TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOAH OLGULARINDA STABİL VE ALEVLENME DÖNEMİNDE İMMATÜR TROMBOSİT FRAKSİYONUN ÖNEMİ VE SİSTEMİK İNFLAMASYON İLE İLİŞKİSİ

Dr. Nasser Elmi ABSİEH

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Fatma ÇİFCİ

ANKARA
2022

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOAH OLGULARINDA STABİL VE ALEVLENME DÖNEMİNDE İMMATÜR TROMBOSİT FRAKSİYONUN ÖNEMİ VE SİSTEMİK İNFLAMASYON İLE İLİŞKİSİ

Dr. Nasser Elmi ABSİEH

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Fatma ÇİFCİ

ANKARA
2022

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olgulaında stabil ve alevlenme dönemlerinde immatür trombosit fraksiyonun önemi ve sistemik inflamasyon ile ilişkisi**"** başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 03.06.2021 tarihinde, **İ5-332-21** numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Nasser Elmi ABSİEH
Tarih:
İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

KOAH OLGULARINDA STABİL VE ALEVLENME DÖNEMİNDE İMMATÜR TROMBOSİT FRAKSİYONUN ÖNEMİ VE SİSTEMİK İNFLAMASYON İLE İLİŞKİSİ

Yazar Nasser Elmi Absieh

Gönderim Tarihi: 03-Oca-2022 04:46PM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1737107687
Dosya adı: Nasser_Tez.docx (1.28M)
Kelime sayısı: 9360
Karakter sayısı: 63602

KOAH OLGULARINDA STABİL VE ALEVLENME DÖNEMİNDE İMMATÜR TROMBOSİT FRAKSİYONUN ÖNEMİ VE SİSTEMİK İNFLAMASYON İLE İLİŞKİSİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%14	%12	%5	%6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Dr.Nasser Elmi ABSİEH	**Sınav tarihi:** .18 / 01 / 2022
Anabilim/Bilim Dalı: Göğüs hastalıkları	
Tez Danışmanı: Doç.Dr. Fatma ÇİFTCİ	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER
Tezin Başlığı: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olgularında Stabil ve Alevlenme Döneminde İmmatür Trombosit Fraksiyonun Önemi ve Sistemik İnflamasyon ile İlişkisi
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

Jüri Başkanı

Unvan, Adı, Soyadı

Prof.Dr. Akın KAYA
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvan, Adı, Soyadı

Doç.Dr. Fatma ÇİFTCİ
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvan, Adı, Soyadı

Doç.Dr. Sevinç SARINÇ ULAŞLI
Hacettepe Ü.Tıp Fak.Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki geçirdiğim uzmanlık eğitimi süresi boyunca desteğini ve bilgi birikimini esirgemeyen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Akın KAYA'ya;

Uzmanlık eğitimim boyunca güleryüzünü ve bilgisini esirgemeyen, her daim yanımda olan, hekimlik ve insani değerler açısından yol göstericim olan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Fatma ÇİFTCİ' ye;

Bölümümde bulunduğum süre boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, her zaman hoşgörü ile yaklaşan ve göğüs hastalıkları ailesinin üyesi olduğumu hissetmemi sağlayan bütün hocalarıma tek tek;

Her zorlandığımda yardım elini uzatan, sürekli arkamda olduklarını hissettiğim, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, bana abilik ve ablalık yapan Doç. Dr. Serhat EROL, Uzm. Dr. Aslıhan GÜRÜN KAYA ve Uzm. Dr. Miraç ÖZ'e;

Tezimde veri toplamasına katkı sağlayan Ankara Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim üyesi değerli hocam Doç. Dr. Özlem DOĞAN'a;

Onların varlığıyla yabancı olduğumu hissetmediğim bütün uzman ve asistan arkadaşlarım, tez yazımında dil engelini aşmam için bana yardım eden sevgili arkadaşlarım Dr.Asaf Baygül ve Dr.Umut Dilegelen 'e;

Bu tezi hazırlamamda emeği geçen başta Leyla AYTEN, Selçuk DEMİRTAŞ ve tüm solunum fonksiyon testi laboratuvar çalışanları olmak üzere tüm Göğüs Hastalıkları çalışanlarına;

Bugün burada olmamı sağlayan, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim fedakâr annem ve kardeşlerime;

Her daim yanımda olan, sevgisini ve desteğini esirgemeyen çok kıymetli eşim Zeinab İbrahim İSSA 'ya;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Dr. Nasser Elmi ABSİEH

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan ..... **ii**

Özgünlük Raporu ..... **iii**

Kabul Onay Sayfası ..... **iv**

ÖNSÖZ ..... **iv**

İÇİNDEKİLER ..... **vi**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **viii**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **x**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **xi**

1.ÖZET **1**

2.ABSTRACT **3**

3.GİRİŞ VE AMAÇ **5**

4.GENEL BİLGİLER **6**

4.1. KOAH 6

4.1.1. Tanım 6

4.1.2. KOAH Epidemiyolojisi ve Prevalansı 6

4.1.3. KOAH risk faktörleri 7

4.1.4. KOAH Patogenezi ve Patofizyolojisi 9

4.1.5. Tanı ve Hastalık Değerlendirme 10

4.1.5.1. Semptomlar 10

4.1.5.2. Spirometre 11

4.1.5.3.GOLD sistemi 13

4.1.5.4. Görüntüleme 13

4.1.5.5. Laboratuvar 13

4.1.5.6. Ayırıcı Tanı 14

4.1.6. KOAH alevlenme 14

4.1.6.1. Alevlenme Risk Faktörleri ve Tetikleyiciler 15

4.1.6. 2. KOAH Alevlenmelerinin Önlenmesi 16
4.2. KOAH'TA KOMORBİDİTELER 18
4.2.1. KOAH tedavisinde komorbidite varlığında önemli bazı noktalar 18
4.3. KOAH'TA SİSTEMİK İNFLAMASYON 20
4.3.1.Nötrofil/lenfosit oranı 20
4.3.2. KOAH'ta Trombositlerin İnflamasyondaki Rolü 21
4.3.3.İmmatür Trombosit Fraksiyonu 22
4.3.3.1.Tanımı ve Referans Aralığı 22
4.3.3.2. İTF klinikte kullanım alanları 23
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER 25
5.1.Hasta Seçimi 25
5.2.Verilerin Toplanması 26
5.3. İstatistiksel Yöntem 28
6. BULGULAR 30
7.TARTIŞMA 41
8. SONUÇ VE ÖNERİLER 47
9. KAYNAKLAR 48

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADO	: Yaş, Dispne, Obstrüksiyon
AF	: Atriyal Fibrasyon
ASKH	: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklar
ATS	: Amerikan Toraks Derneği
BOLD	: Obstrüktif Akciğer Hastalığı Yükü
CAT	: KOAH Değerlendirme Anketi
CCİ	: Charlson Komorbidite İndeksi
CO2	: Karbondioksit
CRP	: C-Reaktif Protein
DALYs	: İşlev Kaybına Uyarlanmış Yaşam Yılları
DM	: Diabetes Mellitus
ERS	: Avrupa Solunum Derneği
FEF25-75	: Maksimal Ekspirasyon Ortası Akım Hızı
FEV1	: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Hacim
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GOLD	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı İçin Küresel Girişim
HB	: Hemoglobin
HT	: Hipertansiyon
HTC	: Hematokrit
IFN-γ	: İnterferon gama
IL-1	: İnterlökin-1
IL-10	: İnterlökin-10
IL-8	: İnterlökin-8
İKS	: İnhale Kortikosteroidler
İTF	: İmmatür Trombosit Fraksiyonu
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LABA	: Uzun Etkili Beta 2 Agonistler
LAMA	: Uzun Etkili Muskarinik Antagonistler
LLN	: Normalin Alt Sınırı
LTB4	: Lökotrien B4
MLR	: Monosit / Lenfosit Oranı

MMP	: Matriks Metalloproteaz
mMRC	: Modifiye Medical Research Council
MMV	: Zorunlu Dakika Solunumu
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
NLR	: Nötrofil- Lenfosit Oranı
OSAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PF4	: Trombosit Faktör 4
PLR	: Trombosit / Lenfosit Oranı
PLT	: Trombosit
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri, MP- Mikropartiküller
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
TG	: Tromboglobulin,
TNF-α	: Tümör Nekrotizan Faktör Alfa
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
TXA2	: Tromboksan A2
TXB2	: Tromboksan B2
USOT	: Uzun Süreli Oksijen Tedavisi
V/Q	: Ventilasyon- perfüzyon oranı
WBC	: Lökosit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. KOAH patogenezi 10

Şekil 2. KOAH tanısal algoritma 12

Şekil 3. GOLD 2021'e göre KOAH'ta birleşik değerlendirme şeması 13

Şekil 4. KOAH alevlenmelerinde tetikleyiciler ve alevlenme semptomlarının artmasına yol açan patofizyolojik değişiklikler 16

Şekil 5. KOAH sistemik inflamasyonun ve komorbiditelerin gelişime rolü 20

Şekil 6. KOAH'ta trombositlerin inflamasyondaki rolü 22

Şekil 7. Trombosit oluşum aşaması 23

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. KOAH değerlendirme testi (CAT) kullanılarak dispne şiddetinin değerlendirilmesi 11

Tablo 2. mMRC dispne skoru 11

Tablo 3. KOAH'ta postbronkodilatör FEV_1 değerine dayalı hava akım kısıtlanma şiddetini içeren sınıflandırma 12

Tablo 4. KOAH ve astım klinik fark 14

Tablo 5. KOAH ayrıcı tanılar 14

Tablo 6. KOAH'a eşlik eden komorbiditeler ve prevalansları 18

Tablo 7. İTF referans aralığı 23

Tablo 8. ADO skoru puanlaması 27

Tablo 9. Modifiye Charlson Komorbidite indeksi 28

Tablo 10. Hasta özellikleri 30

Tablo 11. Hastaların Klinik özellikleri 30

Tablo 12. Hastaların solunum fonksiyonu değerleri 31

Tablo 13. Hastaların Laboratuvar değerleri 31

Tablo 14. Hastaların komorbidite dağılımları 31

Tablo 15. Hastaların Charlson komorbite indeksi ve ADO indeksi değerleri 32

Tablo 16. KOAH alevlenme döneminde olan hastalarla stabil KOAH dönemde olan hastaların özelliklerinin karşılaştırması 32

Tablo 17. KOAH alevlenme döneminde olan hastalarla stabil KOAH dönemde olan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırması 32

Tablo 18. KOAH alevlenme döneminde olan hastalarla stabil KOAH dönemde olan hastaların solunum fonksiyonu değerlerinin karşılaştırılması 34

Tablo 19. KOAH alevlenme döneminde olan hastalarla stabil KOAH dönemde olan hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması 35

Tablo 20. KOAH alevlenme döneminde olan hastalarla stabil KOAH dönemde olan hastaların komorbitide dağılımlarının karşılaştırması 35

Tablo 21. KOAH alevlenme döneminde olan hastalarla stabil KOAH dönemde olan hastaların Charlson komorbite indeksi, ADO indeksi skorlarının karşılaştırması 36

Tablo 22. Hastaların İTF yüzde değerleri ile WBC, PLT, MPV, NLR, PLR, MLR ve CRP değerleri arasındaki ilişki (Korelasyon) 37

Tablo 23. Hastaların İTF yüzde değerleri ile mMRC düzeyleri, son bir yıl içinde alevlenme sayıları, spirometrik evre, GOLD evre, CCI ve ADO indeksi arasındaki korelasyon 38

Tablo 24. Hastaların İTF yüzde değerleri solunum fonksiyonu değerleri arasındaki korelasyon 39

Tablo 25. Hastaların komorbitide durumları ile İTF yüzde değerlerinin karşılaştırması 40

1.ÖZET

KOAH Olgularında Stabil Dönem ve Alevlenme Döneminde İmmatür Trombosit Fraksiyonun Önemi ve Sistemik İnflamasyon ile İlişkisi

Giriş; Kronik Obstrüktif Akciğer hastalığı **(**KOAH), sık alevlenme ve kronik inflamasyon ile karakterize bir hastalıktır. Alevlenme sırasında dolaşımda akut faz reaktan proteinleri ve inflamatuvar hücrelerin sayısında artış olduğu bilinmektedir**.** KOAH' ta sistemik inflamasyonu göstermek için serumda birçok biyokimyasal belirteçler araştırılmıştır. Ancak bazı biyokimyasal belirteçlerin ölçümleri genellikle zaman ve önemli miktarda maliyet gerektirir. Son yıllarda KOAH' ta sistemik inflamasyonu göstermek için rutin tam kan sayım testlerinden elde edilen birkaç inflamatuar indeks klinikte kullanılmaktadır. Bu tür testleri özelikle çekici kılan, nispeten basit ölçümler olması, düşük maliyetli olması ve sağlık alanında geniş erişilebilirlik sağlamasıdır.

Gereç ve yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı polikliniğinde 2019-2020 yılları arasında takip edilen KOAH hastaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik bilgiler, klinik semptomları, son bir yıl içinde yapılmış olan spirometri sonuçları ve rutin olarak laboratuvarda çalışılan hemogram, İmmatür Trombosit Fraksiyonu ve C-reaktif Protein (CRP) testlerinin sonuçları kaydedildi. Nötrofil /lenfosit oranı, monosit /lenfosit oranı ve trombosit/ lenfosit oranı hesaplandı. Nefes darlığında artış, öksürük, balgam miktarı veya balgam pürülansında artış semptomlarından en az ikisi olan olgular KOAH alevlenme grubuna alındı. Ayrıca hastaların komorbiditeleri tarandı ve buna göre ADO ve Charlson komorbidite indeksi (CCİ) indeksi puanı hesaplandı.40 yaş altında olanlar, 20 paket-yıl altında sigara içmiş olanlar, solunum sistemi dışında aktif enfeksiyonu olanlar, hematolojik hastalık ve aktif malignitesi olanlar çalışma dışında bırakıldı.

Bulgular: Çalışmaya 134 KOAH hastası dahil edildi. Genel yaş ortalaması 68.42±10,05 yıl idi ve hastaların %69,4' ü erkek, %30,6'sı kadın olup sigara paket-yıl ortalaması 33.75±21.0 bulundu. Hastaların %52,2'sinin nefes darlığı düzeyi mMRC II bulundu. Hastaların %66,4'ü KOAH alevlenme, %33,6'sı stabil KOAH dönemde idi. Hastaların %48,5'inin GOLD evresi "GOLD B", %38,1'inin spirometrik evresi ise "Orta" idi. Alevlenme ve stabil dönem hasta grupları arasında İTF (%) değerleri arasında fark saptanmadı. İTF (%) ve sistemik inflamasyon arasındaki korelasyon değerlendirildi. İTF (%) ile CRP arasında korelasyon saptanmadı. Tüm hasta ve alevlenme dönemindeki hastalarda İTF (%) değerleri ile WBC, NLR değerleri arasında pozitif yönlü korelasyon izlendi. KOAH hastalarında İTF (%) değerleri ile mMRC düzeyleri, son bir yıl içinde alevlenme sayıları, spirometrik akım değerleri, spirometrik evre, GOLD evre

düzeyleri, CCİ ve ADO indeksi skorları arasında ilişki bulunmadı. Ayrıca, KOAH yanında ek komorbiditesi olan hastalarla olmayan hastaların İTF (%) değerleri arasında fark yoktu.

Sonuç: Bu çalışma İTF değeri ile KOAH arasındaki ilişkiyi irdeleyen ilk çalışmadır. Alevlenme dönemindeki hastaların İTF değerlerinin diğer çalışmalardaki sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunması ve sistemik inflamasyonda artan WBC ve NLR değerleri ile İTF arasında pozitif kolerasyon saptanması İTF'nin KOAH hastalarında bir inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceğini gösteren parametrelerdir. Alevlenme ile stabil KOAH hastalarında İTF değerleri arasında fark olmaması stabil dönemdeki hastalarda düşük dereceli sistemik inflamasyonla karakterize olduğunu göstermektedir. İTF değerlerinin KOAH'daki rolünü belirlemek için geniş katılımlı, randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: KOAH, İmmatür Trombosit Fraksiyonun, Nötrofil / Lenfosit oranı

2.ABSTRACT

The Importance of İmmature Platelet Fraction in Stable and Exacerbation Periods in COPD and its Relationship with Systemic Inflammation

Introduction: COPD is a disease characterized by frequent exacerbations and chronic inflammation. It is known that, there is an increase in the number of acute phase reactant proteins and inflammatory cells in the circulation during exacerbations. Several biochemical markers have been studied as outcome predictors in COPD. However, their measurement often requires significant time and resources. In recent years, several inflammatory indices obtained from routine complete blood count tests have been used clinically to demonstrate systemic inflammation in COPD. Recently there has been an increasing interest in the potential clinical use of several inflammatory markers. There are several features which make such indexes particularly attractive for clinical use, including their relatively simple derivation and low associated cost, and wide availability in laboratory practice and healthcare settings.

Materials and methods: COPD patients followed in the outpatient clinic of Ankara University Faculty of Medicine in 2019-2020 were retrospectively screened. Demographic information, clinical symptoms, spirometry results performed within the last year, also results of hemogram immature platelet fraction and C-reactive Protein (CRP) tests routinely performed in the laboratory were recorded. Neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio were calculated. In addition, the comorbidities of the patients were questioned and the ADO and CCI index scores were calculated accordingly. Patients under the age of 40, with a history of smoking less than 20 pack-years, with active infection outside the respiratory system, hematological disease or active malignancy were excluded from the study.

Results: 134 COPD patients were included in the study. The mean overall age was 68.42±10.05 years, 69.4% of the patients were male and 30.6% were female cumulative dose of smoking was 33.75±21.0 pack-years. The level of dyspnea was “mMRC II” in 52.2% of the patients. 66.4% of the patients were in exacerbation of COPD and 33.6% of them were in stable COPD period. The GOLD stage of 48.5% of the patients was "GOLD B”, and the 38.1% had "Moderate" obstruction on spirometry. There was no difference between IPF (%) values between exacerbation and stable groups, when evaluated in correlation with IPF (%) and systemic inflammation, there was no correlation between IPF (%) and CRP in all COPD patients, A positive correlation was observed between IPF (%) values with WBC, NLR values in all patients and patients with exacerbation. There is no correlation observed between IPF (%) values and mMRC levels, number of exacerbations in the last year, spirometric flow values,

spirometric stage, GOLD stage levels, CCI and ADO index scores in COPD patients. In addition, there was no difference between the IPF (%) values of patients with and without additional comorbidities besides COPD.

Discussion: This is the first study to examine the relationship between IPF value and COPD. The higher IPF values in patients with exacerbation compared to the healthy group in other studies and the positive correlation between WBC, NLR with IPF values are the parameters showing that IPF can be used as an inflammation marker in COPD patients.

The lack of difference between IPF values in patients with exacerbation and stable patients indicates that patients in the stable period are characterized by low-grade systemic inflammation. Large, randomized prospective studies are needed to determine the role of IPF values in COPD.

Keywords: COPD, Immature Platelet Fraction, Neutrophil/lymphocyte Ratio

3.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), dünya çapında önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir ve bireyler ve toplum üzerinde önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır.

KOAH, hava yolları inflamasyonu ve parankim harabiyeti ile giden, progressif semptomlar ve kalıcı hava akımı kısıtlanması sonucu oluşan yaygın ve önlenebilir hastalıktır. Hastalar genellikle öksürük, nefes darlığı ve balgam üretimi gibi kalıcı semptomlar yaşarlar. Ayrıca hastalar yaşam kalitesinin önemli ölçüde düşmesine ve yüksek tıbbi maliyetlere neden olan alevlenme dönemleri yaşarlar [1].

KOAH alevlenme, semptomlarda ek tedavi gerektiren akut kötüleşme olarak tanımlanır. Alevlenmeler, önemli ölçüde kötüleşen hava yolu inflamasyonu ile karakterizedir ve alevlenmeler sıklıkla solunum yolu enfeksiyonlarından kaynaklanır. Alevlenme sırasında dolaşımdaki akut faz proteinleri ve inflamatuar hücrelerin sayısı artar [2].

KOAH' ta sistemik inflamasyonu göstermek için kanda birçok biyokimyasal belirteçler araştırılmıştır. Ancak özel bazı biyokimyasal belirteçlerin ölçümleri genellikle zaman ve önemli miktarda maliyet gerektirir. Son yıllarda inflamasyonu göstermek için rutin tam kan sayım testlerinden elde edilen birkaç inflamatuar indeksin klinikte kullanılmasına yönelik artan bir ilgi vardır.

Bu tür indeksleri klinik kullanım için özellikle çekici kılan, nispeten basit üretilmeleri, laboratuvar uygulamalarında düşük maliyetli olması ve sağlık alanında geniş erişilebilirlikleri dahil olmak üzere birçok özellik vardır.

Bu çalışmamızda amacımız KOAH olgularının stabil dönem ve alevlenme döneminde serumda İmmatür Trombosit Fraksiyonu (İTF) düzeyinin belirlenmesi ve her iki grupta İTF düzeyinin karşılaştırılmasıdır. Çalışmamızın primer sonlanım noktası; stabil KOAH ve alevlenme olgularının serum İTF düzeyinin karşılaştırılması ve diğer sistemik inflamasyon biyobelirteçleri (nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve C-reaktif Protein) ile ilişkisinin değerlendirilmesidir. Sekonder sonlanım noktası ise; İTF düzeyinin dispne düzeyi, KOAH evresi, solunum fonksiyon testi sonuçları, komorbiditeler ve son 1 yıl içindeki alevlenme sayısı ile ilişkisinin saptanmasıdır.

4.GENEL BİLGİLER

4.1. KOAH

4.1.1. Tanım

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), genellikle zararlı partiküllere veya gazlara önemli ölçüde maruz kalmanın ve anormal akciğer gelişimini de içeren konakçı faktörlerinden etkilenen hava yolu ve/veya alveolar anormalliklere bağlı kalıcı solunum semptomları ve hava akımı kısıtlaması ile karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında genel olarak kronik bronşit ve amfizem olmak üzere iki fenotipten bahsedilir [3].

Kronik bronşit; tüberküloz, akciğer kanseri ve kalp yetmezliği gibi diğer kronik öksürük nedenlerinin dışlandığı bir hastada ardışık iki yıl içinde en az 3 ay boyunca prodüktif öksürüğün varlığı olarak tanımlanmıştır. Kronik prodüktif öksürüğe neden olan mukus hipersekresyonu kronik bronşitin bir özelliğidir ve her zaman hava akımı kısıtlanması ile ilişkili değildir.

Amfizem; KOAH ile ilişkili bazı yapısal değişiklikleri tanımlayan patolojik bir terimdir. Bu değişiklikler; fibrozis olmaksızın alveolo-kapiller membrandaki hasara bağlı olarak terminal bronşiyollerin distalindeki hava boşluklarının anormal ve kalıcı genişlemesidir.

4.1.2. KOAH Epidemiyolojisi ve Prevalansı

KOAH gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Hastalık ülkelere sosyal ve ekonomik açıdan yüke neden olmaktadır. Küresel Hastalık Yükü Çalışması'na göre 2019 yılında dünyada 212 milyon KOAH'lı hasta bulunmaktadır [4]. KOAH 2019 yılında 3,23 milyon ölüme neden olarak dünya çapında bütün ölüm sebepleri içinde en sık üçüncü ölüm sebebidir ve 2060 yılında ölümlerin 5 milyon olacağı düşünülmektedir. Bu ölümlerin %80'inden fazlası düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir [5]. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2019 verilerine göre solunum sistemi hastalıkları, dolaşım sistemi hastalıkları ve tümörlerden sonra ülkemizde en sık görülen üçüncü ölüm sebebidir. Türkiye'deki tüm ölümler içerisinde solunum sistemi hastalıklarına bağlı ölümlerin oranı, 2010 yılında %8,3 iken; geçen yıllar içinde bu oran giderek artmış ve 2019 yılında %12,9'a ulaşmıştır. Solunum sistemi hastalıklarına bağlı ölümler incelendiğinde ise KOAH ve bronşektaziye bağlı ölümler tüm ölümlerin %5.4'ünü oluşturmaktadır [6].

Dünya çapında KOAH'ın kesin prevalansı tam olarak bilinmemektedir, ancak %7-19 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Obstrüktif Akciğer Hastalığı Yükü (BOLD) çalışmasında

küresel hastalık prevalansı %10,1 iken erkeklerde %11,8, kadınlarda ise %8,5 olarak bulunmuştur. Rakamlar ülkelere ve coğrafi bölgelere göre büyük farklılıklar göstermektedir [7].

KOAH prevalansı üzerine iyi çalışılmış olmasına rağmen, sadece birkaç çalışma KOAH insidansını incelemiştir. KOAH'ın genel insidansı 8.9/1000 kişi-yıl olarak bulunmuştur ve insidansı erkeklerde ve sigara içenlerde daha yüksektir. Sigara öyküsü olmayan kadın KOAH hastalarının oranı %27.2 iken, erkeklerde bu oran %7.3'tür [8].

Avrupa Birliği'nde solunum hastalıklarına bağlı yıllık sağlık hizmeti harcamasının toplam bütçenin %6'sını oluşturduğu ve bunun da %56'sının KOAH nedeniyle harcandığını bildirilmiştir. ABD'de ise KOAH'a ikincil doğrudan maliyetin 32 milyar dolar, dolaylı maliyetin ise 20 milyar dolar olduğu raporlanmıştır [7, 9]. Ülkemizde KOAH alevlenme tanısıyla yatırılan hastaların bir yatışta ekonomik yükü ve maliyetini araştıran çalışmalara bakıldığında, Çeldir E. ve ark.nın [10] yaptığı çalışmada total yükün 1103 TL (508$, 371€), Hacıevliyagil ve ark.nın [11] yaptığı çalışmada 1336 TL (615$, 449 €), Varol ve ark.nın [12] yaptığı çalışmada ise 1833 TL (844$, 617€) olarak belirlenmiştir.

Prevalanstaki artış ile ilişkili olarak, beklenen engelli yaşam yılı (DALYs) da artmaktadır. KOAH şu anda dünya çapında DALYs'lerin beşinci önde gelen nedeniyken Amerika Birleşik Devletleri'nde ikinci önde gelen nedenidir [13].

4.1.3. KOAH risk faktörleri

KOAH birçok çevresel ve genetik etmenlerin etkileşimi ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Sigara KOAH için en sık karşılaşılan ve kolayca tanımlanabilen risk faktörü olmasına rağmen tek risk faktörü değildir. Astım ve atopi öyküsünün olması, antioksidan eksikliği, düşük sosyoekonomik durum, düşük vücut kitle indeksi, pasif sigara içiciliği, dış ve iç ortam kirliliği, mesleksel maruziyet ve tüberküloz öyküsü gibi risk faktörlerinin KOAH gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Ancak farklı risk faktörlerinin katkıları coğrafyaya ve kişilere göre önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. Genetik risk faktörlerinden en önemlisi ise Alfa-1 Antitripsin eksikliğidir. KOAH alevlenmelerinin önlenmesinde ve tedavisinde risk faktörlerine maruziyetin belirlenmesi ve azaltılması önemlidir [14].

Tütün kullanımı: Çok sayıda epidemiyolojik çalışma tütün kullanımının KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü olduğunu göstermektedir. 25 paket-yıl ve üzerinde sigara içen kişilerde KOAH gelişme olasılığı hiç sigara içmeyenlere göre en az 3 kat daha yüksektir. Aynı şeklinde nargile içilmesi de KOAH riskinin artışına neden olmaktadır [15].

Genetik faktörler, sigara dumanının zararlı etkilerine karşı bireyin duyarlılığını artırabilir.

Sigara veya birinci derece akrabasında erken başlangıçlı KOAH öyküsü olanlarda, KOAH aile öyküsü ve sigara içme öyküsü olmayanlara göre akciğer fonksiyonlarında hızlı düşüş gözlenmiştir [16].

Havayolu duyarlılığı: Allerjenlere veya diğer tetikleyicilere karşı artan hava yolu duyarlılığı, çok sayıda gözlemsel çalışmaya göre KOAH gelişme riskini arttıran bir faktördür [17].

Çevresel ve mesleki maruziyetler: Toz, buhar, duman veya organik antijenlere çevresel maruziyet KOAH için bir risk faktörüdür. Ayrıca ev ortamında kimyasal dezenfektan ve biyomas maruziyeti olan kadınlarda KOAH daha yaygın olarak bulunmuştur [18].

Cinsiyet: Tüm dünyada KOAH olan erkek sayısı daha fazladır ancak kadınlarda KOAH oranı giderek artmaktadır. Eşit derecelerde maruziyet varlığında kadınlar erkeklere göre KOAH ve amfizeme daha yatkın görünmektedir. Bilgisayarlı tomografideki amfizem miktarını değerlendiren bir çalışmada, aynı özelikleri taşıyan erkekler ile karşılaştırıldığında kadınlarda daha az sayıda sigara içmesine rağmen benzer miktarda amfizem saptanmıştır [19].

Atopi: Astımda çok önemli rolü olan IgE, KOAH gelişiminde de rol oynamaktadır. Çocukluk dönemindeki alerjik duyarlılık ve viral enfeksiyonlar, yaşamın ilerleyen dönemlerinde daha yüksek astım prevalansı ve geç erişkinlikteki hava akımı kısıtlamaları ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastaların birçoğu Astım-KOAH Overlap Sendromu (AKOS) tanısı almaktadır [20].

Astım: Hafif-orta derecede persistan astım, KOAH gelişimi için bir risk faktörüdür. Astımı olan çocukların 18 yıl boyunca takip edildiği bir kohort çalışmasında FEV_1 'de daha az artış ve erişkin çağda erken düşüş saptanmıştır. Bu hastaların daha sonra KOAH olarak değerlendirildiği ve spirometrik olarak evre 1 veya 2'ye ilerlediği gözlemlenmiştir [21].

Antioksidan eksikliği: Antioksidan vitaminlerin (ör. C ve E vitaminleri) eksikliği, konağı hem sigara dumanı gibi dış kaynaklara hem de akciğer fagositleri gibi endojen kaynaklardan türeyen oksidatif radikallerin yıkıcı etkilerine karşı savunmasız hale getirir. Sonuç olarak oksidatif radikallerin artışı ve/veya antioksidanların eksikliği akciğer parankiminde önemli bir yıkıma neden olmaktadır.

Bronkopulmoner displazi: Düşük doğum ağırlığı olan yenidoğanda doğumdan sonra uzun süre mekanik ventilasyon ile oksijen desteği ve barotravmaya bağlı olarak gelişen kronik bir akciğer hastalığıdır. Orta ve şiddetli bronkopulmoner displaziden sağ kalan genç erişkinlerde tomografide amfizem, solunum fonksiyon testlerinde ise hava akımı kısıtlaması olduğuna dair kanıtlar kaydedilmiştir [22].

Tüberküloz: Sigara, biyomas ve astım öyküsünden bağımsız olarak akciğer tüberkülozu geçirme öyküsü ilerleyen yaşlarda artan hava akım kısıtlanması ile ilişkilendirilmiştir [23].

Alfa-1 Antitripsin Eksikliği: Alfa-1 antitripsin eksikliğinin özellikle daha genç yaşta (yaş ≤45), amfizemi olan, sigara içmeyen veya çok az sigara içen amfizem hastalarında, göğüs radyografisinde bilateral akciğer bazallerinde baskın panlobüler amfizemi olanlarda veya ailede amfizem öyküsü bulunan bireylerde taranması önerilmektedir [24]. Düşük konsantrasyon (normalin < %20) homozigot eksikliği düşündürür [25] .

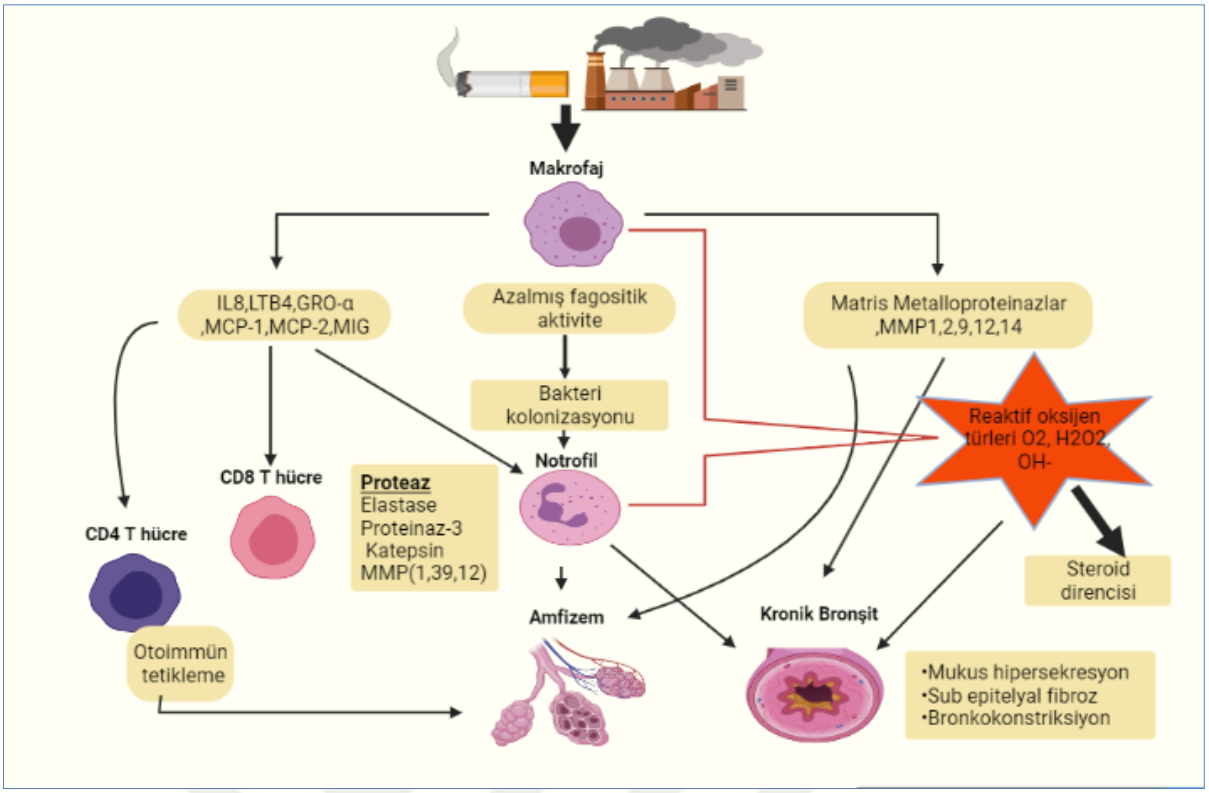
4.1.4. KOAH Patogenezi ve Patofizyolojisi

KOAH'ın patogenezi multifaktöriyel olup hava yollarındaki onarım ve savunma mekanizmalarının bozulmasıyla meydana gelir. Küçük hava yollarındaki patolojik değişikliklere bağlı olarak hava akımı kısıtlanması ve parankimal doku yıkımına bağlı olarak amfizem meydana gelmektedir. KOAH genetik olarak duyarlı bir bireyde yeterli çevresel uyarana maruz kaldığında ortaya çıkmaktadır. Gelişmiş ülkelerde en önemli maruziyet tütün dumanıdır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde ise ev içi hava kirliliği maruziyeti önemli bir faktördür. Ancak risk faktörlerine maruz kalan tüm bireylerde KOAH gelişmeyebilir.

Sigara dumanı veya irritan maddelerin antijenleri inhalasyon yoluyla alındığında hava yollarındaki makrofaj hücrelerini aktifleştirmektedir. Aktive olmuş makrofaj hücreleri; interlökin-8 (IL-8) , interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL10) , tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α), lökotrien B4 (LTB4) vb. sitokinleri, reaktif oksijen radikalleri, matriks metalloproteazlar (makrofaj elastaz (MMP-12), makrofaj kollagenaz (MMP-1) ve gelatinaz B (MMP-9)) gibi proteinaz serilerini salgılar.

CD8+ T lenfositleri, alveoler epitel hücrelerinin apopitozunu uyarma yeteneğine sahip olan perforin ve granzim B gibi yıkıcı enzimleri serbest bırakırken, CD4+ T lenfositler ise akciğer dokusuna otoimmün yanıtı tetiklemektedir.

Nötrofil hücreleri; IL-8 ve LTB4 gibi dolaşıma salınan kemotaktik sitokinlerin etkisi ile inflamasyon bölgesine göç ederler. Akciğer elastik dokusun yıkımı ile amfizeme neden olan proteinaz-3, katepsin G, katepsin B ve matriks metalloproteinazlar gibi proteolitik enzimleri salgılar. Bu enzimler ise epidermal büyüme faktörü reseptörünü aktive ederek mukus hipersekresyonuna neden olmaktadır (Şekil 1)[26] [27] .



Şekil 1. KOAH patogenezi

Havayollarında oluşan inflamasyonun yaratığı harabiyet, hava yolları düz kaslarında hipertrofiye ve fibröz doku artışına neden olmaktadır. Zamanla inflamasyon sonrası hava akımı kısıtlanması gelişmektedir. Hava akım kısıtlaması sonucu hiperinflasyon gelişmekte ve bunun sonucunda ventilasyon/perfüzyon oranı (V/Q) bozulmaktadır. Hiperinflasyon sonucu inspirasyon kapasitesi azalmakta ve hastalarda klinik olarak dispne artışı ve egzersiz kapasitesinde düşme görülmektedir [28].

Havayollarında oluşan inflamasyonun yaratığı harabiyet, hava yolları düz kaslarında hipertrofiye ve fibröz doku artışına neden olmaktadır. Zamanla inflamasyon sonrası hava akımı kısıtlanması gelişmektedir. Hava akım kısıtlaması sonucu hiperinflasyon gelişmekte ve bunun sonucunda ventilasyon/perfüzyon oranı (V/Q) bozulmaktadır. Hiperinflasyon sonucu inspirasyon kapasitesi azalmakta ve hastalarda klinik olarak dispne artışı ve egzersiz kapasitesinde düşme görülmektedir [28].

4.1.5. Tanı ve Hastalık Değerlendirme

4.1.5.1. Semptomlar

KOAH risk faktörlerine sahip olan bir hastada dispne, kronik öksürük ve balgam çıkarma yakınmaları olduğunda KOAH akla gelmelidir. KOAH'ın erken evrelerinde semptom

olmayabileceği akılda tutulmalıdır [29]. KOAH hastalarında semptomları değerlendirmek için KOAH değerlendirme testi (CAT) (Tablo 1) [30] ve dispne yakınmasının şiddetini belirlemede Modifiye Medical Research Council (mMRC) dispne skoru kullanılmaktadır (Tablo2)[31].

Tablo 1. KOAH değerlendirme testi (CAT) kullanılarak dispne şiddetinin değerlendirilmesi

Değerlendirilen parametreler	**Derecelendirme**	**Değerlendirilen parametreler**	**Skor**
Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum	
Akciğerlerimde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu	
Göğsümde hiç daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma var	
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor	
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum	
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden çıkmaya hiç çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden çıkmaya çekiniyorum	
Rahat uyuyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum	
Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi güçlü/enerjik hissetmiyorum	
		Toplam Skor	

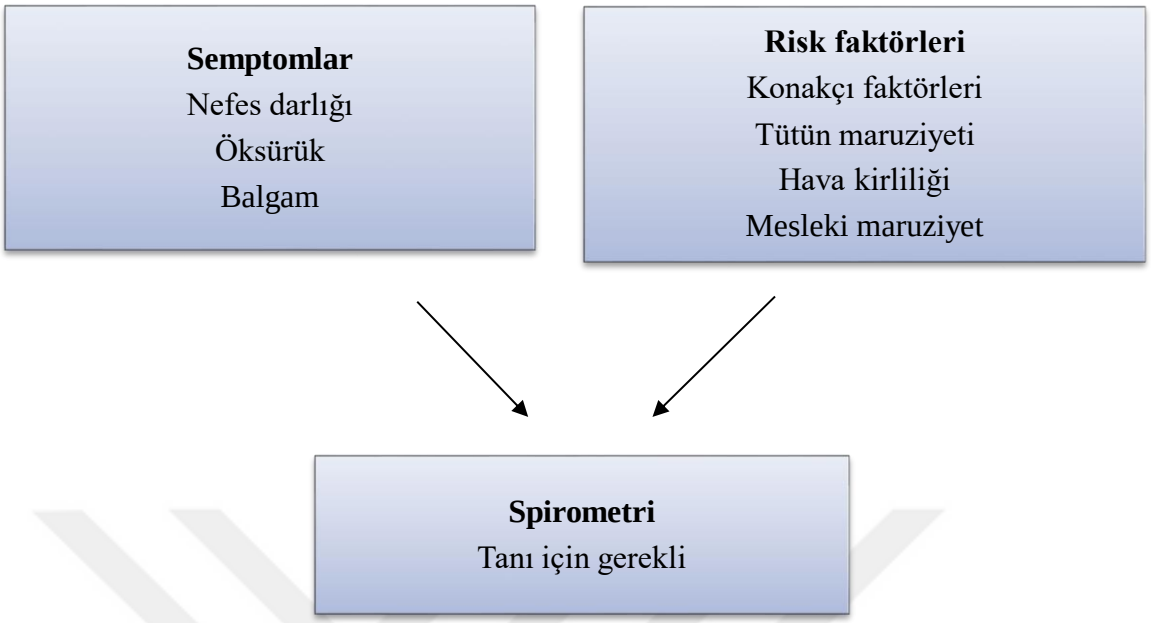
Tablo 2. mMRC dispne skoru

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

4.1.5.2. Spirometre

KOAH ile uyumlu semptomları ve risk faktörleri mevcut olan hastada spirometride hava akım kısıtlanmasının varlığı ile KOAH tanısı konulur (Şekil 2).Bu amacla rutin olarak zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volüm (FEV_1), FEV_1/FVC oranının ölçülmesi gerekir. Spirometri KOAH tanısının konulması, şiddetinin belirlenmesi,

hastalığın seyrinin izlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amaçlarıyla uygulanır.



Şekil 2. KOAH tanısal algoritma

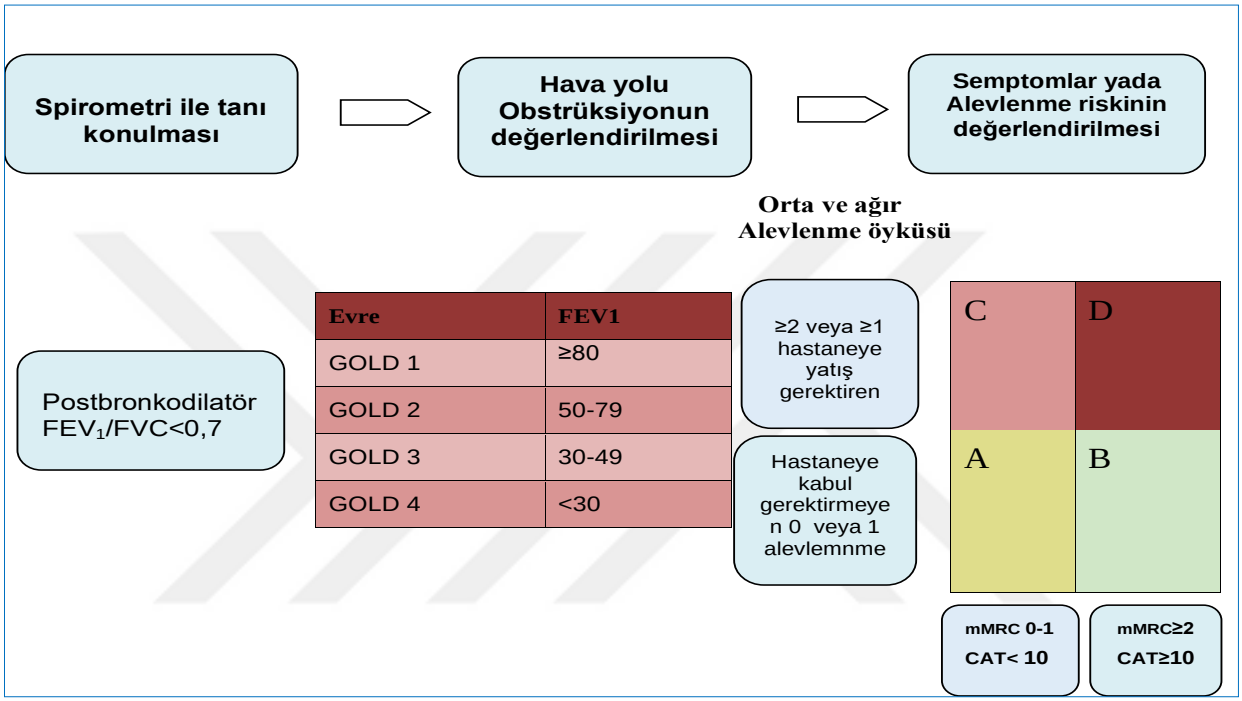
400 mcg salbutamol inhale ettirildikten 15 dakika sonra yapılan post-bronkodilatör spirometri testinde FEV1/FVC <0.70 olması kalıcı hava akımı kısıtlanması göstermektedir. Ancak bu değer yaşlı popülasyonda olandan fazla KOAH tanısının konulmasına neden olurken, 45 yaş altı genç popülasyonda ise yetersiz tanıya neden olabilmektedir. Bu durumda yaklaşık %15 hatalı tanı konulur, bu hatayı en aza indirmek için Avrupa Solunum Derneği (ERS)/ Amerikan Toraks Derneği (ATS) tarafından normalin alt sınırını (LLN) ile FEV1/FVC beraber kullanılması önerilmektedir [32-34]. KOAH'ta postbronkodilatör FEV_1 değerine dayalı hava akım kısıtlanma şiddetini içeren sınıflandırma Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. KOAH'ta postbronkodilatör FEV_1 değerine dayalı hava akım kısıtlanma şiddetini içeren sınıflandırma

FEV1/FVC < 0.70 olan hastalarda		
Evre 1	Hafif	FEV1 ≥ %80
Evre 2	Orta	%50 ≤ FEV1 < %80
Evre 3	Ağır	%30≤ FEV1 < %50
Evre 4	Çok ağır	FEV1 < %30

4.1.5.3.GOLD sistemi

Uzun yıllar boyunca KOAH, FEV_1 kullanılarak kategorize edilmiştir ancak hastalığın karmaşıklığı, heterojenliği ve çok bileşenli yönü nedeniyle takip sırasında spirometri ve semptom seviyesi arasında bir tutarsızlık oluşmuştur. Son yıllarda GOLD rehberi tedaviye rehberlik etmek için bireyin semptomlarına ve alevlenme öyküsüne dayanan birleşik bir değerlendirmenin kullanılmasını önermektedir (Şekil 3) [35]



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

4.1.5.4. Görüntüleme

Akciğer grafisi; KOAH'nın erken döneminde birçok hastada yararlı bilgiler sağlamayabilir, alternatif tanıları dışlamak için ilk başvurulan görüntüleme yöntemidir.

Bilgisayarlı tomografi; amfizemi gösterebilmekle beraber KOAH tanısı için kullanılamaz. Fakat alternatif tanıları ve KOAH eşlik eden diğer hastalıkları (örneğin: Bronşektazi, pulmoner fibroz, pnömotoraks, komorbid pulmoner durumlar) dışlamak için çekilmesi önerilir [35]

4.1.5.5. Laboratuvar

Hiçbir laboratuvar testi KOAH için tanısal değildir. Alevlenmelerde balgam rengi ve miktarı bakteriyel yük için oldukça duyarlı ve özgül bir bulgu ise de son yıllarda yapılan

çalışmalarda alevlenmeler sırasında gereksiz antibiyotik kullanımını önleme açısından CRP ve prokalsitonin kullanımı önerilmektedir

4.1.5.6. Ayırıcı Tanı

KOAH'ın ayırıcı tanısında en önemli hastalık astımdır. Astım ve KOAH ayrımı için bazı klinik farklılıklar Tablo 4'te gösterilmiştir. Diğer ayırıcı tanılar Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 4. KOAH ve astım klinik fark

KOAH	ASTIM
✓ Orta yaşlarda başlar. ✓ Semptomlar yavaş yavaş ilerler. ✓ Öyküde tütün kullanımı veya zararlı gaz maruziyeti vardır.	✓ Genellikle yaşamın erken dönemlerinde başlar. ✓ Semptomlar günden güne değişir. ✓ Semptomlar gece ve sabah erken saatlerde daha fazladır. ✓ Alerji, rinit ve/veya egzama eşlik edebilir. ✓ Ailede astım veya atopi öyküsü vardır. ✓ Obezite eşlik eder.

Tablo 5. KOAH ayrıcı tanılar

AKCİĞER	AKCİĞER DIŞI
✓ Astım ✓ Bronşektazi ✓ Tüberküloz ✓ Kistik fibrosis ✓ Obliteratif bronşiyolit ✓ Trakeobronkomalazi ✓ Diffüz panbronşiolit	✓ Konjestif kalp yetmezliği ✓ Obstrüktif uyku apnesi (OSA)

4.1.6. KOAH alevlenme

GOLD 2021'de KOAH alevlenme; solunum semptomlarında (başlangıçtaki nefes darlığı, öksürük ve/veya balgam) ek tedavi gerektirecek şekilde akut bir kötüleşme olarak tanımlanmıştır. Gerçek yaşama dayalı alevlenmelerin belirlenebilmesi için günlük semptom

kartlarının tutulması önerilmektedir.

4.1.6.1. Alevlenme Risk Faktörleri ve Tetikleyiciler

Tütün dumanı: Tütün dumanı KOAH gelişimi için başlıca risk faktörüdür, aynı zamanda alevlenmelerde de tütün dumanına maruziyet önemlidir.

Hava kirliliği: Bazı çalışmalarda, hava kirliliğinin alevlenme riskini önemli ölçüde artırdığı gösterilmişken, bazı çalışmalarda ise alevlenme ile ilişkisi bulunmamıştır. Fakat hava kirliliğinde artış görülen kış aylarında KOAH alevlenmeleri daha fazla görülmektedir [36] .

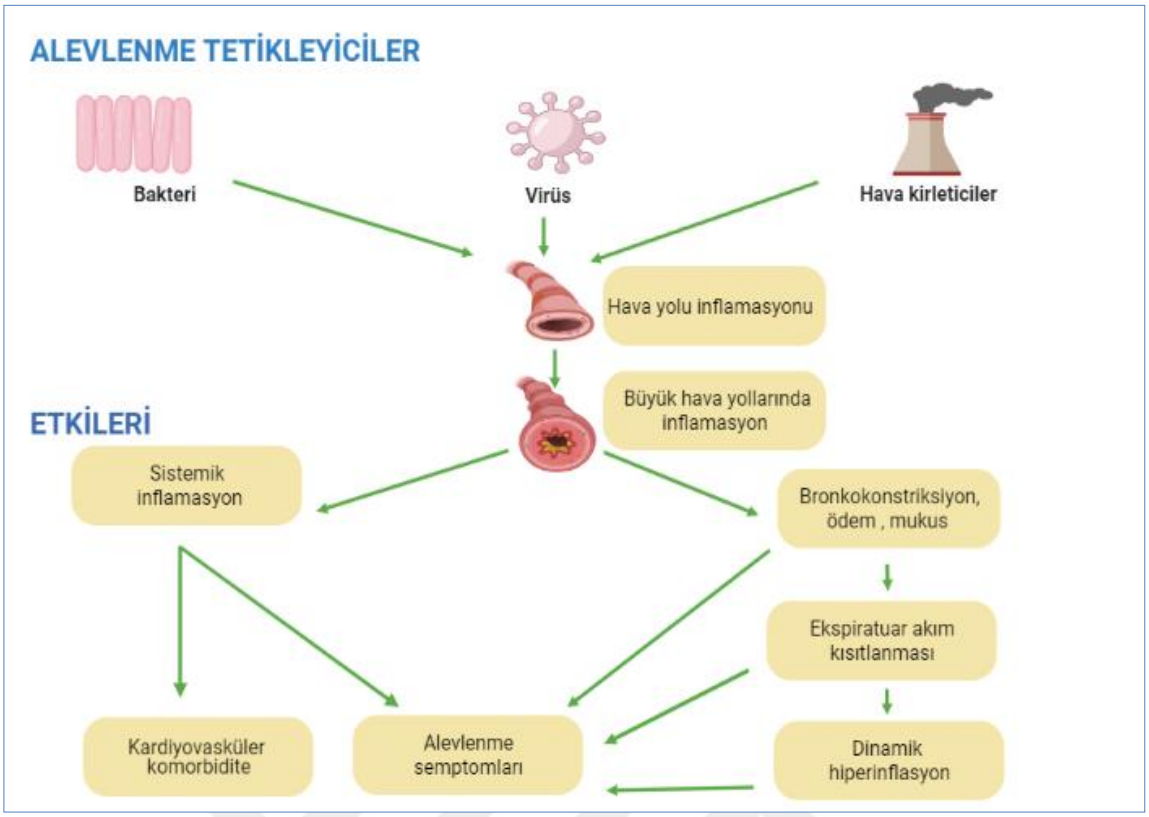
Şiddetli hava akımı kısıtlanması: Hava kısıtlanmasının şiddetli olduğu hastalarda alevlenme oranı daha yüksek saptanmıştır [37].

Bronşektazi: Bronşektazili hastalarda patojenik mikroorganizmalar (özellikle psödomonas aeruginosa) kolonizasyonu alevlenme açısından risk oluşturmaktadır [38].

Mikroorganizmalar: KOAH alevlenmelerin etyolojisinde mikroorganizmalar büyük pay sahibidir. Solunum yolu virüsleri, özellikle rinovirüs en sık sebeptir. Bunun dışında bakteriyel enfeksiyonlar da alevlenmelere sebep olmaktadır.

Önceki alevlenmeler: Önceki alevlenmeler gelecekte olabilecek alevlenmelerin en önemli göstergesidir. Sık alevlenmeleri olan hastada akciğer fonksiyonlarında hızlı düşüş ve 3 kata kadar artan ölüm oranları bildirilmiştir [39].

Alevlenme tetikleyicileri hava yollarında inflamasyona neden olmaktadır. Tekrarlayan inflamasyon sonrası hastalarda nefes darlığında, balgam miktarı ve balgam pürülansında artışa sebep olmaktadır. Aynı zamanda bu inflamasyon hastalarda KOAH'a eşlik eden komorbid durumlardan da sorumlu tutulmuştur (Şekil 4) [40].



Şekil 4. KOAH alevlenmelerinde tetikleyiciler ve alevlenme semptomlarının artmasına yol açan patofizyolojik değişiklikler .

4.1.6. 2. KOAH Alevlenmelerinin Önlenmesi

KOAH alevlenmesini önlemede birincil amaç ilk alevlenmeyi önlemek olmalıdır. Bu sağlanamazsa, daha sonraki bir alevlenmeyi önlemek için uygun önlemler alınmalıdır.

Sigarayı bırakmak: KOAH'lı hastalarda mortalite ve morbiditeyi önlemek için ilk yapılacak sigarayı bırakmak olmalıdır. Sigarayı bırakmanın FEV_1 düşüşünü yavaşlattığı çalışmalarda gösterilmiştir [41].

Farmakoterapi: KOAH hastalarında, uzun etkili bronkodilatörler kullanımının KOAH alevlenme riskini azalttığı göstermiştir [42]. Uzun etkili beta 2 agonistler (LABA) önceki alevlenme öyküsünden bağımsız olarak, plaseboya kıyasla yıllık KOAH alevlenme oranını %20 azalttığı gösterilmiştir [43]. Uzun etkili muskarinik antagonistlerin (LAMA) alevlenmelerin önlenmesinde LABA'ya kıyasla daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, GOLD 2021 rehberi ve ERS/ATS kılavuzları, alevlenme öyküsü olan hastalarda LABA monoterapisine göre LAMA monoterapisini tercih etmektedir [3].

İnhale kortikosteroid: Oral kortikosteroidlerle uzun süreli tedavi önerilmemekle birlikte, son bir yıl içerisinde en az iki alevlenme öyküsü veya en az bir hastaneye yatışı olan

hasta grubunda (Grup C ve D) KOAH alevlenmesini önlemek amacıyla inhale kortikosteroidler (İKS) uzun süreli tedavide önerilmektedir [44]. Astım ve KOAH overlap sendromu ve potansiyel olarak yüksek kan eozinofil sayıları olan hastalarda bronkodilatör tedavisine inhale kortikosteroidlerin eklenmesi önerilmektedir [45].

Fosfodiesteraz-4 inhibitörü: Hem GOLD 2021 raporu hem de ERS/ATS kılavuzları, FEV_1 <%50 ve kronik bronşit öyküsü olan KOAH'lı hastalar için bir tedavi seçeneği olarak fosfodiesteraz-4 inhibitörü olan Roflumilast önermektedir. Roflumilastın plaseboya göre KOAH alevlenme sıklığını azalttığı gösterilmiştir [3] [46].

Antibiyotik: GOLD 2021 raporu, uygun tedaviye rağmen alevlenmeleri olan, eskiden sigara içen olgularda makrolid tedavisini önermektedir [3].

Mukolitikler: KOAH hastalarda mukolitik tedavinin, plaseboya kıyasla alevlenmeden kurtulma olasılığını artırdığını göstermiştir [47]. GOLD, ERS/ATS kılavuzları optimal inhale tedaviye rağmen orta-şiddetli hava akımı kısıtlanması ve alevlenmeleri olan hastalar için oral mukolitik ajanın tedaviye eklenmesini önermektedir.[46].

Fiziksel aktivite ve pulmoner rehabilitasyon: Aktivite, KOAH'lı hastalarda mortalitenin en güçlü göstergesidir. Düşük düzeyde fiziksel aktiviteye sahip hastalarda mortalite riski daha yüksektir. Bu nedenle hastalar sigarayı bırakma ve ilaç tedavisinin yanı sıra özellikle fiziksel aktivitelerini artırmaya teşvik edilmelidir [48].

Beslenme desteği: KOAH'lı malnütrisyonu olan hastalarda beslenme desteği kilo alımı, solunum kaslarında güçlenme ve yaşam kalitesinde iyileşme belirgin iyileşmeye yol açmaktadir

Aşılama: Güncel kılavuzlar, KOAH'lı hastalar için influenza ve pnömokok aşısını önermektedir. Ayrıca her iki aşının da KOAH hastalarında alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir [49].

Hipoksemi ve hiperkapninin tedavisi: İstirahatte şiddetli hipoksemisi olan KOAH'lı hastalarda uzun süre oksijen tedavisinin (USOT) mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir [50]. Evde USOT kullanan, istirahat veya egzersize bağlı orta derecede desatürasyonu olan stabil KOAH hastalarda, ek oksijen almayan guruba göre mortalite ve hastanede yatış açısından bir fark saptanmamıştır [51]. Evde hiperkapnik solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilasyon kullanan stabil KOAH hastalarında 1 yıllık mortalitede (%12'ye karşı %33) önemli bir iyileşme sağlandığı gösterilmiştir [52].

4.2. KOAH'TA KOMORBİDİTELER

KOAH sıklıkla komorbiditeler ile birlikte bulunur. Komorbidite mortalite artışı ve kötü klinik sonuçların yanında sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerinde önemli etkilere sahiptir.

Komorbiditelerin bazıları KOAH'tan bağımsız olarak ortaya çıkarken, bazıları ortak risk faktörleri (sigara içme, yaşlanma) veya ortak patofizyoloji yoluyla KOAH'ın bir komplikasyonu olarak veya ilaç yan etkileri nedeniyle nedensel olarak ortaya çıkmaktadır.

KOAH ve belirli komorbiditeler arasında çeşitli ilişkiler gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalık, uyku bozuklukları, gastroözefageal reflü, metabolik sendrom, iskelet kası disfonksiyonu, osteoporoz, depresyon ve akciğer kanseri KOAH'lı hastalarda oldukça yaygındır. KOAH eşlik eden komorbiditelerin prevalansı Tablo 6'da gösterildi [53].

Tablo 6. KOAH'a eşlik eden komorbiditeler ve prevalansları

HASTALIK	PREVALANS
Kardiyovasküler hastalıklar	%16-53
Gastroözefageal reflü	%8-30
Anksiyete	%6-74
Depresyon	%8-80
Obstrüktif uyku apnesi	%14
Akciğer kanseri	%9
Osteoporoz	%4-59
Metabolik sendrom	%30
Diabetes mellitus	%10-19

GOLD 2021 rehberi komorbiditelerin varlığında mevcut KOAH tedavisinde değişiklik yapılmasını önermez. Komorbiditelerin ulusal veya uluslararası rehberlerine uygun tedavi edilmesini önermektedir.

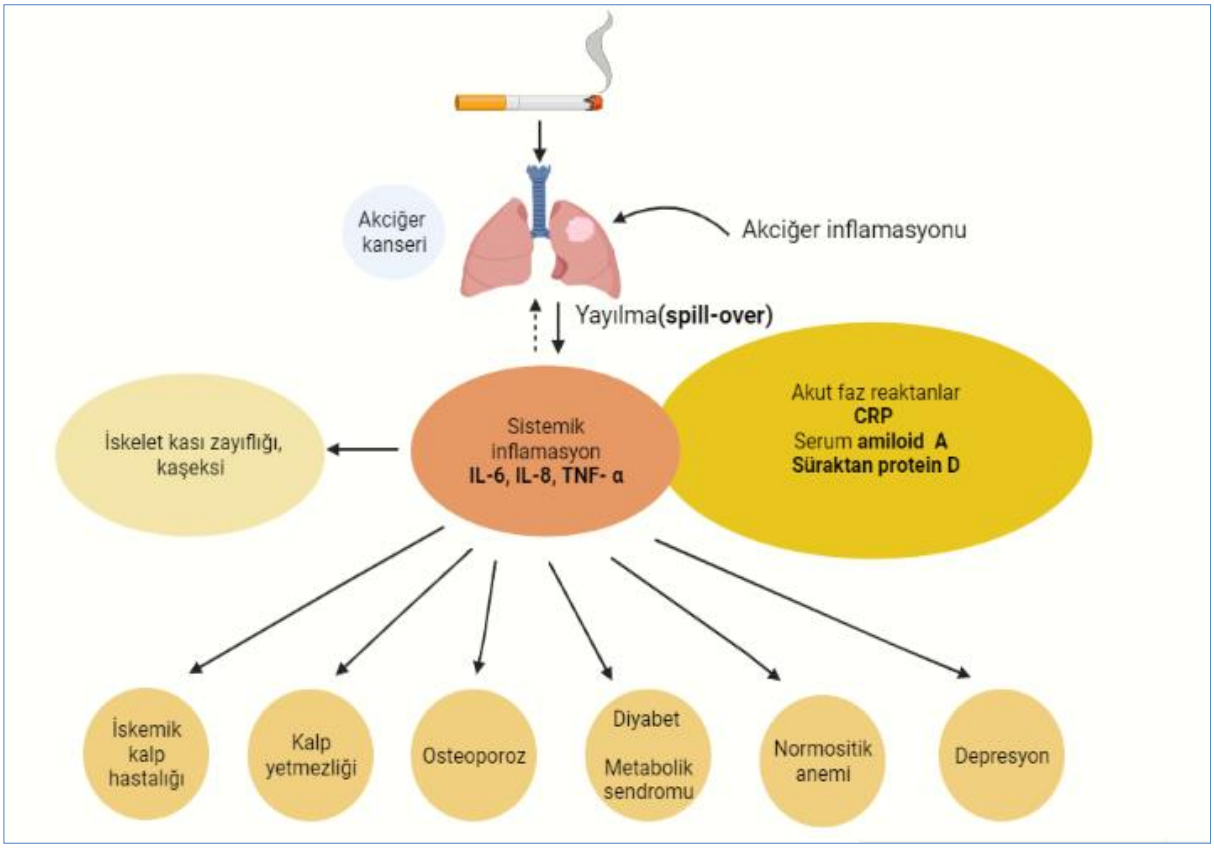
4.2.1. KOAH tedavisinde komorbidite varlığında önemli bazı noktalar

- ✓ Kalp yetmezliği saptanan KOAH olgularında özellikle non-selektif beta blokerler yerine selektif beta-1 blokerler kullanımının güvenli olduğu öne sürülmektedir.
- ✓ Aritmi açısından LABA'lar güvenli olmalarına rağmen SABA'lar ve teofilin aritmi açısından en fazla dikkat edilmesi gereken ilaçlardır.
- ✓ KOAH hastalarında anksiyete ve depresyon tedavisinde kullanılan benzodiazepinler, mirtazapin ve trisiklik antidepresanlar solunum merkezini inhibe ettiğinden CO_2 retansiyonu olan orta ve ağır KOAH olgularında dikkatli kullanılmalıdır.

- ✓ OSAS hastalarına oksijen tedavisi önerildiğinde CO_2 retansiyonu açısından yakın takip gerekebilir.
- ✓ Amfizemli KOAH hastalarında amfizem derecesi arttıkça akciğer kanseri gelişme oranı da artmaktadır. Bu nedenle akciğer kanserinin erken tanısı ve kansere bağlı ölüm oranlarının azaltılması için hastaların yıllık düşük dozlu tomografi ile taranması önerilir.
- ✓ Oral steroid ve/veya yüksek doz inhaler steroidlerin diabetes mellitus (DM) gelişme riskini arttırdığı ve mevcut diyabetli hastaların kontrolünü zorlaştırdığı için bu hastalarda kan glukoz düzeyi yakından izlenmelidir [3].

4.3. KOAH'TA SİSTEMİK İNFLAMASYON

KOAH stabil dönem ve alevlenmeler sırasında inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Alevlenme sırasında hem lokal hem de sistemik inflamasyon artışına bağlı olarak hastalarda dolaşımdaki sitokin seviyelerinde [IL-6, IL-8, TNF-Alfa, akut faz reaktanları (CRP, adezyon molekülleri, fibrinojen, serum amiloid A)] ve dolaşımdaki aktif inflamatuar hücrelerde özellikle nötrofillerin artmış olduğu gözlenmiştir (Şekil 5). Ayrıca, yüksek CRP düzeyleri akut alevlenmelerin tanısında ve hastalığın prognozunu tahmin etmede önemlidir. Lökosit sayısı ve alt tipleri, inflamasyonun iyi bilinen belirteçleridir.[54].



Şekil 5. KOAH sistemik inflamasyonun ve komorbiditelerin gelişime rolü

KOAH alevlenmesinde çeşitli biyokimyasal belirteçler araştırılmıştır. Ancak ölçümleri zaman ve önemli miktarda kaynak gerektirir. Son yıllarda, rutin tam kan sayım testlerinden elde edilen birkaç inflamatuar indeksin potansiyel klinik kullanımına yönelik çalışmalar yapılmıştır.

4.3.1.Nötrofil/lenfosit oranı

KOAH'da kronik inflamasyon, hem lökositlerin, hem lenfositlerin hem de nötrofillerin toplanmasına neden olmaktadır. Kemik iliğinde nötrofil üretilmesinde artış periferik kanda sola kaymaya neden olarak nötrofil/lenfosit oranı (NLR) artışına sebep olmaktadır.

NLR, özellikle rutin kan sayımı analizi yoluyla hızlı, yaygın olarak bulunabilen ve nispeten ucuz olması göz önüne alındığında, sistemik bir inflamatuar belirteç olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır. NLR'nin artışı akciğere özgün olmayıp akciğer dışında inlamasyonla seyreden diğer hastalıklarda da artmaktadir [55].

KOAH'lı hastalarda artmış NRL'nın inflamasyonu belirlemede, akut alevlenmeyi erken evrelerde saptamada kullanılabilecek bir belirteç olduğu ve tüm nedenlere bağlı mortalite için bağımsız bir belirteç olabileceği de doğrulanmıştır[56].

KOAH hastalarında NRL'nin hem akut alevlenmede hem de stabil dönemde sağlıklı kişilere göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca NRL sistemik inflamasyon göstergesi olan CRP ile pozitif korelasyon, SFT akım parameterleri ile negatif korelasyon göstermiştir [57].

4.3.2. KOAH'ta Trombositlerin İnflamasyondaki Rolü

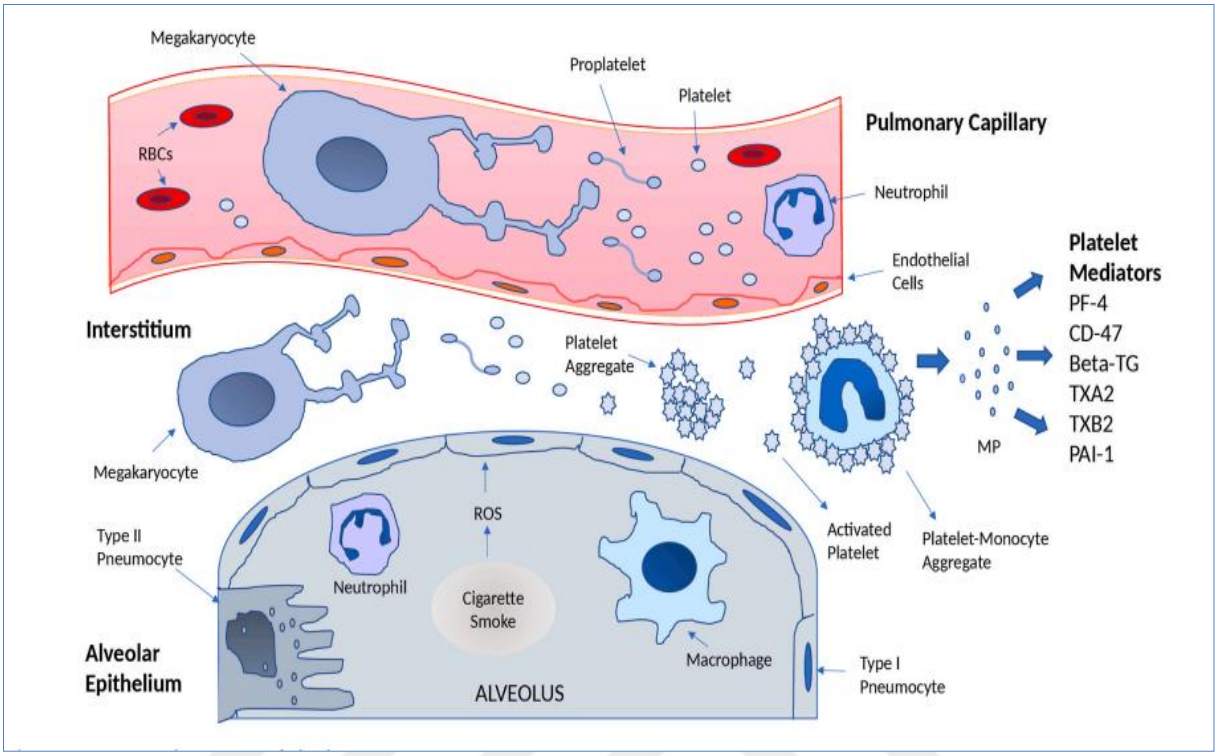
Trombositler, hücre çekirdeğine sahip olmayan, kemik iliğinde megakaryositlerden üretilen hücrelerdir. Kanamanın durdurulması ve hemostazın devamında rol almasının yanı sıra inflamasyon ve immün yanıtlardaki rolü ile son zamanlarda ön plana çıkmıştır.

Trombosit sayısı KOAH hastalarında sağlıklı kişilere göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca KOAH'ın evresine göre doğru orantılı olarak artış gösterdiği görülmüştür[58].

Normal şartlarda megakaryositlerden trombosit oluşumu kemik iliğinde gerçekleşmektedir. Fakat kemik iliğinde üretimde artış olduğunda megakaryosit olarak salınan hücreler pulmoner kapiller yatağa geldiğinde kan akışı ve hemodinamik etkiyle sitoplazması parçalanarak trombositleri oluşturmaktadır. Akciğerin bu megakarsyositlerden trombosit oluşumu üzerine etkisini Zucker-Franklin ve ark. çalışmıştır. Pulmoner arterler ile sistemik arterlerdeki megakaryositler incelendiğinde pulmoner dolaşıma giren megakaryositlerin %98'sinin sistemik dolaşımda sitoplazmalarını kaybettiği saptanmıştır. Dolayısıyla kemik iliği ile birlikte akciğerlerin trombosit yapımında önemli etkilerinin olduğu gösterilmiştir [59].

Sigara ve zararlı maddelerin etkisiyle trombositler akciğer interstisyumuna geçerler. Reaktif oksijen türleri ve serbest radikaller trombosit agregasyonuna neden olur ve trombositler aktive olurlar. Aktive trombositler monositler ile etkileşerek, nötrofil ve makrofajlara benzer şekilde, çeşitli mediatörler ve sitokinlerin üretimi ve salınımına neden olurlar. Böylelikle inflamasyona katkıda bulunurlar. KOAH gelişiminde trombositlerin aktivasyonu, trombosit agregatlarının oluşumu ve hipoksiye bağlı olarak sinyal yolaklarındaki modülasyonunun büyük rol oynadığı düşünülmektedir (Şekil 6) [60] .

Aspirinin trombosit agregasyonu azaltarak KOAH'lı hastalarda alevlenmeleri önlemede ve hastalığın ilerlemesini geciktirmede potansiyel bir rolü olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [61] [62].



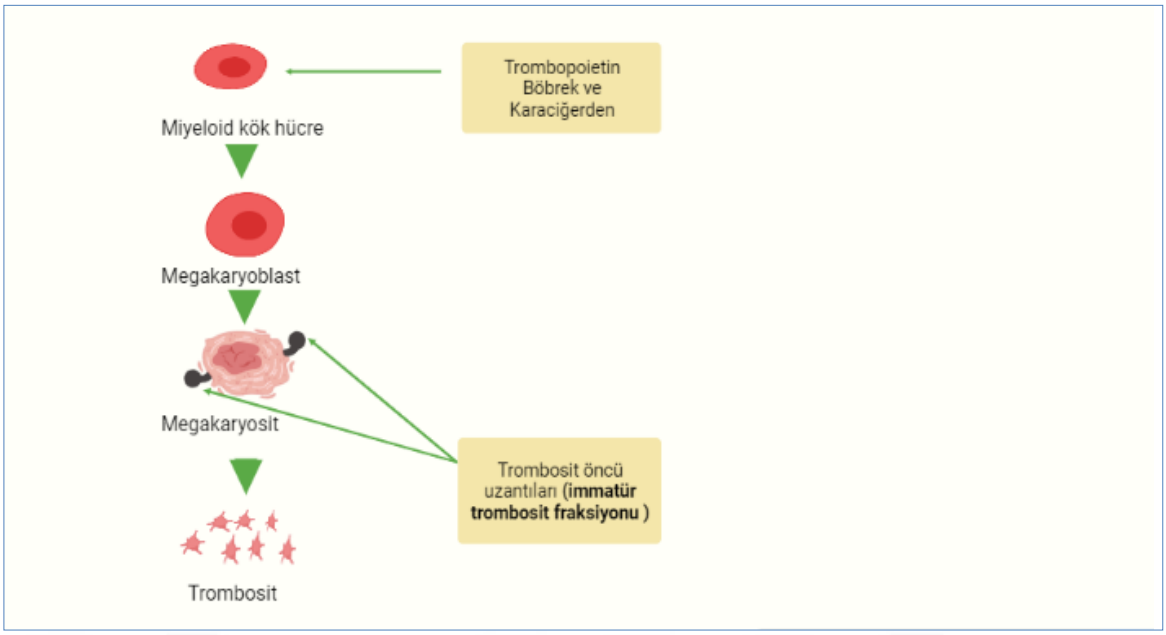
Şekil 6. KOAH'ta trombositlerin inflamasyondaki rolü

PF4- Trombosit Faktör 4, TG- Tromboglobulin, TXA2- Tromboksan A2, TXB2- Tromboksan B2, TXA2- Tromboksan A2, PAI-1- Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1, ROS- Reaktif Oksijen Türleri, MP- Mikropartiküller

4.3.3. İmmatür Trombosit Fraksiyonu

4.3.3.1.Tanımı ve Referans Aralığı

İmmatür Trombosit Fraksiyonu (İTF) yakın zamanda dolaşıma salınan ve kemik iliği iyileşmesinin göstergeleri olarak kabul edilen öncül ve genç trombosit hücrelerdir (Şekil 6) [63]. Periferik kandan İTF sayımı, tıpkı eritropoez sürecinin sağlıklı işleyip işlemediğini gözlemlemek için yapılan retikülosit sayımı gibi, kemik iliğinin trombosit üretim aktivitesini yansıtmaktadır. İTF kemik iliğindeki trombopoietik aktiviteyi yansıttığından, periferik patolojilerin (örn. pıhtılaşma bozuklukları, enfeksiyonlar) neden olduğu trombositopenisi olan hastalarda İTF'nin artması beklenirken, kemik iliği ile ilgili patolojilere bağlı trombositopenisi olan hastalarda İTF'nin azalması beklenir [64].



Şekil 7. Trombosit oluşum aşaması

İTF referans aralıkları net değildir. Danimarka'da yapılan bir çalışmada, İTF için referans aralığı %1.3-%9 [65] , İspanya'da yapılan başka bir çalışmada referans aralığı %1.6 - %9.6 [66] ve Güney Korede sağlıklı bireylerin İTF % değeri 2.6 (0.5 -9.7) olarak bulunmuştur [67] (Tablo 7).

Tablo 7. İTF referans aralığı

	Danimarka	İspanya	Güney Kore
Referans aralığı	%1,3-%9	%1,6- %9,6	%0,5- %9,7

4.3.3.2. İTF klinikte kullanım alanları

Periferik trombositopenin hızlı trombosit yıkımı ile karakterize olduğu durumlarda yüksek İTF değerleri görülürken, düşük kemik iliği aktivitesi olan bozukluklarda ise düşük İTF değerleri görülmektedir.

İTF ölçümü, otoimmün trombositopenik purpura, trombotik trombositopenik purpura, periferik trombosit yıkımı ile karakterize durumlardan kemik iliği baskılanması veya yetersizliğinden ayırmak için özellikle yararlıdır [68].

Hematololojik bozukluklar: İTF, yetişkinlerde immün trombositopenik purpura ve çocukluk çağı immün trombositopenisi gibi hematolojik bozukluklarda değerlendirilmiştir [69] .

Sepsis: İTF'nin, sepsis olan ve olmayan hastaları ayırt etmede CRP ile karşılaştırılabilir bir etkiye sahip olduğunu ve yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda sepsis gelişme riskini öngördüğü bildirilmiştir

Pnömoni: Toplum kaynaklı pnömoni ve aspirasyon pnömonisi olan hastaları kapsayan bir çalışmada ortalama İTF % değeri sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olup, bu değerin CRP ile pozitif korelasyonu gösterilmiştir [70].

Literatür taramalarında İTF ile KOAH arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar saptamadık. Bu çalışmada trombositlerin inflamasyondaki rolünden yola çıkarak trombositlerin kemik iliğinde üretim ve aktivitesini yansıtan immatür trombosit fraksiyonu ölçülerek KOAH'daki önemini ve sistemik inflamasyon ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırmada birincil amacımız KOAH olgularının stabil dönem ve alevlenme döneminde serumda İmmatür Trombosit Fraksiyonu (İTF) düzeyinin belirlenmesi ve KOAH' ta inflamasyon belirteci olarak rolünü değerlendirmek amacıyla her iki grupta serum İTF düzeyinin karşılaştırılmasıdır. Ayrıca İTF ile inflamasyon biyobelirteçleri (nötrofil-lenfosit oranı, trombosit- lenfosit oranı ve C-reaktif Protein), dispne düzeyi, KOAH evresi, solunum fonksiyon testi sonuçları, eşlik eden komorbiditeler ve son 1 yıl içindeki alevlenme sayısı ile ilişkisinin karşılaştırılması ikincil amacımızdır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı polikliniğinde Nisan 2019 ve Aralık 2020 tarihleri arasında KOAH tanısıyla takip edilen hastalar araştırmaya dahil edildi. Çalışmanın yapılabilmesi için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan **İ5-332-21** karar sayılı ile Etik Kurul onayı alındı.

5.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı polikliniğinde Nisan 2019 ve Aralık 2020 tarihleri arasında takip edilen KOAH hastaları dahil edildi. Olgular Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi veri tabanından retrospektif olarak tarandı.

Çalışmaya dahil edilen ve polikliniğe başvuran hastalar klinik tablolarına göre "KOAH alevlenme" ve "stabil KOAH" olmak üzere iki grupta incelendi. Son 3 ayda solunumsal semptomlarında önemli bir değişiklik olmayan, herhangi bir ek tedaviye ihtiyaç duymayan, solunumsal semptomlar nedeniyle acil servis başvurusu veya hastane yatışı olmayan hastalar "stabil KOAH" olarak tanımlandı. Semptomlarda ek tedavi gerektirecek akut kötüleşmesi olan hastalar ise "KOAH alevlenme" olarak sınıflandırılarak çalışmaya dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri:

- 40 yaş üstünde olmak
- KOAH tanısı almış olmak (GOLD raporu kriterlerine göre tanı almış) olması
- ≥ 20 paket-yıl sigara kullanmış olma
- Poliklinik başvurusunda hemogram ve CRP düzeyinin ölçülmüş olması

Dışlama kriterleri:

- 40 yaş altında olmak
- 20 paket-yıldan daha az sigara içmiş olma
- Solunum sistemi dışında aktif enfeksiyonu olması

- Hematolojik hastalık ve aktif malignitesi olan hastalar

5.2. Verilerin Toplanması

Bu çalışmaya KOAH alevlenme döneminde olan 89 ve stabil KOAH döneminde olan 45 hasta olmak üzere toplamda 134 heterojen bir hasta grubu dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verilerin (yaş, cinsiyet), risk faktörleri (sigara) klinik semptomları, dispne düzeyi, alevlenme ve hastane yatış sayısı, Solunum Fonksiyon Test (SFT) sonuçları, spirometrik evresi, GOLD evresi, Hemogram (Lökösit sayısı, Hemoglobin, Hematokrit, Nötrofil sayısı, Lenfosit sayısı, Monosit sayısı, Trombosit sayısı, Ortalama Trombosit Hacmi, İmmatür Trombosit Fraksiyonu) ve C-reaktif Protein (CRP) testlerinin sonuçları kaydedildi. Nötrofil/lenfosit oranı, monosit lenfosit oranı ve trombosit lenfosit oranı hesaplandı. Ayrıca, KOAH hastalara eşlik eden komorbiditeleri [Korpulmunale, Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığında (ASKH), Hipertansiyon (HT), Diyabetes Mellitus (DM), Atriyal Fibrilasyon (AF), Kronik Böbrek Yetmezliği (KBH)] tarandı. Hastaların sağkalımlarını değerlendirmek için yaş, dispne, hava akım obstrüksiyonu (ADO) ve Charlson komorbidite indeksileri (CCİ) hesaplandı.

Spirometre: Ankara Üniversitesi Göğüs Hastalıkları solunum fonksiyon testi laboratuvarında ATS-ERS kabul edilebilirlik ve tekrarlanabilirlik kriterlerine göre yapılmış ve son bir yıl içerisinde yapılmış olan spirometri sonuçları kaydedildi.

Ölçüm Yöntem: CareFusion Vmax Encore (Germany) cihazında çalışılmıştır. SFT normal değerleri için kullanılan referans değerler ERS 1993 Update + Zapleta yazılımıyla ölçüm değerleri ve % predikte değerleri kaydedildi. Akım hızları oturur pozisyonda, burnu bir mandalla kapatılarak zorlu ekspirasyon manevrası ile ölçüldü.

Zorlu vital kapasite (FVC): Derin inspirasyondan sonra zorlu, hızlı ve derin ekspirasyonla atılan hava volümü olarak tanımlanır.

Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Hacim (FEV_1): Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan hava volümüdür. FEV_1 kooperasyon ve hasta eforuna bağımlı bir parametredir.

FEV_1/FVC oranı (Tiffeneau oranı): Bu oran genç erişkinde %75'in üzerindedir, yaş ilerledikce azalır. Obstrüktif ve restriktif patolojilerin ayırımında kullanılır. Hava yolları obstruksiyonu varlığında oran <%70'dir. Hafif-orta dereceli obstrüksiyonun değerlendirilmesinde yararlı olmakla birlikte obstrüksiyon şiddetinin derecelendirilmesinde hassas değildir. Restriktif patolojilerde ise oran normal veya yüksektir.

Zorlu Ekspirasyon Ortası Akım Hızı (FEF%25-75): Zorlu ekspirasyon ile volümlerin %25 ila %75'inin atıldığı periyotta akım hızıdır. Orta ve küçük hava yollarından gelen akımı yansıtır. Obstrüktif hastalıkların erken donemlerinde bu parametre azalır. Bazan restriktif hastalıklarda da azalma gosterebilir. Bu akım hızı FEV_1 ve FVC toplamının en yüksek olduğu eğriden elde edilir. Zorlu ekspirasyon Manevrasının etkinliği ve ekspiratuar eforun gücünden etkilenir.

Maksimal İstemli Ventilasyon (MVV): Amplitudu ve frekansı yüksek solunumla bir dakikada atılan volumdur. 15 saniye VT'den fazla, VC'den düşük solunum yaptırılır ve ekspire edilen volüm ölçülür. Solunum kasları, akciğer-toraks sisteminin kompliyansı, solunum kontrol sistemi, hava yolu ve doku rezistansından etkilenir. Orta-ileri hava yolu obstrüksiyonunda hava yolu rezistansı artışı ve hiperinflasyon nedeniyle azalır. Solunum kaslarının disfonksiyonunda diğer solunum fonksiyon testleri normal olduğu halde MVV'nin azalması anlamlıdır. Restriktif hastalıklarda normal olabilir.

İmmatür Trombosit Fraksiyonu Ölçümü: İTF %, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Labrotuvarında Sysmex XN 9000 (Kobe, Japan) hematoloji analiz cihazı kullanılarak ölçüldü.

Ölçüm Yöntemi: İTF olgun trombositlerden farklı olarak yoğun olarak içerdiği RNA'sına bağlı olarak yarı iletken diyod lazer ışığı demetleri ile floresan boyalarla boyanır. Floresanın şiddeti (RNA içeriği) ve ileri ışık saçılımı (hücre hacmi) ölçülerek gerçek olgunlaşmamış trombosit sayısı (IPC) elde edilir. İTF, Olgunlaşmamış trombositlerin total trombosit sayısına oranıdır (İTF: AIPN/t-PLT x 100) ve (İTF%) şeklinde gösterilir.

ADO indeksi: Ayaktan takip edilen KOAH hastalarda kolayca uygulanabilen 3 yıl mortalite tahmin edebilme olasılığı yüksek olan bir indekstir. Yaş, nefes darlığı ve FEV_1 akım kısıtlanma derecesi paramatreden alınan puanların toplanması yoluyla hesaplanır (Tablo 8) [71].

Tablo 8. ADO skoru puanlaması

ADO skoru puanlaması							
	Puan	0	1	2	3	4	5
FEV1		≥65	≥36-64	≤35			
mMRC		0-I	II	III	IV		
Yaş		40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	≥90

CCİ indeksi: Charlson ve arkadaşları tarafından 1987 ‘de birçok komobidite durumunun mortalite üzerine etkisinin değerlendirilmesi ve bir yıl mortalite tahmini için geliştirildi [72]. 2000’de CCİ yaş parametre ilave edilerek modifiye edilmiş, Bu şekilde özelikle yaşlı hastalarda çoklu komorbiditelerin varlığında 10 yıllık sağ kalımı tahmin etmekte orijinal CCİ yerine kullanılmaktadır Tablo 9 [73].

Tablo 9. Modifiye Charlson Komorbidite indeksi

Modifiye Charlson Komorbidite indeksi		**Puan**	**Modifiye Charlson Komorbidite indeksi**		**Puan**
1	Koroner arter hastalığı	1	11	Hemipleji	2
2	Konjestif kalp yetmezliği	1	12	Orta-şidetli böbrek hastalığı	2
3	Periferik vasküler hastalık	1	13	Son organ hasarı yapan diyabet	2
4	Serebrovasküler hastalık	1	14	Herhangi tümör varlığı	2
5	Demans	1	15	Lösemi	2
6	Kronik Akciğer Hastalığı	1	16	Lenfoma	2
7	Bağ dokusu hastalığı	1	17	Orta-şiddetli karaciğer hastalığı	3
8	Peptik ülser hastalığı	1	18	Metastatik solid tümör	6
9	Hafif düzeyde karaciğer hastalığı	1	19	AIDS	6
10	Diyabet	1	***40 yaşından sonra her 10 yıl için ilave 1 puan eklenir***		

Komorbidite Sınıfları	
Düşük	0 puan
Orta	1-2 puan
Yüksek	3-4 puan
Çok yüksek	>4 puan

5.3. İstatistiksel Yöntem

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov-Smirnov testinden yararlanıldı. Sürekli verilerin iki gruplu bağımsız değişkenlerle karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren verilerde t test, normal dağılmayan verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı.

Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve

Fisher’s Exact test kullanıldı. İTF yüzde değerlerinin sürekli veriler ile ilişkisi Spearman’s Korelasyon Katsayısı ile incelendi. Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

6. BULGULAR

Çalışmaya 134 KOAH hastası dahil edildi. Genel yaş ortalaması 68.42±10,05 yıl idi ve hastaların %69.4' ü erkek, %30.6'sı kadın olup sigara kullananların %23.3'ü aktif içici, %76.7'si bırakmış idi. Sigara kullanan hastaların paket-yıl ortalaması 33.75±21.0 idi (Tablo 10). Hastaların %52,2'sinin nefes darlığı düzeyi "mMRC II" idi. Hastaların son bir yıl içinde alevlenme ve son bir yıl içinde hastanede yatış sayısı minumum "0" maksimum "2" kez idi. Hastaların %66,4'ü KOAH alavlenme, %33.6'sı stabil KOAH dönemde idi. Hastaların %48,5'inin GOLD evresi "GOLD B", %38.1'inin spirometrik evresi ise "Orta" idi. **(**Tablo 11**) .**

Tablo 10. Hasta özellikleri

	Mean ± SD
Hasta yaşı(yıl)	68.42±10.05
Sigara paket-yılı (n=134)	33.75±21.0
	n(%)
Cinsiyet	
Erkek	93(%69.4)
Kadın	41(%30.6)
Sigara (n=134)	
Aktif içici	17(12.7)
Bırakmış	117(87.3)

Tablo 11. Hastaların Klinik özellikleri

	Mean ± SD Median (Min-Max)
Son bir yıl içinde alevlenme sayısı	0.31±0.47 0 (0-2)
Son bir yıl içinde hastanede yatış sayısı	0.32±0.49 0 (0-2)
	n%
mMRC düzeyi	
mMRC 0	2 (1.5)
mMRC I	31 (23.2)
mMRC II	70 (52.2)
mMRC III	28 (20.9)
mMRC IV	3 (2.2)
Atak durumu	
KOAH alevlenme	89 (66.4)
Stabil KOAH	45 (33.6)
GOLD evresi	
GOLD A	26 (19.4)
GOLD B	65 (48.5)
GOLD C	1 (0.7)
GOLD D	42 (31.3)
Spirometrik evre	
Hafif	25 (29.8)
Orta	32 (38.1)
Ağır	21 (25)
Çok ağır	6 (7.1)

GOLD: *Global Initiative for Chroni Obstructive Lung Disease* ***mMRC:*** *Modified Medical Research Council Dyspnea Scale* ***KOAH:*** *Kronik Obstrüksiyon Akciğer Hastalığı*

Tablo 12. Hastaların solunum fonksiyonu değerleri

Spirometre	Mean ± SD	Median (Min-Max)
FVC (l)	2.52±0.94	2.25 (0.87-4.86)
FVC (%)	76.02±21.64	75 (37-147)
FEV_1 (l)	1.72±1.13	1.51 (0.61-8.75)
FEV_1 (%)	62.82±24.57	64 (23-142)
FEV_1/ FVC	64.62±14.37	65 (31-93)
FEF_{25-75} (l)	1.18±0.86	0.89 (0.24-4.12)
FEF_{25-75} (%)	40.27±26.18	34 (8-122)
MVV (l/m)	59.56±24.41	62 (15-136)
FEV1 Z skoru	-1.54±1.47	-1.48 (-4.03 – 3.62)
FVC Z skoru	-1.17±1.29	-1.28 (-3.53 – 3.12)
FEV_1 /FVC Z skoru	-1.39±1.91	-1.17 (-5.68 – 3.0)

FVC: *Zorlu vital ka pasite* ***FEV_1:****Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim* ***FEF_{25-75}:*** *Maksimal ekspirasyon ortası akım hızı* ***MMV:*** *Zorunlu Dakika Solunumu* ***Z skoru:*** *FEV1, FVC, FEV_1 /FVC değerleri için z- skorunun -1,64'ün altında olmasının patolojik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir* **[74].**

Tablo 13. Hastaların Laboratuvar değerleri

Laboratuvar (n)	Mean ± SD	Median (Min-Max)
WBC (10^3/µl) (n=134)	8695.74±3408.15	8020 (2570-27000)
HB (g/dl) (n=134)	14.34±3.33	14 (8.7-27)
HTC (%) (n=134)	46.31±11.22	44.5 (14.7-85.4)
PLT(10^3/ µl) (n=134)	267164.17±104906.70	265500 (42000-669000)
MPV (fl) (n=133)	10.36±1.51	10.5 (1.4-14)
NLR (n=133)	3.68±2.85	2.83 (0.42-18.30)
PLR (n=133)	175444.36±118383.07	150000 (31000-975000)
MLR (n=133)	0.68±2.65	0.40 (0.17-31)
İTF (%) (n=134)	3.45±2.41	2.70 (0.53-13.70)
CRP (mg/dl) (n=134)	14.39±25.03	6.95 (0.20-182-3)

WBC: *Lökosit Beyaz Kan Hücresi* ***HB:*** *Hemoglobin* ***HTC:*** *Hematokrit* ***PLT****:Trombosit* ***MPV:*** *Ortalama Trombosit Hacmi* ***NLR:*** *Nötrofil/ Lenfosit Oranı* ***PLR:*** *Trombosit Lenfosit Oranı* ***MLR:*** *Monosit Lenfosit Oranı* ***İTF:*** *İmmatür Trombosit Fraksiyonu* ***CRP:*** *C-Reaktif Protein*

Hastaların komorbidite dağılımları incelendiğinde; korpulmonale oranı % 1.5, aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) oranı %18.7, hipertansiyon (HT) oranı %49.3, DM oranı %29.9, atriyal fibrilasyon (AF) oranı %11.9 ve Kronik böbrek hastalığı (KBH) oranı %1.5 olarak saptandı. Hastaların komorbitide dağılımların Tablo 14'te gösterildi.

Tablo 14. Hastaların komorbidite dağılımları

Komorbidite	n%
Korpulmonale	2 (1.5)
ASKH	25 (18.7)
HT	66 (49.3)
DM	40 (29.9)
AF	16 (11.9)
KBH	2 (1.5)

ASKH:Aterosklerotik *Koroner Arter Hastalığında* ***HT:*** *Hipertansiyon* ***DM:*** *Diyabet Melitus* ***AF:*** *Atriyal Fibrilasyon,* ***KBH:*** *Kronik Böbrek Hastalığı*

Tablo 15. Hastaların Charlson komorbite indeksi ve ADO indeksi değerleri

	Mean ± SD	Median (Min-Max)
CCİ indeksi	4.16±1.26	4 (1-7)
ADO indeksi	3.83±1.52	4 (0-7)

ADO: *Yaş, Dsipne, Obustrüksiyon* ***CCİ:*** *Charlson komorbite indeksi*

KOAH alevlenme döneminde olan hastalarla stabil KOAH dönemde olan hastaların yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları ve sigara kullanım (aktif içici, birakmış) oranları arasında fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 16).

Tablo 16. KOAH alevlenme döneminde olan hastalarla stabil KOAH dönemde olan hastaların özelliklerinin karşılaştırması

	KOAH Alevlenme n=89	**Stabil KOAH n=45**	**P**
	Mean ± SD	**Mean ± SD**	
Yaş (yıl)	68.99±9.93	67.29±10.30	0.357
	n(%)	n(%)	
Cinsiyet			
Erkek	62 (69.7)	31 (68.9)	0.927
Kadın	27 (30.3)	14 (31.1)	
Sigara			
Aktif içici	13 (14.6)	4 (8.9)	0.348
Bırakmış	76 (85.4)	41 (91.1)	

KOAH alevlenme döneminde olan hastalarla stabil dönem KOAH hastalarının son bir yıl içinde alevlenme sayıları ve son bir yıl içinde hastanede yatış sayıları arasında fark bulunmadı (p>0.05). KOAH alevlenme döneminde olan hastalarla stabil KOAH dönemde olan hastaların mMRC düzeyleri arasında fark saptandı (p=0.007). KOAH alevlenme döneminde olan hastalarda mMRC I düzeyinde olan hasta sayısının daha az**,** mMRC III düzeyi hasta sayısının ise daha fazla olduğu görüldü.

KOAH alevlenme döneminde olan hastalarla stabil KOAH dönemde olan hastaların GOLD evresi düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı (p< 0.001). KOAH alevlenme döneminde olan hastalarda GOLD A evresinin daha az hasta GOLD B ve GOLD D evresinin ise daha fazla olduğu görüldü. Ayrıca, KOAH alevlenme döneminde olan hastalarla stabil KOAH dönemde olan hastaların spirometrik evreleri arasında fark saptandı (p<0.001). KOAH alevlenme döneminde olan hastalarda hafif spirometrik evrede daha az hasta bulunurken orta evrede daha

fazla hasta olduğu görüldü (Tablo 17)

Tablo 17. KOAH alevlenme döneminde olan hastalarla stabil KOAH dönemde olan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırması

	KOAH Alevlenme	**Stabil KOAH**	**P**
	Mean ± SD Median (Min-Max)	**Mean ± SD Median (Min-Max)**	
Son bir yıl içinde alevlenme sayısı	0.35±0.50 0 (0-2)	0.22±0.42 0 (0-1)	0.163
Son bir yıl içinde hastanede yatış sayısı	0.37±0.53 0 (0-2)	0.22 ±0.42 0 (0-1)	0.133
	n(%)	n(%)	
mMRC düzeyi			
mMRC 0	1 (1.1)	1 (2.2)	**0.007**
mMRC I	**14 (15.7)**	17 (37.8)	
mMRC II	47 (52.8)	23 (51.1)	
mMRC III	**24 (27)**	4 (8.9)	
mMRC IV	3 (3.4)	0 (0)	
GOLD evresi			
GOLD A	9 (10.1)	17 (37.8)	**0.001**
GOLD B	**49 (55.1)**	16 (35.6)	
GOLD C	1 (1.1)	0(0)	
GOLD D	**30 (33.7**)	12 (26.7)	
Spirometrik evre			
Hafif	10 (18.5)	15(50)	**<0.001**
Orta	**29 (53.7)**	3 (10)	
Ağır	12 (22.2)	9 (30)	
Çok ağır	3 (5.6)	3 (10)	

***GOLD**: Global Initiative for Chroni Obstructive Lung Disease **mMRC:** Modified Medical Research Council Dyspnea Scale*

KOAH alevlenme döneminde olan hastalarla stabil KOAH dönemde olan hastaların MVV (l/m) değerleri arasında fark saptandı ($p<0.01$). KOAH alevlenme döneminde olan hastaların MVV (l/m) değerlerinin daha düşük olduğu saptandı.

KOAH alevlenme döneminde olan hastalarla stabil KOAH dönemde olan hastaların FEV_1 ve FVC Z skor değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.01$). KOAH alevlenme döneminde olan hastaların FEV_1 ve FVC Z skor değerleri daha düşük saptandı.

KOAH alevlenme döneminde olan hastalarla stabil KOAH dönemde olan hastaların FVC (l), FVC (%), FEV_1 (l), FEV_1 (%), FEV_1/ FVC (%), FEF_{25-75} (l), FEF_{25-75} (%), FEV_1/ FVC (%) Z skoru değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18. KOAH alevlenme döneminde olan hastalarla stabil KOAH dönemde olan hastaların solunum fonksiyonu değerlerinin karşılaştırılması

	KOAH Alevlenme	**Stabil KOAH**	**P**
Spirometre(n)	**Mean ± SD Median (Min-Max)**	**Mean ± SD Median (Min-Max)**	
FVC (l) (n=50/29)	2.34±0.83 2.22 (0.87-4.60)	2.84±1.06 2.70 (1.13-4.86)	0.051
FVC (%) (n =55/30)	72.72±18.93 70 (41-109)	82.06±25.11 82.5 (37-147)	0.057
FEV_1 (l) (n= 50/29)	1.71±1.21 1.52 (0.72-8.75)	1.76±1.01 1.47 (0.61-4.80)	0.803
FEV1 (%) (n=55/30)	60.96±20.44 64 (23-99)	66.23±30.85 64.5 (23-142)	0.348
FEV_1/ FVC (n=55/30)	66.27±14.01 68 (42-93)	61.60±14.77 62.5 (31-82.7)	0.154
FEF_{25-75} (l) (n=50/29)	1.16±0.76 0.91 (0.24-3.18)	1.23±1.01 0.72 (0.28-4.12)	0.662
FEF_{25-75} (%) (n=50/29)	39.66±24.02 32.5 (8-89)	41.34±29.99 40 (8-122)	0.851
MVV (l/m) (n=50/29)	52.72±21.26 56 (15-94)	75.37±24.49 79 (34-136)	**0.001**
FEV1 Z skor(n=36/16)	-1.89±1.13 -1.78 (-4.02 – 0.53)	-0.77±1.86 -0.36 (-4.03 – 3.62)	**0.010**
FVC Z skor (n=36/16)	-1.51±0.89 -1.58 (-3.21 – 0.14)	-0.41±1.70 -0.65 (-3.53 – 3.12	**0.013**
FEV/ FVC Z skoru (n=36/16)	-1.43±2.15 -1.04 (-5.68 – 3)	-1.30±1.31 -1.31 (-3.97 – 0.56)	0.843

***FVC**: Zorlu vital kapasite **FEV_1:** Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim **FEF_{25-75}:** Maksimal ekspirasyon ortası akım hızı **MMV:** Zorunlu Dakika Solunumu **Z skoru:** FEV1, FVC, FEV_1 /FVC değerleri için z- skorunun -1,64'ün altında olmasının patolojik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir* **[74]**

KOAH alevlenme döneminde olan hastalarla stabil KOAH dönemde olan hastaların WBC, NLR, CRP, değerleri arasında anlamlı fark görüldü (sırasıyla p=0,001, p=0,003, p<0,001)

KOAH alevlenme döneminde olan hastaların WBC, NLR, CRP değerleri daha yüksek bulundu. KOAH alevlenme döneminde olan hastalarla stabil KOAH dönemde olan hastaların HB, HTC, PLT, MPV, PLR, MLR, İTF yüzde değerleri arasında fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 19).

Tablo 19. KOAH alevlenme döneminde olan hastalarla stabil KOAH dönemde olan hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar	KOAH Alevlenme Mean ± SD Median (Min-Max)	Stabil KOAH Mean ± SD Median (Min-Max)	P
WBC (n=89/45)	9390.11±3766.29 8500 (2570-27000)	7322.44±1958.69 6830 (3090-13200)	**0.001**
HB (n=89/45)	14.39±3.48 13.9 (8.7-27)	14.33±3.04 14 (9.2-25.8)	0.992
HTC % (n=89/45)	46.78±11.50 44.5 (28.7-85.4)	45.36±10.70 44.6 (14.7-80)	0.817
PLT (n=89/45)	272247.19±114034.01 263000 (42000-669000)	257111.11±84280.70 269000 (50000-487000)	0.599
MPV (n=89/45)	10.29±1.71 10.3 (1.4-14)	10.50±1.02 10.5 (8.8-12.4)	0.718
NLR (n=89/45)	4.18±3.22 3.01 (1.19-18.30)	2.70±1.54 2.45 (0.42-9.60)	**0.003**
PLR (n=88/45)	180342.04±127390.46 152500 (31000-975000)	165866.66±99065.77 147000 (46000-642000)	0.799
MLR (n=88/45)	0.82±3.26 0.40 (0.17-31.00)	0.41±0.15 0.38 (0.20-0.87)	0.105
İTF (n=89/45)	**3.52±2.47** **2.70 (0.70-13.70)**	**3.31±2.30** **2.50 (0.53-9.30)**	**0.561**
CRP (n=89/45)	16.71±29.55 11.10 (0.80-183)	5.85±5.88 4.30 (0.20-28)	**<0.001**

WBC: *Lökosit Beyaz Kan Hücresi* ***HB:*** *Hemoglobin* ***HTC:*** *Hematokrit* ***PLT****:Trombosit* ***MPV:*** *Ortalama Trombosit Hacmi* ***NLR:*** *Nötrofil /Lenfosit Oranı* ***PLR:*** *Trombosit Lenfosit Oranı* ***MLR:*** *Monosit Lenfosit Oranı* ***İTF:*** *İmmatür Trombosit Fraksiyonu* ***CRP:*** *C-Reaktif Protein*

KOAH alevlenme döneminde olan hastalarla stabil KOAH dönemde olan hastaların korpulmonale, ASKH, HT, DM, AF ve KBH komorbiditleri arasında fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 20).

Tablo 20. KOAH alevlenme döneminde olan hastalarla stabil KOAH dönemde olan hastaların komorbitide dağılımlarının karşılaştırması

	KOAH Alevlenme	Stabil KOAH	P
Komorbitide	**n(%)**	**n(%)**	
Korpulmonale	1(1.1)	1(2.2)	1.000
ASKH	19(21.3)	6(13.3)	0.261
HT	43(48.3)	23(51.1)	0.760
DM	26(29.2)	14(31.1)	0.821
AF	12(13.5)	4(8.9)	0.439
KBH	1(1.1)	1(2.2)	1.000

ASKH:*Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığında* ***HT:*** *Hipertansiyon* ***DM:*** *Diyabet Melitus* ***AF:*** *Atriyal Fibrilasyon,* ***KBH:*** *Kronik Böbrek Hastalığı*

KOAH alevlenme döneminde olan hastalarla stabil KOAH dönemde olan hastaların Charlson komorbite indeksi, ADO indeksi skorları arasında fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 21).

Tablo 21. KOAH alevlenme döneminde olan hastalarla stabil KOAH dönemde olan hastaların Charlson komorbite indeksi, ADO indeksi skorlarının karşılaştırması

		KOAH Alevlenme	Stabil KOAH	P
	n	Mean ± SD Median (Min-Max)	Mean ± SD Median (Min-Max)	
CCİ indeksi	89/45	4.22±1.29 4 (1-7)	4.02±1.19 4 (1-6)	0.351
ADO indeksi	54/30	4.04±1.41 4 (1-7)	3.47±1.65 3 (0-7)	0.119

ADO: Yaş, Dsipne, Obustrüksiyon *CCİ: Charlson komorbite indeksi*

Tüm hastalarda İTF yüzde değerleri ile WBC, NLR, PLR, MLR değerleri arasında sırasıyla (r=0.352 p<0.001, r=0.399 p<0.001, r=0.186 p=0,032 r=0.200 p=0.021) pozitif yönlü korelasyon saptandı. Hastaların WBC, NLR, PLR, MLR değerleri arttıkça İTF yüzde değerleri de artmaktadır. Tüm hastalarda İTF yüzde değerleri ile PLT, MPV ve CRP değerleri arasında korelasyon bulunmadı (p>0.05).

KOAH alevlenmesi olan hastalarda İTF yüzde değerleri ile WBC, NLR, PLR, MLR değerleri arasında sırasıyla (r=0.356 p<0.001, r=0.414 p<0.001, r=0.239 p=0.025, r=0.273, p=0.010) pozitif yönlü korelasyon saptandı. Hastaların WBC, NLR, PLR, MLR değerleri arttıkça İTF yüzde değerleri de artmaktadır. KOAH alevlenmesi olan hastalarda İTF yüzde değerleri ile PLT, MPV ve CRP değerleri arasında korelasyon bulunmadı (p>0.05).

Stabil KOAH döneminde olan hastalarda İTF yüzde değerleri ile WBC, PLT, MPV, NLR, PLR, MLR ve CRP değerleri arasında korelasyon bulunmadı (p>0.05) (Tablo 22).

Tablo 22. Hastaların İTF yüzde değerleri ile WBC, PLT, MPV, NLR, PLR, MLR ve CRP değerleri arasındaki ilişki (Korelasyon**)**

	İTF yüzde		
	laboratuvar	**r***	**p**
TÜM HASTA	WBC(10^3/µl)	0.352	**<0.001**
	PLT (10^3/µl)	0.142	0.134
	MPV(fl)	-0.101	0.249
	NLR	0.399	**<0.001**
	PLR	0.186	**0.032**
	MLR	0.200	**0.021**
	CRP(mg/dl)	-0,093	0.284
KOAH ALEVLENME	WBC(10^3/µl)	0.356	**0.001**
	PLT (10^3/µl)	0.187	0.079
	MPV(fl)	-0.173	0.107
	NLR	0.414	**<0.001**
	PLR	0.239	**0.025**
	MLR	0.273	**0.010**
	CRP (mg/dl)	-0,168	0,117
STABİL KOAH	WBC(10^3/µl)	0.195	0.199
	PLT (10^3/µl)	0.043	0.778
	MPV(fl)	-0.005	0.972
	NLR	0.174	0.252
	PLR	0.069	0.653
	MLR	-0.092	0.550
	CRP(mg/dl)	-0,057	0,709

WBC: *Lökosit Beyaz Kan Hücresi* ***PLT****:Trombosit* ***MPV:*** *Ortalama Trombosit Hacmi* ***NLR:*** *Nötrofil/ Lenfosit Oranı* ***PLR:*** *Trombosit Lenfosit Oranı* ***MLR:*** *Monosit Lenfosit Oranı* ***İTF:*** *İmmatür Trombosit Fraksiyonu* ***CRP:*** *C-Reaktif Protein*

* Spearman's Korelasyon Katsayısı

Tüm hasta grubu, KOAH alevlenme döneminde ve stabil KOAH döneminde olan hastalarda İTF yüzde değerleri ile mMRC düzeyleri, son bir yıl içinde alevlenme sayıları, spirometrik evre, GOLD evre düzeyleri, CCİ ve ADO indeksi skorları arasında ilişki bulunmadı (p>0.05) (Tablo 23)

Tablo 23. Hastaların İTF yüzde değerleri ile mMRC düzeyleri, son bir yıl içinde alevlenme sayıları, spirometrik evre, GOLD evre, CCI ve ADO indeksi arasındaki korelasyon

		İTF yüzde	
		r*	p
TÜM HASTA	mMRC	-0.041	0.636
	Alevlenme sayısı	0.055	0.525
	Spirometrik evre	-0.093	0.398
	GOLD evre	0.043	0.624
	CCI indeks	0.073	0.402
	ADO indeks	-0.121	0.272
KOAH ALEVLENME	mMRC	-0.102	0.341
	Alevlenme sayısı	0.009	0.932
	Spirometrik evre	-0.109	0.432
	GOLD evre	-0.003	0.976
	CCI indeks	0.112	0.296
	ADO indeks	-0.079	0.569
STABİL KOAH	mMRC	-0.401	0.787
	Alevlenme sayısı	0.107	0.484
	Spirometrik evre	-0.099	0.601
	GOLD evre	0.015	0.920
	CCI indeks	-0.018	0.908
	ADO indeks	-0.251	0.181

mMRC: *Modified Medical Research Council Dyspnea Scale* ***GOLD:*** *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* ***CCİ:*** *Charlson komorbite indeksi* ***ADO:*** Yaş, Dispne, Obustrüksiyon

Tüm hastalarda ve stabil KOAH döneminde İTF yüzde değerleri, spirometre parametreleri arasında ilişki bulunmadı (p>0.05). KOAH alevlenmesi olan hastalarda İTF yüzde değerleri ile MVV (l/m) değerleri arasında pozitif yönlü korelasyon (r=0.361, p= 0.028) bulunurken,), İTF yüzde değerleri ile diğer spirometre parametreleri (FVC (l), FVC (%), FEV1 (l), FEV1 (%), FEV_1/ FVC (%), FEF_{25-75} (l), FEF_{25-75} (%), FEV_1/ FVC (%) Z skoru) arasında ilişki bulunmadı ((p>0.05) (Tablo 24).

Tablo 24. Hastaların İTF yüzde değerleri solunum fonksiyonu değerleri arasındaki korelasyon

		İTF yüzde	
	Spirometre	**r***	**p**
TÜM HASTA	FVC (l)	0.050	0.664
	FVC (%)	0.191	0.080
	FEV_1 (l)	0.134	0.239
	FEV_1 (%)	0.173	0.113
	FEV_1/ FVC (%)	0.076	0.488
	FEF_{25-75}(l)	0.023	0.842
	FEF_{25-75} (%)	0.047	0.681
	MVV (l/m)	0.212	0.128
	FEV1 Z skoru	0.112	0.429
	FVC Z skoru	0.191	0.174
	FEV_1 /FVC Z skoru	0.088	0.533
KOAH ALEVLENME	FVC (l)	0.081	0.575
	FVC (%)	0.218	0.109
	FEV_1 (l)	0.124	0.390
	FEV_1 (%)	0.237	0.081
	FEV_1/ FVC (%)	0.099	0.474
	FEF_{25-75}(l)	-0.016	0.911
	FEF_{25-75} (%)	0.067	0.643
	MVV (l/m)	0.361	**0.028**
	FEV_1 Z skoru	0.176	0.305
	FVC Z skoru	0.308	0.068
	FEV_1 /FVC Z skoru	0.196	0.253
STABİL KOAH	FVC (l)	0.096	0.619
	FVC (%)	0.185	0.329
	FEV_1 (l)	0.201	0.296
	FEV_1 (%)	0.170	0.370
	FEV_1/ FVC (%)	0.044	0.819
	FEF_{25-75}(l)	0.088	0.651
	FEF_{25-75} (%)	0.042	0.829
	MVV (l/m)	0.122	0.652
	FEV_1 Z skoru	0.127	0.640
	FVC Z skoru	0.143	0.598
	FEV_1 /FVC Z skoru	-0.169	0.531

***FVC**: Zorlu vital kapasite **FEV_1:** Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim **FEF_{25-75}:** Maksimal ekspirasyon ortası akım hızı **MMV:** Zorunlu Dakika Solunumu **Z skoru:** FEV1, FVC, FEV_1 /FVC değerleri için z- skorunun -1,64'ün altında olmasının patolojik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir* **[74]**

Aterosklerotik kalp hastalığında, hipertansiyon, Diyabetes Mellitus ve atriyal fibrilasyon olan hastalarla olmayan hastaların İTF yüzde değerleri arasında fark bulunmadı (p>0.05). Korpulmonale ve kronik böbrek hastalığı hasta sayısı az olması nedeniyle karşılaştırma yapılamadı (Tablo 25).

Tablo 25. Hastaların komorbitide durumları ile İTF yüzde değerlerinin karşılaştırması

		İTF yüzde		P
Komorbidite	**n**	**Mean ± SD**	**Median (Min-Max)**	
Korpulmonale				
Var	2	1.70±0.14	1.70 (1.60-1.80)	-
Yok	132	3.48±2.42	2.70 (0.53-13.70)	
ASKH				
Var	25	3.36±2.30	2.70 (0.70-10.8)	0.880
Yok	109	3.47±2.44	2.70 (0.53-13.70)	
HT				
Var	66	3.37±1.96	2.85 (0.70-9.20)	0.408
Yok	68	3.53±2.79	2.50 (0.53-13.70)	
DM				
Var	40	3.33±1.80	3.20 (0.80-9.0)	0.551
Yok	94	3.50±2.63	2.60 (0.53-13.70)	
AF				
Var	16	3.58±2.55	3.20 (0.70-10.80)	0.757
Yok	118	3.43±2.40	2.70 (0.53-13.70)	
KBH				
Var	2	5.05±5.58	5.05 (1.10-9.0)	-
Yok	132	3.43±2.37	2.70 (0.53-13.70)	

ASKH:Aterosklerotik *Kalp Hastalığı* ***HT:*** *Hipertansiyon* ***DM:*** *Diyabetes Mellitus* ***AF:*** *Atriyal Fibrilasyon,* ***KBH:*** *Kronik Böbrek Hastalığı*

7. TARTIŞMA

KOAH, genellikle zararlı partiküllere veya gazlara önemli ölçüde maruz kalmanın ve anormal akciğer gelişimini de içeren konakçı faktörlerinden etkilenen hava yolu ve/veya alveolar anormalliklere bağlı kalıcı solunum semptomları ve hava akımı kısıtlaması ile karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Ayrıca KOAH, sık alevlenme ve kronik inflamasyon ile karakterize bir hastalıktır, Alevlenme sırasında dolaşımda akut faz reaktan proteinleri ve inflamatuvar hücrelerin sayısında artış olduğu bilinmektedir. Ancak KOAH'ı olan bazı hastalarda stabil durumda da bazı inflamatuvar belirteçlerde artış ve düşük dereceli sistemik inflamasyon olduğu bilinmektedir. KOAH'ı olan hastalarda görülen bu kronik inflamatuvar dönem, hastalığın patogenezinde önemli bir role sahiptir. Ayrıca bu yüksek inflamasyon belirteçlerinin hastalığın kötü prognozu ve komorbidite oranlarındaki artış ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Artan inflamasyonun akciğerlerin üzerindeki zararlı etkilerinin yanı sıra; kas-iskelet, kardiyovasküler ve endokrin sistemleri de içeren çeşitli sistemler üzerine karmaşık etlikleri mevcuttur. Bunlara bağlı olarak sistemik hastalıklara neden olur. Ayrıca kilo kaybı gibi metabolik değişiklikler görülebilir.

KOAH'lı hastalarda sistemik inflamasyonun göstergesi olarak TNF-α, IL-6 ve CRP seviyeleri sıklıkla artmaktadır. Karadağ ve ark. KOAH alevlenme, stabil KOAH ve sağlıklı bireylerin dahil edildiği bir çalışmada orta-ileri evre stabil KOAH hastalarında serum TNF-α ve IL-6 düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğunu göstermiştir[75]. Gan ve ark. çalışmasında KOAH hastalarındaki yüksek CRP seviyelerinin hastalık şiddetinde artış, sağlık durumunda bozulma, hastaneye yatış ve ölüm oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [76]

Lökosit sayısı ve alt tiplerinin KOAH'ta inflamasyondaki rolü iyi bilinmekle beraber trombositin KOAH inflamasyonu ile ilişkisi daha az bilinmektedir. Tezin girişinde de bahsettiğimiz gibi trombositler hemostazın korunmasında önemli bir role sahiptir. Bununla birlikte, hemostaz ile ilgili olmayan bazı inflamatuar mediatörleri de salgılarlar. Bu mediatörler, çeşitli inflamatuar uyaranlara karşı lökosit ve endotelyal tepkilerinde değişime neden olur. Trombositler; nötrofiller, lenfositler, monositler ve endotel hücreleri ile etkileşime girmesinden dolayı inflamasyon ve immün yanıtlarda önemli bir role sahiptir [77].

Trombosit sayısı KOAH hastalarında sağlıklı kişilere göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca KOAH'ın evresine göre doğru orantılı olarak artış gösterdiği görülmüştür [58]. Bu çalışmada trombositlerin inflamasyondaki rolünden yola çıkarak trombositlerin kemik iliğinde üretim ve aktivitesini yansıtan, yakın zamanda dolaşıma salınan, dolayısıyla yoğun granüller ve daha yüksek mRNA içeren ve bu nedenle, olgun trombositlerden daha hiperreaktif olan

[78]İmmatür Trombosit Fraksiyonu (İTF) ölçülerek KOAH'taki önemini ve KOAH' ta sistemik inflamasyon ile olan ilişkisini araştırdık. Şimdiye kadar hiçbir nedensel ilişki kanıtlanmamış olmasına rağmen, İTF değerleri kardiyovasküler ve hematolojik hastalıklar başta olmak üzere çok sayıda patoloji ve klinik senaryo ile ilişkilendirilmiştir.

İTF'nin klinik kullanım alanları

Akciğer Hastalıkları

- Pnömoni (Aspirasyon, Toplum kaynaklı, COVİD-19)
- İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İAH)

Kardiyovasküler Hastalıklar

- Akut koroner sendrom
- Atriyal fibrilasyon ve kardiyoemboliye bağlı serebrovaskler olaylar (inme)

Hematolojik Hastalıklar

- Kemik iliği kök hücre transplantasyonu sonrası kemik iliği fonksiyonlarının düzelmesi
- Primer ve sekonder trombositopeninin ayrımı

İTF'nin Özelikleri

- Kolay ulaşılması
- Megakaryopoez ile ilişkili olması
- Fazla RNA içermesi ve protein sentezi yapabilmesi
- Protrombotik özeliği olması

Çalışmamızdaki birincil amacımız olan KOAH alevlenme ve stabil KOAH olgularının serum İTF düzeyinin karşılaştırılması ve diğer sistemik inflamasyon biyobelirteçleri ile ilişkisinin yanında diğer sekonder sonlanma noktalardan elde edilen sonuçlara dayalı olarak tartışılacaktır.

Çalışmaya genel yaş ortalaması 68,4, çoğunluğu erkek cinsiyette ve sigara kullanım öyküsü olan 134 KOAH hastası dahil edildi. Araştırma evrenimiz genel KOAH tanımıyla tam uyumluydu. Olguların büyük çoğunluğunun dispne düzeyi ve hastalık evresi orta düzeydeydi.

KOAH alevlenme döneminde olan hastalarla stabil KOAH dönemde olan hastaların yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları ve sigara kullanımı (aktif içici, birakmış) arasında fark bulunmadı.

KOAH alevlenme dönemindeki hastaların GOLD evresinin ve dispne şiddetinin stabil hasta grubundan daha ağır olduğu görüldü. mMRC düzeyleri incelendiğinde alevlenme ve stabil dönemdeki hastalar arasında anlamlı fark saptandı. Ayrıca alevlenmesi olan hastaların daha büyük oranının spirometrik evresi daha ağırdı. Niewoehner ve ark.'nın çalışmasında çalışmamızla benzer şekilde FEV_1 düzeyi ile alevlenme riski arasında ters korelasyon saptanmıştır [79].

KOAH hastaların ileri GOLD evresi, semptomların artışı, FEV_1 ile belirlenen hava akım kısıtlanması şiddeti ve alevlenme sıklığı artışı hastalığın ağırlığının öngörücüsü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [80] [81].

KOAH alevlenme döneminde olan hastaların MVV değerleri daha düşüktü. MVV, orta-ileri hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda solunum kas kuvveti ve fonksiyonel egzersiz kapasitesini değerlendirmede FEV1'e göre daha iyi bir gösterge olduğu gösterilmiştir[82]. Düşük MVV düzeylerinin alevlenme ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

KOAH alevlenme döneminde olan hastaların FEV_1 ve FVC z-skoru değerleri daha düşük saptandı. Yapılan çalışmalarda daha önceden bilinen akciğer hastalığı ve solunumsal yakınmaları olan bireylerde normalin alt sınırının 5. persentil, yani z-skorunun -1,64'ün altında olmasının patolojik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir [74]**.** Çalışmamızdaki alevlenme dönemindeki hastaların FEV_1 z-skorları patolojik sınırda yer alırken, stabil dönemdeki hastalardan daha düşük bulundu. FEV_1 z-skorunun diğer spirometrik parametrelerden farklı olarak alevlenmeyi öngörmede kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca iki grubun FEV_1 (%) değerleri arasında anlamlı farklılık olmaması FEV1 z-skorunun FEV1 (%)'ye göre alevlenmeyi öngörmede daha değerli olabileceğini düşündürmektedir.

KOAH alevlenme patofizyolojisinde bakteriyel ve viral kaynaklı enfeksiyonlar önemli rol oynamaktadır. Alevlenme dönemindeki hastaların WBC, NLR ve CRP değerleri stabil dönemdeki hastalardan yüksek bulunmuştur. Taylan ve ark.'nın çalışmasında çalışmamıza benzer şekilde alevlenme ve stabil dönemindeki hastalarda WBC, NLR ve CRP düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca, stabil dönemdeki hastalarla kontrol grup arasında anlamlı fark saptanmıştır [83]. Stabil dönemdeki hastaların WBC, NLR ve CRP değerlerinin kontrole göre yüksek bulunması, KOAH'ın hastalarda düşük dereceli sistemik inflamasyonla karakterize olduğunu göstermektedir.

Alevlenme ve stabil hastaların arasında komorbiditeleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Komorbiditelerin KOAH' ta yüksek oranda olmasının sistemik inflamasyonun bir yansıması olduğu gösterilmiştir. Haung ve ark.'nın KOAH hastalarında komorbidite ve akut alevlenme riski arasındaki ilişkisi inceleyen bir çalışmasında CCİ skoru yüksek olan hastalar düşük CCİ skoru olan hastalara göre yaşlıydı, daha düşük FEV_1 (%) ve daha fazla komorbiditeye sahipti. Dolaysıyla CCİ skoru yüksek olan grupta akut alevlenme ve hastane yatışı daha fazla idi [84]. Çalışmamızda alevlenme ve stabil dönemdeki hastaların CCİ benzer olması çalışmamızın retrospektif olması ve hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir. KOAH prognozunun öngörülmesi için GOLD' un birleşik değerlendirmesine yanı sıra komorbidite indekslerin dahil edilmesinin daha fazla yarar sağlayacağını düşünmekteyiz.

KOAH alevlenme döneminde olan hastalarda bakılan İTF (%) değeri 3.52 iken stabil dönemde olan hastaların İTF (%) değeri 3.31 saptandı. İki grup arasındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Georgakopoulou ve ark. tarafından toplumda gelişen pnömoni (TGP) ve aspirasyon pnömonisi (AP) olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında İTF değeri karşılaştırılmıştır. TGP olan hastalardaki İTF (%) değeri 2.55, AP hastalarında 3.07, kontrol grubunda ise 1.70 saptanmıştır. Kontrol grubu ile AP arasında istatistiksel farklılık saptanırken, kontrol grubu ile TGP grubu arasında ve AP ile TGP grupları arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. Bu araştırma İTF (%) değerinin inflamasyon ile ilişkisini vurgulamaktadır. Bu çalışmayı çalışmamız ile karşılaştırdığımızda hem alevlenmedeki hem de stabil dönemdeki hastalarimiz TGP ve AP hastalara göre daha yüksek bir değere sahipti. Ayrıca alevlenme dönemi ve stabil dönemdeki hastaların İTF (%) değeri kontrol grubuna göre daha yüksek bir değere sahipti. Bu sonuç KOAH'ta stabil döneminde de var olan alevlenme döneminde artan sistemik inflamasyonun bir göstergesinin de İTF (%) olabileceğini vurgulamıştır [70].

Tüm KOAH olgularında ve KOAH alevlenmesi olan hastalarda İTF % değerleri ile WBC, NLR değerleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı. Hastaların WBC, NLR, değerleri arttıkça İTF % değerleri de artmaktadır. Di Mario ve ark. hemogramda nötrofili olmasının bakteriyel enfeksiyonunu gösterdiğinden yola çıkarak kan kültüründe gram pozitif üreme olan grup ile olmayan grup karşılaştırıldığında İTF (%) değerleri gram pozitif üreme olanlarda daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 4.86 ve 1.79). Ayrıca WBC ile İTF (%) değerleri arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır [85]. De Blasi ve ark. yoğun bakımdaki hastalarda İTF (%) değerini incelediği bir çalışmada sepsisi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında İTF (%) ile WBC değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır [86]. Çeşitli çalışmalarda enfeksiyon ile ilgili birbirine zıt sonuçlar olması bu parametrenin enfeksiyon göstergesi olarak

kullanımında henüz açıklanamayan bazı noktalar olduğu çıkarımında bulunulabilir. Örneğin bakteriyel, viral enfeksiyon gibi etkene göre, inflamasyon şiddeti ve süresine göre değişiklikler olabilir.

Tüm hastalarda ve KOAH alevlenmesi olan hastalarda İTF (%) değerleri ile NLR değerleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptanırken, stabil dönemdeki KOAH hastalarında İTF yüzde değerleri ile NLR arasında korelasyon saptanmadı.

Literatürleri incelediğimizde İTF (%) ile NLR korelasyonuna ilişkin çalışma olmamasına rağmen, NLR ve KOAH ilişkisini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Erdal ve ark. yaptıkları bir çalışmada KOAH'ı olan hastaların hem akut alevlenme hem de stabil dönemde NLR değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak alevlenme dönemindeki anlamlılık daha yüksekti. Ayrıca aynı çalışmada NLR'nin eşik değeri 3.34 alındığında KOAH alevlenmesini saptama duyarlılığı %78,7 ve özgüllük %73,2 olarak bulunmuştur (AUC 0.863, $p<0.001$). Çalışmamızda alevlenme ve stabil dönem KOAH hastalarında NLR değerleri sırasıyla 4.18, 2.70 saptanmış olup Erdal ve ark. çalışmasındaki kontrol grubundan daha yüksek, alevlenme ve stabil KOAH hastalarının sonuçlarına yakın NLR değeri bulundu [57]. Rahimirad ve ark. yaptığı bir başka çalışmada ise KOAH tanılı 315 hasta hastane kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastanede ölen hastalarda NLR değerleri, taburcu olanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca, ölüm oranları NLR > 4 olan hastalarda NLR < 4 olan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur [87]. Paliogiannis ve ark.'nin KOAH hastaları ile ilgili yaptığı bir derlemede NLR'nin alevlenme ve mortalitenin değerli bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, diğer geleneksel inflamatuar parametrelerden (tek başına WBC) daha iyi korelasyon gösterdiğini gösteren bazı çalışmalar mevcuttur [88].

CRP değeri alevlenme hastalarında stabil hastalara göre anlamlı yüksek olmasına rağmen CRP ile İTF (%) değerleri arasında doğrusal bir korelasyon bulunmamıştır. Georgakopoulou ve ark. pnömoni çalışmasında, çalışmamıza benzer şekilde İTF (%) ile CRP arasında doğrusal korelasyon saptamamıştır[70].

Liu ve ark. enfeksiyon teşhisi için İTF (%) 5.50 eşik değeri ve CRP birlikte kullanıldığında duyarlılık ve özgüllüğün sırasıyla 91.78, 93.18 % olduğu sonucuna varmıştır [89].

Çalışmamızda sekonder sonlanma noktası olan alevlenme ve stabil KOAH dönemindeki hastalarda İTF (%) değerleri ile mMRC düzeyleri, son bir yıl içinde alevlenme sayıları, spirometrik evre, GOLD evre düzeyleri, komorbiditeler, CCİ, ADO indeksi skorları arasında

ilişki bulunmadı. KOAH'ta dispne düzeyi, hastalık şiddeti ve ağırlığını değerlendirmede İTF (%) değerinin gösterge olmadığını düşünebiliriz. Literatürde KOAH ve İTF ilişkisini irdeleyen bir çalışma olmadığı için bu parameterler ile daha ayrıntılı bir karşılaştırma yapılamamıştır.

KOAH yanında ek komorbididitesi (ASKH, HT, DM, AF) olan hastalarla olmayan hastaların İTF (%) değerleri arasında fark bulunmadı.

Lee ve ark. yaptığı çalışmada DM ve metabolik sendromu tanılı 366 hasta ve 54 sağlıklı kontrol grubu arasında İTF (%) değerleri karşılaştırılmıştır. DM grubu sağlıklı gruba göre önemli ölçüde daha yüksek İTF değerine sahipti [90].

Verdoia ve ark. yaptıkları bir çalışmada İTF(%) koroner arter hastalığının yaygınlığı ile ilişkili olmadığını gösterilmiştir [91]. DM inflamasyon ile ilişkili bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. KOAH hastalarına eşlik eden başka inflamatuar hastalıklar olmasına rağmen İTF (%) düzeyleri daha fazla artmayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Başlıca kısıtlılığı çalışma retrospektif olmasından dolayı kontrol gurubunun olmaması, alevlenme ve stabil dönemdeki KOAH hastalarının yeterince ayrıntılı sorgulanamamasından dolayı hastaların antiagregan kullanımının bilinmemesidir. Hastaların anti agregan kullanımı gibi faktörlerinde irdeleneceği, inflamasyon ilişkisinin değerlendirildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız 2019 ’da Polikliniğimize başvuran toplam 134 KOAH hastasının (%66,4’ü (n=89) alavlenme, %33,6’sı (n=45) stabil) İTF (%) değerleri incelenerek dahil edildi. Alevlenme ve stabil grubları arasında İTF (%) değerleri arasında fark saptanmadı, İTF (%) ve sistemik inflamasyon ile korelasyonda değerlendirildiğinde İTF (%) ile CRP tüm KOAH hastalarında korelasyon yoktu, İTF (%) ile NLR ve WBC değerleri arasında sadece alevlenme hastalarda pozitif yönlü korelasyon vardı. KOAH hastalarda İTF (%) değerleri ile mMRC düzeyleri, son bir yıl içinde alevlenme sayıları, spirometrik akım değerleri, spirometrik evre, GOLD evre düzeyleri, CCİ ve ADO indeksi skorları arasında ilişki bulunmadı. Ayrıca, KOAH yanında ek komorbididitesi olan hastalarla olmayan hastaların İTF (%) değerleri arasında fark yoktu.

Bu çalışma İTF değeri ile KOAH arasındaki ilişkiyi irdeleyen ilk çalışmadır. İTF'nin KOAH hastalarında bir inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceğini gösteren parametreler; çalışmamızdaki özellikle alevlenme dönemindeki hastaların İTF değerlerinin diğer çalışmalardaki sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunması ve sistemik inflamasyonda artan WBC ve NLR değerleri ile İTF arasında pozitif kolerasyon saptanmasıdır. Alevlenme ile stabil KOAH hastalarında İTF değerleri arasında fark olmaması stabil dönemdeki hastalarda düşük dereceli sistemik inflamasyonla karakterize olduğunu göstermektedir. İTF değerlerinin KOAH’daki rolünü belirlemek için geniş katılımlı, randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. KAYNAKLAR

1. Ni, W., et al., *Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis.* PLoS One, 2015. **10**(3): p. e0121257.
2. Bollmeier, S.G. and A.P. Hartmann, *Management of chronic obstructive pulmonary disease: a review focusing on exacerbations.* American Journal of Health-System Pharmacy, 2020. **77**(4): p. 259-268.
3. Global Strategy for Diagnosis, M.a.P.o., et al., 2021.
4. James, S.L., et al., *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.* The Lancet, 2018. **392**(10159): p. 1789-1858.
5. WHO, WHO Global Health Estimates https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death
6. L., K., Kronik solunum yolu hastalıkları. Üner S, Okyay P (editörler). Türkiye Sağlık Raporu 2020. Ankara: Hipokrat Yayınevi, 2020:779-89., 2020.
7. Buist, A.S., et al., *International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study.* The Lancet, 2007. **370**(9589): p. 741-750.
8. Terzikhan, N., et al., *Prevalence and incidence of COPD in smokers and non-smokers: the Rotterdam Study.* European journal of epidemiology, 2016. **31**(8): p. 785-792.
9. Bhatt, S.P., et al., *Discriminative accuracy of FEV1: FVC thresholds for COPD-related hospitalization and mortality.* Jama, 2019. **321**(24): p. 2438-2447.
10. Emre, J.Ç., et al., *Clinical factors affecting the costs of hospitalized chronic obstructive pulmonary disease exacerbations.* Eurasian J Pulmonol, 2014. **16**: p. 180-183.
11. Hacıevliyagil, S.S., et al., *Comparison of the costs of the patients hospitalized to the pulmonary disease department.* Turkish Thoracic Journal, 2006. **7**: p. 11-6.
12. Varol, Y., et al., *The Cost of COPD Exacerbations Managed in Hospital.* Turk Toraks Dergisi/Turkish Thoracic Journal, 2013. **14**(1).
13. Murray, C.J. and A.D. Lopez, *Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study.* The lancet, 1997. **349**(9064): p. 1498-1504.
14. de Córdova-Aguirre, J.F., et al., *Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: Results of the FARIECE study.* Revista Médica Del Hospital General De México, 2015. **78**(4): p. 162-168.
15. Løkke, A., et al., *Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population.* Thorax, 2006. **61**(11): p. 935-9.
16. Celedon, J.C., et al., *Bronchodilator responsiveness and serum total IgE levels in families of probands with severe early-onset COPD.* Eur Respir J, 1999. **14**(5): p. 1009-14.
17. Frew, A.J., S.M. Kennedy, and M. Chan-Yeung, *Methacholine responsiveness, smoking, and atopy as risk factors for accelerated FEV1 decline in male working populations.* Am Rev Respir Dis, 1992. **146**(4): p. 878-83.
18. Dumas, O., et al., *Association of Occupational Exposure to Disinfectants With Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among US Female Nurses.* JAMA Netw Open, 2019. **2**(10): p. e1913563.
19. Hardin, M., et al., *Sex-specific features of emphysema among current and former*

smokers with COPD. Eur Respir J, 2016. **47**(1): p. 104-12.
20. Karakioulaki, M., et al., *The Role of Atopy in COPD and Asthma.* Front Med (Lausanne), 2021. **8**: p. 674742.
21. McGeachie, M.J., et al., *Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma.* N Engl J Med, 2016. **374**(19): p. 1842-1852.
22. Wong, P.M., et al., *Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia.* Eur Respir J, 2008. **32**(2): p. 321-8.
23. Lam, K.B., et al., *Prior TB, smoking, and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study.* Chest, 2010. **137**(3): p. 593-600.
24. *American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency.* Am J Respir Crit Care Med, 2003. **168**(7): p. 818-900.
25. Parr, D.G., et al., *Pattern of emphysema distribution in α1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment.* American journal of respiratory and critical care medicine, 2004. **170**(11): p. 1172-1178.
26. KÜPELİ, E., S. BEDER, and O. KAYACAN, *KOAH Patogenezinde Adezyon Molekülleri ve Sitokinlerin Rolü.*
27. Brashier, B.B. and R. Kodgule, *Risk factors and pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).* J Assoc Physicians India, 2012. **60**(Suppl): p. 17-21.
28. Rennard, S.I. and K.v. Wachenfeldt, *Rationale and emerging approaches for targeting lung repair and regeneration in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease.* Proceedings of the American Thoracic Society, 2011. **8**(4): p. 368-375.
29. Bullen, C., et al., *Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial.* The Lancet, 2013. **382**(9905): p. 1629-1637.
30. Jones, P., et al., *Development and first validation of the COPD Assessment Test.* European Respiratory Journal, 2009. **34**(3): p. 648-654.
31. Richards, J.B., *Calculated decisions: mMRC (modified Medical Research Council) dyspnea scale.* Emergency medicine practice, 2017. **19**(Suppl 10): p. 1-2.
32. Alfageme, I., et al., *Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD.* Thorax, 2006. **61**(3): p. 189-195.
33. Bonten, M.J., et al., *Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults.* New England Journal of Medicine, 2015. **372**(12): p. 1114-1125.
34. Barnes, P.J., *New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease.* Nature reviews Drug discovery, 2013. **12**(7): p. 543-559.
35. Webb, W.R., *Radiology of obstructive pulmonary disease.* AJR. American journal of roentgenology, 1997. **169**(3): p. 637-647.
36. Ko, F.W., et al., *Temporal relationship between air pollutants and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong.* Thorax, 2007. **62**(9): p. 780-785.
37. Garcia-Aymerich, J., et al., *Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes.* Thorax, 2011. **66**(5): p. 430-437.
38. Ni, Y., et al., *Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis.* International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2015. **10**: p. 1465.
39. Hurst, J.R., et al., *Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease.* New England Journal of Medicine, 2010. **363**(12): p. 1128-1138.
40. Wedzicha, J.A. and T.A. Seemungal, *COPD exacerbations: defining their cause and prevention.* The Lancet, 2007. **370**(9589): p. 786-796.
41. Anthonisen, N.R., et al., *Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: the Lung Health Study.*

Jama, 1994. **272**(19): p. 1497-1505.
42. Miravitlles, M., et al., *Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD: a narrative review.* Respiratory research, 2016. **17**(1): p. 1-15.
43. Calverley, P., et al., *Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial.* The Lancet, 2003. **361**(9356): p. 449-456.
44. Vogelmeier, C.F., et al., *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary.* American journal of respiratory and critical care medicine, 2017. **195**(5): p. 557-582.
45. Pascoe, S., et al., *Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials.* The lancet Respiratory medicine, 2015. **3**(6): p. 435-442.
46. Wedzicha, J.A., et al., *Prevention of COPD exacerbations: a European respiratory Society/American thoracic Society guideline.* European Respiratory Journal, 2017. **50**(3).
47. Poole, P., J. Chong, and C.J. Cates, *Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease.* Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(7).
48. Esteban, C., et al., *One-year mortality in COPD after an exacerbation: the effect of physical activity changes during the event.* COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2016. **13**(6): p. 718-725.
49. Poole, P., et al., *Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease.* Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006(1).
50. GROUP*, N.O.T.T., *Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial.* Annals of internal medicine, 1980. **93**(3): p. 391-398.
51. Group, L.-T.O.T.T.R., *A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation.* New England Journal of Medicine, 2016. **375**(17): p. 1617-1627.
52. Köhnlein, T., et al., *Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial.* The Lancet Respiratory Medicine, 2014. **2**(9): p. 698-705.
53. Dursunoğlu, N., et al., *Comorbidities and their impact on chronic obstructive pulmonary disease.* 2016.
54. Decramer, M., et al., *COPD as a lung disease with systemic consequences–clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention.* COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2008. **5**(4): p. 235-256.
55. Williams, K.A., et al., *Prognostic significance and predictors of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer.* Gynecologic oncology, 2014. **132**(3): p. 542-550.
56. Günay, E., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study.* Inflammation, 2014. **37**(2): p. 374-380.
57. İn, E., et al., *The importance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease.* Turkish thoracic journal, 2016. **17**(2): p. 41.
58. Cakmak, G., et al., *Platelets: Indicator of inflammation in COPD.* International Journal of Medicine and Medical Sciences, 2009. **1**(5): p. 227-229.
59. Zucker-Franklin, D. and C.S. Philipp, *Platelet production in the pulmonary capillary bed: new ultrastructural evidence for an old concept.* The American journal of pathology, 2000. **157**(1): p. 69-74.
60. Mallah, H., et al., *Platelets in chronic obstructive pulmonary disease: An update on*

pathophysiology and implications for antiplatelet therapy. Respiratory Medicine, 2020: p. 106098.
61. Fawzy, A., et al., *Association of thrombocytosis with COPD morbidity: the SPIROMICS and COPDGene cohorts.* Respir Res, 2018. **19**(1): p. 20.
62. Fawzy, A., et al., *Association Of Platelet Count And Aspirin Use With COPD Morbidity: The Spiromics And COPDgene Cohorts*, in *A33. CLINICAL STUDIES IN OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE*. 2017, American Thoracic Society. p. A1336-A1336.
63. Schmoeller, D., et al., *Mean platelet volume and immature platelet fraction in autoimmune disorders.* Frontiers in medicine, 2017. **4**: p. 146.
64. Park, S.H., et al., *Immature platelet fraction in septic patients: clinical relevance of immature platelet fraction is limited to the sensitive and accurate discrimination of septic patients from non-septic patients, not to the discrimination of sepsis severity.* Annals of laboratory medicine, 2016. **36**(1): p. 1-8.
65. Joergensen, M.K. and L. Bathum, *Reference intervals for mean platelet volume and immature platelet fraction determined on a sysmex XE5000 hematology analyzer.* Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 2016. **76**(2): p. 172-176.
66. Imperiali, C.E., et al., *Reference interval for immature platelet fraction on Sysmex XN haematology analyser in adult population.* Biochem Med (Zagreb), 2018. **28**(1): p. 010708.
67. Ko, Y.J., et al., *Reference interval for immature platelet fraction on Sysmex XN hematology analyzer: a comparison study with Sysmex XE-2100.* Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2015. **53**(7): p. 1091-1097.
68. Ibrahim, H., et al., *Detection and quantification of circulating immature platelets: agreement between flow cytometric and automated detection.* Journal of thrombosis and thrombolysis, 2016. **42**(1): p. 77-83.
69. Naz, A., et al., *Importance of immature platelet fraction as predictor of immune thrombocytopenic purpura.* Pakistan journal of medical sciences, 2016. **32**(3): p. 575.
70. Georgakopoulou, V.E., et al., *Evaluation of Immature Platelet Fraction in Lower Respiratory Tract Infections: A Retrospective Study.* Cureus, 2020. **12**(7).
71. Puhan, M.A., et al., *Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index.* The Lancet, 2009. **374**(9691): p. 704-711.
72. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.* Journal of chronic diseases, 1987. **40**(5): p. 373-383.
73. Beddhu, S., et al., *A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients.* The American journal of medicine, 2000. **108**(8): p. 609-613.
74. Quanjer, P.H., et al., *Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations*. 2012, Eur Respiratory Soc.
75. Karadag, F., et al., *Biomarkers of systemic inflammation in stable and exacerbation phases of COPD.* Lung, 2008. **186**(6): p. 403-409.
76. Gan, W.Q., et al., *Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis.* Thorax, 2004. **59**(7): p. 574-580.
77. Thomas, M.R. and R.F. Storey, *The role of platelets in inflammation.* Thrombosis and haemostasis, 2015. **114**(09): p. 449-458.
78. Lev, E.I., *Immature platelets: clinical relevance and research perspectives.* Circulation, 2016. **134**(14): p. 987-988.
79. Niewoehner, D.E., D. Collins, and M.L.E.f.t.D.o. Veterans Affairs Cooperative Study Group, *Relation of FEV1 to clinical outcomes during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.* American journal of respiratory and critical care

medicine, 2000. **161**(4): p. 1201-1205.
80. Goossens, L.M., et al., *Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial.* BMC pulmonary medicine, 2014. **14**(1): p. 1-9.
81. Kim, J., et al., *Lung function decline rates according to GOLD group in patients with chronic obstructive pulmonary disease.* International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2015. **10**: p. 1819.
82. Andrello, A.C., et al., *Maximum voluntary ventilation and its relationship with clinical outcomes in subjects with COPD.* Respiratory Care, 2021. **66**(1): p. 79-86.
83. Taylan, M., et al., *Alterations of the neutrophil–lymphocyte ratio during the period of stable and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients.* The clinical respiratory journal, 2017. **11**(3): p. 311-317.
84. Huang, Y., et al., *The associations between comorbidity and exacerbation risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease.* Zhonghua jie he he hu xi za zhi= Zhonghua jiehe he huxi zazhi= Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases, 2018. **41**(5): p. 349-354.
85. Di Mario, A., et al., *Immature platelet fraction (IPF) in hospitalized patients with neutrophilia and suspected bacterial infection.* Journal of Infection, 2009. **59**(3): p. 201-206.
86. De Blasi, R.A., et al., *Immature platelet fraction in predicting sepsis in critically ill patients.* Intensive care medicine, 2013. **39**(4): p. 636-643.
87. Rahimirad, S., et al., *KLİNİK? ALIŞMA.* Tuberk Toraks, 2017. **65**(1): p. 25-31.
88. Paliogiannis, P., et al., *Neutrophil to lymphocyte ratio and clinical outcomes in COPD: recent evidence and future perspectives.* European Respiratory Review, 2018. **27**(147).
89. Liu, Q.-h., et al., *Clinical significance of measuring reticulated platelets in infectious diseases.* Medicine, 2017. **96**(52).
90. Lee, E.Y., et al., *Immature platelet fraction in diabetes mellitus and metabolic syndrome.* Thrombosis research, 2013. **132**(6): p. 692-695.
91. Verdoia, M., et al., *Immature platelet fraction and the extent of coronary artery disease: A single centre study.* Atherosclerosis, 2017. **260**: p. 110-115.