



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YÜKSEK RİSKLİ KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN
HASTALARDA İREB2 DÜZEYİ VE HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2016



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YÜKSEK RİSKLİ KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN
HASTALARDA İREB2 DÜZEYİ VE HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Esra KUNT UZASLAN

BURSA-2016

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	
2.1. KOAH	3
2.2. KOAH ve Demir Metabolizması	29
3. Hastalar ve Yöntem	43
4. Bulgular	45
5. Tartışma	52
6. Sonuç	59
7. Kaynaklar	60
8. Ekler	66
9. Teşekkür	72
10. Özgeçmiş	73

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) kronik morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerinden biri olan önlenemez, tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH'ın doğal seyri, tekrarlayıcı semptomlar ve alevlenmeler ile karakterizedir. Her bir alevlenme KOAH hastasında artan solunum fonksiyonları kaybı ve mortalite ile ilişkilidir. Alevlenmeyi öngörebilecek veya alevlenme fenotipi hastalarını diğer KOAH hastalarından ayırabilecek bir biyobelirteç henüz gösterilememiştir. Çalışmamızda alevlenme öyküsü ile serum iron responsive element binding protein 2 (İREB2) düzeyi arasında bir ilişkinin varlığının gösterilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada, stabil dönemde başvuran, yüksek alevlenme riski taşıyan, GOLD birleşik değerlendirme sisteminde grup C veya D popülasyonunda olan KOAH hastaları dahil edildi. Hastaların solunum fonksiyonları, yaşam kalitesi indeksleri, enflamasyon belirteçleri ve İREB2 düzeyleri değerlendirildi. Böylece, alevlenme sayıları nedeniyle yüksek riskli gruba dahil edilen hastalar ve geçmiş yıldaki alevlenme sayıları ile kriterleri karşılamadığı halde solunum fonksiyonları nedeniyle yüksek riskli gruba giren hastalar arasında ayırım yapılmasında ve alevlenmelerin ön görülmesinde İREB2 düzeyinin bir biyobelirteç olabilirliği sınıandı. Ayrıca, yüksek riskli bu KOAH popülasyonunun kendi içinde akciğer fonksiyonları, yaşam kalitesi ölçümleri ve enflamasyon belirteçleri açısından farklılıkları da değerlendirildi.

Çalışmamızda, olguların alevlenme sayısı ile serum İREB2 düzeyi arasında ilişki saptamadık. Bu nedenle İREB2'nin sık alevlenen KOAH fenotipini önceden tahmin etmeyi sağlayacak bir biyobelirteç olmadığını gösterdik. Ancak çalışma popülasyonumuzda İREB2 düzeyi ile FEV₁ mL ve % FEV₁'e göre GOLD grubu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki belirledik. Olguların akciğer fonksiyonları ne kadar kötü ve FEV₁ mL düzeyleri ne kadar düşük ise serum İREB2 düzeyi o kadar yüksekti.

Yüksek alevlenme riskli KOAH hastaları alevlenme öyküsü ve FEV₁ % değerlerine göre 2 gruba ayrıldı. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

karşılaştırıldığında ise alevlenme öyküleri nedeniyle risk grubuna giren hastalarda FEV₁ mL, FEV₁ %, FVC mL ve FVC % değerlerinde, FEV₁ % değerleri nedeniyle risk grubuna giren hastalara göre istatistiksel anlamlılık düzeyinde düşüklük saptadık. Yine alevlenme öyküleri nedeniyle yüksek risk grubuna giren bu popülasyonda dispnenin değerlendirildiği bütün ölçeklerde ve St George solunum anketi skorlarında istatistik anlamlı yükseklik saptandı.

Araştırmamız sonucunda, serum İREB2 düzeyinin bir önceki yılda geçirilen alevlenme sayısı ile korelasyon göstermediğini ancak KOAH hastalarında prognozu öngörmeye önemli bir fonksiyonel belirteç olan FEV₁ mL değerleri ile korelasyonu olduğu gösterdik.

Anahtar kelimeler: KOAH, alevlenme riski, İREB2

ABSTRACT

Serum IREB2 Levels Association With Clinical Features of High Risk COPD Patients

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a major cause of chronic morbidity and mortality. COPD is a both preventable and treatable disease. Natural course of COPD is characterized by repetitive symptoms and exacerbations. Every exacerbation is associated with mortality increase and pulmonary function loss. Researchs until now were unable to identify a single biomarker which can predict an exacerbation or can differentiate frequent exacerbator phenotype. We aimed to evaluate an association between plasma levels of iron-responsive element-binding protein 2 (IREB2) and COPD exacerbations.

We included stable COPD patients with high exacerbation risk which are patients in GOLD group C and D in combined COPD Assessment. Pulmonary functions, symptoms, quality of life, markers of inflammation and IREB2 levels were evaluated. High risk COPD patients were divided into two groups as, patients who had two or more exacerbations in the preceding year or had a history of hospitalization due to an exacerbation in the preceding year and patients who did not met the criteria of exacerbations but belong to group C and D according to spirometric classification. We aimed to assess IREB's power of discrimination between individuals at high risk of exacerbations and predictive value for exacerbations. We evaluated differences of pulmonary functions, quality of life and inflammatory markers between subgroups of high risk COPD patients.

We could not detect a relation between exacerbation history and plasma IREB2 levels. Thus we demonstrated that IREB2 can not be used as an indicator for frequent exacerbator phenotype. We found an association between IREB2 levels with FEV₁ mL and GOLD spirometric classification of

the patients. IREB2 was negatively correlated with FEV₁ mL indicating that the patients with worse pulmonary functions had higher IREB2 levels.

High risk COPD patients were divided into two groups according to their exacerbation history and FEV₁ % levels. Between these groups, patients who are in the high risk COPD group according to their exacerbation history had worse FEV₁ mL, FEV₁ % and FVC % values. In addition to that, quality of life which is assessed by St George Respiratory Questionnaire (SGRQ) and symptoms which are assessed by Modified British Medical Research Council (mMRC) Questionnaire and COPD Assessment Test (CAT) were all worse in group of patients who are in the high risk COPD group according to their exacerbation history.

In conclusion, Plasma IREB2 level is not correlated with exacerbation history but it is negatively correlated with FEV₁ mL which is an important functional determiner for prognosis in COPD patients.

Key words: COPD, exacerbation risk, IREB2

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), dünyada ölüm nedeni olarak dördüncü sırada yer alan ve yüksek morbidite ve mortaliteye sahip, öncelikli bir sağlık sorunudur. KOAH, havayolları ve akciğerde toksik partikül ve gazlara maruziyet sonrası gelişen kronik inflamatuvar bir yanıtla karakterize, tam geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanması bulunan, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1).

Hastalığın ağırlığının belirlenmesi tedaviyi yönlendirici olduğu gibi hastalık yükünü ve gelecek risklerin değerlendirilmesini sağladığından önemlidir. Klinik seyir, radyolojik görünüm, tedavi yanıtı, akciğer fonksiyon kaybı gibi parametreler bakımından oldukça fazla heterojeniteye sahip kompleks bir hastalık olan KOAH'ın sınıflandırılmasında GOLD 2011 rehberinde KOAH ağırlık sınıflaması için "birleşik değerlendirme" kullanılmış ve 4 grup oluşturulmuştur. Bu birleşik değerlendirmede hastalar semptomlarına ve alevlenme riskine bağlı olarak sınıflandırılır. Ancak bu detaylı sınıflandırmanın bile gruplar içinde büyük bir heterojeniteye sahip olduğu öne sürülmüştür. 6628 KOAH olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada C ve D gruplarının kendi içinde hastanın o gruba dahil olma kriterlerine göre yapılan analizde aynı gruba dahil olgularda sigara kullanımı, alevlenme ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır (2).

Son yıllarda KOAH için çevresel faktörler olduğu kadar genetik faktörlerinde rol oynadığını destekleyen genom çalışmaları bulunmaktadır. KOAH gelişimi için risk oluşturan, aday genlerden öne çıkan bir tanesi demir metabolizması üzerinde etkili olan iron regulatory protein 2 genidir. Iron regulatory protein 2 geni (IREB2) ürünü olan iron responsive protein 2 (IRP2) havayolu epitel hücrelerinde özellikle siliyer yüzeyde, endotelial hücrelerde, düz kas hücrelerinde yoğun olarak bulunmaktadır. Demir metabolizmasında, hipoksiye yanıtta ve mitokondrial demir depolarının düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir (3).

Yapılan alışmalarda IREB2 proteinin amfizemli dokuda daha fazla bulunduğu görülmüştür. Solunum fonksiyon testleri parametrelerinden FEV₁/FVC ve FEV₁ ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (4). Solunum fonksiyon testleri açısından farklılıklara sahip olmasına rağmen aynı gruba dahil edilen KOAH'lı hastalar arasından IREB2 düzeyinin farklı olabileceği düşünülebilir.

Astımlı hasta grubunda ev akarı alerjeni uyarımı ile yapılan bir çalışmada IREB2 düzeyinin arttığı ve bu durumun alevlenme ile ilişkili olduğu savunulmuş ancak bu ilişkili KOAH'lı hasta grubunda bakteriyel uyarım ile gösterilememiştir (5). Bakteriyel lipopolisakkaritler dışında da KOAH alevlenme ile ilişkili durumların varlığı göz önüne alındığında sık alevlenme geçiren KOAH hasta grubunda IREB2 ekspresyonun daha fazla olabileceği savunulabilir.

Bu verilerden yola çıkararak çalışmamızda amacımız C ile D grubuna alevlenme öyküsü nedeni ile dahil edilen ve C ile D grubuna solunum fonksiyon testleri uyarınca dahil edilen hastalar arasında IREB2 düzeyi ve klinik ve laboratuvar verilerini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH

2.1.1. Tanım

KOAH, tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akım kısıtlılığı ile karakterize, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Başta sigara olmak üzere zararlı toz ve partiküllerin akciğerde oluşturduğu anormal inflamatuvar yanıtla ilişkilidir. KOAH'ın önemli bir özelliği olan kronik hava akımı kısıtlanması, kişiden kişiye değişen şekilde ve küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ile parenkim harabiyetinin (amfizem) ortak etkileri sonucunda gelişmesidir. Kronik inflamasyon küçük hava yollarında yapısal değişikliklere ve daralmaya neden olur. Akciğerlerde yine inflamatuvar süreçlere bağlı olarak gelişen parenkim harabiyeti de alveollerin küçük hava yollarına tutunma noktalarında kayıplara ve akciğerin elastik geri çekilme özelliğinin azalmasına yol açar. Bu değişiklikler de ekspiryum sırasında hava yollarının açık kalabilmesini engelleyerek kollapsa ve erken kapanmaya neden olur (1). Sigara ve diğer irritanlara maruziyet öyküsü benzer olan bireylerde hastalığın ağırlığı ve tedaviye cevabı çok farklı olabilir (6). Bazı hastalarda küçük havayollarında gelişen respiratuar bronşiyolit, bazı hastalarda ise parenkim harabiyeti yani amfizem ön plandadır. Bu aşamada genetik faktörler de öne çıkmaktadır.

Hava akımı kısıtlanması basit, ucuz ve tekrarlanabilir bir tetkik olan spirometri ile kolay ve kısa sürede saptanabilmektedir.

KOAH'ta tanı kadar sınıflama da önemlidir. Çünkü hastaları standart bir şekilde sınıflandıracak bir sistemin kullanılması, hastalığın izlenmesini ve tedavisini büyük ölçüde kolaylaştırır. Hava akımı kısıtlanmasının spirometrik sınıflandırması post bronkodilatör FEV₁ değerlerine göre yapılır. Değişkenliği en aza indirmek için, spirometri uygun dozda bir kısa etkili inhale bronkodilatör (400µg salbutamol) uygulamasından sonra rehberlerde belirtilen standartlar içinde yapılmalıdır (7). Gelecekte geliştirilmesi planlanan KOAH

sınıflanmasında bulunması gereken belirleyiciler olarak; yaşam kalitesi ve KOAH'lı hastanın yaşam beklentisi üzerinde durulmaktadır. KOAH şiddetinin spirometrik sınıflandırması, hastanın mevcut semptom düzeyi ve alevlenme riski ile birlikte değerlendirilerek tedavi seçiminde yol gösterici olmaktadır (1). Son-dönem KOAH ise, çok şiddetli hava akımı kısıtlılığına, şiddetli bir şekilde kısıtlanmış ve giderek azalan performans durumuna, ileri yaştaki çok sayıda komorbiditeye ve KOAH'ın şiddetli sistemik bulguları ile genellikle altta yatan patofizyolojik mekanizmalara dayanır (8).

2.1.2. Epidemiyoloji

Hastalığın prevalansı ve morbiditesi hakkındaki bilgilerimiz, hastalığın toplam yükünün ancak küçük bir kısmını temsil etmektedir. Çünkü KOAH klinik olarak belirgin hale gelinceye kadar genellikle teşhis edilememektedir. KOAH'ın yeterince tanınmaması ve eksik tanılar, epidemiyolojik verilerin doğruluk derecesini etkilemeye devam etmektedir (1).

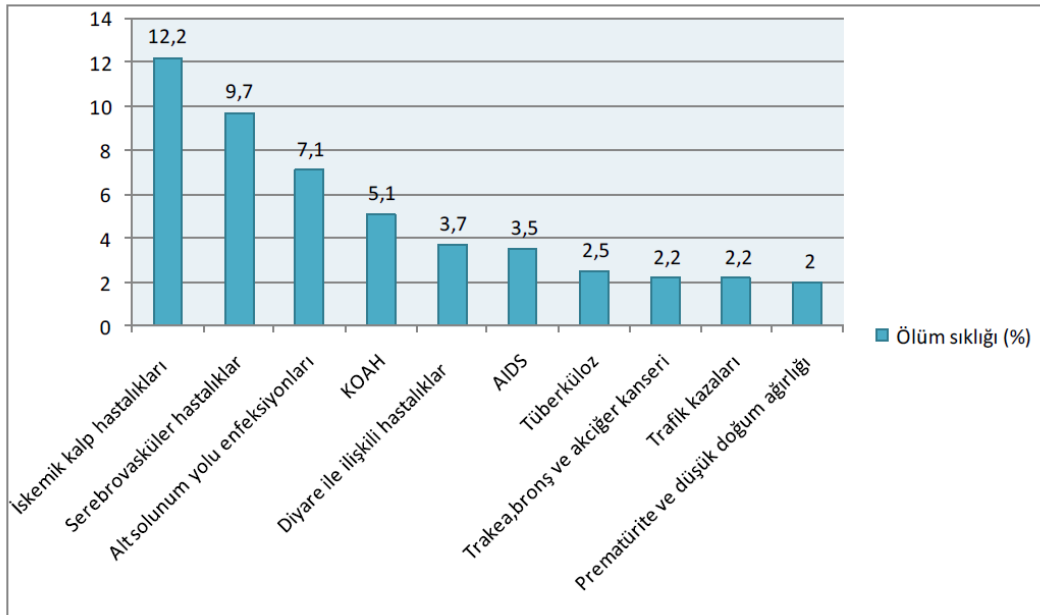
Hastalık yükünün sosyal boyutunun en iyi göstergesi, erken ölüm nedeniyle kaybedilen yaşam yıllarının özürlü yaşanmış yıllarla toplamı ile elde edilen DALY (Disability Adjusted Life Years) değeridir. Bir adet 'DALY', kayıp sağlıklı bir yıldır. Tüm dünyada DALY değeri ile yapılan bir analizde KOAH'ın sıralamadaki yerinin 2002 yılında 11. sırada iken, 2030 yılında 7. sıraya çıkması beklenmektedir (9). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bildirilen 2004 yılına ait tüm dünyada ölüme neden olan ilk 10 hastalık şekil 1'de gösterilmiştir. Sonuç olarak, Dünya Sağlık Örgütü tarafından da KOAH dünya genelinde kronik morbiditenin majör nedenlerinden olarak kabul edilmektedir.

Prevelansa yönelik tahminler, araştırma bölgesi, araştırma yöntemi, tanısal yöntemlerdeki farklılıklar gibi birçok nedenle değişiklik gösterir. KOAH tanısı için spirometrik ölçümlerin varlığı GOLD klavuzlarının yayınlanması ile özellikle epidemiyoloji için bir altın standart halini almıştır. Bununla birlikte, spirometrik kriterler arasındaki farkların prevalans değerlerini etkilediği de görülmüştür. GOLD klavuzunda 2001 yılında önerilen sabit oran ölçütünün ($FEV_1/FVC < \%70$), yaşla azalan FEV_1/FVC oranı nedeniyle yaşlı nüfusta KOAH prevalansının olduğundan fazla, genç nüfusta ise prevalansın olduğundan az saptanmasına sebep olduğu bildirilmiştir (10). Bunun üzerine, hava akımı

kısıtlılığı için eşik değer olarak sabit oran yerine beklenen değer %5 persentil altında bulunan değer (Lower Limit of Normal, LLN) kullanımı ATS/ERS tarafından 2005 yılında gündeme getirilmiş ve birçok çalışma tarafından desteklenmiştir.

Ancak KOAH tanısında bu ölçütlerden hangisinin doğru olduğunu belirlemek güçtür ve bu iki yaklaşımı temel alan klinik tanıları karşılaştıran bir çalışma henüz yapılmamıştır (1). Bu nedenlerle günümüzde sabit FEV₁/FVC değeri üzerinden havayolu obstrüksiyonunun tanımlanmasına devam edilmektedir. Morbidite verileri de tanısal farklılıklar ve bildirim eksikliklerinden kaynaklanabilecek nedenlerle düşük güvenilirliktedir. Sınırlı veriler KOAH ile ilişkili morbiditenin yaşla arttığını göstermektedir (8). KOAH ile ilişkili ek hastalıklar da morbiditeyi ve KOAH tedavisini olumsuz yönde etkileyebilir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre KOAH'ın 1990 yılında tüm dünyada 6. sıradaki ölüm nedeniyken, 2020 yılında 3. sıradaki, 2030 yılında ise 4. sıradaki ölüm nedeni olacağı tahmin edilmektedir (9).



Şekil-1: 2014 yılında tüm dünyada ölüme neden olan ilk 10 hastalık
KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, AIDS: kazanılmış immün yetmezlik sendromu

2.1.3. Risk Faktörleri

KOAH çevresel faktörlerle, bu faktörlere farklı ölçülerde duyarlılığa neden olan genetik özelliklerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Sigara ile KOAH gelişimi arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmekle birlikte, benzer sigara

kullanımı öyküsü olan iki kişiden sadece birinde KOAH gelişmesi hastaların genetik özellikleri ve yaşam sürelerine bağlıdır. KOAH gelişiminde alfa 1 antitripsin (AAT) eksikliği dışında, kesin olarak belirlenmemiş birçok genetik faktörün rol oynadığı düşünülmekte ve bu konuda araştırmalar devam etmektedir. KOAH'ta risk faktörlerinin belirlenmesi, hastalık prevalansının azaltılmasında, hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasında önemlidir (10).

Yaş ve Cinsiyet

Yaşam süresinin uzaması kişinin daha fazla risk faktörüne maruz kalmasına neden olduğundan KOAH gelişiminde yaş bir risk faktörü olarak kabul görmektedir. Ancak, risk faktörlerinden bağımsız olarak sağlıklı bir yaşlanmanın KOAH'a neden olup olmadığı henüz kesinleştirilememiştir.

Günümüzde KOAH prevalansı ve mortalitesi gelişmiş ülkelerde kadın ve erkeklerde eşitlenmiştir. Gelişmiş ülkelerde kadınların sigara içme oranlarında artış, gelişmekte olan ülkelere ise kadınların erkeklere oranla daha fazla biomas maruziyeti olması nedeniyle hastalıktan kadın ve erkek cinsiyetin benzer oranda etkilendiği düşünülmektedir.

Akciğer Gelişimi

Akciğerlerin gelişimi, gebelik ve doğum sırasındaki süreçlerle, genetik faktörlerle ve çocukluk çağında maruz kalınan çevresel faktörlerle ilişkilidir. Gebelikte annenin sigara içmesi, pasif sigara maruziyeti; bebeğin düşük doğum ağırlığı, hava yolu aşırı duyarlılığının olması, geçirdiği solunumsal infeksiyonlar akciğer gelişimini olumsuz yönde etkilemektedir. Doğum ağırlığı ile erişkin yaştaki FEV₁ değerleri arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (11). Beklenen maksimum akciğer fonksiyonlarına ulaşamayan bireylerde ise KOAH gelişme riskinde artış saptanmıştır (12). Gestasyon ve çocukluk çağında akciğer gelişimini olumsuz yönde etkileyen tüm faktörler KOAH gelişme riskini arttırmaktadır (1).

Solunum Yolu İnfeksiyonları

Akciğer gelişimini kötü yönde etkileyen en önemli faktörlerden biri de çocukluk döneminde geçirilen ve sık tekrarlayan ağır solunum yolu infeksiyonlarıdır ancak bu infeksiyonların KOAH gelişimine olan etkisi henüz netleştirilememiştir (13). Solunum yollarındaki bakteriyel ajanların neden

olduğu inflamatuvar sürecin KOAH için uygun bir zemin yarattığı düşünölmektedir.

Sosyoekonomik Durum

Sosyoekonomik durumun KOAH gelişimi üzerine olan etkisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, düşük sosyoekonomik durumda sık görölen sigara kullanımı, kalabalık ev ortamı, iç ortam hava kirliliği, intrauterin dönemden itibaren olan beslenme yetersizliği, sık infeksiyon geçirme gibi faktorlerin KOAH için risk oluşturduğu bilinmektedir. Tüm bu faktörlerin, çalışmalarda ortadan kaldırılması çok güçtür, diğer risk faktörleri düzeltildikten sonra değerlendirildiğinde düşük sosyoekonomik durum KOAH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (14).

Beslenme

KOAH gelişiminde beslenmenin rolünün araştırıldığı kısıtlı sayıda çalışma vardır. C vitaminin yetersiz alınması ile FEV₁ düşüklüğünün ilişkili olduğu gösterilmiştir, sistemik inflamasyon ile seyreden KOAH patogenezinde antioksidan C vitamininin oksidan/antioksidan dengesi açısından önemli olduğu bilinmektedir. Çalışmalarda aynı zamanda magnezyumun oral alımının artırılmasının solunum fonksiyonları üzerinde olumlu etkisi olduğu da gösterilmiştir (15).

Hava Yolu Aşırı Duyarlılığı

Hava yolu aşırı duyarlılığı sigaradan sonra KOAH risk faktörleri arasında ikinci sırada yer alır. Genel nüfusta sigara için atfedilen risk %39 iken hava yolu aşırı duyarlılığını için %15 olarak bildirilmiştir (15). Atopi ve yüksek immünglobulin E varlığının KOAH gelişiminin ana nedeni olduğunu ileri sürenler olmakla birlikte yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Partikül Maruziyeti

Sigara / Tütün dumanı: KOAH gelişiminde en önemli çevresel risk faktörü aktif sigara içimi ya da tütün dumanı maruziyetidir. KOAH tanısı konulan hastaların yaklaşık %80'inden sigara sorumludur (16). Sigara içen ve sigaranın etkilerine duyarlı olan bireylerde FEV₁ değerindeki yıllık düşüş içmeyenlere göre daha hızlı ve KOAH gelişimi riski ile mortalitesi daha fazladır. KOAH gelişiminde kişinin kullandığı sigara miktarı önemlidir, genellikle 20

paket-yıl'dan fazla sigara öyküsü saptanır (17). Aynı zamanda sigara dumanına ergenlik döneminden itibaren maruz kalınması da akciğer gelişimini olumsuz etkileyerek KOAH bulgularının daha erken yaşta ortaya çıkma riskini artırmaktadır (18). Sigara dışındaki tütün tipleri (pipo, puro, nargile) ve esrar/marihuana da KOAH için risk faktörüdür, ancak sigara kullanımına kıyasla bu risk daha düşüktür.

Mesleki ve Çevresel Partiküller:

Çalışma ortamlarında akciğere zarar verebilecek partiküllerin inhalasyonu ve bu maruziyetin uzun sürmesi sonucunda KOAH gelişebilmektedir. Sigara içmeyen KOAH'lı bireylerde mesleki maruziyet önemli ancak yeterince dikkate alınmayan bir etyolojik faktördür.

İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği:

Organik atıkların yakılması sonucu ortaya çıkan partikül ve gazların solunması *biomas* maruziyeti olarak tanımlanır. Organik atıkların ısınma ya da yemek pişirme amacıyla kapalı, havalandırması olmayan ortamlarda yakılması yüksek düzeyde iç ortam kirliliğine neden olmaktadır. Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Odun, odun kömürü, tezek veya kurutulmuş bitki atığı gibi organik malzemelerin yanma ürünleri olarak amonyum, siyanid, aldehid, akrolein, nitrojen oksid gibi gazlar ve partiküller ortama salınır. *Biomas* maruziyeti gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde, sigara içmeyen kadınlarda KOAH gelişiminde sorumlu bulunmuştur (19). Dış ortam hava kirliliğinin ise tek başına KOAH'a neden olduğuna dair yeterli veri yoktur ancak araba egzozlarından salınan gazların solunum fonksiyonlarında bozulma ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Hava kirliliği özellikle çocuklarda akciğer gelişimini olumsuz etkilemektedir (20).

Genetik Faktörler

Kronik hastalıklar genetik ve çevresel uyaranlar arasında fetal dönemden yaşlılığa kadar süren kompleks bir etkileşim ile oluşmaktadır. Şekil -2 (21).



Şekil-2: Kronik hastalıkların gelişimi: genetik ve çevresel uyaranların etkileşimi

KOAH çevresel faktörler ve bu faktörlere farklı ölçülerde duyarlılığa neden olan genetik özelliklerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Aynı çevresel faktörlere maruziyeti olan ya da sigara kullanımı olan kişilerin yaklaşık %20'sinde KOAH gelişmesi ve KOAH'ın bazı ailelerde sık görülmesi, genetik faktörlerin bu hastalığın gelişiminde rol oynadığı fikrini desteklemektedir (22).

KOAH patogenezinde epigenetik değişikliklerin ve mutasyonların rol oynadığı gösterilmiştir. Ancak genetik predispozisyon ile hastalık patogenezi arasında ilişki kurmak hastalığın heterojen yapısı dolayısı ile oldukça zordur. KOAH fenotiplerinin anlaşılmasının genotip-fenotip korelasyonu için yol gösterici olabileceği düşünülmektedir (23).

Hastalık patogenezinde rol oynadığı gösterilen genler gelecekte potansiyel tedavi hedefleri veya tanı için bir biyomarker olarak kullanılabilir. Bu amaçla bu konuda pek çok araştırma yapılmaktadır. Alfa 1 antitripsin eksikliği 1964'te tanımlandıktan sonra KOAH ve genetik üzerine araştırmalar durgunluk yaşamış ancak 2010 yılından sonra, bugüne kadar sonuçlarını farklı araştırmalarda okuduğumuz COPD Gene çalışması ile, tekrar hız kazanmıştır.

"Genome association" çalışmalarında potansiyel gen bölgeleri seçilerek karşılaştırma yapılması esas alınır. Ancak bu çalışmalarda tekrarlanabilirlik ve gerçek ilişki konusunda problemler yaşanmaktadır. "Genome association" çalışmalarında KOAH ile ilişkili saptanan 192 farklı gen mevcuttur. Bu genler

içinde; 86 genin sadece 1 çalışmada, 36 genin 2-5 çalışmada, 15 genin 6-10 çalışmada, 7 genin >10 çalışmada KOAH ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu yedi gen sırasıyla ADRB2, TGFB1, TNF, GSTM1, GSTP1, SERPINA1 ve EPHX1dir. İlişkili bulunan genler meta analizlerde incelendiğinde KOAH ile ilişki olmadığı gösterilmiştir. Yalnızca GSTM1 ve Asya popülasyonunda TNF birden fazla meta analizde KOAH ile ilişkili saptanmıştır (24).

Son yıllarda kullanılan “genome-wide association” çalışmaları ile hipotezden bağımsız olarak hastalık ilişkili genler saptanabilmektedir. Bu yöntemde tüm genom hastalığa sahip olan ve olmayan kişiler arasında karşılaştırılır. Sıklıkla tekli nükleotid polimorfizm (SNP) panelleri kullanılır. (23)

Genome-wide association çalışmalarında KOAH ile ilişkilendirilen genler tablo 1’de özetlenmiştir (23,24). İREB2 burada KOAH ve FEV₁/FVC ile ilişkili olarak karşımıza çıkmaktadır.

Demografik özelliklerin, klinik öykünün ve genetik değerlendirmenin kombinasyonu ile KOAH hastaları için hastalık gelişmeden tarama yapılması hedeflenmektedir. Bu noktada amaç akciğerin geri dönüşümsüz hasarı gerçekleşmeden riskli kişilerin belirlenmesi, tedavi edilmesi ve hastalık prevalansının azaltılmasıdır. Guo ve arkadaşları Çinli popülasyonda 97 tekli nükleotid polimorfizmi (SNP) üzerinde yaptıkları çalışmada yedi alleli KOAH’lı hastalarda sigara içen sağlıklı kişilerden daha fazla olarak saptamıştır. Bu genler sırasıyla, human hedgehog interaction protein (HHIP), TNF- α , TGF- β 1, CRP, IL-13, AGER, PPT2. Genotip polimorfizmler ile cinsiyet,çocuklukta geçirilmiş solunum yolu enfeksiyonu, düşük doğum ağırlığı, sigara öyküsü birleştirilerek KOAH’ı öngören bir model üretilmiştir. Oluşturulan modelin sensitivitesi %83, spesifitesi ise %85 olarak belirtilmiş (25).

KOAH patogenezinde rolleri net olarak aydınlatılamamış olan ancak son zamanlarda pek çok popülasyonda yapılan araştırmalarda öne çıkan 5 KOAH duyarlılık geni ve olası etki mekanizmaları aşağıda özetlenmiştir.

Alfa 1 Antitripsin (AAT) Eksikliği

AAT eksikliği bugüne kadar KOAH gelişimine neden olduğu kesinleştirilmiş tek genetik faktördür. Glikopeptid yapıda tek polipeptid zincirli bir enzim olan AAT, karaciğerde sentezlenir ve serin proteazların (tripsin,

kemotripsin, nötrofil elastaz) önemli bir inhibitördür. AAT inflamatuvar hücrelerden salınan bu yıkıcı enzimleri bloke eder. AAT tarafından inaktive edilmezse, nötrofil elastaz, akciğer dokusunda özellikle elastinde yaratacağı yıkım ile amfizem gelişimine neden olur.

Kalıtsal AAT eksikliği, özellikle alt loblarda, panlobüler amfizem ile sonuçlanmaktadır. AAT eksikliği KOAH dışında siroz, cilt hastalıkları ve bronşiektazi gelişiminden de sorumludur. Genel populasyonda ve KOAH'lılarda AAT eksikliği sık rastlanan bir durum değildir. Amerika'da KOAH'lı hastaların %1'inden azında AAT eksikliği saptanmıştır.

Normalde, insanların %90'dan fazlasında PiMM (Pi: proteaz inhibitörü) fenotipi bulunmaktadır. PiZZ ve PiSS tiplerinde, AAT serum seviyeleri düşüktür. Bu kişilerde, normal PiMM fenotipine göre amfizem gelişme riski 15 kat fazladır. Özellikle erken yaşlarda amfizem gelişmektedir. PiZZ oluşumunun nedeni bir gen mutasyonudur. Bu mutasyona sahip kişilerin 2/3 ünde normal FEV₁ değerleri vardır. Sigara içmez ya da çevresel etkenlere karşı korunurlarsa amfizem gelişmeyebilir.

AAT'nin 80 den fazla fenotipi vardır. AAT eksikliğinin tanısı, AAT düzeyinin ölçülmesi ve ardından fenotip tayinin yapılmasına dayanır (22).

CHRNA3, CHRNA5 (Kolinerjik nikotin reseptör alfa 3/5)

15q25 kromozomda yer alan bu genler pek çok popülasyonda KOAH için duyarlılık yaratan genler olarak saptanmıştır.

CHRNA 3 ve 5 nikotin kolinerjik reseptörlerinin subuniteleridir. Kolinerjik sistem kolinerjik nöronlarda, bronşial epitel hücrelerde ve havayolu inflamatuvar hücrelerde aktif bir sistemdir. Bu proteinler nikotin ile uyarılır ve kronik tütün maruziyetinde upregulasyon gösterir.

CHRNA 3 ve 5 amfizem, sigara bağımlılığı ve akciğer kanseri ile ilişkilendirilmiştir. CHRNA 3 ve 5'in KOAH ve akciğer kanserine yol açan ortak bir yolakta mı görev aldığı veya sadece sigara bağımlılığı üzerinden mi etkili olduğu konusu tartışmalıdır. Bazı çalışmalar KOAH ve akciğer kanseri için farklı lokusların etkili olduğunu göstermiştir. KOAH ile sigara alışkanlığı için bağımsız yollarda etkili olduğu da gösterilmiştir (26).

HHIP (Hedgehog-interacting protein)

4q31 kromozomunda yer alan bu intergenik alan pek çok araştırmada ve farklı etnik gruplarda KOAH ile ilişkilendirilmiştir. Genel popülasyonda ise solunum fonksiyon testleri ile ilişkili bulunmuştur. Sigara ilişkili akciğer kanseri hastalarında da aday genler arasında yer almaktadır.

HHIP, akciğer ve diğer organların morfogenezinde önemli bir rol oynayan Hedgehog yolağının endojen bir antagonisti olan bir membran glikoproteini kodlamaktadır. KOAH'lı hastaların akciğer dokusunda HHIP ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. HHIP ekspresyonunun azalması farklı gen ekspresyonlarını aktiveştirerek ekstraselüler matriks ve hücre büyümesi üzerine etkili olmaktadır. Kobaylarda yapılan deneylerde sigara dumanına maruziyet sonrasında lenfoid agregatlarda artış, artan hava hapsi ve artan kompliyansda artış gözlenmiştir.

HHIP'nin KOAH alevlenme ile ilişkilendirilmiş olsa da özellikle amfizem ve amfizem şiddeti ile güçlü ilişkisi olduğu gösterilmiştir. HHIP geninin in-utero çevresel sigara maruziyeti ile etkileşimde olduğunun gösterilmesi, erken yaşta sigara maruziyetine akciğer yanıtında rol oynayabileceğini düşündürmüştür (26).

FAM13A (Family with sequence similarity 13, member A)

4q22 varyantları pek çok KOAH kohortlarında tanımlanmıştır. Böbrek, pankreas, akciğer ve timüs dokusunda eksprese edilir. Hücre iskeletinde ve pulmoner endotelyal bariyerde görevlidir. Ciddi akciğer hastalıklarında özellikle KOAH ve idiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında ekspresyonunda artış izlenmiştir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir (26).

AGER (Advanced glycosylation and product-specific receptor)

6p21 üzerine yer alan AGER geninin FEV₁/FVC ve FEV₁ ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da KOAH riski ile AGER geni ilişkilendirilmiştir.

AGER gen ürünü olan RAGE immunglobulin superaillesi için bir reseptör görevi görür, homestaz ve inflamasyon ile ilişkili proteinlerle etkileşime girer. KOAH'lı hastaların akciğerlerinde RAGE düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir. Kobaylarda sigara dumanı maruziyeti sonrasında RAGE

düzeyinde artış ve sigara dumanı ilişkili inflamasyonda artış saptanmıştır. Yine farelerde yapılan bir çalışmada RAGE upregulasyonu alveoler morfogeneziste bozulma, distal hava yollarında genişleme ve alveoler stabilizasyonda bozulma ile ilişkilendirilmiştir.

AGER geni PPT bölgesinin insanda amfizem şiddeti ve hava hapsi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dolaşımdaki solubl RAGE düzeylerinin KOAH'lı hastalarda azalmış olması serbest proinflamatuvar ligandlarda ve sistemik inflamasyonda artış ile bağlantılı olabilir. KOAH'lı hastalarda solubl RAGE düzeyleri hava akım kısıtlanmasında progresyon ile de ilişkilendirilmiştir (26).

IREB2 (Iron Regulatory Binding Protein 2)

IREB2, IRP2 proteinini kodlayarak hücre içi demir metabolizmasında hücrenin oksijen ve demir düzeyine yanıtında önemli rol oynamaktadır. Demir aracılı oksidatif stres ve mukozal immünite üzerine etkilerinden dolayı KOAH patogenezinde yer alabileceği öne sürülmüştür (27).

Akciğer dokusundan IREB2 protein ekspresyonu değerlendirildiğinde, kontrol gruba göre anlamlı daha fazla düzeyde gen ekspresyonu saptanmıştır. Özellikle amfizematöz dokuda daha fazla saptanmış ve FEV₁ ile anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir (4).

Polonyada 315 ağır KOAH ve 330 sigara içen sağlıklı bireyin karşılaştırıldığı bir çalışmada IREB2 karşımıza KOAH için duyarlılık ile ilişkili bir gen olarak çıkmıştır (3).

3424 KOAH hastası ve 1872 sigara içen kontrol grubu ile yapılan genom çalışmasında IREB2'nin KOAH ile ilişkisinin, sigara içiminden bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (28).

Tablo-2: Genome-wide association çalışmalarında KOAH ile ilişkilendirilen genler

KOAH ile ilişkili genler	Yerleşim	İlişki	Olası mekanizma
1. CHRNA3/5 *	15q25	KOAH	<u>Kolinergik reseptör</u>
2. HHIP *	4q31	KOAH, FEV ₁ /FVC, FEV ₁	Akciğer gelişimi
3. FAM13A *	4q22	KOAH	<u>Oksidatif stres, apoptozis</u>
4. IREB2 *	15q25	KOAH, FEV ₁ /FVC	Demir <u>hemostazi</u>
5. AGER *	6p21	FEV ₁ /FVC	<u>Remodelling</u>
6. RAB4B	19q13	KOAH,	<u>Epitelial tamir</u>
7. ILR6	1q21	FEF25-75	<u>İmmun sistem</u>
8. GSTO2	10q25	FVC, FEV ₁	<u>Arsenik biyotransformasyonu</u>
9. ADAM19	5q33	FEV ₁ /FVC	<u>Disintegrin, metalloproteinaz</u>
10. HTR4	5q33	FEV ₁ , FEV ₁ /FVC	<u>Remodelling</u>
11. TGSD4	15q23	FEV ₁ /FVC	<u>Remodelling</u>
12. SOX5	12p12	FEV ₁ /FVC, FEV ₁	Akciğer gelişimi
13. TNS1	2q35	FEV ₁	<u>Remodelling</u>
14. GSTCD	4q24	FEV ₁	<u>Remodelling</u>
15. MFAP2	1	FEV ₁ /FVC, FEV ₁	<u>Elastin antijeni</u>
16. PID1	2q36	FEV ₁ /FVC	
17. GPR126	6q24	FEV ₁ /FVC	
18. BCID1	12q11	Amfizem	
19. FTO	16q12	Amfizem	
20. DLEU7	13q14	FEV ₁ kaybı	
21. MMP15	16q13	FEV ₁ /FVC	
22. TGFB2	1q41	FEV ₁ /FVC	Hücre tamiri, <u>kollojen yapı</u>

2.1.4. KOAH Patogenezi ve Patofizyolojisi

2.1.4.1. Patogenez

KOAH'ın akciğer ve akciğer dışı etkilerinde sistemik inflamasyon yükünün önemli rol oynadığı bilinmektedir. Sigara KOAH gelişiminde bilinen en önemli risk faktörüdür, sigara kullanmayı bırakan KOAH hastalarında sistemik inflamasyonun devam etmesi, inflamasyonda otoantijenler ve mikroorganizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir (29).

İnflamatuar yanıtta nötrofiller, makrofajlar, eozinofiller, CD₈ T lenfositler, epitel hücreleri, inflamatuvar mediyatörler rol oynamaktadır (30). İnflamatuar hücrelerin etkileri Tablo-2' de özetlenmiştir.

Tablo-2: KOAH patogenezinde rol alan inflamatuvar hücreler

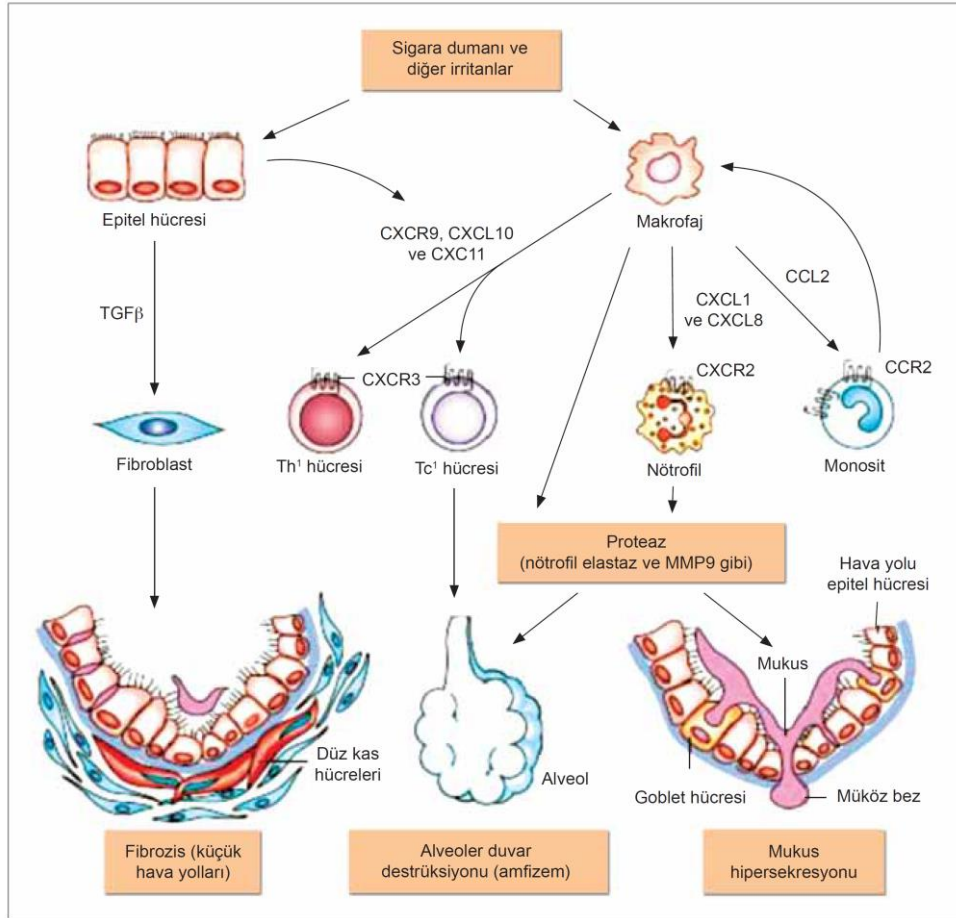
Nötrofiller	<ul style="list-style-type: none">• Hava yollarında (BAL'da, balgamda daha belirgin) ve akciğer parenkiminde sayıları artmıştır• Aktive nötrofillerden salınan elastaz, oksijen radikalleri doku hasarına neden olur• Nötrofiller mukus hipersekresyonunu uyarır• Sigara dumanı, kaspaz-3'ün süpresyonu ile nötrofillerin fagositik aktivitesini engeller• Nötrofil sayısı hava yolu obstrüksiyonunun derecesi ile ilişkilidir
Makrofajlar	<ul style="list-style-type: none">• Hava yollarında (BAL'da, balgamda), akciğer parenkiminde sayıları artmıştır• Sigara dumanı makrofajları aktive eder• TNF-α, LTB₄ ve IL-8 başta olmak üzere bazı kemokinler salınır• Matriks Metalloproteinazların (MMP-1 VE-9) da salınımına neden olurlar• Makrofaj sayısı KOAH ciddiyeti ile artış gösterir
T lenfositler	<ul style="list-style-type: none">• Akciğer parenkiminde ve hava yollarında sayıları artmıştır• Büyük ölçüde CD₈ T lenfosit artışı görülür• T hücre sayısı ile alveolar yıkım ve hava yolu kısıtlılığı ciddiyeti ilişkilidir• CD₈ T lenfositler perforinler ve TNF-α'yı oluşturarak patofizyolojiye katkıda bulunur• CD₄ T lenfositler CXCL10 kemokini eksprese eder böylece MMP salınımını kontrol edilir
B lenfositler	<ul style="list-style-type: none">• Bronş duvarındaki lenfoid foliküllerde sayıları artmıştır• İnfeksiyona karşı oluşan adaptif bir immün yanıt olabileceği gibi KOAH patogenezinde henüz netleştirilememiş bir otoimmün süreçle ilişkili olabilir
Eozinofiller	<ul style="list-style-type: none">• Hava yollarında (BAL'da, balgamda) sayıları özellikle akut atakta artmış bulunabilir• Balgamda eozinofil artışı olmasa da eozinofilik katyonik protein ve eozinofilik peroksidaz saptanır, bu durum eozinofillerin degranülasyonuna bağlanmaktadır• Eozinofillerin KOAH patogenezindeki rolü netleştirilememiştir, hava yollarında eozinofili saptanan KOAH'ın kortikosteroidlere iyi yanıt veren bir fenotip olabileceği düşünülmektedir.
Epitel hücreleri	<ul style="list-style-type: none">• Sigara dumanı ile IL-1, IL-8, TNFα ve G-CSF üretmek üzere aktive edilir• Hava yolu epitel hücreleri TGFβ'nın önemli bir kaynağıdır

BAL: bronkoalveoler lavaj

KOAH'ta inflamasyon sürecinde çeşitli sitokin ve kemokinler rol oynar. Balgamda nötrofil ve IL-8 düzeyleri ile serum TNF- α ve CRP düzeyleri hastalık şiddeti ile kuvvetli korelasyon göstermektedir. IL-6, IL-8, TNF- α , ve CRP'nin kanda artmış olması akciğerdeki inflamasyonun yanı sıra sistemik bir inflamasyonun da varlığına işaret etmektedir. Sitokin ve kemokinler KOAH'ta nötrofil, makrofaj, T hücreleri ve B hücrelerinin toplanmasında, goblet hücrelerinin metaplazisi ve epitelyum hücrelerinin hiperplazisi ile hava yolu duvarı yeniden yapılandırılmasında (*remodelling*) ve amfizem oluşumunda görev almaktadır (30). Şekil 3'de patogenezinde yer alan hücreler, mediyatörler ve etkileri gösterilmiştir.

Sistemik inflamatuvar süreçte serumda düzeyi yükselen sitokinlerin akciğerden kaynaklanabileceği, kaynağı akciğerdeki üretimin fazla miktarda olmasına bağlı olarak inflamasyonun 'sistemik dolaşıma taşabileceği' olabileceği gibi, kanda dolaşan monositlerin, çizgili kas ve KOAH'la eş zamanlı

olarak bulunabilen aterosklerotik lezyonların da bu sitokinlerin kaynağı olabileceği görüşü öne sürülmüştür (31).



Şekil-3 : KOAH patogenezinde yer alan hücreler, mediyatörler ve etkileri (10)

Th hücresi: T helper hücresi, **Tc hücresi:** sitotoksik T hücresi

İnflamasyon sonucunda akciğerdeki küçük hava yolları ile ilişkili alveollerin kaybı ve akciğerlerin elastik "recoil" özelliğinde azalma meydana gelir. Akciğer doku hasarının sonucu olarak mukus hipersekresyonu, hava yolu daralması ve fibrozis de ortaya çıkar. Tüm bu faktörler hava yolunda daralmaya ve artmış hava yolu direncine sebep olur.

KOAH patogenezinde inflamasyonun yanı sıra protez-antiproteaz dengesinde bozulma da önemli rol oynar. Hücre ve dokuların yapısal bütünlüğünün ve işlevlerinin korunması oksidatif sistemin etkinliğinin antioksidatif sistem ile kontrol altında tutulmasına bağlıdır.

KOAH'lı hastalarda sistemik dolaşımda, ekspiryum havasında ve balgamda oksidatif stres belirteçlerinin arttığı gösterilmiştir (31). Süper oksit

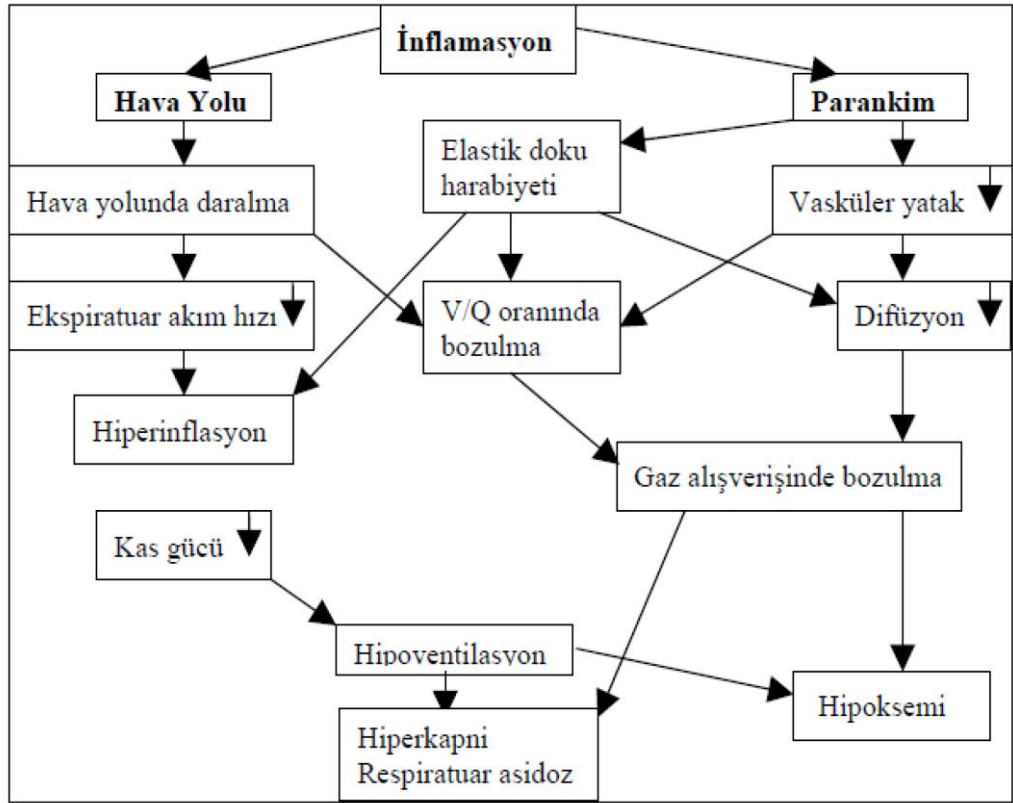
(O₂-), hidrojen peroksit (H₂O₂), hidroksil (OH-) ve peroksinitrit (ONOO-) oksidan ürünlerden bazılarıdır. KOAH'ta en önemli oksidatif stres nedeni sigaradır. Sigara dumanı çok sayıda oksidan ürün içerir. Nötrofiller ve makrofajlar da önemli oksidan kaynaklarıdır.

Oksidatif stresin neden olduğu yapısal ve işlevsel değişikliklere karşı, glutatyon, süperoksid dismutaz, katalaz, ürik asit, bilirubin, flavonoidler, A ve C vitaminleri antioksidan aktiviteyi oluşturmaktadır. KOAH'ta glutatyon düzeyi artmış bulmakla birlikte oksidatif stresteki artışın karşısında yeterli olamamaktadır.

KOAH'ta sigara ve zararlı partiküllerin oluşturduğu oksidanların antiproteaz etkinliğinde azalmaya neden olduğu bilinmektedir aynı zamanda inflamasyon da proteazların artışına neden olarak akciğer parenkiminde yıkım sürecine katkıda bulunur. Bu süreç, amfizem, elastisite kaybı ve pulmoner kapiller yatakta kayba katkıda bulunmaktadır.

2.1.4.2. Patofizyoloji

KOAH'ta akciğerlerde görülen temel yapısal değişiklikler büyük ve küçük hava yollarında akım kısıtlanması, parenkimal değişiklikler, gaz değişim anormallikleri, mukus salgılamasında artış, vasküler değişiklikler ve buna bağlı gelişen pulmoner hipertansiyondur. Şekil 4'te KOAH'ın patofizyolojisi şemasal olarak anlatılmıştır.



Şekil-4: KOAH patofizyolojisi (32)

2.1.5. Tanı ve Evreleme

2.1.5.1. Tanı

Anamnez ve Semptomlar

Kronik öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı yakınmaları ve/veya risk faktörlerine maruziyet öyküsü olan 40 yaş üstü popülasyonda KOAH ön tanı olarak mutlaka düşünülmelidir. Risk faktörü sigara maruziyeti yanısıra mesleki ve çevresel zararlı partiküllere maruziyet de akılda bulundurulmalıdır.

Başlangıçta herhangi bir semptom olmayacağı gibi uzun yıllar öksürük ve balgam çıkarma yakınmaları daha sonra da nefes darlığı ve hırıltılı solunum yakınmaları gelişebilir. Öksürük ve balgam hastalar tarafından pek önemsenmez ve sıklıkla yakınmalar sigaraya, yaşlanmaya veya kondüsyon kaybına bağlanır. KOAH'lı hastalar sıklıkla nefes darlığı şikayetleri başlamadan yıllar önce öksürük ve balgam şikayetlerinin başladığından söz ederler. Balgam şikayeti ilk zamanlar sabah saatlerinde olurken daha sonra gün boyu görülür. Genellikle koyu ve mukoid özelliktedir ve az miktardadır. Balgamın sarı yeşil renkli olması her zaman infeksiyon varlığını göstermez,

balgam içindeki proteazlar bu renge neden olabilir. Balgamda kan görülmesi yoğun öksürüğe ya da bronşiektazi varlığına eşlik edebilen bir durumdur. Ayırıcı tanıda malignite ve pulmoner tromboemboli gibi diğer hastalıkların da akılda tutulması önemlidir.

Akciğer fonksiyonlarındaki belirgin kayıp ise kliniğe nefes darlığı olarak yansır. Başlangıçta egzersiz sırasında (merdiven çıkarken, yokuşta yürürken) oluşur ve uygun davranış değişiklikleri ile bundan kaçınılabılır. Fakat hastalık ilerledikçe çok az egzersiz ve istirahat durumunda bile nefes darlığı oluşur (10).

Fizik muayene

Fizik muayenenin özellikle erken evrelerde tanısallığı sınırlıdır. Erken dönemde fizik muayene genellikle normal olup ekspiryumda uzama ve zorlu ekspiryumda hırıltı duyulabilir. Akciğer fonksiyonlarındaki kayıp arttıkça bulgular ortaya çıkmaya başlar. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde pek çok patognomonik bulgu ortaya çıkabilir.

İnspeksiyonda, hastalığın ileri dönemlerinde çomak parmak, siyanoz, fıçı göğüs, büyük dudak solunumu, göğüs/abdomen duvarında paradoksal hareket ve yardımcı solunum kas kullanımı görülebilir. Hasta konuşması sırasında nefes almak için sık sık duraklayabilir.

Palpasyonun KOAH hastaları için tanısallığı sınırlıdır. İleri evrede sağ kalp yetmezliği gelişmesi sonucunda göde bırakan ödem ve hepatomegali ve boyun venöz dolgunluğu saptanabilir. Hepatomegali olmadan da, akciğerdeki havalanma artışına sekonder olarak karaciğer palpe edilebilir.

KOAH'ta oskültasyon tanı ve takip açısından en yararlı bulguları sağlar. Ekspiryum genellikle uzamış ve solunum sesleri azalmıştır. Zorlu ekspiryum süresinin 4 saniyeden uzun olması hava yolu obstrüksiyonunu düşündürür. Ronküs hava yollarında darlık olduğuna işarettir ancak darlığa rağmen ronküs duyulmayabilir (10).

Tanı

KOAH'ın kesin tanısı için spirometrik inceleme şarttır.

Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri KOAH tanısı, şiddeti ve prognozunun belirlenmesinde kullanılır. Spirometrik değerlendirme KOAH tanısını kesinleştirmede, ayırıcı tanıda ve hastalığın seyrini izlemede yararlıdır. Spirometrik inceleme mevcut hava akımı kısıtlanmasını göstermede en iyi standardize edilmiş, kolay, tekrarlanabilir ve en objektif yaklaşımdır (10).

Spirometri uygulanmasında uygun tekniğin uygulanması büyük önem taşımaktadır. Uygun teknikle en az 3 test yapılmalı ve bu testler arasında FEV₁ ve FVC değişkenliği %5'ten veya 100 mL'den fazla olmamalıdır. Spirometri kısa etkili bronkodilatör (400 µg salbutamol ya da 160 µg ipratropium) inhalasyonu sonrasında yapılmalıdır. Bronkodilatör sonrası FEV₁/FVC oranının %70'in altında olması uygun semptomlar ve risk faktörleri varlığında KOAH tanısı koydurur (1).

Birinci saniye ekspirasyon volümü (FEV₁) ölçümünün kolay olması ve iyi tanımlanmış olması nedeniyle hava yolları obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde tercih edilen bir parametredir. FEV₁'deki azalma hava yolları obstrüksiyonunun temel göstergesidir ancak sadece periferik hava yollarının etkilendiği evrelerde FEV₁ normal olabilir. Bu evrede FEV₁/FVC oranı daha duyarlı bir göstergedir (33).

Derin inspirasyon sonrasında maksimal zorlu ekspirasyon ve ardından maksimal zorlu inspirasyon yapılarak elde edilen akım- volum eğrisinin görsel olarak değerlendirilmesi de KOAH tanısı için önemli bilgiler içermektedir. KOAH'ta akım-volum eğrisinde ekspiratuar kolun distal bölümü uzamıştır. Bunun nedeni ekspirasyon zorluğudur. Ekspiryumun hemen başında izlenen akımda hızla düşme ise elastik geri çekilmedeki azalmanın eğriye yansımadır. İspirasyonda, transmural basınç etkisiyle hava yolları açık olduğundan inspiratuar kol normaldir.

Reverzibilite testi için bazal FEV₁ ölçülür ve ardından kısa etkili β₂ agonist (400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin), 160 mcg kısa etkili antikolinergik veya ikisinin kombinasyonu kullanılır. Kısa etkili bronkodilatatörden 15-20 dakika veya kombinasyondan 30-45 dakika sonra FEV₁ ölçümü tekrarlanır. Bronkodilatatör sonrası FEV₁'de bronkodilatatör

öncesi FEV₁'e göre 200 ml ve %12'den fazla artış olması obstrüksiyonda reversibilite olduğunu gösterir (1). Reversibilitenin KOAH tanısından uzaklaştırıcı ve astım için tipik bir bulgu olduğu uzun yıllar savunulmuş olsa da günümüzde bir KOAH fenotipi olan astım-KOAH birlikteliğinde (AKOS) de var olduğu bilinmektedir.

Rezidüel volüm (RV) ise maksimal derin ekspirasyuma rağmen akciğerlerde kalan hava hacmidir. KOAH'ta hava akım hızlarındaki azalmaya bağlı olarak RV artar. Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) normal ekspirasyonun bittiği düzeyde akciğerlerde kalan hava hacmi olup RV'nin artışına bağlı olarak artar. Hiperinflasyon, FRC'nin %120'nin üzerinde artışı olarak tanımlanmıştır. Hastalığın erken evresinde RV ve FRC artar, ilerlemiş olgularda ise TLC artışı da buna eklenir (34).

KOAH'ta egzersiz testleri, hastanın efor kapasitesinin belirlenmesi egzersiz kısıtlanmasına neden olan patolojilerin tanısının konulması, pulmoner rehabilitasyon programı ile egzersiz eğitiminin planlanması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için kullanılabilen fonksiyonel testlerdir. KOAH'ta uygulanan egzersiz testleri sırasıyla 6 dakika yürüme testi, kardiyopulmoner egzersiz testleri ve mekik yürüme testleridir (35).

2.1.5.2. KOAH birleşik değerlendirme

Hava akım kısıtlamasına göre KOAH şiddet sınıflaması, bronkodilatör sonrası FEV₁ değerinin beklenenin yüzdesi olarak değerine göre planlanmıştır. (Tablo-3)

Tablo-3: KOAH'ın FEV₁ değerine göre sınıflanması

GOLD	Spirometri (bronkodilatör sonrası)
I: Hafif	FEV ₁ ≥%80 (beklenenin)
II: Orta	%50 ≤ FEV ₁ <%80 (beklenenin)
III: Ağır	%30 ≤ FEV ₁ <%50 (beklenenin)
IV: Çok ağır	FEV ₁ <%30 (beklenenin)

FEV₁: 1. saniyede zorlu ekspiratuar volüm

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için uzun yıllar kullanılan FEV₁ 'e dayalı sınıflamanın yetersiz kaldığı fikri ile GOLD tarafından 2011'de yeni bir birleşik değerlendirme ile sınıflama yapılmıştır. (Tablo-4)

Tablo-4: KOAH şiddetinin birleşik değerlendirilmesi

Risk Hava akım kısıtlanması	4	C	D	≥ 2 veya ≥ 1 hastaneye yatış
	3			
2	A	B	1 (hastaneye yatışa neden olmayan)	
1				
		CAT <10	CAT ≥ 10	
		Semptomlar		
		mMRC 0-1	mMRC ≥ 2	
				Risk Alevlenme öyküsü

CAT: KOAH değerlendirme testi, **mMRC:** Modifiye Medikal Araştırma Kurulu Dispne Skalası

Bu yeni sınıflamada, hastalık semptomları KOAH değerlendirme testi (CAT) veya Modifiye Medikal Araştırma Kurulu Dispne Skalası (mMRC) ile değerlendirilerek yatay ekseninde belirtilir. Hastanın son 1 yılda geçirdiği alevlenme sayısı ve alevlenme ile ilişkili yatış sayısı dikey ekseninde belirtilir. Hastanın postbronkodilatör FEV₁ düzeyine göre eski GOLD sınıflaması da dikey ekseninde belirtilir. Bu durumda A grubu hastalar alevlenme açısından düşük riskli ve az semptomu olan hastalardan oluşurken, B grubu alevlenme açısından düşük riskli ancak çok semptomatik hastalardan oluşur. C grubu yüksek riskli az semptomatik iken D grubu yüksek riskli çok semptomatiktir (1).

GOLD'un yeni sınıflamasına yönelik eleştirilerde grupların kendi içinde oldukça heterojen olduğu ve alevlenme riskinin belirlenmesinde etkin olmakla birlikte mortalite için sıralamanın farklı olduğu belirtilmektedir. mMRC ve CAT'e göre ayrı ayrı değerlendirme yapıldığında hastalar farklı gruplarda yer alabileceğinden, tek bir semptom skalası kullanılması önerilmektedir (1).

2.1.6. KOAH alevlenme

KOAH alevlenmesi hastanın solunum yolu semptomlarında günlük gözlenen normal değişikliğin ötesinde ve ilaç değişikliğine sebep olabilecek kötüleşme ile karakterize akut bir olaydır (36). Önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hastanın yaşamını olumsuz etkilemesi, solunum fonksiyonlarında düşüşe neden olması, sosyoekonomik maliyetinin yüksek olması nedeniyle KOAH'ta atakların önlenmesi temel tedavi hedeflerindedir. KOAH'lı hastalarda yıllık FEV₁ kaybı 33 mL iken her atak yıllık 2 mL daha fazla olacak şekilde bu kaybı arttırır (37).

KOAH atakları infeksiyon ve çevresel etkenler gibi çok çeşitli etyolojik faktöre bağlı oluşabilir. Atak sırasında, KOAH'lı hastaların %30-50'sinde bakteri kültürlerinin pozitif olduğu görülmüştür. *S. pneumonia*, *Moroxella catarrhalis*, *Haemophilus influenza* en sık izole edilen patojenlerdir. Hava akımı sınırlaması şiddetli olan (FEV₁ <%35) ve bronşiektazinin eşlik ettiği KOAH'lı olgularda ataklar sırasında alınan örneklerde ise *H. parainfluenza* ya da *P. aeruginosa* gibi daha patojen mikroorganizmalar saptanmıştır (36). Atakların üçte biri viral etkenler, bunlardan da en sık İnfluenza ve Rhinovirus kaynaklıdır. Viral etkenlerin sebep olduğu ataklarda daha fazla yoğun bakım ihtiyacının olduğu ve iyileşme sürecinin daha uzun olduğu da gösterilmiştir. Hava kirliliğinin atağı tetikleyici rolü 50 yıldan uzun süredir bilinmektedir. Ozon düzeyleriyle solunum fonksiyonlarında azalma, solunum sistemi hastalığında alevlenme, sonuçta hekime başvuru oranında ve erken ölümlerde artma gözlenmiştir. Aerodinamik çapı 10µm düzeylerinde olan partiküllerin artışı, mukosilier fonksiyonu bozuk olan bu hasta grubunda artmış partikül yüküne cevap olarak yoğun inflamasyon ve mukus sekresyonunda artış olarak kendini gösterir. KOAH atak geçiren her üç hastadan birinde ise altta yatan neden saptanamamaktadır (38).

KOAH alevlenmesinin ağırlığı sıklıkla Anthonisen'in tanımlamasına göre değerlendirilir (39):

- Tip I (ağır) öksürük, pürölan balgam, dispne semptomlarının hepsini,
- Tip II (orta) tariflenen üç semptomun ikisini,

• Tip III (hafif) tariflenen semptomlardan sadece birini ve aşığıldakilerden en az birini içerir:

- Son 5 gün içinde üst solunum yolu infeksiyonu,
- Başka bir nedeni olmayan ateş,
- Hışıltıda artış,
- Öksürükte artış,
- Solunum hızında veya kalp hızında bazale göre %20 artış.

KOAH hasta grupları için olduğu gibi KOAH alevlenme için de fenotiplerin oluşturulması gerektiği savunulmaktadır. Bafadhel ve arkadaşları alevlenmeleri sırasıyla 4 ana gruba ayırmıştır: bakteriyel, viral, eozinofilik ve inflamatuvar profilde minimal değişiklik izlenen "pauci-inflammatory". Balgam ve kan eozinofilisi ön planda olan eozinofilik alevlenmede sistemik steroid yanıtı daha belirgindir. Balgam IL-1 β artışı ve balgam pürülansında artış ile karakterize bakteriyel alevlenmelerde ise antibiyotik yanıtı oldukça ön plandadır (40).

2.1.7. KOAH Takibinde Kullanılan Parametreler

2.1.7.1. KOAH Takibinde Kullanılan Yaşam Kalitesi Anketleri

Yaşam kalitesi, sağlık durumu ve tedavi etkilerinin değerlendirilmesinde önemli bir sonuç ölçümüdür Ancak sosyokültürel ve demografik özellikler nedeniyle hastaların şikayetlerini ve bu şikayetlerin hayatlarına etkisini ifade etmeleri farklılık gösterebilir. Üstelik kişilerin yaşam kalitesi anlayışı birbirinden çok farklı olabilir. Bu sebeple sağlıkla ilgili yaşam kalitesi anketleri, kişinin sağlık açısından özgül, fiziksel, psikolojik ve sosyal durumunu ifade eder ve hastalığın yaşam kalitesinde yol açmış olabileceği kayıpları belirlemekte yardımcıdır. Yaşam kalitesini değerlendiren anketler, özellikle tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, hastanın yakınmalarını, hastalığın günlük yaşam üzerindeki etkilerini subjektif olarak yansıttığı için önemlidir (41).

KOAH'ın birçok organ ve sistemi etkilemesi nedeniyle, ortaya çıkan farklı fizyopatolojik süreçlerin sonuçlarını ortak bir skorda birleştirecek bir belirtecin olması önemlidir. Bu açıdan bakıldığında sağlık durumunun ölçülmesi, KOAH'a bağlı ortaya çıkan etkilerin kapsamlı ve genel anlamda

değerlendirilmesine olanak sağlamakta ve tedavinin yönlendirilmesinde de önemli rol oynamaktadır (42).

Genel sağlık anketleri

Genel sağlık durumunun sorgulandığı ve farklı hastalıkların sağlık durumuna etkisinin değerlendirilebildiği anketlerdir. Spesifik bir hastalık için düşük duyarlılıkta olduklarından tedavi sonrası klinik olarak anlamlı değişiklikleri saptayamamaktadırlar (41). Hastalık etki profili (Sickness Impact Profile) (SIP), iyilik kalitesi ölçüm skalası (Quality of Well-Being scale) (QWB), Nottingham sağlık profili (Nottingham Health Profile) (NHP), Kısa form 36 (Short Form 36) (SF-36) en sık kullanılan genel sağlık anketleridir.

Hastalığa Özgü Anketler

Bu anketler, KOAH seyrinde ve tedavi sonrasında meydana gelen değişiklikleri gösterebilecek duyarlılıktadır. Bu testler hasta- hekim diyalogunu kolaylaştırmakta ve KOAH'ın etkileri hakkında ortak anlayış sağlamasına yardımcı olmaktadır.

Yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan KOAH'a özgü anketlerden bazıları sırasıyla St. George solunum anketi (St. George's Respiratory Questionnaire- SGRQ), kronik solunum hastalığı anketi (Chronic Respiratory Disease Questionnaire-CRQ), kronik obstrüktif akciğer hastalığı aktivite oranlama skalası (Chronic Obstructive Pulmonary Disease Activity Rating Scale- CARS), solunum problemleri anketi (Breathing Problems Questionnaire-BPQ, solunumsal hastalıklarda yaşam kalitesi anketi (Quality of Life in Respiratory Illness Questionnaire-QOL-RIQ), Seattle obstrüktif akciğer hastalığı anketi (Seattle Obstructive Lung Disease Questionnaire-SOLQ), klinik KOAH anketi (Clinical COPD questionnaire-CCQ) ve KOAH değerlendirme testi (COPD assessment test-CAT)

Güncellenen GOLD klavuzuna göre, KOAH hastalarına verilecek uygun tedavi seçimi çok boyutlu değerlendirmeyi gerektirmektedir. Bu amaçla spirometrik değerlendirmelerin yanında güncel semptom durumu, alevlenme riski ve komorbiditelerin varlığının da göz önünde bulundurulması önerilmektedir. Semptom skorlaması için GOLD, mMRC (Modified British

Medical Research Council) sınıflaması ve/veya KOAH değerlendirme testi (CAT-COPD assessment test) kullanımını önermektedir.

KOAH Değerlendirme Testi (COPD Assessment Test) (CAT)

CAT , öksürük, balgam, solunum semptomları, uyku kalitesi, yorgunluk ve evden ayrılmada güveni içeren KOAH'ın etkilerini geniş bir çerçevede değerlendiren, sekiz maddelik, klinik pratikte uygulaması kolay bir testtir. 8 soru ve her soru 5 puan içermektedir. Toplam skor 0 ile 40 arasında değişmekte ve skoda artış kötü yaşam kalitesi ile ilişkilendirilmektedir. Bireysel hasta düzeyinde 2 birim ve üzerindeki artış klinik olarak anlamlıdır

CAT skoru sadece yaşam kalitesi ölçüğü olarak değil KOAH ile ilişkili klinik sonuçların da öngörülmesinde kullanılabilir. CAT skorunun hastalık alevlenmesi, alevlenme sayısı, alevlenmeye kadar geçen süre, mortalite ve depresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Karloh ve arkadaşlarının meta analizinde her bir klinik sonuç için farklı bir sınır değeri olduğu gösterilmiştir (43).

Dünya genelinde pek çok dilde geçerlilik ve güvenilirliği sağlanarak kullanılan bu anketin ülkemizdeki geçerlilik ve güvenilirliği Yorgancıoğlu ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (44). Ek 1'de CAT'in Türkçe düzenlemesi gösterilmiştir.

St George solunum anketi (St George's Respiratory Questionnaire)

St.George solunum anketi (SGRQ) solunum hastalıklarına özgün sağlıkla ilgili yaşam kalitesini ölçen bir ankettir. SGRQ 50 maddeyi 3 alana bölerek sorgular; semptomlar (8 madde), aktivite durumu (16 madde), hastalığın etkileri (26 madde). Semptomlar alanında hastanın solunum rahatsızlığı, öksürük, balgam, nefes darlığı ve göğüste hışıltı değerlendirilir. Aktivite alanında nefes darlığına sebep olabilen veya nefes darlığı sebebiyle kısıtlanan fiziksel aktiviteler değerlendirilir. Etki alanında ise iş ile günlük yaşam aktiviteleri sırasında rahatsızlık, sağlığını kontrol altında tutma, panik, tedavi yan etkileri değerlendirilir.

Testin her bölümü farklı skorlanır. Skorlar, skor hesaplama algoritması (SGRQ manual version 2.1) kullanılarak hesaplanır ve anketi geliştirenin (P.W. Jones, St. George's Hospital Medical School, London,UK, personal

communication) tavsiye ettiği gibi cevaplanmayan sorular eğer on taneden az ise bunlar toplam skora katılmaz. Sonuç değerler 0 ile 100 arasındadır ve değer büyüdükçe hastanın yaşam kalitesinin hastalıktan etkilenmesi o derecede artar. Tedavi yanıtı takibinde minimal anlamlı değişkenlik 4 puan değişim olarak belirtilmiştir (42).

Ağır KOAH'lı olguların bronkoskopik volüm küçültücü işlemler sonrasında yaşam kalitesinin değişiminin değerlendirilmesinde minimal anlamlı değişim 1 aylık takipte 8,3 (%13,4) birim iken 6 aylık takipte 7,1 (%11,1) birim olarak hesaplanmıştır (45).

St George solunum anketinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Polatlı ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Aynı çalışmada St George anketi ile CAT anket skorları arasında güçlü korelasyon da gösterilmiştir (42). Ek 2'de St George anketinin Türkçe versiyonu görülmektedir

2.1.7.2. KOAH ta dispne skalaları

Dispne KOAH 'ta en sık ve en önemli semptomdur. Hastalığın progresyonu ile dispne şiddetinde artış, yaşam kalitesinde ve egzersiz kapasitesinde düşüş izlenir.

KOAH'lı hastalarda dispnenin değerlendirilmesi farmakolojik tedavilere ve rehabilitasyon programlarına yanıtın değerlendirilmesine olanak sağlar. Ancak dispne ölçümünün uygulaması kolay, geçerli, güvenilir ve bireyler arası farklılıkları en aza indirecek özelliklere sahip olması gerekir. Dispne ölçümü direk veya indirek olarak yapılabilir. Direk dispne ölçümünde fiziksel aktivite esnasında ölçüm alınır. Vizüel analog skala ve Borg skalası kullanılır.

İndirek ölçümde ise yakın geçmişte günlük aktiviteler sırasında yaşanan dispne sorgulanır. Bu amaçla oksijen tüketim diyagramı, mMRC dispne skalası, bazal durum/geçiş dispne indeksi (BDI/TDI) kullanılır (46).

Modifiye Medikal Araştırma Kurulu (mMRC) Dispne Skalası

Beş tane dispne sorusu içeren uygulaması kolay bir skaladır. (Tablo-5) Hastanın hangi günlük aktivitede nefes darlığı yaşadığını sorgular. Egzersiz toleransı, yaşam kalitesi, depresyon açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmakta iken FEV₁ ile anlamlı ilişkisi gösterilmemiştir (47).

Eşlik eden eforun düzeyini sorgulamadığından fonksiyonel bozukluğu ve değişikliği yansıtmada yetersiz kalmaktadır.

Tablo-5: Modifiye Medikal Araştırma Kurulu (mMRC) Dispne Skalası

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

2.1.7.3. KOAH'ta komposit indeksler

Heterojen bir hastalık olan KOAH'ın hastalık ve mortalite riskinin belirlenmesinde birden fazla parametreyi kapsayan skorlama sistemlerinin kullanılması gerektiği öne sürülmüştür. Bu tür skorlama sistemlerinin ilki BODE indeksidir. Diğer komposit indeksler sırasıyla BODE den yola çıkarak üretilmiş olan e-BODE, modifiye BODE (mBODE) ve ADO (age,dispne,obstrüksiyon)

BODE indeksi

BODE indeksi Celli ve arkadaşları tarafından 2004'te geliştirilmiştir(48). BODE indeksi hastanın vücut kitle indeksi ile nutrisyonel durumu, FEV₁ ile hava akım kısıtlamasını, mMRC dispne skalası ile nefes darlığını, altı dakika yürüme mesafesi (6DYM) ile egzersiz kapasitesini değerlendirerek ortak bir skor oluşturur. Skorlar 0 ile 10 arasında bir değer almaktadır. Yüksek skorlar mortalite riskinde artış ile ilişkilidir. Tablo-6'da BODE indeksinin hesaplama yöntemi görülmektedir.

Tablo-6: BODE indeksi hesaplanması

Değişkenler	Puanlama			
	0	1	2	3
FEV ₁ %	> %65	%50-64	%36-49	<%35
6 dakika yürüme testi	>350 m	250-349 m	150-249 m	<149 m
mMRC dispne skalası	0-1	2	3	4
BMI	>21	<21		

FEV₁: 1. saniyede zorlu ekspiratuar volüm, **mMRC:** Modifiye Medikal Araştırma Kurulu Dispne Skalası, **BMI:** vücut kitle indeksi

BODE indeksinin ilk kullanım amacı mortaliteyi belirlemek olsa da yapılan çalışmalarda BODE indeksinin hastaneye yatışı öngörebildiği (49) ve KOAH'lı hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonu ile anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir (50).

2.2. KOAH ve Demir Metabolizması

2.2.1. Demir Metabolizması

Demir esansiyel bir elementtir ve yaşamsal öneme sahiptir. Elektron alıp verme özelliği yani ferröz (Fe⁺²) ve ferrik (Fe⁺³) halleri arasında geçiş yapabilmesi nedeniyle oksijen taşınması, enerji yapımı, DNA, RNA ve protein sentezinde yer alır. Pek çok enzimin yapı ve fonksiyonu için gereklidir.

Fizyolojik pH'ta ferröz (Fe⁺²) demir spontan oksidasyona uğrayarak superoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri gibi serbest oksijen radikalleri (ROS) oluşturur. Bu durum DNA, lipid ve proteinlere hasar verebilir (51).

Demirin prooksidan durumunu stabilize etmek için vücutta genellikle proteinler ile bağlı halde bulunur. Sadece sitrat veya ADP ile bağlı olan, sıklıkla ferrik formdan oluşan ve Fenton reaksiyonu için aday olan hücre içi demir "labil iron pool" (LIP) olarak adlandırılır. Tüm demirin oldukça küçük bir yüzdesini oluşturur (51).

Beklendiği üzere demir miktarının demir detoksifikasyon sistemlerini aştığı yani fazla olduğu durumlarda ROS artar ve hidroksil ile lipid radikalleri oluşur. Ancak demirin yetersiz olduğu durumlarda da oksidatif hasar gözlemlenebilir. Bu durumun sebebi mitokondri elektron transport sisteminde

demir bağımlı enzimlerin eksikliği sonucu stoplazmaya elektron sızıntısıdır (51).

Organizmada bulunan demirin %60-70'i hemoglobin yapısında, %10'u miyogloblin ve sitokromlarda ve demir içeren enzimlerde yer alır. Kalan %20-30'u gereğinde kullanılmak üzere başlıca karaciğer ve retiküloendotelial sistem makrofajlarında olmak üzere depolanır (52).

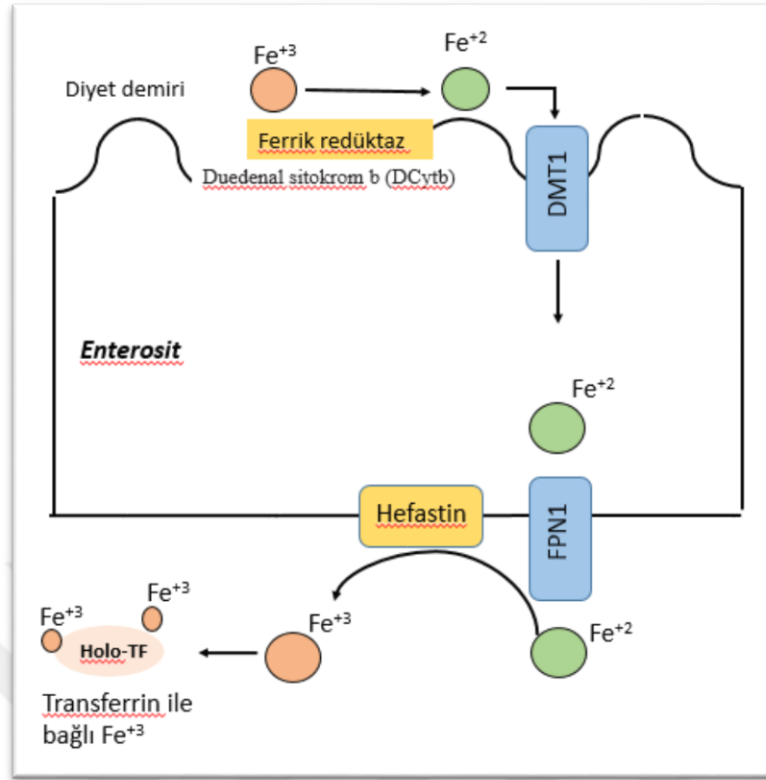
Demir emilimi

Et yemekle alınan hem demiri ve et dışı kaynaklardan alınan inorganik demirin emilimi proksimal duodenumda gerçekleşir.

Hem demiri emilimi için inorganik demirde gereken duodenal düşük pH ve emilimi kolaylaştıran askorbik asit, sitrik asit gibi faktörlere gereksinim yoktur. Besinlerde bulunan demir bağlayıcılardan da etkilenmez. Sadece kalsiyumun emilimi olumsuz olarak etkilediği gösterilmiştir. Hem demiri ferröz (Fe^{+2}) formda olup, duodenal enterosite eskiden hem vesikülü denilen şimdi ise yeni tanımlanan hem taşıyıcı protein 1 denilen özel bir taşıyıcı ile girer. Enterositin plazmaya çıkarken inorganik demirle aynı yolu kullanır.

Besinlerle alınan hem dışı demirin çoğu ferrik (Fe^{+3}) demir şeklinde olup, solubilitesi ve lümenin duodenal villüsta enterosite alımı için lümen içi pH'yı düşüren mide asiditesine gereksinimi vardır. Emilimde ilk basamak ferrik demirin membrana bağlı bir redüktaz olan ve askorbat bağımlı duodenal sitokrom b (DCytb) tarafından ferröz şekle (Fe^{+2}) redükte edilmesidir. Enterositin lümen bakan yüzeyinde bulunan divalen metal transporter 1 (DMT 1 veya Nramp2) ile enterosit içine alınır. DCytb ve DMT 1'in sentezi IRP/IRE sistemi ile düzenlenmektedir. Enterosite alınan demirin bir kısmı ferritin şeklinde depolanır ve duodenal eksfoliasyon ile atılır. Demir absorbe edildikten sonra enterositin bazolateral tarafına taşınır, ferroportin (FPN1) ile hücre dışında alınır. Seruloplazmin homologu bir transmembran protein olan hefastin ile Fe^{+2} , Fe^{+3} haline okside edilerek plazmadaki transferine yüklenir. Transferrin proteini 2 adet ferrik (Fe^{+3}) demiri sıkıca bağlayarak plazmada taşır (52, 53).

Şekil 5'de demirin enterosite emilimi şema ile gösterilmiştir. (53. kaynaktan uyarlanmıştır)



Şekil-5 : Demirin enterosite emilimi
DMT1: divalent metal transporter 1, **FPN1**: ferroportin

Demirin hücre içine taşınması

Hücreler demiri türlerine özgü şekilde farklı yollarla alabilirler. Demir yüklü transferrinin hücre içine alınması sıklıkla reseptör aracılı endositoz ile gerçekleştirilir (Şekil-6).

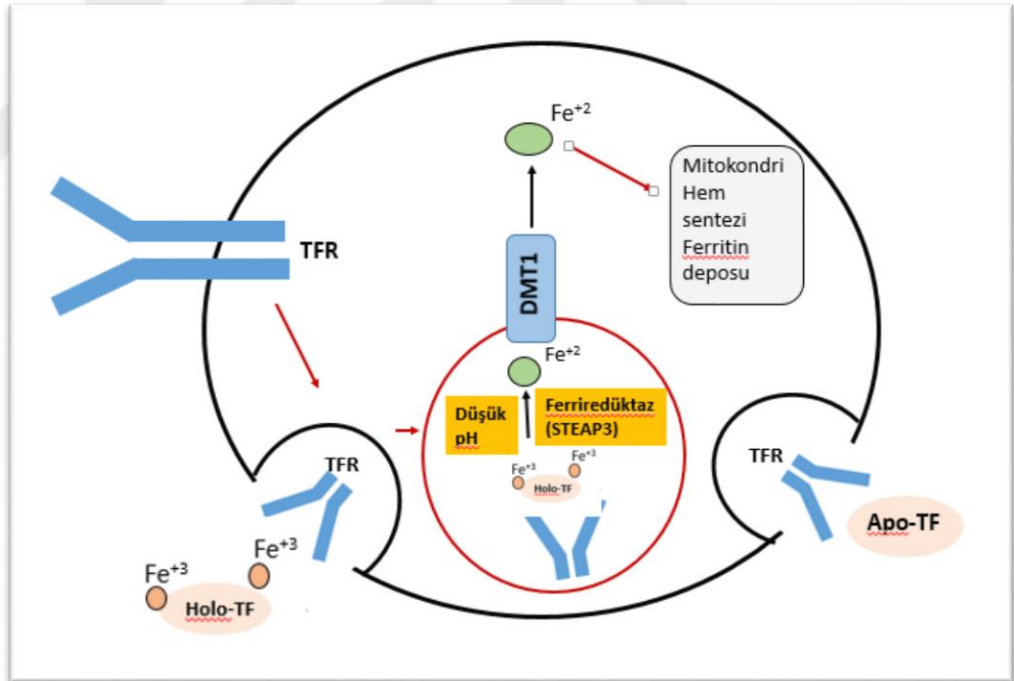
Transferrin reseptörleri (TFR) disülfid bağları ile bağlı iki subünit içerir. Hücre içi demir ihtiyacına göre reseptör sayısı değişkendir. İki ayrı gen ile kodlanan, TFR1 ve TFR2 olmak üzere iki farklı transferrin reseptörü vardır. TFR1 enterosit bazolateral kısımda ve demiri transferinden alan tüm hücrelerde bulunur. TFR2, TFR1'in homoloğu olup, TFR 1'den farklı olarak tüm hücrelerde değil en çok karaciğerde, kan hücrelerinde, duodenal kript hücrelerinde yer alır. TFR2 karaciğere demir depoları sinyallerini iletmede önemlidir.

Transferrin reseptörünün ekstrasellüler parçası serumda bulunur. Serum transferrin reseptör (sTFR) düzeyi ölçümü direkt olarak organizmanın demire olan ihtiyacını göstermektedir. Ayrıca serum TFR'nin kaynağı

olgunlaşan eritroid hücrelerden dökülen TFR olduğu için de serumda sTFR ölçümü eritropoetik aktivite düzeyini tahmin etmek amacıyla kullanılabilir.

Plazmadaki diferrik transferrin (holotransferrin) hücre yüzeyinde transferrin resöptörüne (TFR) bağlanır. Transferrin-Transferrin reseptör1 (Tf-TFR1) kompleksi hücre içine endozom oluşturularak alınır. Endozom içi pH düşürülerek, transferrin demirden ayrılır, demir Fe^{+2} şekline redükte edilir. Endozomal membrandan demirin stoplazmaya geçişi DMT1 ile olur. Stoplazmada demir mitokondride hem sentezinde, ferritin şeklinde depolamada veya metabolik işleyişte kullanılır. Demirini bırakmış transferrin (apotransferrin) Tf-reseptör kompleksi tekrar hücre yüzeyine gönderilir ve transferrin tekrar kullanılmak üzere plazmaya salınır.

Hepatositlerin demir alımı da TFR1 ve TFR2 aracılığı olur. Hepatositler portal dolaşımdan aldıkları demiri depoyabilme ve gerektiğinde ferroportin yolu ile tekrar dolaşıma verebilme yeteneğine sahiptir (52,53).



Şekil-6: Hücreye demir alımı (53. kaynaktan uyarlanmıştır)

TFR: transferrin resöptörü, **Apo-TF:** apotransferrin, **DMT1:** divalent metal transporter 1, **Holo-TF:** holotransferrin, diferrik transferrin

Makrofajlarda demir metabolizması

Retikuloendotelyal sistemdeki makrofajlar yaşlı veya defektif eritrositleri yıkarak hemoglobinden elde ettikleri demiri sisteme geri kazandırır (Şekil-

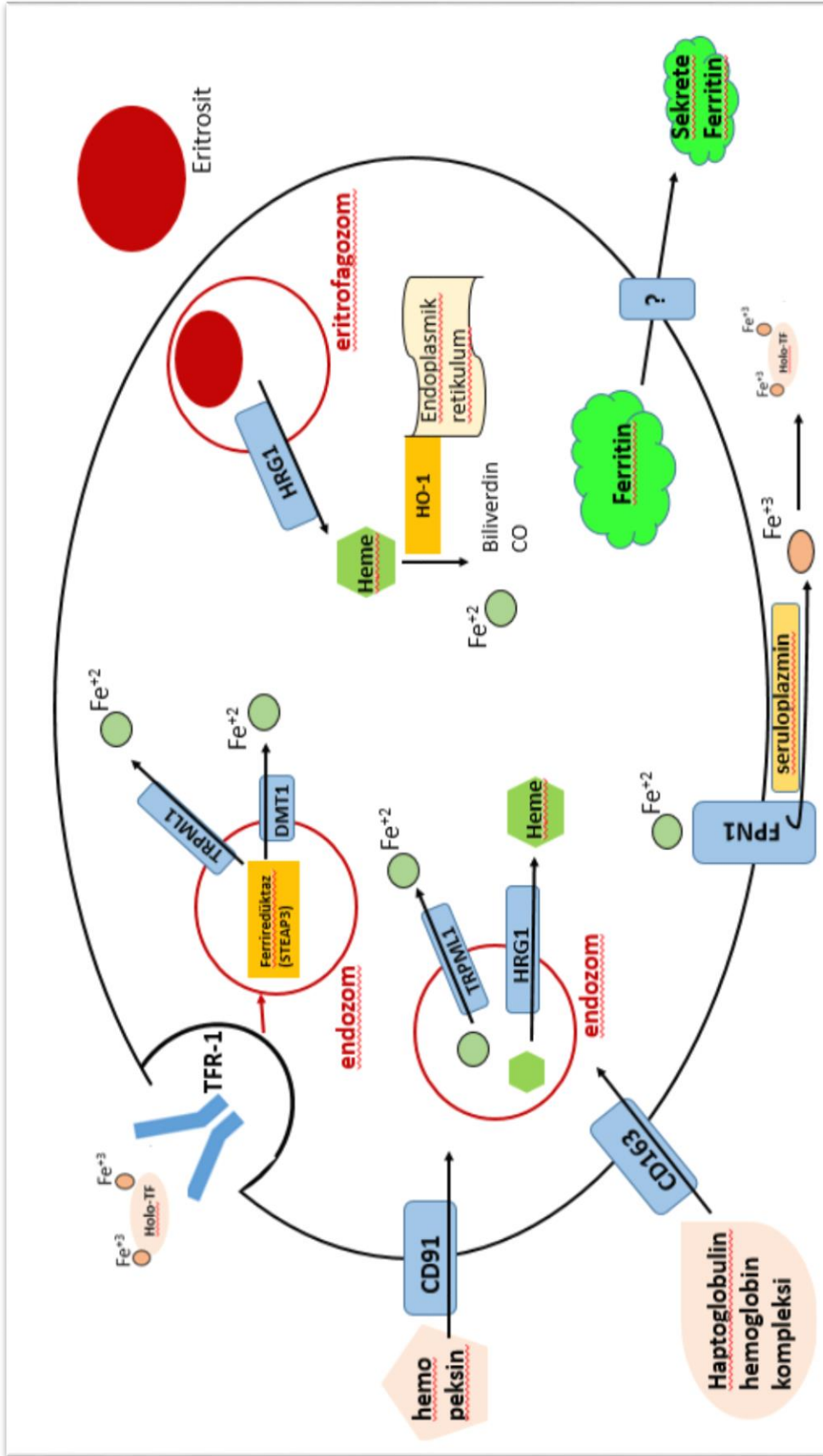
7). Demir geri dönüştürme özelliğini kazanması için makrofajda Spi-C transkripsiyon faktörüne ve heme-regulated elra kinaz aktivitesine ihtiyaç vardır. Bu özelliğe sahip makrofajlar tüm kan hücrelerinin fagosite edebilirler. Enflamatuar durumlarda IFN- γ uyarımı ile hemofagositoza sebep olabilirler.

Ferroportin ferröz demiri makrofajdan dışarı taşır. Ancak transferrin ferrik demiri bağlayabildiği için dolaşımdaki seruloplazminin ferooksidaz özelliğine ihtiyaç duyulur. Hepsidin ferroportini degrade ederek demir taşınmasını negatif yönde etkiler. Hepsidin bağırsaktan demir emilimini ve hücreden demir salınımını azaltır. Enflamasyon ve demir depolarında artış durumlarında hepsidin artar. Yüksek eritropetik aktivitede hepsidin azalır.

Makrofajlar eritrosit membranındaki protein, sialik asit ve fosfatidilserin ile uygun hücreleri tanır ve fagosite eder. Fagolizozom içine alınan eritrositten oksidanlar ve hidrolitik enzimler aracılığı ile hemoglobin ve heme serbestleştirilir. Heme-oksijenaz 1 (HO-1) hemeyi CO, demir ve biliverdine ayrıştırır. Ancak HO-1 enzimi endoplazmik retikulumda yerleşmiştir. Heme'nin fagolizozomdan dışarı taşınması, fagolizozom membranında bulunan heme-response gene 1 protein (HRG1) tarafından gerçekleştirilir. FLVCR sitoplazmik hemeyi makrofaj dışına taşıyabilir.

Açığa çıkan sitozolik demir sentez aşamalarında kullanılabilir, ferritin ile depolanabilir veya ferroportin ile dışarı taşınır. Ferritin ve ferroportin düzeyleri IRP aracılığı ile düzenlenir. Demirin arttığı durumlarda, ferritin ve ferroportin translasyonunu engelleyen IRP aktivitesi azalır. Heme-activated transcription factor (NRF-2) ferritin ve ferroportin transkripsiyonunu artırır, aynı zamanda HO-1 enzimini indükler.

Makrofajlardan demir bifazik salınım gösterir. İnitiyal fazda, eritrositin fagozistozundan sonra ilk bir saat içinde demir hızla dolaşıma salınır iken geriye kalan demir günler içerisinde yavaşça salınır. Bu fazlar eritrosit ihtiyacına ve patolojik durumlara göre farklılık gösterir (54).



Şekil-7: makrofajda demir metabolizması
 HO-1: heme-oksijenaz 1, DMT-1: divalent metal transporter 1,
 HRG1: heme-response gene 1 protein, TFR: transferrin resöptörü

2.2.2. Organizmada demir dengesi ve demir düzenleyici mekanizmalar

2.2.2.1. Hücresel demir dengesi

Demirin taşınması, depolanması, kullanımı ile ilgili tüm ana proteinlerin sentezi post-transkripsiyonal düzeyde hücre içi demirle düzenlenmektedir. Bu düzenlenme sitoplazmada bulunan ve hücre içinde demiri hissedен, hücresel demir sensör proteinleri olan 'iron regulatuar proteinler' IRP'ler ile, demir proteinlerinin mRNA'ları üzerinde 30 nükleotidlik bölgeyi içeren ve 'iron responsive elementler' denilen IRE'ler arasındaki ilişkiye bağlıdır. Ferritin, ferroportin ve delta aminolevulinik asit sentetazdaki (eALA-S) IRE motifleri 5' non coding bölgesindedir. Transferin resöptör 1 ve DMT1 gibi demir transportunda yer alan proteinlerin IRE bölgeleri onları kodlayan mRNA'ların 3' bölgesinde bulunurlar. Bu iki farklı yerden bağlanma tamamen farklı etkilere neden olur.

Hücre içinde demir eksikliği olduğunda IRP'lerle IRE'ler bağlanırlar. Bu bağlanma transferin resöptörü (TfR) ve DMT1'in degradasyonunu azaltıp, translasyonunu artırırken, ferritin, ferroportin ve eALA-S'in sentezlerini durdurur.

Hücre dışı demir konsantrasyonu normal sınırlarda iken hücresel demir dengesi IRP/IRE sistemi ile düzeyleri ayarlanan proteinlerle düzenlenmekte, sitoplazmik demir miktarına göre gereğinde demir alımı gereğinde depolama yapılmaktadır.

Hücresel demir fazlalığında ise IRP yapısal olarak değişip IRE'lere bağlanamayacağı için TfR mRNA stabilizasyonu bozulup, degradasyonu artıp hücre demir alımı dururken, ferritin sentezi artarak ortalıkta bulunan demir de depolanır.

IRP1 ve IRP2 şeklinde iki farklı moleküler formda IRP vardır ve her ikisi de IRE' lere yüksek bağlanma afinitesine sahiptir (52).

2.2.2.2. Sistemik demir dengesi

Demir emiliminde rol alan IRP/IRE sistemi lokal olarak intestinal hücrelerde de çalışmaktadır. Duodenal olgun enterositlerin ne kadar demir alacakları apikal DMT1 düzeyine bağlıdır ve bu düzey bazoleteral taraftan HFE

ile sinyal alan kript hücresindeki demir miktarının etkilediği IRP/IRE sistemi tarafından ayarlanır. Kript HFE'si plasmadaki TFR1 ile fizyolojik ilişkisi ile organizma demir durumunu hissederek kript içi demir miktarını belirler. HFE !2 mikroglobülinle hücre yüzeyine gelip demirle doymuş transferrinle temas edip kriptte demir alınmasını sağlar. Kript içinde demir miktarı ayarlanır. HFE eksikliğinde kript içinde demir eksikliği oluşur ve 2-3 gün sonra kript olgun enterosit olunca eksik demire göre yanlış programlandığı için fazla sentezlenmiş DMT1 de fazlaca demir alınmasına ve enterosit içinde demir birikimine neden olur. Barsak hücresi içinde demir fazlalığı oluşacağı için IRP/IRE bağlanması olmayacak ferroportin sentezi artarak absorbe edilen demir plazmaya verilecektir. Bu kript hücre hipotezi HFE eksikliği oluşturulmuş sıçan deneylerinde kriptte demir alımının bozulduğu ve demir transport genlerinin ve proteinlerinin arttığı gösterilmiştir. Otozomal resesif kalıtılan HFE gen mutasyonu sonucu HFE eksikliği erişkin tipi olan ve en çok görülen hemokromatosis'e yol açmaktadır (52).

Tüm yapılan çalışmalar sonucunda organizma demir dengesini iki regülâtörün kontrol ettiği anlaşılmıştır. Eritropoetik regülâtör ve depo regülâtörleri (52).

Eritropoetik regülâtör, kemik iliğinden gelen sinyallerle çalışmaktadır. Eğer eritropoetik aktivite çok artmış ise kemik iliğinde eritropoezin demir ihtiyacını karşılamak için depolar dolu olsa da intestinal demir emilimi olmaktadır. Depo regülâtörü, karaciğer, iskelet kası ve dolaşan kandaki demir miktarı azaldığında bunu hissederek emilimi artıran bir regülâtördür. Eritropoetik regülâtör depo regülâtörüne göre 20 kat fazla aktif demir emilimi sağlamaktadır. Enterosit tarafından absorbe edilen demir miktarı depolar ve eritropoez hızı dışında, hipoksi, inflamasyon ve gebelik gibi çeşitli faktörlerden de etkilenmektedir. Bu faktörler enterositin major transport molekülleri olan DMT1, Dcytb, ferroportin'i hem mRNA, hem protein düzeyinde etkileyerek değişiklikleri oluşturmaktadırlar.

Hepsidin demir metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. Hepsidin esas olarak karaciğerden sentezlenen, dolaşımda bulunan idrarla atılan bir

peptid hormon olup sistemik demir dengesinin ana düzenleyicisidir. Geni 19. kromozomda HAMP genidir (52).

Hepsidin reseptörü bir bazolateral transmembran proteini olan ferroportindir. Ferroportin demirin hücreden plazmaya atılmasını ve bir ferriksidaz olan hefastinin yardımı ile plazma transferinine yüklenerek taşınmasını sağlar. Ferroportin plesentada, barsakta, retiküloendotelial makrofajlarda ve hepatositlerde bulunur. Hepsidin ferroportine bağlanması, onun internalizasyonuna ve lizozomal degradasyonuna sonuç olarak ferroportinin membrandan kaybına yol açmaktadır. Ferroportinin hücre yüzeyinden kaybı demirin plazmaya geçişini engeller. Bunun sonucunda intestinal demir emilimi azalır, makrofajlarda ve enterositlerde demir birikimi artar, plazmaya daha az demir çıkar, transferrin saturasyonunda azalma olur eritropoeze giden demir miktarı azalır (52).

Hepsidin ince barsaktan demir emilimini azaltır, makrofajlardan plazmaya verilmesini ve hepatik depolardan mobilizasyonunu engeller. Eritropoetik aktivite artışı, hipoksi, organizma demir depolarının azalması durumlarında hepatik hepsidin sentezi azalır. Organizmaya demir yüklenmesi, inflamasyon ise hepsidin sentezini artırır. Enflamasyon ister akut isterse kronik olsun hipoferrinemi ile sonuçlanır. Buna neden olan faktörlerden en önemlisi de akut faz proteini olarak artan hepsidindir. Hepsidin in vitro olarak eritroid öncü hücrelerin proliferasyonunu azalttığı, yaşam sürelerini kısalttığı ve eritropoezi bozduğu gösterilmiştir (52).

Hepsidin/ ferroportin sistemi patojenlerin demiri almalarını engelleyerek konakçı savunmasına katkı sağlamaktadır. Sow ve arkadaşları tarafından hepsidin M.tüberkülosiste yapısal hasar oluşturarak çoğalmasını engellediği gösterilmiştir (52).

Enflamasyon durumlarında hepsidin artışı IL-6 tarafından STAT3 üzerinden transkripsiyon uyarılarak veya kemik morfogenetik protein(BMP) BMP /Smad yolu ile sağlanır ve hipoferrinemi ile sonuçlanır. Bu etkinin yanı sıra enfeksiyonlarda oluşan süperoksit ve hidrojen peroksinin, demir regülatuar protein'in (IRP), demir responsive element'lere (IRE) bağlanmasını azaltarak, demir metabolizmasına olumsuz etkileri de bilinmektedir (52).

2.2.3. Hipoksiye demir yanıtı

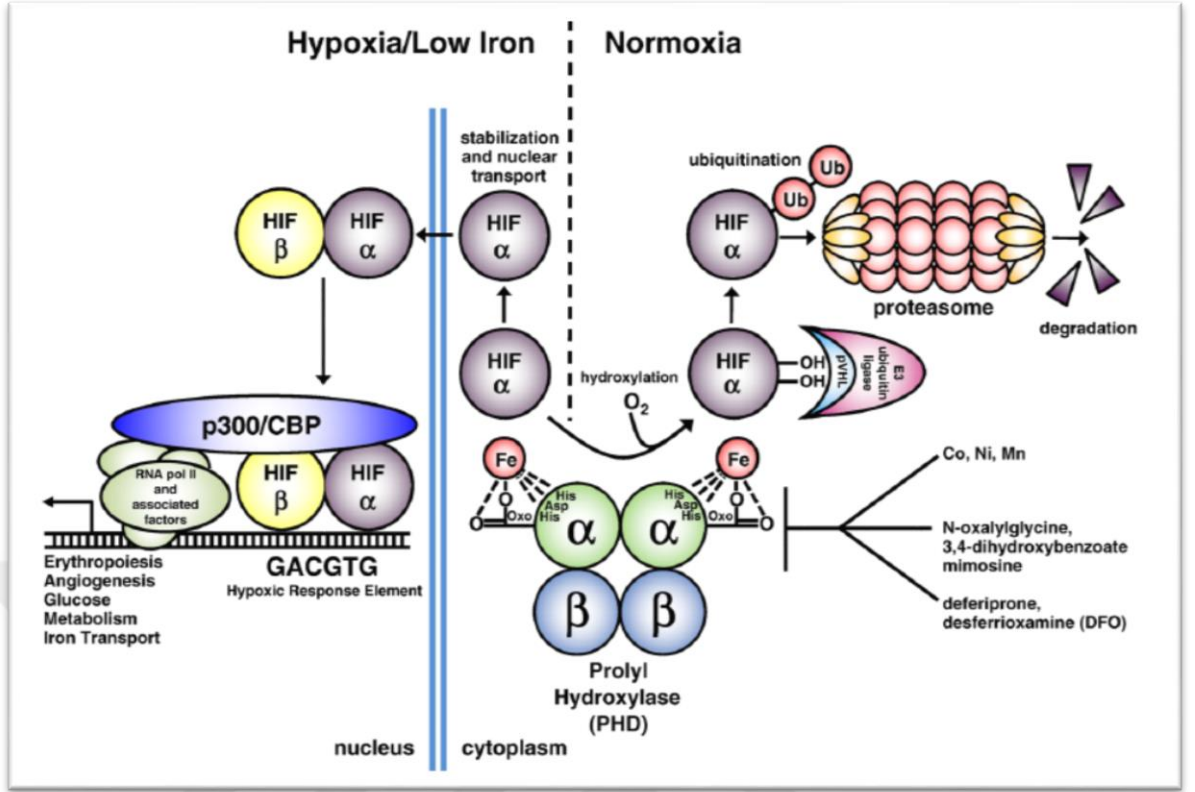
Canlının hipoksi ile baş etme yolları

1. Oksijen taşıma kapasitesinin arttırılması için değişen gen ve protein ekspresyonu
 - a. Eritropezis (eritropetin)
 - b. Anjiogenezis (vasküler endotelyal growth faktör)
 - c. Vazodilatasyon (NO sentetaz)
 - d. Demir taşınması (Transferrin Tf, Transferrin reseptör TFR, seruloplazmin Cp, mitoferrin Mf)
 - e. Demir depolanması (ferritin)
 - f. Heme turnover (ALAS2, ferroşelataz FECH, HO-1)
2. Anaerob metabolik yolların kullanılması
 - a. Glikolitik enzimlerin upregulasyonu (aldolaz A, glukoz 6 fosfat izomeraz, fosfogliserat kinaz, piruvat kinaz)

Hipoksi ile gerçekleşen tüm yollar hypoxia inducible factor (HIF) ve iron-responsive protein (IRP) 1 ve 2 ile kontrol edilir. Oksijen düzeyi algılama, yanıt ve adaptasyonda HIF tarafından transkripsiyon ve IRP tarafından translasyon basamaklarında kontrol sağlanır (51).

HIF (hypoxia inducible factor)

α ve β subünitelerinden oluşan heterodimerik bir transkripsiyon faktörüdür. α ve β için 3 farklı izoformu bulunmaktadır. HIF-3 α , HIF 1 α için inhibitör özellik gösterir. α subüniti normooksik koşullarda prolin hidroksilaz (PHD) aracılığı ile degrade olur. Ortamda oksijen azaldığında PHD aktiflemeyeceğinden HIF- α degrade edilemez ve HIF- β ile heterodimer oluşturarak "hypoxic-response element" (HRE) bağlanır. HRE yerleşim olarak hipoksiye yanıt oluşturan genlerin yakınındadır. Bu noktada HIF α -HIF β heterodimeri "CREB binding protein" ile etkileşerek hipoksi ile uyarılan genlerin ekspresyonunu aktive eder. (51) (Şekil-8).



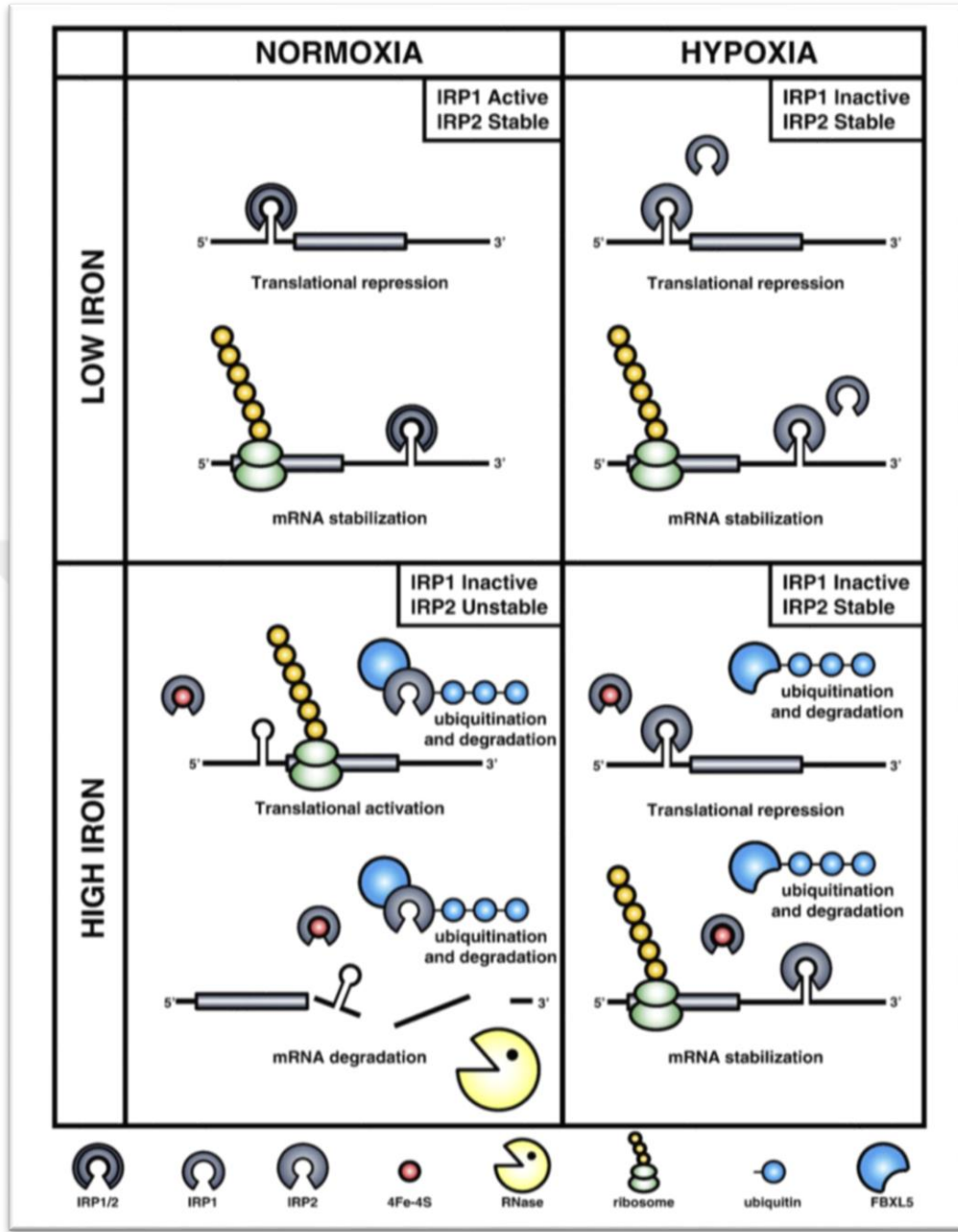
Şekil-8: Hipoksiye yanıt (51)

HIF: hypoxia inducible factor

Iron regulatory proteins (IRP)

Ferritin proteininin artan demir karşısında arttığının gösterilmesinden sonra, ferritin mRNA'sını poliribozomlara ileten ve mRNA'nın translasyonel regülasyonunu uyanan "iron responsive element" (IRE) gösterilmiştir. IRE stoplazmada iron regulatory protein (IRP) ile bağlanır. IRP ile bağlı olan IRE, ferritinin 5' ucuna bağlı durumda iken 43S ribozomun başlangıç kodonunu okumasını engeller ve böylece translasyona engel olur. Demir IRE-IRP bağlantısını bozarak mRNA'yı serbestler ve ferritin üretimi artar (55).

IRP1 ACO1 geni tarafından, IRP2 ise IREB2 geni tarafından üretilir. Şekil 2.12'de özetlendiği gibi IRP 1 ve IRP2'nin farklı ortamlarda farklı görevleri vardır. IRP2'nin IRP1'den farklı olarak hipoksizde stabil kalması ve IRE ile bağlanmak için yüksek aktivite göstermesi önemli bir özelliğidir. Hipoksi inducible factor (HIF) IRP genlerini aktifleştirir. Hipoksi post-translasyonel mekanizmalar ile ve protein stabilitesini arttırarak IRP2 düzeylerini arttırır (56).



Şekil-9: IRP1 ve IRP2 'nin farklı ortamlarda görevleri (51)

Canlıda demir metabolizmasının regülasyonunu kısaca özetlemek gerekirse, plazma demir düzeyi hepsidin aracılığıyla düzenlenir. Plazma demiri artışı ile hepsidin üretimini uyararak HAMP proteini üretimini artırır ve sonuç olarak bağırsaktan demir emilimi ile hücreden plazmaya demir salınımı azaltılır. Hücre içi demir dengesi ise IRP proteinleri aracılığıyla post-transkripsiyonel düzenlemeler aracılığı ile sağlanır. Hücre içi demir düzeyi düştüğünde IRP iron responsive element (IRE) ile bağlanır, transferrin reseptör 1 mRNA'yı stabilize

eder, ferritin mRNA translasyonunu engeller. Sonuç olarak demir hücrede depolanmaz, kullanıma hazır halde bulunur (56).

2.2.4. Demir ve akciğer hastalıkları

Sigara dumanı ve demir

Sigara dumanı içinde bulunan demir akciğerde birikerek ve demir metabolizmasında değişikliklere yol açarak hücre hasarına sebep olabilir. Akciğer hücrelerinin sürekli farklı oksijen düzeylerine maruz kalması da demir metabolizmasını etkileyebilir (56).

Kobaylarda yapılan bir çalışmada sigara dumanına maruziyet sonrasında hava yollarında demir artmış, bu artış oksidatif stres ve IL-8 salınımını arttırmıştır (57). Oksidatif stres ve sitokin salınımından sorumlu durum ise nötrofil kemotaksisidir (56).

Amfizem ve akciğer kanseri gibi hastalıkların üst lob tercihinin altında yatan sebep demir düzeyinin bölgesel varyasyon göstermesi olabilir. Sigara içen ve içmeyen kişilere bronkoskopi yapılan bir çalışmada (58) üst loblardan alınan bronkoalveoler lavaj (BAL) örneklerinde ekstraselüler ferritin ile bağlı demir düzeyi daha yüksek, transferrin düzeyi daha düşük saptanmıştır.

Akciğerde demir miktarının yaşla arttığı gösterilmiştir. Bu artış yaşla birlikte artan akciğer hasarını açıklayabilir. Amfizem alanlarında normal akciğer dokusu ile karşılaştırıldığında ferritin için oluşturulan antikor tutulumunda artış izlenmiştir. Bu tutulum sadece alveoler makrofajlar ile sınırlı olmayıp epitel hücrelerinde de izlenmiştir (59).

KOAH ve Demir

IREB2 KOAH duyarlılık genleri arasında tanımlanmıştır. Amfizemli akciğer dokusunda daha fazla olduğu ve IREB2 SPN'leri ile amfizem arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. IREB2'nin KOAH ile ilişkisinin sigaradan bağımsız olduğu da başka bir çalışmada gösterilmiştir (60). KOAH duyarlılık genleri arasından FEV₁ ile en yüksek ilişkiyi gösteren yine IREB2 olmuştur (61).

Akciğer Kanseri ve Demir

IRP2'nin akciğer kanser hücrelerinde pro-onkogenik özellik gösterdiği saptanmıştır (62).

Akciğer Enfeksiyonları ve Demir

Enfeksiyon dönemlerinde demirin mikroorganizmalar tarafından kullanımının engellenmesi için demir hücre içine alınır. Bazı mikroorganizmalar ürettikleri siderofor ile aktif olarak demir emilimi yapar. Konağın demir durumu akciğer enfeksiyonları için riskini de belirler (56).

Ciddi pnömonisi olan hastaların bronkoalveoler lavaj örneklerinde artmış sideromakrofajlar ve demir düzeyi gösterilmiştir. *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Haemophilus influenza* enfeksiyonları demir metabolizması ile yakın ilişkiindedir (56).

Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) ve Demir

ARDS hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında yapılan bronkoalveoler lavaj karşılaştırmasında, ARDS hastalarında daha yüksek düzeylerde demir saptanmıştır. Bu durum bozulmuş demir metabolizmasının artmış oksidatif stres aracılığı ile doku hasarına sebep olduğu hipotezini ortaya çıkarmıştır.

Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarında (TRALI) ise kan ürünleri içindeki demirin, hastanın demir yükünü ve arttırdığı ve bozulan demir hemostazının hücre hasarı ile sonuçlandığı savunulmuştur (56).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma, Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'nun onayı (29 Eylül 2015 tarih ve 2015-17/21 nolu karar) alınarak yapıldı. 01/10/2015 – 01/12/2015 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 80 stabil KOAH hastası çalışmaya dahil edildi.

3.1. Hastalar

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Araştırmaya KOAH tanısı olan ve bileşik değerlendirmeye göre C veya D grubuna ait hastalar alınmıştır. Tanım kriterleri için GOLD rehberi (1) esas alınmıştır.

Araştırmadan Dışlama Kriterleri

1. KOAH alevlenme kliniğinde olmak veya son 1 ay içinde alevlenme geçirmiş olmak
2. Akciğer malignitesi ile takipli olmak veya akciğer malignitesi için son 5 yıl içinde tedavi almış olmak
3. Oral glukokortikoid tedavisi almak
4. Aktif enfeksiyon varlığı

3.2. Yöntem

Uludağ Üniversitesi göğüs hastalıkları poliklinik takibine olan KOAH tanılı, dahil etme kriterlerini taşıyan ve çalışmaya katılım için aydınlatılmış onam veren hastalar sıra ile araştırmaya dahil edildi.

Hastaların muayenede ayrıntılı anamnezi alındı. Yaşları, cinsiyetleri, tütün ve tütün ürünleri kullanım öyküleri, son yıl içinde geçirdikleri alevlenme sayıları, beden kitle indeksleri (BKİ) kayıt edildi. Hastaların medikal

kayıtlarından daha önce yapmış oldukları spirometri değerleri ve laboratuvar tetkiklerinin sonuçları alındı.

Aynı gün KOAH semptom ve yaşam kalitesinin değerlendirmesinde kullanılan, önceki bölümlerde belirtilen ve Ek 1 ve 2'de yer alan, CAT, mMRC, MMAS-8 ve St George anketleri uygulandı. Anketler araştırma görevlisi tarafından yüzyüze yapıldı. CAT ve MMAS-8 skorları, hastaların soruların her birine verdikleri puanın toplanması ile elde edildi. St George skorları ise internet üzerinden erişilerek temin edilen excel dosyasına hastaların form üzerinde işaretlediği yanıtlar girilerek hesaplatıldı.

Hastalardan başvurularında IREB-2 lm için 1 tp kan alındı. Kan rnekleri santrifüjlenerek buzdolabında -20 derecede saklandı. Tüm kan örnekleri aynı günde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmunoloji Laboratuvarında alışıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 22.0 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Sayısal değişkenler için ortalamalar için t-test, ortancalar için Mann-Whitney U testleri kullanıldı. lmler arası korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman ve ki kare testi ile değerlendirildi.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 78'i erkek 2'si kadın 80 olgu dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $64,6 \pm 1,09$ yıl olarak bulundu. Hastaların 27'si KOAH bileşik sınıflamasında C grubuna dahil iken 53'ü D grubuna dahildi. Alevlenme öyküsü nedeniyle C veya D grubuna dahil olan olgu sayısı her bir grup için 40 olarak belirlendi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Hastaların %15'i evde noninvaziv mekanik ventilasyon desteği ve %27,8'i uzun süreli oksijen tedavisine ihtiyaç duymaktaydı. Tüm hastaların ortalama sigara tüketimi 50 (35-70) pkt/yıl iken hastaların %16,3'ü halen aktif içiciydi.

Tablo-7: Hastaların demografik özellikleri

Hastaların demografik özellikleri	
Yaş	$64,6 \pm 1,09$
BMI	$27,57 \pm 0,75$
Sigara pkt/yıl	50 (35-70)
FEV ₁ / FVC	$66,71 \pm 0,57$
FEV ₁ %	$36,65 \pm 1,29$
FEV ₁ mL	$1007 \pm 41,7$
FVC %	$42,57 \pm 1,57$
FVC mL	$1486 \pm 61,9$
6 DYT mesafesi	$204 \pm 10,8$

BMI: vücut kitle indeksi, **FVC:** zorlu vital kapasite, **FEV₁:** 1. saniye zorlu ekspiratuar volüm, **DYT:** dakika yürüme mesafesi

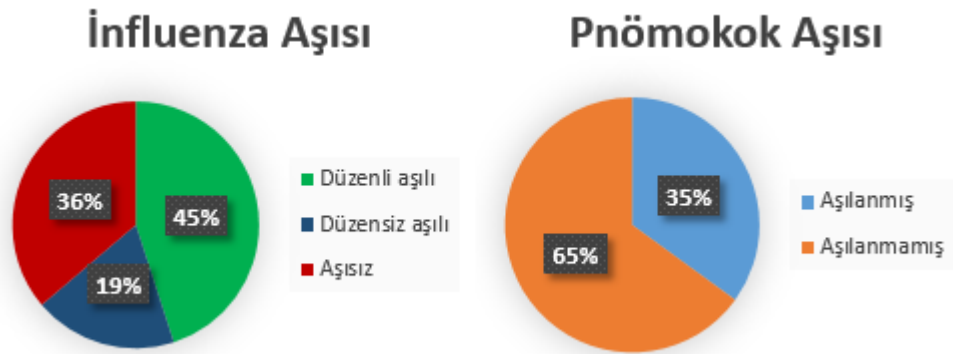
Olguların %64'ünde bir veya birden fazla eşlik eden sistemik hastalık saptandı. En sık saptanan komorbiditeler sırasıyla hipertansiyon (%23,8), KKY (%11,3), DM (%8,8), reflü (%8,8) . Tablo 8'de hastaların eşlik eden sistemik hastalıkları gösterilmiştir. Hastaların yalnızca 29'unda (%36) eşlik eden başka bir sistemik hastalık olmadığı izlendi.

Tablo-8: Eşlik eden komorbiditeler

Komorbiditeler	n	%
Yok	29	36,3
HT	19	23,75
KKY	9	11,25
DM	7	8,75
Reflü	7	8,75
Aritmi	5	6,25
KRY	3	3,75
Depresyon	1	1,25
Geçirilmiş tüberküloz	6	7,5
OSAS	5	6,3
Bronşiektazi	3	3,75
Kifoskolyoz	1	1,25

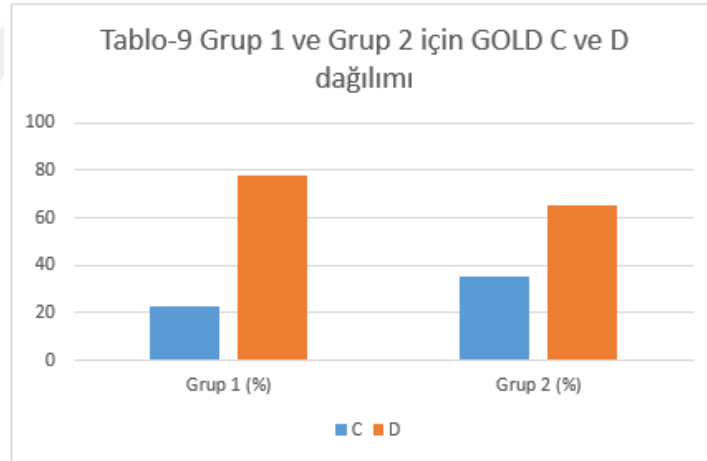
HT: hipertansiyon, **KKY:** konjestif kalp yetmezliği, **DM:** diyabetes mellitus, **KRY:** kronik böbrek yetmezliği, **OSAS:** obstruktif uyku apne sendromu

Olguların *streptococcus pneumoniae* ve influenzaya yönelik koruyucu aşılama durumu değerlendirildiğinde %35'inin (n=28) *streptococcus pneumoniae* için aşılanmış ve toplamda %81'inin (n=65) influenza için düzenli veya düzensiz olarak aşılandığı saptandı. Hem *streptococcus pneumoniae* hem de influenza için aşı ile koruma altında olan hastalar ise olguların %33,8'ini (n=27) oluşturmaktaydı (Şekil-10).



Şekil-10: Hastaların aşılama durumu

Olgular GOLD 2014 bileşik değerlendirme kriterlerine göre incelendi. Alevlenme zelliklerine veya solunum fonksiyonları değerlendirme özelliklerine göre C veya D grubuna atandı. Olgular 2 gruba ayrıldı. Alevlenme öyküsünde 1 yıl içinde bir hastaneye yatış gerektiren alevlenme veya iki alevlenme epizodu olan hastalar Grup 1'e; alevlenme kriterlerini karşılamayan ancak FEV1 değeri beklenenin %50'nden düşük olması nedeniyle solunum fonksiyonları açısından risk grubuna giren hastalar Grup 2'ye dahil edildi. Grup 1 ve Grup 2 hastalarda GOLD C ve D gruplarının dağılımı arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-9). Gruplar arasındaki klinik özellikler ve semptom Şiddeti açısından farklılıklar Tablo-10'da özetlenmiştir. Non invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ve uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ihtiyacı açısından gruplar arasından farklılık saptanmaz iken solunum fonksiyon testi parametrelerinde ve semptom skorlarında farklılık saptandı.



Tablo-10: Gruplar arası klinik farklılıklar

	Alevlenme öyküsü ile gruba dahil olan hastalar Grup 1 (n=40)	Solunum Fonksiyonları Değerlendirmesi ile gruba dahil olan hastalar Grup 2 (n=40)	P
Yaş	65,1 ± 10,1	63,65 ± 9	0,502
BMI	26,2 ± 6,15	28,8 ± 6,62	0,08
Aktif sigara içicisi	3 (%7,5)	10 (%25)	0,03 *
NIMV kullanan	8 (%20)	4 (%10)	0,19
USOT kullanan	13 (32,5)	9 (%22,5)	0,28
FEV ₁ /FVC	65,9 ± 5,5	67,4 ± 4,6	0,193
FEV ₁ %	31,2 ± 11,8	42 ± 8,3	<0,001 *
FEV ₁ ml	846 ± 346	1168 ± 330	<0,001 *
FVC %	36,1 ± 13,5	49 ± 11,5	<0,001 *
FVC ml	1246 ± 494	1727 ± 507	<0,001 *
Reversibilitesi >%12 olan olgular	8 (%20)	11 (%27,5)	0,43
6 DYT	185 ± 71	214 ± 81	0,16
mMRC	2,5 ± 1,1	1,75 ± 0,7	0,001 *
BODE	6,57 ± 1,73	4,47 ± 1,6	<0,001 *
CAT	18,65 ± 10	13,6 ± 6,9	0,01 *
StGeorge semptom	65,7 (29,3-91,3)	36,5 (0-84,8)	<0,001
StGeorge aktivite	66,14 (5,9-100)	53,5 (23,3-100)	0,002
StGeorge impact	43,2 (1,6-71,1)	21,5 (1,6-51,8)	0,001
StGeorge total	54,9 (11,4-79,9)	32,6 (11,1-68,8)	<0,001
MMAS8 yüksek ilaç uyumu	%80 (n=32)	%90 (n=36)	0,54

BMI: vücut kitle indeksi, **NIMV:** non invaziv mekanik ventilasyon, **USOT:** uzun süreli oksijen tedavisi, **FVC:** zorlu vital kapasite, **FEV₁:** 1. saniye zorlu ekspiratuar volüm, **DYT:** dakika yürüme mesafesi, **CAT:** KOAH değerlendirme testi, **mMRC:** Modifiye Medikal Araştırma Kurulu Dispne Skalası

Belirtildiği üzere ölçülen IREB2 düzeyi, demir metabolizması ile ilişkili serum parametreleri, KOAH alevlenmesi, enflamasyon ve komorbiditeler ile ilişkili parametreler tüm olgularda değerlendirildi (Tablo-11). Grup 1 ve 2 arasında yapılan karşılaştırmada IREB2 düzeyi açısından farklılık saptanmadı (p=0,32).

Tablo-11: Gruplar arası laboratuvar parametrelerinde farklılıklar

	Alevlenme öyküsü ile gruba dahil olan hastalar Grup 1 (n=40)	Solunum Fonksiyonları Değerlendirmesi ile gruba dahil olan hastalar Grup 2 (n=40)	P
WBC	9042±2560	8270±2398	0,16
Neu	5567±2370	5220±1854	0,65
N/L	2,36 (0,4-11)	2,39 (0,82-8,2)	0,55
RDW	15,5 ± 1,8	15,5 ± 1,5	0,93
MPV	7,53 (6,16-9,48)	7,92 (6,5-14,7)	0,02 *
Sedim	13,5 (4-42)	18 (2-72)	0,36
CRP	0,32 (0,32-3,61)	0,41 (0,32-11)	0,72
Prokalsitonin	0,05 (0,01-0,67)	0,05 (0,02-0,36)	0,95
BNP	33,5 (10-303)	29,2 (10-119)	0,73
Troponin	5,85 (0,1-183)	4,1 (1,2-56)	0,07
Kolesterol	192 ± 33,7	186 ± 35	0,84
HDL	47,6 ± 9,8	44,5 ± 10,3	0,3
Trigliserit	106 (50-293)	113 (42-521)	0,71
LDL	118 (69-184)	111 (66-400)	0,99
IREB2	12,2 (8,1-28,7)	10,5 (6,4-26,6)	0,32
Demir	82,3 (40,9-148)	73,75 (17,5-206)	0,19
Total demir bağlama kapasitesi	307,5 (40-385)	316 (227-440)	0,44
Demir bağlama kapasitesi	229 (22-300)	224 (136-389)	0,35
Transferrin	244,3 ± 38,8	251,8 ± 41,5	0,5
Ferritin	110 (13,8-174)	43,8 (6,7-243)	0,22

WBC: beyaz kan hücresi, **Neu:** nötrofil, **N/L:** nötrofil/lenfosit oranı, **RDW:** Eritrosit dağılım hacmi, **MPV:** ortalama trombosit hacmi, **CRP:** C reaktif protein, **BNP:** brain natriüretik peptid, **HDL:** yüksek dansiteli lipoprotein, **LDL:** düşük dansiteli lipoprotein, **İREB2:** iron responsive element binding protein 2

Olguların IREB2 düzeyi ile korelasyon gösteren laboratuvar ve klinik parametreleri değerlendirildi. FEV1 mL (p=0,01) ve FEV1'e göre GOLD sınıflaması (p=0,03) IREB2 düzeyi ile korele izlenir iken alevlenme sayısı, semptom ölçekleri ve enflamatuvar belirteçler ile İREB2 düzeyinin istatistiksel anlamlı korelasyon ilişkisi gösterilemedi (Tablo-12).

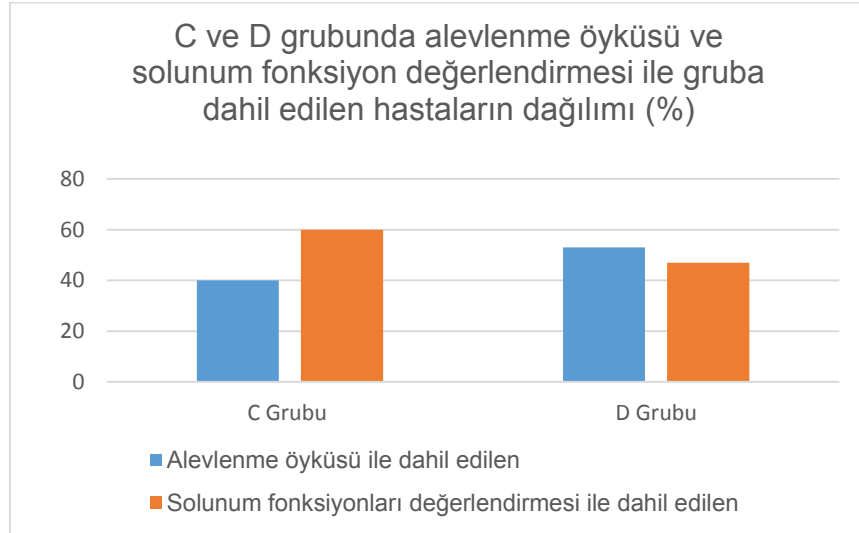
Tablo-12: IREB2 düzeyi ile korelasyon gösteren laboratuvar parametreleri

	R	P
Vücut ağırlığı	-0,358	0,002
FEV1 mL	-0,257	0,01
Troponin	+250	0,03
HDL	+0,262	0,019
Ürik asit	+0,228	0,045

FEV₁: 1. saniye zorlu ekspiratuar volüm, **HDL:** yüksek dansiteli lipoprotein

KOAH bileşik değerlendirmeye göre C ve D grubuna giren olguların dağılımı (Tablo-13), klinik özellikleri ve solunum fonksiyon testleri değerlendirmeleri karşılaştırıldı (Tablo-14). Toplam alevlenme sayısı grup C ve D arasında farklılık göstermez iken hastaneye yatış sayıları açısından farklılık saptandı (p=0,04). Hastaneye yatış gerektiren alevlenmesi olan olgular yüzde olarak D grubunda daha yoğun olmakla birlikte bu eğilim istatistiksel anlamlılığa ulaşmamaktaydı (p=0,09). Semptom kontrolü iyi olan C grubu hastalarda tanımlama ile uyumlu olarak tüm semptom değerlendirmelerinde istatistiksel anlamlı iyilik hali izlendi.

Tablo-13: C ve D grubunun dağılımı



Tablo-14: C ve D grubu arasında farklılıklar

	C Grubu (n=22)	D Grubu (n=58)	p
Yaş	63,6 ± 10,3	64,9 ± 9,1	0,99
BMI	27,9 ± 7,3	27,4 ± 6,2	0,79
Aktif sigara içicisi	3 (%13,6)	10 (%17,2)	0,69
NIMV kullanan	4 (%18)	8 (%14)	0,62
USOT kullanan	6 (%27,3)	16 (%27,6)	0,97
Toplam alevlenme sayısı	0 (0-3)	1 (0-6)	0,16
Yatış gerektiren alevlenmesi olan olgular	5 (%22,7)	25 (43,1)	0,09
Alevlenme nedeniyle hastaneye yatış sayısı	0 (0-1)	0 (0-4)	0,04 *
FEV ₁ /FVC	66,49 ± 5,52	66,79 ± 4,9	0,82
FEV ₁ %	39,7 ± 9,75	35,48 ± 12	0,11
FEV ₁ ml	1072 ± 300	982 ± 396	0,27
FVC %	45,45 ± 12,9	41,48 ± 14,4	0,24
FVC ml	1575 ± 451	1453 ± 588	0,33
Reversibilitesi >%12 olan olgular	6 (%27,3)	13 (%22,4)	0,64
6 DYT	224 ± 57	189 ± 86	0,07
mMRC	1,27 ± 0,7	2,45 ± 1	<0,001 *
BODE	4,09 ± 1,3	6,1 ± 1,9	0,01 *
CAT	6,22 ± 2,61	19,9 ± 7,5	<0,001 *
StGeorge semptom	35,3 (0-63,8)	63,6 (22,7-91,3)	<0,001 *
StGeorge aktivite	41,5 (5,9-66,3)	60,2 (24,2-100)	<0,001 *
StGeorge impact	12,71 (1,6-44,7)	38,5 (1,6-71,15)	<0,001 *
StGeorge total	22,4 (11,1-47,1)	51,6 (16,7-79,9)	<0,001 *
MMAS8 yüksek ilaç uyumu	19 (%86,7)	49 (%84,5)	0,19
IREB2	12,2 (7,1-28,7)	11,3 (6,4-26,6)	0,49

BMI: vücut kitle indeksi, **NIMV:** non invaziv mekanik ventilasyon, **USOT:** uzun süreli oksijen tedavisi, **FVC:** zorlu vital kapasite, **FEV₁:** 1. saniye zorlu ekspiratuar volüm, **DYT:** dakika yürüme mesafesi, **CAT:** KOAH değerlendirme testi, **mMRC:** Modifiye Medikal Araştırma Kurulu Dispne Skalası, **İREB2:** iron responsive element binding protein

5. TARTIŞMA

KOAH alevlenmeleri hastalığının seyrini olumsuz yönde etkilerler. KOAH hastaları yılda 1-4 alevlenme geçirebilir. KOAH alevlenmeleri solunum fonksiyonları açısından yıllık FEV₁ kaybında hızlanma, hastalık yükünde ve mortalitesinde artış ve de sağlığa bağlı yaşam kalitesinde düşüş ile ilişkilendirilmiştir (1). Bu nedenle alevlenmelerin öngörülmesi ve hastanın stabil dönemde alevlenmeyi önleyecek şekilde tedavi edilmesi önemlidir. Alevlenmelerin ön görülmesinde bir önceki yıla ait alevlenme öyküsü, FEV₁ kayıp hızı, sürfaktan protein D, trombosit artışı, lökosit ve nötrofil artışı, CRP, fibrinojen gibi enflamatuar belirteçlerin kullanılabilmesi gösterilmiştir (63). KOAH'lı bazı olguların diğerlerine göre daha fazla alevlenme geçirdiği gözlemlendikten sonra KOAH hastaları arasında sık alevlenme geçiren bir fenotipin varlığı gösterilmiştir. Ancak halen alevlenmeyi ön görebilecek veya alevlenme fenotipine sahip hastaları diğer KOAH hastalarından ayırabilecek bir biyobelirteç tanımlanmamıştır. Çalışmamızın birincil amacı alevlenme öyküsü ile İREB2 düzeyi arasında bir ilişkinin varlığının gösterilerek alevlenme tahmininde İREB2'nin bir biyobelirteç olup olmadığının saptanmasıdır.

İREB2 genini taşıyor olmak KOAH gelişimi için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bunu takiben KOAH hastalarında demir metabolizması değişikliklerinin değerlendirildiği çalışmalar başlamıştır. Sigara dumanının demir metabolizması ve özellikle akciğerin üst loblarında demir birikimi üzerine direk etkisi olmakla birlikte (57) İREB2'nin KOAH ile ilişkisi sigaradan bağımsız olarak da gösterilmiştir. İREB2 artışı ile beraber kullanılabilir serbest demir düzeyleri artmakta, oksidatif stres ve doku hasarı gelişmekte, ortamda serbest bulunan demir bakterilerin çoğalmasında ve kolonizasyonuna uygun ortam oluşturmakta ve enflamatuar süreçler tetiklenmektedir. Ortamdaki bu doku hasarı ve enflamasyon İREB2 SPN'ye bağlı bireylerde KOAH gelişiminin nedeni olarak düşünülebilir (56). İREB2 düzeyinde ve dolayısı ile demir hemostazında gerçekleşen değişikliklerin akciğer mikrobiyumu ve bakteri

kolonizasyona olan olumsuz etkilesinin KOAH'ın persistan enflamasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülürken, KOAH hastalarında alevlenme sıklığı için de bir etken olabileceği sonucuna varılabilir (27).

Alevlenme riski yükselmiş C ve D grubu KOAH'lı hastalarda İREB2 ekspresyonunun incelendiği bu çalışmamızda, olguların alevlenme sayısı ile İREB2 ekspresyonu arasında ilişki saptamadık. Bu nedenle İREB2'nin sık alevlenen KOAH fenotipini önceden tahmin etmeyi sağlayacak bir biyobelirteç olduğunu kanıtlayamadık. Ancak İREB2 ile KOAH'ın seyrini ve prognozunu etkileyen birçok klinik ve laboratuvar parametre arasında korelasyon saptadık.

İREB2 ekspresyonu ve KOAH laboratuvar parametreleri arasında ilişki

Solunum fonksiyonları açısından değerlendirilen, alevlenme riski yükselmiş hasta popülasyonumuzda İREB2 düzeyi ile FEV₁ mL ve % FEV₁'e göre GOLD evresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardı. Olguların akciğer fonksiyonları kötüleşip, FEV₁ mL düzeyleri düştükçe serum İREB2 düzeyi yükselmekte idi.

KOAH için duyarlılık yaratan ve solunum fonksiyonları ile ilişkili genlerin değerlendirildiği çalışmalarda CHRNA 3/5, HHIP, AGER, FAM13A ve İREB2 öne çıkmaktadır. Nükleotid polimorfizmlerinin değerlendirildiği çalışmaların meta-analizinde de İREB2 ile FEV₁/FVC ve FEV₁ ilişkilendirilmiştir (64).

İREB2 gen ekspresyonunun, mRNA ve protein düzeyinin akciğer dokusunda değerlendirildiği bir çalışmada KOAH'lı hastalar ve sigara içen sağlıklı kontrol grup karşılaştırıldığında amfizemli akciğer dokusunda İREB2 mRNA ve protein düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Bu artış İREB2'nin ve protein ürünlerinin hipoksi ile etkinleşmesi ve bölgesel demir birikimi ile oksidatif hasarda artış ile ilişkilendirilebilir (4).

KOAH'lı hastalarda ve sigara içen sağlıklı kontrol grubunda bronkoalveoler lavaj ile elde edilen hücrelerde İREB2 ekspresyonu karşılaştırıldığında, KOAH'lı olgularda İREB2 ekspresyonu daha yüksek saptanmış ve FEV₁/FVC ile negatif ilişkisi görülmüş ancak istatistik anlamlılık sağlanamamıştır (65).

Çalışmamızda İREB2 düzeyi ile hastaların diğer biyokimyasal parametreleri arasında ilişki değerlendirildiğinde serum troponin düzeyi, HDL ve ürik asit düzeyleri ile pozitif korelasyon saptandı. Literatürde İREB2 düzeyi ile KOAH hastalarının biyokimyasal parametrelerini direk olarak karşılaştıran çalışmalar bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda İREB2 gen ekspresyonu ve bu biyokimyasal parametreler arasında saptadığımız ilişki, olgu popülasyonumuzun alevlenme açısından yüksek riskli ve ileri evre KOAHlılardan oluşmasından kaynaklanıyor olabilir. Çünkü Donaldson ve arkadaşlarının da gösterdiği gibi, KOAH hastalarında yüksek HDL düzeyleri, düşük FEV₁/FVC oranı ve artmış amfizem de kardiyovasküler hastalıklarla bağlantılı gen bölgeleri ile ilişkilendirilebilmektedir (66).

Wannamethee ve arkadaşlarının 3242 KOAH hastasını 13 yıl boyunca takip ettikleri bir başka çalışmada, FEV₁ ve FVC ile pro BNP ve Troponin T arasında negatif korelasyon gösterilmiştir. Hastaların akciğer fonksiyonları düştükçe kalp yetmezliği ve koroner iskemi riski artmaktadır (67).

İleri evre KOAH olgularında serum ürik asit değerleri hipoksi ve sistemik enflamasyondan etkilenmektedir. Bartziokas ve arkadaşlarının KOAH olgularında serum ürik asit seviyelerinin alevlenme ve mortaliteyi ön görme gücü değerlendirdikleri çalışmada, ürik asit yüksekliği sık alevlenme fenotipi, düşük solunum fonksiyonları ve alevlenme nedeniyle hastaneye yatışı takiben 30 günlük mortalitede artış ile ilişkili korelasyon saptanmıştır (68). Özbay ve arkadaşlarının yatış gerektiren KOAH alevlenmesi olan 25 hastanın kan gazı değerlerinin ve ürik asit, ürik asit/kreatinin oranlarını değerlendirildiği çalışmasında, akut alevlenme döneminde hipoksemi arttıkça ürik asit ve ürik asit/kreatinin oranının istatistiksel olarak etkilenmediği fakat hipoksemi değerlerinin artması ile ürik asit ve ürik asit/kreatinin değerlerinin yükseldiği görülmüştür (69).

Bizim araştırmamız alevlenme riski yükselmiş ileri evre KOAH'lıları içermesi nedeniyle, önceki çalışmalara benzer şekilde kardiyovasküler risk parametreleri, HDL, ürik asit yüksek bulunmuştur.

İREB2 ekspresyonu ve KOAH klinik parametreleri arasında ilişki

Alevlenme riski yükselmiş KOAH olgularımızda İREB2 gen ekspresyonu ile hastaların CAT ve mMRC ile değerlendirdiğimiz semptom şiddeti arasında ilişki saptayamadık.

Araştırmamızda KOAH olgularının vücut kitle indeksi (BMI) ile İREB2 arasında negatif korelasyon saptandı.

Hunter ve arkadaşlarının, 7002 KOAH hastasını ortalama 4.5 yıl süre ile takip ettikleri araştırmalarında, olguların düşük vücut kitle indekslerini, tanı anından ilk yatış gerektiren alevlenmeye kadar geçen süre ve yeniden yatış gerektiren alevlenme için risk faktörü olarak saptamışlardır (70). Aynı araştırmada benzer ilişki ilk yatış gerektiren alevlenmeye kadar geçen süre ile yaş, hastalık şiddeti, aktif sigara içiciliği ve eşlik eden komorbiditeler arasında da bulunmuştur. Yine aynı çalışmada yüksek BMI ise tekrar yatış gerektiren alevlenmelere karşı koruyucu bulunmuştur.

KOAH'ın progresini uzun dönem inceleyen bir diğer çalışmada Bhavani ve arkadaşları amfizemin ilerlemesini etkileyen faktörleri değerlendirmek için 141 hastanın 5 yıllık prospektif takibini yapmışlar ve vücut kitle indeksinde düşüş ile amfizem progresyonunda artış arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptamışlardır (71).

CAT veya mMRC ile semptom kontrolünün varlığının incelenmesi KOAH birleşik değerlendirmesinin ilk aşamasıdır. Bunu takiben hastanın akciğer fonksiyonları ve yıllık alevlenme riskine göre hastanın gruplandırması yapılır. KOAH'ın hastalık şiddetine göre sınıflandırılması tedavi protokollerinin belirlenmesi ve prognozun öngörülmesi için önem arz etmektedir. KOAH bileşik değerlendirmesi alevlenme sıklığının, hastaneye yatış ve mortalitenin öngörülmesinde etkindir. Ancak yüksek alevlenme riskli KOAH hastalarının oluşturduğu grup C ve D'nin solunum fonksiyon testleri ile alevlenme öyküsü bakımından oldukça heterojen bir grup olduğu gösterilmiştir. Grup C ve D'nin kendi içinde gruba dahil olma kriterlerine göre C1, C2, C3 ve D1, D2, D3 olarak toplam 6 alt gruba ayrıldığı bir çalışmada, 3 yıllık takiplerde alt gruplar arasında alevlenme sayısı, hastane yatışı ve mortalite açısından anlamlı farklılıklar saptanmıştır (2).

Bu bilgiler ışığında, araştırmamızın sekonder sonlanım noktaları olarak, yüksek alevlenme riski olan KOAH hastalarımızı alevlenme öyküsü ve FEV₁ % değerlerine göre 2 gruba ayırarak hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılmasını planladık.

Bizim araştırmamızda toplum bazlı çalışmalardan (72) farklı olarak araştırma popülasyonumuzun %50'si son 1 yıl içinde alevlenme ile hastaneye yatmış veya ayaktan iki alevlenme epizodu geçirmişti. Bu durum çalışma popülasyonun üçüncü basamak bir hastane ortamından seçilmesi ile açıklanabilir.

Araştırmamızda yüksek risk grubuna alevlenme öyküleri nedeniyle girmiş olan hastalarda FEV₁ mL, FEV₁ %, FVC mL ve FVC % istatistiksel anlamlılık düzeyinde düşük saptadık. Bu bulgular hem düşük solunum fonksiyon testlerinin alevlenme ile ilişkili oluşu hem de alevlenmelerin solunum fonksiyonları kaybına etkisi ile ilişkili olabilir. Çalışmamızdan edindiğimiz bu veriler literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Literatürdeki bu araştırmaların en uzun izlem sürelerinden biri Donaldson ve arkadaşlarının 109 KOAH hastasının 36 ay boyunca takibini, 757 alevlenme epizodunu değerlendirdikleri çalışmalarıdır. Bu araştırmada sık alevlenen (alevlenme sayısı >2,92/yıl) hastalar ile sık alevlenmeyen olguları karşılaştırmış, bu olguların başlangıç solunum fonksiyonları arasında farklılık saptanmamasına rağmen, özellikle sık alevlenen popülasyonun takip döneminde PEF ve FEV₁ kaybının istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğunu göstermişlerdir (73).

Husebø ve arkadaşlarının 403 KOAH hastasının 1696 alevlenme epizodunu inceleyerek orta şiddette veya ağır alevlenmeleri ön görmeyi sağlayacak parametreleri araştırdıkları çalışmalarında, KOAH hastalarının alevlenme sayıları düşük FEV₁ değerleri arasında ilişki saptamışlardır. Bu çalışmada alevlenme sayıları ile yaş ve kadın cinsiyet ilişkisi de saptanmasında rağmen orta ve ağır şiddette alevlenmeleri ön gören bir belirteç bulamamışlardır (74).

KOAH birleşik değerlendirmesine göre alevlenme riski yüksek popülasyona giren hastaların, C grubunda semptom kontrolü olmakla birlikte

D grubunda CAT ve mMRC skorlarına göre semptom kontrolü olması beklenmez. Araştırma popülasyonumuzda yüksek risk grubuna alevlenme öyküleri nedeniyle giren olgular ile düşük solunum fonksiyon testleri (FEV₁ <%50) nedeniyle giren olguların dispne değerlendirme ölçekleri ve SGRQ skorları karşılaştırıldığında, alevlenme öyküsü nedeniyle girmiş olguların bütün ölçek ve skor değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğunu saptadık. Yüksek riskli KOAH hastaları arasında alevlenme kriterini karşılayan ve solunum fonksiyon testi kriterlerini karşılayan hastalar arasında SGRQ total değerlendirmesinde 22, semptom değerlendirmesinde 29 puan fark saptandı. Klinik anlamlı farklılığın 8 puan olduğu dikkate alındığında hastaların yaşam kalitesinde alevlenme ile büyük bir değişim olduğu göz çarpmaktadır.

Seemungal ve arkadaşlarının 70 KOAH olgusunu alevlenme ve yaşam kalitesi açısından değerlendirdikleri çalışmalarında hem geçen yıl geçirdikleri alevlenme sayısı hem de takip edilen yıl gelişen alevlenme sayısı ile SGRQ'nun tüm parametreleri arasında ilişkili saptanmıştır. Araştırmalarında SGRQ değerlerinin alevlenmelerden etkilenebildiğini, hatta alevlenmeleri ön görmede kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Aynı çalışmada sadece mMRC skoru değerlendirildiğinde SGRQ skoru ve geçmiş alevlenme sayısı ile ilişkili ancak gelecek alevlenmeleri öngörmede yetersiz saptanmıştır (75).

Araştırma popülasyonumuzu tedaviye uyum ve sigara öyküleri açısından da değerlendirdik. Solunum fonksiyon değerlendirmesinde FEV₁ değeri beklenenin %50'sinden düşük olması nedeniyle, akciğer fonksiyonları açısından yüksek alevlenme riskli grubuna giren hasta popülasyonunda halen aktif sigara içen hasta sayısının daha yüksek olduğu gözlemledik. Bütün araştırma popülasyonumuzu tedavi uyumu açısından değerlendirdiğimizde ise 2 grup arasında farklılık saptanmadı.

Ortalama trombosit hacmi (Mean platelet volüme, MPV) trombosit aktivasyonun bir göstergesidir ve sistemik enflamasyon belirteci olabilir. Trombopoezin arttığı durumlarda, dolaşımda genç trombositlerin artmasına bağlı olarak ortalama trombosit hacminin de yükseldiği gösterilmiştir. Genç ve büyük trombositler biyokimyasal, fonksiyonel ve metabolik olarak daha fonksiyonel olan yoğun granüller içerirler (76,77). Daha büyük trombositlerin

daha reaktif olması nedeni ile trombosit hacmi, hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, son dönem böbrek yetmezliği, obezite, kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklarda artış gösterir (78,79).

Biz de araştırmamızda alevlenme öyküleri nedeniyle yüksek riskli hasta sınıflamasına katılan hastalarda MPV değerini daha düşük saptadık. Ulubay ve arkadaşlarının da akut alevlenme döneminde KOAH olgularını değerlendirdikleri çalışmalarında, düşük MPV değerlerinin negatif akut faz reaktanı olarak sistemik enflamasyon göstergesi olabileceğini göstermişlerdir (80). Benzer olarak Wang ve arkadaşları da alevlenme dönemindeki KOAH hastalarında stabil dönemlerine göre düşük MPV değerleri saptamışlardır. Buna ek olarak alevlenme sonrasında artan MPV değerleri de enflamasyonun düzeldiğinin göstergesi olabileceği öne sürülmüştür (81).

Araştırmamızda olgularımızın alevlenme veya stabil dönemde alt solunum yolu sekretlerinde bakteriyel kolonizasyonunun varlığını değerlendirememiş olmamız çalışmamızın sınırlılıklarından biridir. Ancak araştırmamızın primer amacı bozulmuş demir hemostazının bakteri kolonizasyonuna ve enfeksiyon riskinin artışına olan etkisini incelemek değil serum İREB2 düzeyi ile KOAH sık alevlenme ilişkisinin saptanmasıdır.

6. SONUÇ

Demir hemostazının bozulmasının akciğer sağlığı üzerine olumsuz etkisi olduğu daha önce pek çok araştırmada gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, bazı araştırmalar demir metabolizmasında özellikle hipoksiye yanıtta sorumlu olan İREB2 gen polimorfizminin KOAH patogenezinde rol oynayan bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Araştırmamız stabil dönemde yüksek riskli KOAH hastalarında serum İREB2 düzeyi ile FEV₁ arasında anlamlı korelasyon olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Alevlenme açısından yüksek riskli KOAH olgularında alevlenme sayısı ile serum İREB2 düzeyi arasında korelasyon izlenmemiştir. KOAH hastalarında prognozu öngörmede önemli bir fonksiyonel belirteç olan FEV₁ mL değerleri ile korelasyonu olan serum İREB2 düzeyinin KOAH patogenezindeki rolünün değerlendirildiği daha geniş ölçekli araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- 1 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary diseases. (2016). Alınma adresi: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>, Ulaşma tarihi: 01/02/2016.
- 2 Lange P. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(10):975-81.
- 3 Hardin M. CHRNA3/5, IREB2, and ADCY2 are associated with severe chronic obstructive pulmonary disease in Poland. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012;47(2):203-8.
- 4 DeMeo DL. Integration of genomic and genetic approaches implicates IREB2 as a COPD susceptibility gene, *Am J Hum Genet* 2009; 85(4):493-502.
- 5 Pniewska E. Exacerbating factors induce different gene expression profiles in peripheral blood mononuclear cells from asthmatics, patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;165(4):229-43.
- 6 Fabbri LM, Luppi F, Beghé Band Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31:204-12.
- 7 Miller MR, Hankison J, Brusasco V, et al. Series “ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing” Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–38.
- 8 Klimathianaki M, Mitrouska I, Georgopoulos D. Management of end-stage chronic obstructive pulmonary disease. In: Sifakas NM, ed. *Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Eur Respir Mon* 2006; 38:430-50.
- 9 Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11):e442.
- 10 Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. *Türk Toraks Dergisi*. İstanbul: Aves yayıncılık, 2010:11:13-5.
- 11 Lawor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women’s Heart and Health Study and a meta –analysis. *Thorax* 2005;60:851-8.
- 12 Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007;370:758-64.
- 13 Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991;303:671-5.
- 14 Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Hearth Study. *Eur Respir J* 1999;13:1109-14.

- 15 de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:891-7.
- 16 Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 2;51(6):1-16.
- 17 Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, et al. Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. *Eur J Intern Med* 2008;19(7):499-504.
- 18 Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007;370:751-7.
- 19 Mathers CD, Salomon JA, Ezzatti M, et al. Sensitivity and Uncertainty Analysis for Burden of Disease and Risk Factor Estimates. In: *Global Burden of Disease and Risk Factors*. Washington (DC): World Bank 2006. Chapter 5.
- 20 Grigg J. Particulate matter exposure in children: relevance to chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:564-9.
- 21 Bousquet J. Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases. *Genome Med* 2011 ;3(7):43.
- 22 Bozbaş ŞŞ. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında risk faktörleri, *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı* (Ulubay G, Yıldız Ö), 1'inci baskı. Ankara, Rotatıp Kitabevi, 35-45, 2013.
- 23 Berndt A. Emerging genetics of COPD. *EMBO Mol Med* 2012 ;4(11):1144-55.
- 24 Bossé Y. Updates on the COPD gene list. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:607-31.
- 25 Guo YI. A predictive model for the development of chronic obstructive pulmonary disease, *Biomed Rep* 2015 ;3(6):853-63.
- 26 Kim WJ, Lee SD. Candidate genes for COPD: current evidence and research. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015 ;10:2249-55.
- 27 Malhotra R, Olsson H. Immunology, genetics and microbiota in the COPD pathophysiology: potential scope for patient stratification. *Expert Rev Respir Med* 2015 ;9(2):153-9.
- 28 Siedlinski M, Tingley D, Lipman PJ, et al. Dissecting direct and indirect genetic effects on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) susceptibility. *Hum Genet*, 2013 ;132(4):431-41.
- 29 Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;4;360(23):2445-54.
- 30 Ulubay G. KOAH Patogenez ve Patofizyolojisi. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı* (Ulubay G, Yıldız Ö.), 1'inci baskı. Ankara, Rotatıp Kitabevi, 47-63, 2013.
- 31 Lee W, Thomas PS. Oxidative stress in COPD and its measurement through exhaled breath condensate. *Clin Transl Sci* 2009; 2(2):150-5.
- 32 Yıldırım N. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kronik solunum yetersizliği döneminin fizyopatolojisi (Sistemik hastalık olarak KOAH). *Solunum*; 1: 56-65, 2002.

- 33 Corne S, Anthonisen N. Lung function testing in chronic obstructive pulmonary disease. In: Chronic obstructive lung disease. Voelkel NF, MacNee W (Eds). BC Decker Inc. Hamilton 2002:257-269.
- 34 Bancalari E, Clausen J. Pathophysiology of changes in absolute lung volume. *Eur Respir J* 1998;12:248-258.
- 35 Saryal BS, Kronik obstrüktif akciğer hastalığında tanı, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (Ulubay G, Yıldız Ö.), 1'inci baskı. Ankara, Rotatıp Kitabevi, 99-101, 2013.
- 36 Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23:932-46.
- 37 Vestbo J, Edwards LD, Scalon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Eng J Med* 2011;365:1184-92.
- 38 Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
- 39 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987 ;106(2):196-204.
- 40 Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al, Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(6):662-71.
- 41 Jones PW, Price D, van der Molen T. Role of clinical questionnaires in optimizing everyday care of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:289-96.
- 42 Polatlı M, Yorgancıoğlu A, Aydemir Ö, et al. Validity and reliability of Turkish version of St. George's respiratory questionnaire. *Tuberk Toraks* 2013;61(2):81-7.
- 43 Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, et al. The COPD Assessment Test: What Do We Know So Far?: A Systematic Review and Meta-Analysis About Clinical Outcomes Prediction and Classification of Patients Into GOLD Stages. *Chest* 2016 ;149(2):413-25.
- 44 Yorgancıoğlu A, Polatlı M, Aydemir Ö, et al. KOAH değerlendirme testinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği. *Tuberk Toraks* 2012;60(4):314-20.
- 45 Welling JB. The minimal important difference for the St George's Respiratory Questionnaire in patients with severe COPD. *Eur Respir J* 2015;46(6):1598-604.
- 46 Ulaşlı SS. KOAH takibinde kullanılan anketler, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (Ulubay G, Yıldız Ö), 1'inci baskı. Ankara, Rotatıp Kitabevi, 287-99, 2013.
- 47 Bestall JC. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999 ;54(7):581-6.
- 48 Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic

- Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004; 350 (10) : 1005-12.
- 49 Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest* 2005 ;128(6):3810-6.
 - 50 Gökdeniz T, Kalaycıoğlu E, Boyacı F, et al. The BODE index, a multidimensional grading system, reflects impairment of right ventricle functions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a speckle-tracking study. *Respiration* 2014;88(3):223-33.
 - 51 Chepelev NL, Willmore WG. Regulation of iron pathways in response to hypoxia. *Free Radic Biol Med* 2011 ;50(6):645-66.
 - 52 Uysal Z. Hepsidin ve Demir Metabolizması, Alınma adresi: http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/6_IBK_01.pdf, Alınma Tarihi: 01/02/2016
 - 53 Cassat JE, Skaar EP. Iron in infection and immunity. *Cell Host Microbe* 2013 ;13(5):509-19.
 - 54 Gammella E, Buratti P, Cairo G, et al. Macrophages: central regulators of iron balance. *Metallomics* 2014 ;6(8):1336-45.
 - 55 Kühn LC. Iron regulatory proteins and their role in controlling iron metabolism. *Metallomics* 2015 ;7(2):232-43.
 - 56 Khirya H, Turner AM. The role of iron in pulmonary pathology. *Multidiscip Respir Med* 2015 ;10:34.
 - 57 Ghio AJ, Hilborn ED, Stonehuerner JG, et al. Particulate matter in cigarette smoke alters iron homeostasis to produce a biological effect. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(11):1130–8.
 - 58 Nelson ME, O'Brien-Ladner AR, Wesselius LJ. Regional variation in iron and ironbinding proteins within the lungs of smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(4):1353–8.
 - 59 Ghio AJ, Pritchard RJ, Dittrich KL, Samet JM. Non-heme (Fe³⁺) in the lung increases with age in both humans and rats. *J Lab Clin Med* 1997;129(1):53–61.
 - 60 Zhou H, Yang J, Li D, et al. Association of IREB2 and CHRNA3/5 polymorphisms with COPD and COPD-related phenotypes in a Chinese Han population. *J Hum Genet* 2012;57(11):738–46.
 - 61 Pillai SG, Kong X, Edwards LD, Cho MH, Anderson WH, Coxson HO, et al. Loci identified by genome-wide association studies influence different disease-related phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(12):1498–505.
 - 62 Maffettone C, Chen G, Drozdov I, Ouzounis C, Pantapoulos K. Tumorigenic properties of iron regulatory protein 2 (IRP2) mediated by its specific 73-amino acids insert. *PLoS One* 2010;5(4):e10163.
 - 63 Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al; Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010 ;363(12):1128-38.
 - 64 Lutz SM, Cho MH, Young K, et al; ECLIPSE Investigators; COPD Gene Investigators. A genome-wide association study identifies risk loci for spirometric measures among smokers of European and African ancestry. *BMC Genet* 2015 ;16:138-49.

- 65 Philippot Q, Deslée G, Adair-Kirk TL, et al. Increase iron sequestration in alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2014 ;9(5):e96285.
- 66 Burkart KM, Manichaikul A, Wilk JB, et al, APOM and high-density lipoprotein cholesterol are associated with lung function and per cent emphysema. *Eur Respir J* 2014 ;43(4):1003-17.
- 67 Wannamethee SG, Shaper AG, Papacosta O, et al, Lung function and airway obstruction: associations with circulating markers of cardiac function and incident heart failure in older men-the British Regional Heart Study. *Thorax* 2016;0:1–9.
- 68 Bartzioakas K, Papaioannou AI, Loukides S, et al. Serum uric acid as a predictor of mortality and future exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2014 ;43(1):43-53.
- 69 Özyılmaz SÖ, Özyılmaz İ, Serdar OA, Uzaslan E. The Relationship of Acute Exacerbation Severity with Uric Acid and Uric Acid to Creatinine Ratio in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease *Med Bull Haseki* 2013; 51: 147-150.
- 70 Hunter LC, Lee RJ, Butcher I, et al, Patient characteristics associated with risk of first hospital admission and readmission for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) following primary care COPD diagnosis: a cohort study using linked electronic patient records. *BMJ Open* 2016 ;6(1):e009121.
- 71 Bhavani S, Tsai CL, Perusich S, et al, Clinical and Immunological Factors in Emphysema Progression. Five-Year Prospective Longitudinal Exacerbation Study of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (LES-COPD). *Am J Respir Crit Care Med* 2015 15;192(10):1171-8.
- 72 Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, et al, Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2013 ;309(22):2353-61.
- 73 Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002 ;57(10):847-52.
- 74 Husebø GR, Bakke PS, Aanerud M, et al. Predictors of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease--results from the Bergen COPD cohort study. *PLoS One* 2014 3;9(10):e109721.
- 75 Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ;157 :1418-22.
- 76 Park Y, Schoene N, Haris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002; 13(5-6): 301-6.
- 77 Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H, et al. The relationship between preprocedural platelet size and subsequent instent restenosis. *Acta Cardiol* 2004; 59(4): 391-5.
- 78 Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets* 2004;15(8): 475-8.

- 79 Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcit F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract* 2005; 59(8): 981-2.
- 80 Ulasli SS, Ozyurek BA, Yilmaz EB, Ulubay G. Mean platelet volume as an inflammatory marker in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn* 2012;122(6):284-90.
- 81 Wang RT, Li JY, Cao ZG. Mean platelet volume is decreased during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2013 ;18(8):1244-8.



8. EKLER

EK-1 CAT Skorlaması

		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 tıkanma/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 dışarı çıkmaya çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evimden dışarı çıkmaya çekiniyorum					
Rahat uyuyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum					
Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum					
			TOPLAM SKOR				

KOAH Değerlendirme Testi ve CAT logosu, GlaxoSmithKline şirketler grubunun tescilli ticari markasıdır.
© 2009 GlaxoSmithKline şirketler grubu. Bütün Hakları saklıdır.
Last Updated: February 26, 2012

EK-2 St George Solunum Anketi

BİRİNCİ KISIM

Bu bölümde son bir sene içinde akciğer hastalığınızın ne durumda olduğunu tanımlayacak sorular yer alacaktır. Her soru için kutulardan birini işaretleyiniz.

1. Son 1 sene içindeki öksürme sıklığınız:

- Haftanın hemen her günü
- Haftanın çoğu günü
- Ayda birkaç gün
- Sadece üşüttüğüm zaman
- Hiç

2. Son bir sene içindeki balgam çıkarma sıklığınız:

- Haftanın hemen her günü
- Haftanın çoğu günü
- Ayda birkaç gün
- Sadece üşüttüğüm zaman
- Hiç

3. Son bir sene içindeki nefes darlığı durumum:

- Haftanın hemen her günü
- Haftanın çoğu günü
- Ayda birkaç gün
- Sadece üşüttüğüm zaman
- Hiç

4. Son bir sene içinde göğsümde hissettiğim hırıltı-hışırtı sıklığı:

- Haftanın hemen her günü
- Haftanın çoğu günü
- Ayda birkaç gün
- Sadece üşüttüğüm zaman
- Hiç

5. Son bir sene içinde kaç defa çok ciddi veya size sıkıntı yaratan göğüs hastalığı geçirdiniz?

(atak sayısı)

- 3 ataktan fazla
- 3 atak
- 2 atak
- 1 atak
- hiç

6. En ağır atağınız ne kadar sürdü? Eğer atak geçirmediyseniz 7. soruya geçiniz.

- 1 hafta ya da daha uzun
- 3 gün ya da daha uzun
- 1-2 gün
- 1 günden az

7. Son bir sene içinde haftada ortalama kaç gün akciğer hastalığınızla ilgili hiçbir sıkıntı olmayan rahat gün geçirdiniz?

- 0 gün (Haftanın her günü rahatsızdım)
- 1 veya 2 günü rahat geçirdim
- 3 veya 4 günü rahat geçirdim
- Hemen hemen her gün rahattım
- Her gün rahattım

8. Göğsünüzde hırıltı-hışırtı varsa bu durum sabahları daha kötüleşiyor mu?

- Evet
- Hayır

İKİNCİ KISIM

BÖLÜM-1

Akciğer hastalığınız ile ilgili durumu nasıl değerlendiriyorsunuz? Lütfen uygun olan kutuyu işaretleyiniz.

- En önemli problemim
- Bana fazla problem yaratıyor
- Bana az problem yaratıyor
- Hiç problem yaratmıyor

İş hayatınızla ilgili size uygun olan durumu işaretleyiniz

- Akciğer hastalığım nedeni ile iş hayatım tamamen sona erdi
- Akciğer hastalığım nedeni ile işimi yapmam zorlaştı ve işimi değiştirdim
- Akciğer hastalığım işimi etkilemiyor

BÖLÜM-2

Bugünlerde sizde nefes darlığı yapan hareketlerle ilgili sorulardır. Her madde için size uygun olan "Doğru" veya "Yanlış" kutusunu işaretleyiniz.

Otururken veya yatariken	<input type="checkbox"/> Doğru	<input type="checkbox"/> Yanlış
Yıkanırken veya giyinirken	<input type="checkbox"/> Doğru	<input type="checkbox"/> Yanlış
Ev içinde dolanırken	<input type="checkbox"/> Doğru	<input type="checkbox"/> Yanlış
Dışarıda düz yolda yürürken	<input type="checkbox"/> Doğru	<input type="checkbox"/> Yanlış
Merdiven çıkarken	<input type="checkbox"/> Doğru	<input type="checkbox"/> Yanlış
Yokuş yukarı çıkarken	<input type="checkbox"/> Doğru	<input type="checkbox"/> Yanlış
Spor yaparken	<input type="checkbox"/> Doğru	<input type="checkbox"/> Yanlış

BÖLÜM-3

Bugünlerde olan öksürük ve nefes darlığınızla ilgili sorulardır:

Öksürdüğümde canım acıyor	<input type="checkbox"/> Doğru	<input type="checkbox"/> Yanlış
Öksürmek beni yoruyor	<input type="checkbox"/> Doğru	<input type="checkbox"/> Yanlış
Konuşunca nefes nefese kalıyorum	<input type="checkbox"/> Doğru	<input type="checkbox"/> Yanlış
Öne eğilince nefes nefese kalıyorum	<input type="checkbox"/> Doğru	<input type="checkbox"/> Yanlış
Öksürük ya da nefes darlığım nedeni ile uykum bölünüyor	<input type="checkbox"/> Doğru	<input type="checkbox"/> Yanlış
Çok çabuk yoruluyorum	<input type="checkbox"/> Doğru	<input type="checkbox"/> Yanlış

BÖLÜM-4

Bugünlerdeki akciğer hastalığınızın sizin üzerinizdeki etkileri ile ilgili sorulardır:

Öksürüğüm veya solunum sıkıntım topluluk içinde utanmama neden oluyor	<input type="checkbox"/> Doğru	<input type="checkbox"/> Yanlış
Akciğerimle ilgili şikayetlerim yakın çevremi, ailemi, arkadaşlarımı, komşularımı rahatsız ediyor	<input type="checkbox"/> Doğru	<input type="checkbox"/> Yanlış
Nefes alamadığım zaman paniğe kapılıyorum veya çok korkuyorum	<input type="checkbox"/> Doğru	<input type="checkbox"/> Yanlış
Akciğer hastalığımı kontrol altında tutamadığımı düşünüyorum	<input type="checkbox"/> Doğru	<input type="checkbox"/> Yanlış

Akciğerlerimin daha iyi olacağını ummuyorum

Doğru Yanlış

Akciğer hastalığım nedeni ile zayıf halsiz ve güçsüz biri oldum

Doğru Yanlış

Egzersiz yapmaktan kaçınıyorum (Benim için tehlikeli olacağını düşünüyorum)

Doğru Yanlış

Kolumu kaldıracak halim olmadığını düşünüyorum

Doğru Yanlış

BÖLÜM-5

Tedaviniz ile ilgili sorulan içermektedir. Eğer herhangi bir tedavi almıyorsanız bu bölümü atlayınız ve 6. Bölüme geçiniz.

Tedavimin faydasını görmüyorum

Doğru Yanlış

İlaçlarımı başkalarının yanında kullanmaktan çekiniyorum

Doğru Yanlış

Tedavimin bazı hoş olmayan yan etkilerini hissediyorum

Doğru Yanlış

Tedavim yaşamımı çok fazla etkiliyor

Doğru Yanlış

BÖLÜM-6

Bu bölüm, nefes darlığınız nedeni ile hareketlerinizin ne şekilde kısıtlandığı konusundaki sorulan içermektedir. Her soruda sizin için geçerli olan kutuyu işaretleyiniz.

Yıkınmak ve giyinmek uzun zamanımı alıyor

Doğru Yanlış

Banyo yapamıyorum veya dış alamıyorum, ya da bunlar uzun zamanımı alıyor

Doğru Yanlış

Ev işi gibi faaliyetler uzun zamanımı alıyor veya dinlenmek için durmak zorunda kalıyorum

Doğru Yanlış

- Bir kat merdiven çıkarken yavaş çıkmak veya dinlenmek zorunda kalıyorum Doğru Yanlış
- Eğer acele edersem veya hızlı yürürsem durup dinlenmek veya yavaşlamak zorunda kalıyorum Doğru Yanlış
- Nefes darlığım nedeni ile yokuş yukarı çıkarken merdivenden yukarı yük taşırken, çiçek ekmek gibi kolay bahçe işleriyle uğraşırken, dans ederken, veya golf oynarken zorlanıyorum Doğru Yanlış
- Nefes darlığım nedeni ile ağır yük taşırken, bahçe kazarken, saatte 5-6 km hızla yürürken, yavaş tempoda koşarken, tenis oynarken veya yüzerken zorlanıyorum Doğru Yanlış
- Nefes darlığım nedeni ile ağır işler yaparken, koşarken bisiklete binerken, hızlı yüzerken veya spor yaparken zorlanıyorum. Doğru Yanlış

BOLUM-7

Akciğer hastalığınızın günlük yaşamınız üzerinde nasıl etki yaptığını öğrenmek istiyoruz. “Doğru” veya “Yanlış” kutusunu işaretleyiniz. “Doğru” yanıtı verdiğiniz durumların, nefes darlığınız nedeni ile sizi etkileyen faaliyetler olduğunu unutmayınız.

- Spor yapamıyorum Doğru Yanlış
- Sosyal etkinliklere katılamıyorum Doğru Yanlış
- Alışveriş için dışarıya çıkamıyorum Doğru Yanlış
- Ev işi yapamıyorum Doğru Yanlış
- Yatağımdan, koltuğumdan daha uzak bir yere gidemiyorum Doğru Yanlış

TEŞEKKÜRLER

Her zaman yanımda olan, bana her zaman desteklerini hissettiren, iyi bir hekim olabilmem için fedakarlıklarını asla esirgemeyen sevgili aileme ve eşime,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, hekimlik adına attığım her adımda ve öğrendiğim her bir kelimedede emeği olan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocalarım, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ercüment EGE ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet KARADAĞ'a, 7 gün 24 saat tez danışmanlığımı yapan Prof. Dr. Esra UZASLAN'a Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Ahmet URSAVAŞ'a, Doç. Dr. Funda COŞKUN'a, Doç. Dr. Dane EDİGER'e,

Göğüs hastalıkları kliniğinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman benden esirgemeyen ve eğitimime olan katkılarıyla bugüne gelmeme yardım eden Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Yrd. Doç. Dr. Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI ve Dr. Ezgi DEMİRDÖĞEN ÇETİNOĞLU'na,

Asistanlık sürecimde birlikte çalıştığım, zor günlerimi olduğu kadar güzel günlerimi de paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma Arzu, Dilek, Duygu, Eda, Büyük Özge, Küçük Özge, Nurcan ve Merve'ye,

Özellikle tez süresince yardımlarını esirgemeyen Çiğdem ÖZTÜRK ve Hasan İÇER başta olmak üzere tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına

En içten teşekkürlerimle...

ÖZGEÇMİŞ

Ad:	Nilüfer Aylin
Soyad:	ACET ÖZTÜRK
Doğum Yeri:	Kuşadası
Doğum Tarihi:	04/10/1987
Görev Yeri:	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı
Yabancı Dil:	İngilizce
E-Posta Adresi	drniluferaylinacet@hotmail.com

Tarih	Eğitim
2005	Şemikler Lisesi
2005-2011	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
2012-2016	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları
Varsa, İyi Klinik Uygulamalar Kapsamında Aldığı Eğitimler.	
2012	Boehringer İngelheim İleri Klinik Araştırmalar Eğitimi
Akademik Ünvanları	
İş Tecrübesi	
2012-2016	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı (Araştırma Görevlisi)