iki bronkodilatör ilaç kombine edilir. Hastada belirgin wheezing varsa veya tedaviye yeterince yanıt alınmadığında kısa süreli (1-2 hafta) 0.4-0.6 mg/kg/gün prednizolon tedavisi verilebilir. Sedatif ve hipnotiklerden kaçınılır.

Destek tedavisi olarak; hastalara balgam çıkarmaları önerilir. Bu amaçla etkin öksürmeye teşvik edilir. Yeterli sıvı almaları tavsiye edilir. Yukarıda uygulanan tedaviden 48 saat sonunda yanıt alınmazsa veya hasta bu süre içinde kötüleşirse hastanın bir hekime veya sağlık kuruluşuna başvurması gerekir. Semptom ve bulgular iyileşirse tedaviye aynen veya dozu azaltılarak devam edilir (35).

1.1.9.4.3.2. Hastanede Atak Tedavisi

Orta ve şiddetli akut ataklar, hastaneye başvuruların en önemli nedenleridir. Akut atakta hastane tedavisinin amacı; atak nedenini, şiddetini ve yaşamı tehdit eden atakları belirlemek ve bunları tedavi etmek, kontrollü oksijen vermek, gerektiğinde mekanik ventilasyon tedavisi uygulamak ve hastanın daha önceki en iyi durumuna gelmesini sağlamaktır (51). Evde uygulanan tedaviye benzer olarak basamaklı bir tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır. Acil servise başvuran bir hastada ilk yapılması gereken atak şiddetini belirlemek, incelemelere başlamak ve tıbbi tedavinin yanı sıra hipoksemiye düzeltmek amacıyla kontrollü oksijen tedavisi uygulamaktır. Hastalara sabit bir oksijen konsantrasyonu verilebilmesi için venturi maskesi kullanılmalıdır. Bu maske ile %24, 28, 35 ve 40 değerlerinde solunan oksijen fraksiyonu (FiO_2) verilebilir. Nazal kanül ile sabit bir FiO_2 sağlanmadığı için hiperkapnik hastalarda venturi maskesi tercih edilmelidir. Oksijen tedavisinin amacı, oksijen saturasyonunu %90'ın, PaO_2 'yi ise 60 mm Hg'nın üzerine çıkarmaktır. Kronik hiperkapnik hastalarda, PaO_2 daha düşük düzeyde (55-60 mm Hg) tutulmalıdır. Bu hastaların en azından bir kısmında yüksek doz oksijen inhalasyonu ile hipokseminin tedavi edilmesi amaçlanırken, solunum depresyonu yaparak karbondioksit retansiyonuna yol açılabilir. Bu olgularda solunum merkezinin karbondioksite karşı duyarlılığı azalmış veya kaybolmuş olduğundan, solunumun devam etmesi için hipokseminin ortadan kaldırılmamış olması gereklidir (52).

Kontrollü oksijen tedavisi ile birlikte bronkodilatör tedaviye başlanmalıdır. Hasta tedavi ediliyorsa, tedavinin dozu ve sıklığı artırılır. Ölçülü doz inhalatör (ÖDİ)

ile 1. 5-2 saatte bir 6-8 püskürtme ya da her 1. 5-2 saatte bir nebulizatör ile tedavi uygulanır. Yanıt alınmazsa, ipratropium bromür başlanır ya da hasta daha önceden tedavi alıyor ise, ÖDİ ile 3-4 saatte bir 6-8 püskürtme veya 4-8 saatte bir 0.5 mg inhalasyon solüsyonu nebulizatör ile verilir. Tedaviye yeterince yanıt alınmadığında, kombine bronkodilatör tedaviye geçilmelidir. Teofilinin tedavi aralığının sınırlı olması, klirensinin değişkenlik göstermesi, yaşlı ve eşlik eden hastalığı olanlarda, toksisite riskinin yüksek olması nedeniyle serum düzeyi 8-12 mg/ml olacak şekilde, parenteral olarak tedaviye eklenmelidir. Daha önce teofilin kullanmayan hastalarda veya klirensin etkilenmeyeceği durumlarda, başlangıç olarak 5-6 mg/kg yükleme dozunda aminofilin en az 20 dakikada infüzyon ile verilir. İdame dozu ise 0.5 mg/kg/saattir. Teofilin klirensini etkileyecek bir durum varsa, yükleme dozu 2. 5 mg/kg olarak toplam 300 mg'dır. Bronkodilatör tedavinin yanı sıra, ağır atakta, oral veya parenteral yoldan 0.5-1 mg/kg/gün dozunda prednizon (veya eşdeğeri) uygulanır. Tedavi süresi 3-10 gündür. Ciddi ataklarda intravenöz yoldan antibiyotik tedavisi tercih edilmektedir. Ayrıca diğer tüm destek tedavi yöntemleri de uygulanmalıdır (35).

Uygulanan tedavi ile ilk 30 dakikada semptom ve bulgularda düzelme olur ve $PaO_2 > 60$ mm Hg olursa, tedaviye devam edilir. Hasta her 4 saatte bir değerlendirilerek, taburcu etme ölçütleri sağlandığında, evde uzun süreli tedavi planı yapılır. Tedaviye rağmen yanıt alınamayan hastalarda, koma, kalp ve solunum arresti saptanmamışsa, yoğun tıbbi tedaviye ek olarak yüz ve burun maskesi kullanılarak invaziv olmayan mekanik ventilasyon uygulanır. Pozitif basınçlı invaziv olmayan ventilasyonun, solunum kas yükünü azaltması ve üst hava yolu obstrüksiyonu yapmaması gibi avantajları bulunmaktadır (53). Ventilasyon desteğinin amacı, kronik olarak ventilasyonu bozulmuş olan hastanın fonksiyonel durumunu, kan gazı değerlerini ve solunum yetersizliğini düzeltmektir. Rastgele yöntemli, kontrollü çalışmalarda, akut atakta, invaziv olmayan mekanik ventilasyon uygulanmasının, standart tedavi uygulanan kontrol gruplarına göre, solunumsal asidozun kısa sürede düzelmesinde ve nefes darlığının giderilmesinde belirgin etkisi olduğu görülmüştür. Ayrıca entübasyon ve mortalite oranları, hastanede kalış süresi, ventilatöre bağlı nazokomiyal pnömoni gelişme insidansı da azalmıştır (53).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut ataklarında hastanede gerekli olan en kısa kalış süresi konusunda henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Atak sırasında hipoksemi gelişen olgularda, taburcu edilmeden önce mutlaka arteriyel kan gazı kontrolü yapılmalıdır. Tedaviye rağmen hipoksisi devam ediyorsa, uzun süreli oksijen tedavisi açısından değerlendirilmelidir. Hastaneden taburcu edildikten sonra ilk kontrolün 4-6 hafta sonra yapılması önerilmektedir. KOAH akut atak tedavisi nedeniyle hastaneye yatırılan olgularda taburcu edilme ölçütleri (1):

- Her 4 saatte bir defadan daha sık inhale β_2 agonist tedavisine ihtiyaç duyulmaması
- Atak öncesi yürüyemeyen hastanın oda içinde yürüyebilir hale gelmesi
- Yemek yiyebilmesi ve sık sık nefes darlığı ile uyanmaması
- Reaktif hava yolu hastalığı varsa, stabil şekilde kontrol altında olması
- Parenteral tedavi kesildikten sonra 12-24 saat içinde klinik durumun stabil olması
- Arter kan gazlarının son 12-24 saat içinde stabil olması
- Hastanın veya evde hastaya bakacak kişinin, ilaçların hatasız olarak nasıl kullanılacağını öğrenmiş olması
- İzleme ve evde bakım olanaklarının sağlanmış olması
- Hastanın, ailesinin ve doktorun evde tedavinin başarı ile sürdürüleceğinden emin olmasıdır.

Hastanın 4-6 hafta sonra yapılan ilk kontrolünde normal yaşantısına uyum sağlama yeteneği, önerilen tedaviyi yeterli kullanıp kullanmadığı sorgulanmalı, FEV₁ ölçümü, inhalasyon tekniklerinin kontrolü yapılmalı, uzun süreli oksijen tedavisi ve/veya evde nebulizatör cihazı konusunda değerlendirilmelidir.

1.1.2. C-Reaktif Protein (CRP)

C-Reaktif Protein (CRP), kalsiyum iyonlarının varlığında *S. pneumoniae*'nin somatik C-polisakkaridi ile presipitasyon veren bir akut faz serum proteindir. CRP sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda bulunur (<1mg/dl) ve değeri gün içerisinde değişiklik göstermez (54). Akut enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler ve akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan birçok durumda diğer pozitif akut faz reaktanları gibi CRP'nin de düzeyi artmaktadır. CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra

en yüksek değerine ulaşır. CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalır, yarı ömrü 4-7saat arası değiştiiğinden inflamasyon sonlandığında ancak 3-7 gün içerisinde normale döner (4). CRPmetabolizmasındaki bu hızlı değişiklik doku zedelenmesi ve tamiri ile sıkı bir paralellik gösterir. Serum CRP konsantrasyonu laboratuvarlarda nefelometrik yöntemle çabuk, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Bu yüzden hastalığın aktivitesinin gösterilmesinde, değişim hızı çok daha yavaş ve az olan diğer akut faz reaktanlarına göre CRP'nin üstünlüğü vardır (55). CRP klinikte genellikle aynı bulguları gösteren viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımını yapmak, ağır bakteriyel enfeksiyonların antibiyotik tedavisine yanıtlarını değerlendirmek ve gelişen komplikasyonların belirlenmesinde faydalıdır. Tek bir değer değil, klinik bulgularla beraber seri CRP ölçümleri hastalığın gidişini hakkında daha çok bilgi verir (55).

1.1.3. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin (PCT); inflamatuvar yanıtın mevcut parametrelerinden farklı özellikleri olan yeni bir tanısal parametredir. Özellikle bakteriyel inflamasyonda sepsis ve multiorgan yetmezlik sendromunda düzeyi artar. Prokalsitonin viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar, cerrahi travmalarda ya çok az artar yada hiç artmaz; bu nedenle prokalsitonin bakteriyel ve nonbakteriyel inflamasyonun ayırıcıtanasında kullanılır (5). Serum prokalsitonin seviyeleri enfeksiyon varlığında hızla artar. Enfeksiyonlar sırasında prokalsitonin salınımı direkt mikrobiyal toksinlere bağlı olabileceği gibi (endotoksin), indirekt olarak humoral faktörler veya hücrel bağışıklık sistemi şeklinde olabilir. Bu salınım viral enfeksiyonlar esnasında sitokinler tarafından azaltılmaktadır, böylece prokalsitonin serum seviyeleri bakteriyel enfeksiyonlarda viral enfeksiyonlara ve diğer inflamatuvar durumlara kıyasla daha fazla artmaktadır. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT seviyelerinde önemli bir artış görülmemekte, PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara özgün olduğu kabul edilmektedir (56). Bazı kronik nonneoplastik akciğer hastalıklarında serum kalsitonin ve kalsitonin öncül molekülleri hafif artmış bulunabilir. Sigara içme alışkanlığı olan, kronik obstruktif akciğer hastalarında prokalsitonin düzeyleri hafif artmıştır. Ancak bu değerler sağlıklı insanlardakinin çok az üzerindedir. Kronik inflamasyon ve bakteriyel süperenfeksiyonlar bu durumu açıklayabilir (57).

1.1.4. Neopterin

Neopterin aktive monosit, makrofaj ve dentritik hücrelerden interferon- γ stimülasyonu sonucu üretilen ve hücrenel aracılı immün sistemin özgül olmayan bir belirleyicisi olarak kabul edilen bir sitokindir (7). Günümüze kadar yapılan çok sayıda klinik ve deneysel çalışmada neopterin üretiminin hücrenel immün aktivasyonla ilişkisi kanıtlanmış, neopterin düzeyleri ile infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkların şiddeti ve progresyonu arasında güçlü bir bağlantının olduğu gösterilmiştir. Bakteriyel infeksiyonlarda da yükselmiş serum neopterin düzeyleri bulunur (58). Biyolojik sıvılardaki stabilitesi nedeniyle neopterin, hücrenel aracılı (TH₁ tip) immün cevabın şiddetini değerlendirmek amacıyla kullanılabilir yararlı bir göstergedir. Vücut sıvılarında neopterin ölçümleri hücrenel immün cevabın durumu ve sıklıkla hastalığın progresyonunun takibi açısından bilgi sahibi olmamızı sağlar. Neopterin klinikte inflamasyonun erken bir göstergesi olarak kullanılabilir (58).

Neopterin serum düzeylerinin artışı ile inflamasyon, infeksiyon ve malignitenin şiddetinin artıyor olması da, neopterin savunma sisteminin bir parçası olduğunu göstermektedir (59).

Özetle; KOAH çeşitli inflamatuvar hücrelerin ve değişik inflamatuvar markerların rol oynadığı kompleks kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçları hava yolu inflamasyonundaki artışın akut atak sıklığında rolü olduğunu düşündürmektedir. Akut atakların çeşitli nedenleri olmakla birlikte en sık neden trakeobronşial ağacın enfeksiyonlarıdır. Öncelikli olarak akciğerleri etkilese de KOAH'daki inflamasyon sürecinin sistemik yansımaları bulunmaktadır.

Bu çalışmada KOAH akutatakla başvuran hastalarda 1. gün ve 15. gün serum PCT, hsCRP, neopterin düzeylerinin ölçülmesi ve bu marker düzeylerinin yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta Seçimi

Haziran 2012-Kasım 2012 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine akut atak tanısı ile yatırılan 30 hasta çalışmaya alındı. Tüm çalışma olgularına gerekli bilgiler verilerek, yazılı izinleri alındı. Çalışma için Üniversitemiz Etik Kurulu'ndan gerekli onay alındı. KOAH tanısı; GOLD kılavuzuna göre semptomlar, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve solunum fonksiyon testi parametreleri göz önüne alınarak konuldu. Astım, kistik fibrozis, aktif akciğer tüberkülozu, anstabil angina, intermittan kladikasyo, kognitif bozukluk veya inflamatuvar bir komorbiditesi olanlar çalışmaya alınmadı. Tüm hastalara rutin KOAH atak tedavisi başlandı ayrıca yine bu hastalarda rutin olarak balgam kültürleri istendi.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan olgular ile benzer yaş grubunda ve cinsiyette, herhangi bir akciğer ve sistemik hastalığı bulunmayan, akciğer fonksiyonu spirometrik olarak normal olan, son 1 ay içerisinde herhangi bir enfeksiyon öyküsü ve düzenli ilaç kullanma öyküsü olmayan 20 olgu rastgele seçilerek kontrol grubu olarak belirlendi. Tüm olguların demografik verileri, sigara öyküleri, hastalık süreleri ve daha önceden kullandığı ilaçlar not edildi.

2.2. Biyokimyasal parametrelerin analizi

Tüm çalışma olgularından 1. gün ve KOAH hastalarından 15. gün serum hsCRP, neopterin, prokalsitonin seviyelerinin ölçümü için 5 ml venöz kan alındı. PCT, hsCRP ve Neopterin analizi için ayrılan kanlar santrifüj edilip, elde edilen serum – 20°C'de çalışılıncaya kadar bekletildi. Procalcitonin için Hangzhou Eastbiopharm Co., Ltd, China, (Cat No: CK-E10643) ELISA kiti, hsCRP için DIAsource Immunassay S. A, Belgium, (Cat no: KAPDB4360) enzyme immunassay kiti ve neopterin için DRG Diagnostics International, Inc. USA ELISA kitleri kullanıldı. Procalcitonin, hsCRP ve neopterin üretici firmaların prosedürlerine uygun olarak Fakültemiz Biyokimya Laboratuvar'ında çalışıldı. Çalışmada Biotek marka ELx50 plate yıkayıcı ve ELx 800 plate okuyucukullanıldı.

2.3. Solunum Fonksiyon Testlerinin Ölçümü

Solunum Fonksiyon Testi kliniğimizde bulunan Medgraphics “Ultima series CPX 790705-209” cihazı ile oda ısısında, oturur pozisyonda, burun mandalı kullanılarak yapıldı. Rutin testlerden FEV₁, FVC değerleri ve FEV₁/FVC oranı, ölçülerek kaydedildi. En az üç ölçüm yapılarak en iyi sonuçlar değerlendirilmeye alındı. Veriler Avrupa Solunum Derneği'nin tahmini değerlerine göre yorumlandı.

2.4. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi ve Egzersiz kapasitesinin ölçümü

Yaşam kalitesi değerlendirilmesi St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)'in Türkçe versiyonu ile yapıldı. 76 sorudan oluşan anket karşılıklı görüşme yoluyla uygulandı ve testin açıklamasındaki formüllerle semptom, impakt, aktivite ve total skorlar hesaplandı (60). Egzersiz kapasitesi 6DYT ile değerlendirildi. 6DYT kapalı bir alanda 30m uzunluğunda (her 3 m işaretlenerek) düz zemin üzerinde her dakikada kalp hızı, borg skalasına göre dispne ve bacak yorgunluğu değerlendirilerek yapıldı. 6 dakika sonunda toplam yürüdüğü mesafe metre cinsinden kaydedildi. Test için Amerikan Toraks Derneği'nin belirlediği kriterler dikkate alındı (3).

2.5. İstatistiksel Değerlendirme

Verileri değerlendirmede SPSS v. 16.0 paket programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart deviasyon olarak verildi. Gruplardan elde edilen değerlerin birbirleriyle karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, KOAH grubunun başlangıç ve sonrası değerlerini karşılaştırmada Wilcoxon testi kullanıldı. Çalışılan parametreler ile yaşam kalitesi ve yürüme testi arasındaki ilişkiyi araştırmak için ise spearmen korelasyon testi kullanıldı. p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışma grubu 30 KOAH akut alevlenme döneminde olan hasta ve 20 sağlıklı bireyden oluşturuldu. KOAH grubu ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Çalışma grubunun demografik özellikleri ve KOAH grubunun SFT parametreleri Tablo 5’de sunulmuştur.

Tablo 5. Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve KOAH grubunun SFT parametreleri

	KOAH grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=20)	P değeri
Yaş (yıl)	63.66±8. 28	59.85±8. 83	>0.05
Cinsiyet (E/K)	25/5	13/7	>0.05
Sigara (Paket/yıl)	31.83±16. 53		
Hastalık süresi	7.06±6. 01		
FEV ₁ (% beklenen)	39.50±16. 82		
FVC (% beklenen)	51.20±18. 59		
FEV ₁ /FVC	56.33±14. 14		

Akut alevlenme dönemindeki KOAH’lı hastaların 1. günündeki ortalama serum PCT, hsCRP ve neopterin düzeylerinin kontrol grubu olgularına ait ortalama serum düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi (tüm parametreler için $p<0.001$) (Tablo 6).

Tablo 6. KOAH grubunun 1. gün serum PCT, hsCRP, neopterin düzeyleri

	KOAH	Kontrol	P değeri
PCT (pg/ml)	645.71±417.33	326. 47±249.58	<0.001
hsCRP (mg/ml)	537.49±226.10	83.05±56.61	<0.001
Neopterin (ng/ml)	6.43±4. 71	1.47±0.47	<0.001

Hastaların tedavi sonrası yani 15. gün ortalama serum PCT, hsCRP ve neopterin değerlerinin başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı (tüm parametreler için $p<0.001$) izlendi. (Tablo 7). Ancak 15. günde saptanan bu ortalama serum PCT, hsCRP ve neopterin değerlerinin halen kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi (PCT için $p: 0.011$, hsCRP için $p<0.001$ ve neopterin için $p<0.001$) (Tablo 8).

Ayrıca KOAH'lı hastaların SFT parametrelerinden ortalama FEV₁ (beklenen) ve FVC (beklenen) değerlerinin tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiği (sırasıyla FEV₁ için p: 0.001, FVC için p: 0.002), FEV₁/FVC oranında ise anlamlı bir değişikliğin olmadığı bulundu (p>0.05) (Tablo 7)

Tablo 7.KOAH grubunun 1. gün ve 15. gün serumPCT, hsCRP ve neopterin düzeyleri ve solunum fonksiyon parametreleri

	1.Gün	15.Gün	Pdeğeri
PCT (pg/ml)	645.71±417.33	395.77±242.95	<0.001
hsCRP (mg/ml)	537.49±226.10	201.56±134.58	<0.001
Neopterin (ng/ml)	6.43±4.71	2.86±1.43	<0.001
FEV₁ (% beklenen)	39.50±16.82	44.46±16.69	0.001
FVC (% beklenen)	51.20±18.59	57.00± 15.88	0.002
FEV₁/FVC	56.33±14.14	55.40±14.35	>0.05

Tablo 8.KOAH grubunun 15. gün serum PCT, hsCRP ve neopterin düzeyleri

	KOAH	Kontrol	P değeri
PCT (pg/ml)	395.77±242.95	326.47±249.58	0.011
hsCRP (mg/ml)	201.56±134.58	83.05±56.61	<0.001
Neopterin (ng/ml)	2.86±1.43	1.47±0.47	<0.001

Kronik obstrüktif akciğer hastalıklı hastaların yaşam kalitesi ve egzersiz kapasiteleri incelendiğinde tedavinin 15. gününde ortalama 6DYT mesafelerinin 1. güne göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı (p<0.001), SGRQ semptom, impact, aktivite ve toplam skorlarının ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğü izlendi (tüm parametreler için p<0.001) (Tablo 9).

Tablo 9.KOAH grubunun 1. gün ve 15. gündeki SGRQ semptom, impact, aktivite, toplam skorları ve 6 dk yürüme testi değerleri

	1.Gün	15. Gün	P değeri
SGRQsemptomskoru r	82.10±8.68	50.06±6.86	<0.001
SGRQ impact skoru	65.95±13.11	28.46±13.67	<0.001
SGRQ aktivite skoru	92.28±9.83	65.29±17.34	<0.001
SGRQ toplam skoru	76.67±9.94	44.03±11.90	<0.001
6 dk yürüme testi (metre)	49.33±26.74	145.00±63.88	<0.001

Daha sonra KOAH'lı hastalar balgam kültürlerinde patojen bakteri üreyen ve üremeyen hastalar olarak iki gruba ayrıldığında hem tedavinin 1. gününde hem de 15. gününde SFT parametreleri, PCT, hsCRP, neopterin düzeyleri, SGRQ semptom, impact, aktivite ve toplam skorları, 6 dk yürüme test mesafeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi (tüm parametreler için $p>0.05$) (Tablo 10, 11).

Tablo 10. KOAH grubunda tedavinin 1. gününde balgam kültüründe üreme olan ve üreme olmayan grubun değişik parametrelerinin karşılaştırılması

	Balgam kültürü (-)	Balgam kültürü (+)	P değeri
FEV ₁ (% beklenen)	36.75±13.08	41.33±19.05	AD
FVC (% beklenen)	50.16±15.18	51.88±20.96	AD
FEV ₁ /FVC	53.16±11.47	58.44±15.63	AD
PCT (pg/ml)	575.26±370.63	692.67±449.87	AD
hsCRP (mg/ml)	536.69±219.44	538.03±236.74	AD
Neopterin (ng/ml)	7.18±5.45	5.93±4.24	AD
SRGQ semptom skoru	85.84±8.78	79.60±7.88	AD
SGRQ impact skoru	67.96±8.13	64.62±15.67	AD
SGRQ aktivite skoru	93.15±8.10	91.71±11.02	AD
SGRQ toplam skoru	78.49±6.60	75.46±11.69	AD
6 dk yürüme testi (metre)	47.92±27.25	50.28±27.14	AD

Tablo 11. KOAH grubunda tedavinin 15. gününde balgam kültüründe üreme olan ve üreme olmayan grubun değişik parametrelerinin karşılaştırılması

	Balgam kültürü (-)	Balgam kültürü (+)	P değeri
FEV ₁ (% beklenen)	40, 91±12, 73	46.83±18.86	AD
FVC (% beklenen)	55, 50±16.32	58.00±15.77	AD
FEV ₁ /FVC	51.83±11.62	57.77±15.77	AD
PCT (pg/ml)	355.83±89,89	422.39±305.91	AD
hsCRP (mg/ml)	211.71±167.51	194.80± 112.35	AD
Neoperin (ng/ml)	3.33±1.85	2.56±1.01	AD
SRGQ semptom skoru	51.68±4.89	48.99±7.86	AD
SRGQ impact skoru	32.77±14.44	25.59±12.74	AD
SRGQaktivite skoru	66.04±19.58	64.79±16.25	AD
SGRQ toplam skoru	46.47±12.11	42.39± 11.83	AD
6 dk yürüme testi (metre)	130.00±58.92	155.00±66.70	AD

Son olarak KOAH'lı hasta grubunda elde edilen ortalama serum PCT, hsCRP ve neopterin düzeyleri ile solunum fonksiyon testleri, SGRQ skorları ve egzersiz kapasitesi parametreleri arasında ilişki araştırıldığında parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı (tüm parametreler için $p > 0.05$).

4. TARTIŞMA

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenme dönemindeki inflamatuvar süreci değerlendirebilmek için serum PCT, hsCRP ve neopterin düzeylerini araştırdığımız ve bu düzeylerin SFT, 6DYT ve SGRQ solunum anketi ile olan ilişkisini belirlemek için yaptığımız bu çalışmada; KOAH alevlenmesinin 1. gününde serum PCT, hsCRP ve neopterin düzeylerinin alevlenmenin 15. gününe ve sağlıklı kontrol grubu olgularına göre belirgin yüksek olduğu, 15. günde bu düzeylerin azalmakla birlikte halen kontrol grubuna göre yüksek olduğusaptandı. Ayrıca serum PCT, hsCRP ve neopterin düzeyleri ile SFT parametreleri, SGRQ skorları ve 6DYT parametreleri arasında bir ilişki olmadığı gözlemlendi.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında; ataklar ve komorbiditeler hastalığın ağırlığını etkiler (1). KOAH alevlenmesi düşünülen bir hastada önce tanının doğruluğu, ardından bu alevlenmenin enfeksiyon ya da enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olup olmadığının belirlenmesi uygun olur. Potansiyel olarak patojen bakteriler; hafif alevlenmelerde balgam kültürlerinde %30 oranında saptanırken, solunum desteği gereken alevlenmelerde %70 oranında saptanmaktadır (61). KOAH'lı hastalarda stabil dönemde biyobelirteçseviyeleri bazal, lokal ve sistemik inflamasyonu yansıtmaktadır. Alevlenme sırasında bazal inflamasyonda artış olması ile inflamatuvar biyobelirteç düzeyleri yükselir (62). KOAH alevlenmeleri, hastada yarattığı hasar, hastalığın progresyonuna yol açması ve yüksek sağlık bakım maliyeti gibi nedenlerle önemini korumaya devam etmektedir. Alevlenmelerin nasıl tanımlanacağı ve derecelendirilmesi gerektiği hâlâ tartışılan bir konudur ve oluş mekanizmaları henüz açıklığa kavuşmamıştır. Alevlenmeler, havayolundaki inflamatuvar hücreler (özellikle nötrofiller), sitokinler, kemokinler ve proteazlar ile kandaki bazı sitokinler ve C-reaktif protein konsantrasyonu gibi stabil hastalıkta da var olan inflamasyon belirteçlerinin artmasıyla kendisini gösterir. KOAH alevlenmelerinde neden ister enfeksiyon, sigara, ister başka bir tetikleyici faktör olsun, akciğerde artan inflamasyona paralel olarak sistemik inflamasyonda da artış görülür. İnflamasyon genel olarak hava yollarında mukus sekresyonunda artışı, bronkospazm, mukozal ödem ve hipertrofiye neden olur. Akut alevlenme KOAH'lı olgularda morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli klinik durumdur (63). Alevlenmelerin ciddiyeti her hastada farklılık gösterir. Alevlenmeler sırasında grafi

ile saptanamasa bile akciğer dokusunda parankimal hasar olabilir. Bu vakalarda biyobelirteç seviyeleri daha yüksek olabilir. Bazı hastalar semptomlarını hafife almış olabilirler, bu yüzden bu hastalarda biyobelirteçlerin yüksek değerlerini önceden belirlemek bizim için çok yararlı olabilir.

Toplam 318 KOAH hastasının (46 stabil KOAH, 217 akut alevlenme döneminde KOAH, 55 KOAH+pnömoni)PCT, CRP ve neopterin düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada değerlerin üç grupta farklılık gösterdiği, pnömonili hastalarda en yüksek olduğu, KOAH atak alevlenme dönemindeki hastaların pnömonili hastaları takip ettiği belirtilmiştir. KOAH akut alevlenmesi olan hastalarda PCT düzeylerinin stabil KOAH'lılara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, alevlenme dönemindeki KOAH hastalarında 1 ay sonra tekrar ölçüm yapıldığında PCT ve CRP düzeylerinin bazal seviyeye indiği, zıt olarak neopterin düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Neopterin artışının nedeni olarak kortikosteroid tedavisi öne sürülmüştür (64). Falsey ve ark. (65)'nin toplam 240 KOAH hastasında (184 KOAH akut alevlenme, 56 KOAH+pnömoni) yaptıkları çalışmanın bulgularına göre pnömoni gibi invazif bakteriyel hastalıkların tanısında yüksek PCT seviyesi diğer parametrelere nazaran daha spesifiktir. Akut alevlenme dönemindeki KOAH'lı grupta var olan yükselmiş PCT seviyeleri yüksek ateş, beyaz küre ve daha ciddi hastalıklar ile korelasyon göstermektedir. Bundan dolayı akciğer grafilerinde parankim infiltrasyonu yoksa ya da şüphe oluşursa yüksek PCT seviyelerinin bakteriyel pnömoninin varlığını düşündürmesi gerektiği ifade edilmiştir (65). Civelek ve ark. 'nın (66) yaptığı çalışmada, KOAH akut alevlenme dönemindeki hastaların serum PCT değerleri ile diğer akut faz belirteçleri karşılaştırılmış ve klinikle ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmaya acil servise başvuran 122 KOAH akut alevlenme hastası alınmıştır. Sonuç olarak, PCT'nin KOAH akut alevlenmeli hastalarda morbidite ve prognozun belirlenmesinde yararlı bir gösterge olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak Rammaert ve ark. (67)'nin yaptığı çalışmada da akut bakteriyel enfeksiyon ve nonbakteriyel atak arasında PCT seviyesi açısından bir fark bulunmamıştır.

Klinik kararlara rehber olmak açısından PCT kullanılması, solunum yolu hastalığı olanlarda antibiyotik kullanımını önemli derecede azaltmıştır (6). PCT seviyeleri ile mikrobiyolojik korelasyon bilgilerinin yetersizliği, respiratuvar

hastalıkların yönetiminde PCT'ye bağlı kararların verilmesinde bizlere zorluk çıkarmaktadır (68, 69). Taşçı ve ark. (70) PCT'nin KOAH akut alevlenmelerinde tedaviyi yönlendirmedeki rolünü araştıran çalışmalarında, 19 akut alevlenme hastasının PCT değeri 1.8 ng/ml, 16 stabil KOAH hastasının PCT değeri 0.2 ng/ml saptanmıştır. Yine bu çalışmada PCT değerleri ile hastanede kalış süresi, sedimantasyon ve balgam pürülansı parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanırken (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.001$, $p=0.007$), PCT değerleri ile beyaz küre düzeyleri ve klinik semptomlar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Chang ve ark. (71) KOAH akut alevlenmelerinde alt solunum yolları bakteriyel enfeksiyonu tanısında serum PCT rolünü araştırmak için 45 akut alevlenme ve 25 stabil dönem KOAH hastasını çalışmaya dahil etmiş ve serum PCT seviyeleri ve kantitatif balgam kültürlerini çalışmışlardır. Bu çalışmada akut alevlenme grubunda, stabil dönem KOAH hastalarına göre PCT seviyesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada bakteri yükünün yüksek olduğu alevlenme grubunda bakteri yükünün az olduğu alevlenme grubuna göre PCT seviyeleri yüksek saptanmakla birlikte belirgin farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada, PCT cut-off değeri 0.153 μ g/L alındığında bakteriyel enfeksiyon için sensitivitesi %93.3, spesifitesi %60 saptanmış ve KOAH akut alevlenmelerinde PCT'nin bakteriyel enfeksiyon tanısında kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Başka bir çalışmada, KOAH akut alevlenmesi olan ve balgam kültüründe bakteriyel patojen üreyen hastalarda kayda değer yüksek PCT değerleri olduğu gösterilmiştir (72). Simon ve ark. 'nın (73) yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında, PCT seviyelerinin tanısal doğruluk oranının CRP'ye göre daha yüksek olduğu butespit edilmiştir. Genç (74) yaptığı çalışmada balgam kültürü pozitif olan ve olmayan bakteriyel enfeksiyonlu hastaların PCT ve diğer parametrelerini karşılaştırmış ve aralarında önemli farklılık olmadığını tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda da yukarıdaki birçok çalışmaya benzer şekilde KOAH atağında serum PCT düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğu görüldü. Ayrıca olguları kültür (+) ve kültür (-) olarak ayırdığımızda kültür (+) olgularda hem tedavinin 1. günü hem de 15. gününde kültür (-) olanlara göre daha yüksek PCT düzeyleri saptansa da aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Her KOAH akut alevlenmesi hava yolundaki inflamasyonu artırır, dolayısıyla akut alevlenmelerde inflamatuvar mediyatörlerin salınımı da artar (75). İlk bulunan

akut faz reaktanı olan CRP, hasardan en erken dört saat sonra serumda tespit edilebilmektedir. İnflamasyon bölgesinde açığa çıkan sitokinler (IL-6, TNF- α , IFN- γ , TGF- β) CRP sentezini indükler (76). Akut faz reaktanlarından biri olan CRP, biyolojik fonksiyonların anlamlı bir göstergesidir ve klinik bulgular belirsiz olduğu zaman, erken inflamasyonu ve doku hasarını gösterebilme yeteneği en temel klinik yararadır (77). Broekhuizen ve ark. (78) klinik açıdan stabil 102 KOAH'lı hastada (evre 2 ve 4 olgular) yüksek CRP düzeyi ile IL-6, BMI, istirahatteki enerji tüketimi, egzersiz kapasitesi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında yüksek CRP düzeyine sahip hastalar ile normal CRP düzeyine sahip hastaların bronkodilatör sonrası FEV₁ değerlerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda CRP düzeyi 48 hastada (yaklaşık %50 olguda) yüksek bulunmuştur. Yüksek CRP düzeyine sahip hastaların bronkodilatör sonrası FEV₁ değerleri daha düşük bulunmuştur. CRP düzeyleri yüksek hastaların IL-6 seviyesi ve istirahatteki enerji tüketimleri yüksek, BMI'leri ise düşük tespit edilmiştir. Ayrıca CRP seviyesi yüksek hastalarda SGRQ semptom skoru yüksek, 6DYT ile değerlendirilen egzersiz kapasiteleri ise düşük saptanmıştır. KOAH hastalarında yüksek düzeyde sistemik inflamasyon bulunduğunu ve hava akımındaki kısıtlılığın daha çok inflamasyonla bağlantılı olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma ile CRP düzeyinin enerji metabolizmasındaki bozukluk, fonksiyonel kapasitede azalma, respiratuar semptomlardaki artış ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. KOAH'ta akut alevlenmeler ile inflamatuvar mediyatörler ve FEV₁ %'sindeki düşüş arasındaki ilişkinin araştırıldığı başka bir çalışmada, akut alevlenme dönemindeki KOAH hastalarında CRP düzeyleri yüksek bulunmuştur ve bu sistemik etkinin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (79).

Gerçekten KOAH alevlenmelerinde CRP ve oksidatif stres belirteçlerinin arttığı gösterilmiştir (80). Stolz ve ark. 'nın (81) çalışmasında KOAH akut alevlenme tanısı ile hastaneye yatırılan 167 olguda serum kopeptin, CRP ve PCT düzeyleri incelenmiştir. KOAH alevlenmelerinde her üç belirteç de yüksek bulunmuş, ancak 14. gün ve 6. ayda değişiklik saptanmamıştır. Başlangıç yüksek kopeptin düzeyleri ile uzamış hastane yatışları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada ilginç olarak balgam pürülansı ve Anthonisen'in alevlenme şiddeti ile PCT düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Wu ve ark. (82)'nin yaptığı bir çalışmada ise, 30 KOAH hastasının balgam/serum CRP değerleri ve solunum fonksiyonları kontrol

grubu ile karşılaştırılmış ve FEV₁ ve FEV₁/FVC ile serum/balgam CRP seviyeleri arasında ters orantılı korelasyon olduğu gösterilmiştir. CRP'nin lokal olarak solunum yollarından da salındığı ve CRP seviyesinin KOAH hastalarında akciğer fonksiyonlarındaki hasar ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Dev ve ark. (83)'nin akut alevlenme dönemindeki 50 ve stabil dönemdeki 22 KOAH'lı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, bakteriyel bir patojen izole edilen ve bakteriyolojik bir infeksiyon bulgusu olmayan akut alevlenme dönemindeki hastalarda, başlangıçta yüksek olan CRP düzeylerinin, tedavi sonrası normal seviyeye inmesi nedeni ile CRP'nin KOAH alevlenmelerinin güçlü bir belirteci olabileceği düşünülmüştür. Perera ve ark. (84)'nin çalışmasında ise KOAH tanılı 73 hastada serum CRP, IL-6 ve balgam IL-6, IL-8 düzeyleri stabil dönem ile alevlenmenin 7. , 14. ve 35. günlerinde ölçülmüştür. KOAH semptomlarında düzelme olmayan hastalarda inflamasyon belirteçlerinin düzeylerinde de azalma olmadığı, ilk 50 gün içerisinde tekrar alevlenme geçiren olgularda 14. gün serum CRP düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Yakın zamanda Hurst ve ark. (62)'nin yaptığı bir çalışmada, KOAH'lı 90 hastanın akut alevlenmesi sırasında 36 plazma biyobelirteci ölçülmüş ve konsantrasyonları başlangıç durumu ile karşılaştırılmıştır. En seçici biyobelirtecin, alevlenme için özgül olmasa da CRP olduğu belirlenmiştir. Gan ve ark.'nın (85) stabil KOAH'lı hastalarda çeşitli inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılarak sistemik inflamasyon varlığını araştırdığı 19 çalışmayı inceledikleri metaanalizde azalmış akciğer fonksiyonunu CRP düzeyindeki artışla ilişkili bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da yukarıdaki birçok çalışmaya benzer şekilde KOAH atağında serum hsCRP düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğu görüldü. Ancak bizim çalışmamızda kültür (+) ve kültür (-) olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tesbit edildi. Bu sonuç serum CRP düzeylerinin esas olarak KOAH'lı olgulardaki sistemik inflamasyona bağlı olarak arttığını düşündürülebilir.

Neopterin aktive monosit, makrofaj ve dentritik hücrelerden interferon- γ stimülasyonu sonucu üretilen ve hücre sel aracılı immün sistemin özgül olmayan bir belirleyicisi olarak kabul edilen bir sitokindir (7). Biyolojik sıvılardaki stabilitesi nedeniyle neopterin, hücre sel aracılı (Th1 tip) immün cevabın şiddetini değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Vücut sıvılarında

neopterin ölçümleri hücrel immün cevabın durumu ve sıklıkla hastalığın progresyonunun takibi açısından bilgi sahibi olmamızı sağlar. Neopterin klinikte inflamasyonun erken bir göstergesi olarak kullanılabilir (86,87). Literatürde KOAH'lı hastalarda serum neopterin düzeylerinin araştırıldığı çok az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Takabatake ve ark. (86) tarafından yapılmış bir çalışmada, stabil dönem KOAH olgularında serum neopterin düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Stabil dönem KOAH olgularında serum neopterin düzeylerinin yüksek olmasının fizyolojik önemi bilinmemekle birlikte stabil dönemde bile inflamasyonun devam ettiğini ve sistemik hücrel immün cevabın aktif olduğunu düşünebiliriz. Takabatake ve ark. 'nın yaptığı çalışmada stabil dönemdeki KOAH'lı hastalarda klinik parametrelerle serum neopterin seviyeleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır (86). Bizim çalışmamızda da alevlenmenin hem 1. gününde hemde azalmakla birlikte 15. gününde neopterin düzeyleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecelerde yüksek olduğu görüldü. Bilindiği gibi KOAH'lı hastalarda çeşitli sitokinlerin (TNF α , IL-1 gibi) plazma ya da serumda artmış olması lokal inflamatuvar yanıtın bu mediyatörler aracılığıyla sistemik dolaşım ile bağlantılı olduğunu kuvvetle desteklemektedir (88). Bu nedenle inflamatuvar sitokinlerin serum düzeylerinin hastalığın ağırlığını ve progresyonunu saptamaya yardımcı olabileceği düşünülebilir.

Bakteriyel infeksiyonlarda serum neopterin düzeyleri yükselebilir (7). Böhling ve ark. (89) serum IL-8 ve neopterin düzeylerini pnömonili olgularda KOAH olgularından daha yüksek bulmuş ve neopterin ile IL-8 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. IL-8 nötrofiller için potent bir kemotaktik faktördür. Aynı zamanda hem nötrofillerin hem de makrofajların aktivasyonuna neden olur. Neopterin de aktive makrofajlardan salındığı düşünüldüğünde bu sonuçların elde edilmesi beklenilebilir.

St George Respiratory Questionery (SGRQ), akciğer hastalıklarında yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla tasarlanan, en iyi bilinen ve en çok kullanılan yaşam kalitesi ölçümü olmuştur. KOAH hastalarında, klinik ve fonksiyonel bozukluklar ile SGRQ skorlarının kesitsel geçerlilik sonuçlarına bakıldığında hastalıkta elde olunan pek çok bozulma kriteriyle SGRQ skorlarının uyumlu olduğu görülmüştür. Yine bu anketin bir önemli sonucu da uzun süreli değerlendirmelerde

ortaya çıkmaktadır. Bir çok büyük çalışmanın sonuçlarında da görüldüğü gibi, farmakolojik ajanlar FEV₁ üzerine etkileri olmasa da, semptomlar ve SGRQ üzerine etkili olmuşlardır (90, 91).

Altı dakika yürüme testi, KOAH'lı hastaların egzersiz kapasitesini ölçmek için kullanılan submaksimal egzersiz testidir, hava akımı sınırlanması ve KOAH'ın sistemik etkilerini yansıtmaktadır. Casanova ve ark. (92) tarafından 2007 yılında yayımlanan bir çalışmada, şiddetli KOAH'ı olan hastalar 6DYT ile yürüme mesafesi izlenerek testin prognostik değeri tanımlanmış mortalite için FEV₁'den daha iyi bir ölçüt olduğu belirtilmiştir. Wu ve ark. (82)'nin yaptığı bir çalışmada, 30 KOAH hastasının balgam/serum CRP değerleri ve solunum fonksiyonları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, FEV₁ ve FEV₁/FVC ile serum/balgam CRP seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. CRP'nin lokal olarak solunum yollarından da salındığı ve CRP seviyesinin KOAH hastalarında akciğer fonksiyonlarındaki hasar ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Bizim çalışmamızda ise serum PCT, hsCRP ve neopterin düzeylerinin KOAH atak olgularında arttığı, tedavi ile azalmakla birlikte tedavinin 15. gününde halen normal seviyelere inmediği görüldü. Ayrıca bu parametreler ile egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi arasında ilişki olmadığı tespit edildi. Çalışmamızda atağın 1. gününde 15. gününe göre serum PCT, hsCRP ve neopterin düzeyleri yüksek bulunmuş ve yine 1. günde yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyonları değerlerinin 15. güne göre daha düşük olduğu görülmüştür. Yani yüksek inflamatuvar belirteçler kötü yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesini beraberinde getirmektedir. Ancak bu parametreler arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Bunun nedeni olgu sayımızın az olmasına, malnütrisyon ve kaşeksiyi belirleyen parametrelere bakılmamasına bağlı olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda serum PCT, hsCRP ve neopterin düzeylerinin KOAH olgularında inflamasyonu gösteren birer belirteç olarak kullanılabileceği ancak yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi durumunu yansıtmada yetersiz kaldığı, bu nedenle hastanın mevcut genel durumunu yansıtamayacağı sonucuna varıldı. Ancak sonucu genelleylebilmemiz için çalışmada olgu sayımız az olduğundan daha geniş ve kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

5.KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National Heart Lung and Blood Institute/World Health Organisation (Based on an April 1998 NHLBI/WHO Workshop). Updated 2008: 1-68.
2. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, The St Georges Respiratory Questionnaire. *Respiratory medicine* 1991; 85: 25–31.
3. American Thoracic Society. ATS Statement: guidelines for the six minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117.
4. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today* 1994; 15: 81-88.
5. Karzai W, Oberhoffer M, Meier HA, Reinhort K. Procalcitonin. A new indicotor of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997; 24: 329-334.
6. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: A systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1322–1331.
7. Berdowska A, Zwirska K, Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Phar Ther* 2001; 26: 319–329.
8. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 418-424.
9. Annesi-Maesano I. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006; 38: 41-70.
10. World Health Organization, Global Burden Disease.
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004_updatefull.pdf. Erişim Tarihi: 02. 04. 2013

11. Buist, AS. Introduction. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 796- 799.
12. Mannino DM. Chronic obstructive pulmonary disease: definition and epidemiology. *Respir Care* 2003; 48: 1185-1191
13. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Murkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002; 20: 1117-1122.
14. Hnizdo E, Glindmeyer HW, Petsonk EL, Enright P, Buist AS. Case definitions for chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2006; 3: 95-100.
15. Kocabaş A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı epidemiyolojisi ve risk faktörleri. *Giderek büyüyen fakat ihmal edilen bir salgın*. Umut S ve Erdiñç E (eds). *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Toraks Kitapları, 2008: 10-22.
16. Gunen H, Hacıevliyagil S, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, Pehlivan E. Prevalance of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 499-504.
17. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22: 672-688.
18. O'Bryn PM, Postma DS. The many faces of airway inflammation. *Asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 41-66.
19. Milic-Emili J. Expiratory flow limitation. Detection and clinical implications. *Chest* 2000; 117: 219-223.
20. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3; 180-184.
21. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770-777.
22. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Balbo P, Vecchio C, Maestrelli P, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1277-1285.

23. Paré PD, Bai TR. Airway wall remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 1996; 6: 259-263.
24. Gibson GJ. Pulmonary hyperinflation a clinical overview. *Eur Respir J* 1996; 9: 2640-2649.
25. Celli BR. Current thoughts regarding treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1996; 80: 589-609.
26. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008; 134: 808-814.
27. Barnes PJ, Celli BE. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-1185.
28. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574-580.
29. de Torres JP, Cordoba-Lanus E, López-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 902-907.
30. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med* 2003; 114: 758-762.
31. 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: 581-586.
32. Erk M. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında yapısal değişikliklerin akciğer fonksiyonlar ile ilişkisi. *Türk Toraks Dergisi* 2000; 3: 71-82.
33. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-968.

34. Tashkin DP, Celi B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, Ketsen S. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 742-750.
35. Toraks Derneği. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2000; 1: 1-25.
36. Gibson GJ, MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease: investigations and assessment of severity. *Management of chronic obstructive pulmonary disease. EurResMonog*1998: 25-40.
37. Celli B, Snider GL, Heffner JE. Definitions, epidemiology, pathophysiology, diagnosis and staging. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152: 78-121.
38. Günen H. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Klinik Bulgular ve Tanısal Yaklaşım. Umut S, Ertürk E (eds). *Tanımdan Tedaviye KOAH*. 1. Baskı. İstanbul: Galenos Yayıncılık, 2008: 83-92.
39. Falter LB, Gignac MA, Cott C. Adaptation to disability in chronic obstructive pulmonary disease: neglected relationships to older adults, perceptions of independence. *Disabil Rehabil*2003; 25: 795-806.
40. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; 10: 59-68.
41. Turhan KÇ. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında cerrahi tedavi. Umut S, Erdinç E (eds). *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. İstanbul: Toraks Kitapları 6, 2008:308-318.
42. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman SP, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax* 2005; 60: 925-931.
43. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sanchez-Agudo L, Nicolau F, Segu JL. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. *The EOLO Study Group. Respiration* 2000; 67: 495-501.

44. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliot MW, Ram FS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 185-186.
45. Miravitles M, Mayordomo C, Artes M. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. *Respir Med* 1999; 93: 173–179.
46. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1608–1613.
47. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations 2: Aetiology. *Thorax* 2006; 61: 250-258.
48. Vestbo J. Clinical assessment, staging, and epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 252-256.
49. Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-946.
50. Soo Hoo GW, Santiago S, Williams AJ. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure. *Crit Care Med* 1994; 22: 1253-1261.
51. Siafakas NM, Bouros D. Management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Monograph* 1998; 3: 264-277.
52. Tzanakis N, Mitrouska I, Siafakas NM. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary. *Eur Resp Sci* 2006; 38: 302-312.
53. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airway disease. *Lancet* 1993; 341: 555-557.
54. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47: 426-430.

55. Povoia P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235-243.
56. Meisner M. Procalcitonin: a new, innovative infection parameter. Michael Meisner (ed). *Biochemical and Clinical Aspects*. 3rd rev and expanded edition. New York: Stuttgart, Thieme, 2000: 90-99.
57. Becker KL, Nylen ES, Cohen R, Snider KH. Calcitonin: structure, molecular biology and actions in principles of bone biology. *Acad Pres* 1996; 34: 471-494.
58. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immun system activation associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflamm Res* 2003; 52: 313-321.
59. Gülbay BE, Acıcan T. Patogenez ve İnflamasyon. Sayral SB, Acıcan T (eds). *Güncel Bilgiler Işığında KOAH*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 21-33.
60. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1321-1327.
61. Türk Toraks Derneği kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi uzlaşma raporu 2010. *Türk Toraks Derneği Dergisi* 2010; 11: 48-60.
62. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 867-874.
63. Yetki Ö, Günen H. KOAH alevlenmelerinde fizyopatolojik değişiklikler. *Solunum Araştırmaları Derneği Solunum Dergisi* 2009; 11: 11-13.
64. Lacombe A, Prat C, Andreo F, Lores L, Ruiz-Manzano J, Ausina V, Domínguez J. Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 157-169.
65. Falsey AR, Becker KL, Swinburne AJ, Nylen ES, Snider RH, Formica MA, et al. Utility of serum procalcitonin values in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a cautionary note. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 127-135.

66. Civelek C, Korkmaz İ, Eren ŞH, Güven FMK. Kronik obstruktif akciğer hastalığı akut alevlenmeli hastalarda prokalsitonin ve diğer akut faz belirteçleri. *Dicle Tıp Dergisi* 2011; 38: 137-142.
67. Rammaert B, Verdier N, Cavestrı B, Nseir S. Procalcitonin as a prognostic factor in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonarydisease. *Respirology* 2009; 14: 969-974.
68. Gilbert DN. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 362.
69. Martinez FJ, Curtis JL. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in COPD exacerbations: closer but not quite there. *Chest* 2007; 131: 1–2.
70. Taşçı C, Balkan A, Karadurmuş A, İnal S, Kılıç S, Özkan M, et al. The importance of serum procalcitonin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations. *Turk J Med Sci* 2008; 38: 139-144.
71. Chang C, Yao WZ, Chen YH, Liu ZY, Zhang XW. Value of serum procalcitonin in diagnosing bacterial lower respiratory tract infections in people with exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2006; 38: 389-392.
72. Chang C, Yao WZ, Chen YH, Liu ZY, Zhang XW. The changes and clinical implications of serum procalcitonin in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2006; 29: 444-447.
73. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-Reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infec Dis*2004; 39: 206-217.
74. Genç H. Çocukluk Çağı İnfeksiyonlarının Tanı ve Takibinde Prokalsitonin, Neopterin ve CRP' nin Yeri. Uzmanlık Tezi. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi Pediatri Anabilim Dalı, 2003.
75. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18: 50-59.
76. Ballou SP, Kushner I. C-reactive protein response and the acute phase response. *Adv Intern Med*1992; 37: 313-336.

77. Okamura JM, Miyagi JM, Tenada K, Hokoma Y. Potential clinical applications of C-reactive protein. *J Clin Lab Anal* 1990; 4: 231-235.
78. Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC, Schols AMWJ. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61: 17-22.
79. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum colour to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2001; 117: 1638-1645.
80. Tkacova R, Kluchova Z, Joppa P, Petrasova D, Molcanyiova A. Systemic inflammation and systemic oxidative stress in patients with acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2007; 101: 1670-1676.
81. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R, et al. Copeptin, C-Reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131: 1058-1067.
82. Wu SJ, Chen P, Jiang XN, Liu ZG. C-reactive protein level and the correlation between lung function and CRP levels in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Zhong Nan Da Xue XueBao Yi Xue Ban* 2005; 30: 444-446.
83. Dev D, Walance E, Sankaran R, Cunniffe J. Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* 1998; 92: 664-667.
84. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, Sapsford RJ, Müllerova H, Donaldson GC, Wedzicha JA. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007; 29: 527-534.
85. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574-580.
86. Takabatake N, Sata M, Abe S, Inoue S, Saito H, Yuki H, et al. Impaired systemic cell-mediated immunity and increased susceptibility to acute respiratory tract infections in patients with COPD. *ResMed* 2005; 99: 485-492.

87. Hausen A, Fuchs D, Reibnegger G. Neopterin in clinical use. *Pteridines* 1989; 1: 3–10.
88. Oudijk EJ, Lammers JW, Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 46: 5–13.
89. Böhling F, Thölert G, Kaiser D, Hoffmann B, Reinhold D, Ansorge S, Welte T. Increased release of transforming growth factor (TGF)- β 1, TGF- β 2 and chemoattractant mediators in pneumonia. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 19: 271–278.
90. Kılıçkesmez NK. Stabil Kronik Obstruktif Akciğer Hastalarında Bode indeksi, KF-36 yaşam Kalitesi Anketi ve Solunum Fonksiyon Parametreleri Arasındaki ilişki. Uzmanlık Tezi. İstanbul: Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2007.
91. Yorgancıoğlu A. Solunum hastalıklarında yaşam kalitesi ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi anketleri. *Sağlıkta Birikim* 2010; 2; 27–33.
92. Casanova C, Cote CG, Marin JM, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Mendez R, et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 535–540.

6. ÖZGEÇMİŞ

27.06.1982 tarihinde Malatya'da doğdum. İlkokulu Malatya Gazi İlköğretim okulunda, ortaokulu Atatürk Ortaokulunda ve liseyi ise Malatya Turgut Özal Anadolu Lisesinde okudum. 2000 yılında Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdim ve 2007 yılında mezun oldum.

29.06.2009 tarihinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim.