T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

# KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI TANILI HASTALARDA BRONŞİEKTAZİ VARLIĞI İLE İLİŞKİLİ KLİNİK VE RADYOLOJİK FAKTÖRLERİN VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN ALEVLENMELER ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Zekiye KULA

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hacı Ahmet BİRCAN

ISPARTA-2019

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

# KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI TANILI HASTALARDA BRONŞİEKTAZİ VARLIĞI İLE İLİŞKİLİ KLİNİK VE RADYOLOJİK FAKTÖRLERİN VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN ALEVLENMELER ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Zekiye KULA

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hacı Ahmet BİRCAN

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 4854 proje no ile desteklenmiştir.

ISPARTA-2019

# ÖNSÖZ

Öncelikli olarak; tez konusunu seçerken ve tezin her aşamasında bana yol gösteren ve destek olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hacı Ahmet BİRCAN'a, radyolojik tetkiklerin yorumlanmasında yardımcı olan Dr. Öğretim Üyesi Şehnaz EVRİMLER'e ve Dr. Neslihan MERD'e, venöz kanların saklanması ve çalışılmasında yardımcı olan Dr. Öğretim Üyesi F. Burcu ŞİRİN'e ve Dr. Seda ÇELİK'e, istatistiklerin yapılmasında yardımcı olan Dr. Öğretim Üyesi Adnan KARAİBRAHİMOĞLU'na, tez hastası bulma konusunda yardımcı olan Uzm. Dr. Canan DOĞAN'a ve Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ahmet AKKAYA, Prof. Dr. Münire ÇAKIR, Prof. Dr. Önder ÖZTÜRK ve Doç. Dr. Rezan DEMİRALAY'a, başta Dr. Bilim Kehya AKCAN ve Dr. Nisbet ALEKBEROVA olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşirelerine ve tüm çalışanlarına, uzmanlık eğitimim ve tüm hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen, her zaman, her konuda, iyi günümde, kötü günümde hep yanımda olan, mutluluk sebeplerim canım annem ve babam Nurten KULA ve Ramazan KULA'ya, güzel kalpli biricik kardeşim Volkan KULA'ya ve ömrümü birleştirmek için yola çıktığım, her günümü umutla, mutlulukla dolduran, her anımda yanımda ve destekçim olan sevgili nişanlım Sinan SEVER'e teşekkürlerimi sunarım...

# İÇİNDEKİLER


ÖNSÖZ III

İÇİNDEKİLER IV

KISALTMALAR VI

TABLOLAR VE ŞEKİLLER IX

1. GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. KOAH 3

2.1.1.Tanım 3

2.1.2. Epidemiyoloji 3

2.1.3. Risk Faktörleri 4

2.1.4. KOAH Patogenezi ve Patofizyolojisi 4

2.1.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı 9

2.1.6. KOAH' ın Ağırlık Sınıflaması 10

2.1.6.1. Semptomların Değerlendirilmesi 11

2.1.6.2. KOAH'ta Birleşik Değerlendirme 13

2.1.7. KOAH Alevlenmesi 14

2.1.8. KOAH ve Komorbiditeler 15

2.1.9. KOAH Tedavisi 16

2.2. Bronşiektazi 17

2.2.1. Genel Özellikler 17

2.2.2. Bronşiektazi Etyolojisi 17

2.2.3. Patofizyoloji 21

2.2.4. Tanısal Değerlendirme 21

2.2.5. Klinik Özellikler 23

2.2.6. Bronşiektazi Tedavisi 23

2.3. KOAH ve Bronşiektazi Birlikteliği 25

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 27

3.1. Çalışmanın Dizaynı 27

3.2. Hasta Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri 27
3.3. Numunelerin Alınışı ve Hazırlanması 28
3.3.1. Kullanılan Malzeme, Cihaz ve Ticari Kitler 28
3.3.2. Human Soluble Urokinase Plasminogen Activating Receptor (suPAR) Düzeyinin Ölçümü 29
3.3.3 Human Plasminogen Activator İnhibitör (PAI-1) Düzeyinin Ölçümü 29
3.3.4. Fibrinojen Düzeyinin Ölçümü 29
3.3.5. CRP Düzeyinin Ölçümü 30
3.4. İstatistiksel Analiz 30
4. BULGULAR 31
5. TARTIŞMA 45
6. SONUÇ 53
7. ÖZET 55
8. ABSTRACT 56
9. KAYNAKLAR 57

## KISALTMALAR

ABPA: Allerjik bronkopulmoner aspergiloz

ARB: Aside dirençli basil

BAL: Bronkoalveoler lavaj

BG: Bronkosentrik granülomatoz

BOLD: Burden of Lung Disease

BT: Bilgisayarlı tomografi

CAT: KOAH değerlendirme testi

CRP : C-Reaktif protein

CXCL-10 (IP-10): İnterferon gamanın indüklediği protein 10

DHR: Dihidrorhodamin

ELISA: Enzim bağımlı immunosorbent deneyi

$FEV_1$: Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü

FVC: Zorlu vital kapasite

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GÖRH: Gastroözafagial reflü hastalığı

G-CSF: Granülosit- koloni stimülan faktör

IgA: İmmunglobulin A

IgE: İmmunglobulin E

IgG: İmmunglobulin G

IKS: İnhale kortikosteroid

IL-8: Interlökin-8

IL-6: Interlökin-6

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LABA: Uzun etkili beta agonist

LAMA: Uzun etkili antikolinerjik

LTB-4: Lökotrien B-4

MDCT: Multidedektör bilgisayarlı tomografi

MMP-1: Matriks metalloproteinaz-1

MMP-9: Matriks metalloproteinaz-9

mMRC: Modifiye Medical Research Council

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

ng/L: Nanogram/litre

Ort: Ortalama

PAI-1 (SERPİN1): Plazminojen aktivatör inhibitör-1

PMN: Polimorf nüveli lökositler

PPD: Tüberkülin cilt testi

RF: Romatoid faktör

SD: Standart sapma

SFT: Solunum fonksiyon testi

suPAR: Soluabl ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü

TNF-α: Tümör nekroz faktörü alfa

TGF-β: Transforme edici büyüme faktörü beta

uPA: Ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü

uPAR: Ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

VKİ: Vücut kitle indeksi

WBC: Lökosit

YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

## TABLOLAR VE ŞEKİLLER

Tablo 1. İnflamatuar Hücreler ve Etkileri

Tablo 2. KOAH Ayırıcı Tanısı

Tablo 3. KOAH'da Hava Akımı Kısıtlanması Şiddetinin Değerlendirilmesi

Tablo 4. mMRC Dispne Skalası

Tablo 5. CAT Skorlama Yöntemi

Tablo 6. Anthonisen Kriterleri

Tablo 7. Bronşiektazinin Değerlendirilmesi

Tablo 8. Hastaların Genel Özellikleri

Tablo 9. Bronşiektazi Varlığında KOAH Evreleri

Tablo 10. Bronşiektazi Varlığında GOLD Birleşik Değerlendirmesi

Tablo 11. KOAH ve KOAH-Bronşiektazi Gruplarında Laboratuvar Sonuçları

Tablo 12. KOAH ve KOAH-Bronşiektazi Gruplarında Kan Gazı Sonuçları

Tablo 13. KOAH ve KOAH-Bronşiektazi Gruplarında Alevlenme Dönemleri Sonuçları

Tablo 14. Tüm Hastalarda Stabil ve Alevlenme Dönemlerinde Fibrinojen CRP suPAR ve PAI-1 değerleri

Tablo 15. KOAH ve KOAH-Bronşiektazi Gruplarında Fibrinojen CRP suPAR ve PAI-1 değerleri

Şekil 1. uPAR'ın suPAR'a formasyonu

Şekil 2. Fibrinoliz Sisteminde PAI-1 Etki Mekanizması

Şekil 3. KOAH'ta Birleşik Değerlendirme

Şekil 4. KOAH Farmakolojik Tedavisi

Şekil 5. Cole'un Bronşiektazideki Kısır Döngü Hipotezine Göre Tedavi Seçenekleri

Şekil 6. KOAH-Bronşiektazi Grubunda Bronşiektazi Tipleri

Şekil 7. KOAH-Bronşiektazi Grubunda Bronşiektazi Yerleşim Yeri

Şekil 8. KOAH-Bronşiektazi Grubunda Smith Skoru

Şekil 9. KOAH-Bronşiektazi Grubunda Modifiye Reiff Skoru (bronş çapına göre)

Şekil 10. KOAH-Bronşiektazi Grubunda Modifiye Reiff Skoru (bronş şekline göre)

Şekil 11. KOAH-Bronşiektazi Grubunda Alevlenme Döneminde Fibrinojenin Tanısal Değerini Gösteren ROC Analizi

Şekil 12. KOAH-Bronşiektazi Grubunda Alevlenme Döneminde CRP'nin Tanısal Değerini Gösteren ROC Analizi

Şekil 13. KOAH ve KOAH-Bronşiektazi Gruplarında Stabil ve Alevlenme Dönemi suPAR ve PAI-1 Değerleri

# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveoler anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlarla karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır [1]. KOAH, tüm dünyada önde gelen halk sağlığı sorunudur. KOAH mortalite ve morbiditesi her gün giderek artmakta, ciddi iş gücü kaybı ve ekonomik yüke neden olmaktadır. Her yıl yaklaşık 3 milyon insan KOAH nedeniyle ölmektedir. KOAH prevalansının giderek artacağı ve 2030 yılına kadar KOAH ilişkili ölümlerin yılda 4,5 milyonu aşacağı öngörülmektedir [2].

KOAH tekrarlayan alevlenme epizodları ile karakterizedir. KOAH alevlenmesi, hastanın solunum yolu semptomlarında günlük gözlemlenen normal değişkenliğin ötesinde ve ilaç değişikliğine yol açan kötüleşme ile karakterize akut bir olaydır [1][3]. Alevlenmeler sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin ana belirleyicisi, hızlanmış akciğer fonksiyon kaybı ve artmış morbidite ve mortalite sebebi olarak kabul edilmektedir [1]. KOAH'ın kendisi kadar alevlenmeleri de sağlık merkezleri üzerinde ciddi bir hasta yükü oluştururken, sağlık bakımı ücretlerinde giderek artan mali yüke neden olmaktadır [4]. Bu nedenle son zamanlarda etkili korunma stratejilerinin oluşturulmasında alevlenmelerin önceden belirlenmesi ve engellenmesinin önemi üzerinde durulmaktadır [1].

KOAH hastalarının yaklaşık %30-40'ında görülen ancak birlikteliğinin nedenleri henüz net olarak ortaya konmamış olan bronşiektazi varlığında hastaların solunum fonksiyonlarında ciddi bozulma, yıllık alevlenme sayılarında artış, potansiyel patojen mikroorganizma tespitinde artış ve tüm bu nedenlere bağlı daha yüksek morbidite ve mortalite söz konusudur [5][6].

Çalışmamızın amacı KOAH'lı hastalarda bronşiektazi gelişimine neden olan klinik faktörleri ortaya koymak, KOAH bronşiektazi birlikteliğinin sıklığını ve neden olan klinik faktörleri belirlemektir. Radyolojik olarak tespit edilen bronşiektazinin tipi, yaygınlığı ve şiddeti ile güncel KOAH rehberlerinde tanımlanan fenotipik (sık alevlenen grup, semptomatik grup gibi) yaklaşıma dayalı yeni KOAH gruplarına

katkı sağlamak, KOAH alevlenmeleri üzerine bronşiektazi varlığının etkisini bronşiektazinin tipi, yaygınlığı ve bronşiektazi şiddet skoruna göre belirlemektir.

Çalışmamızda ayrıca bronşiektazisi olan ve olmayan her iki KOAH hasta grubunu birbirlerinden ayırt etmede ve bu hastalarda görülen alevlenme dönemlerini belirlemede, KOAH gelişiminde rol oynayan serin proteinaz ailesinden olan ürokinaz-tip plazminojen aktivatörünün serumdaki soluabl reseptör (suPAR) formu ve onun inhibitörü olarak Plazminojen aktivatör inhibitör-1'in (PAI-1) (SERPİN1) serum düzeylerinin diğer inflamatuar belirteçler [C-Reaktif protein (CRP) ve fibrinojen] ile birlikte kullanılabilirliğinin araştırılması planlanmıştır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. KOAH

### 2.1.1. Tanım

KOAH, genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveoler anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlarla karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH'ın karakteristik özelliği olan kronik hava akımı kısıtlanması, her birinin göreceli katkısı kişiden kişiye değişen küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ve parankim yıkımının (amfizem) birlikteliği sonucu gelişir. Bu patolojiler her zaman birlikte olmaz, fakat zaman içinde değişik oranlarda gelişir [1].

Kronik inflamasyon küçük hava yollarını daraltan ve akciğer parankimini harap eden yapısal değişikliklere neden olur. Küçük hava yollarının kaybı da hava akımı kısıtlanması ve mukosiliyer fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunur. Hava akımı kısıtlanması, akciğer fonksiyonunun tekrarlanabilir ve en yaygın bulunan testi olduğu için genellikle spirometri ile ölçülür [7][8].

### 2.1.2.Epidemiyoloji

KOAH, tüm dünyada önde gelen halk sağlığı sorunudur. KOAH mortalite ve morbiditesi her gün giderek artmakta, ciddi iş gücü kaybı ve ekonomik yüke neden olmaktadır. Küresel olarak her yıl yaklaşık 3 milyon kişi KOAH'tan ölmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde sigara içiminin giderek artması ve gelişmiş ülkelerde nüfusun giderek yaşlanması nedeniyle KOAH prevalansının önümüzdeki 30 yılda artacağı ve 2030 yılına kadar KOAH ve ilişkili nedenlerden ölümlerin yılda 4,5 milyonu aşacağı öngörülmektedir [2].

Yapılan çalışmalar, hastalığın sigara içenlerde ve ileri yaşlarda arttığı, gelişmekte olan ülkelerde erkeklerde, gelişmiş ülkelerde ise her iki cinsiyette eşit veya kadınlarda arttığını göstermektedir [8]. Yirmi dokuz ülkede tamamlanan ve 8 ülkede devam eden Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) çalışmasında, KOAH prevalansı toplam %10,1 (erkeklerde %11,8, kadınlarda %8,5) bulunmuştur

[8]. Yapılan çalışmalarda KOAH'lı hasta sayısının 2010 yılında 384 milyon, küresel prevalansın %11,7 (CI: %8,4-10,5) olduğu bildirilmiştir [9]. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada ise; 2011 yılında KOAH prevalansının %6,5 olduğu ve yaşla birlikte arttığı; 18-44 yaş arasındaki popülasyonda %3,2'den, 65 yaş ve üstü olanlar arasında % 11,6'dan fazla olduğu bildirilmiştir [10].

### 2.1.3. Risk Faktörleri

Dünya genelinde, KOAH için en sık karşılaşılan risk faktörü tütün kullanımıdır. Tütünün diğer çeşitleri (örneğin pipo, puro, nargile) ve marihuana da KOAH için risk faktörüdür. Diğer önemli risk faktörleri ise mesleki ve iç/dış mekan hava kirliliği, biyokütle yakıtlarının yanmasına bağlı oluşan hava kirliliğidir [11].

Genetik olarak α-1 antitripsin eksikliği, çocukluk çağında geçirilmiş enfeksiyonlar, düşük doğum ağırlığı, düşük sosyoekonomik düzey, astım, kronik bronşit, geçirilen enfeksiyonlar da KOAH için diğer risk faktörleridir [12].

### 2.1.4. KOAH Patogenezi ve Patofizyolojisi

KOAH oluşumu oldukça kompleks mekanizmalara dayanır. Doğal ve edinsel immünite, doku hasarı ve tamir mekanizmaları, oksidatif stres, inflamasyon, proteaz/antiproteaz dengesi ve yapısal hücrelerin apopitozu gibi birçok yolak ve mediyatörün rol oynadığı düşünülmektedir [13-15]. KOAH'da görülen kronik inflamasyonda akciğer ve hava yollarında polimorf nüveli lökositler (PMN), makrofajlar, CD-8 T hücreleri, B lenfositler ve dentritik hücrelerin birikimi söz konusudur. PMN lökositlerden ve aktive makrofajlardan oksijen radikalleri, sitokinler, proteinazlar ve kemokinler salınır (Tablo 1) [14][15].

Tablo 1. İnflamatuar Hücreler ve Etkileri [15]

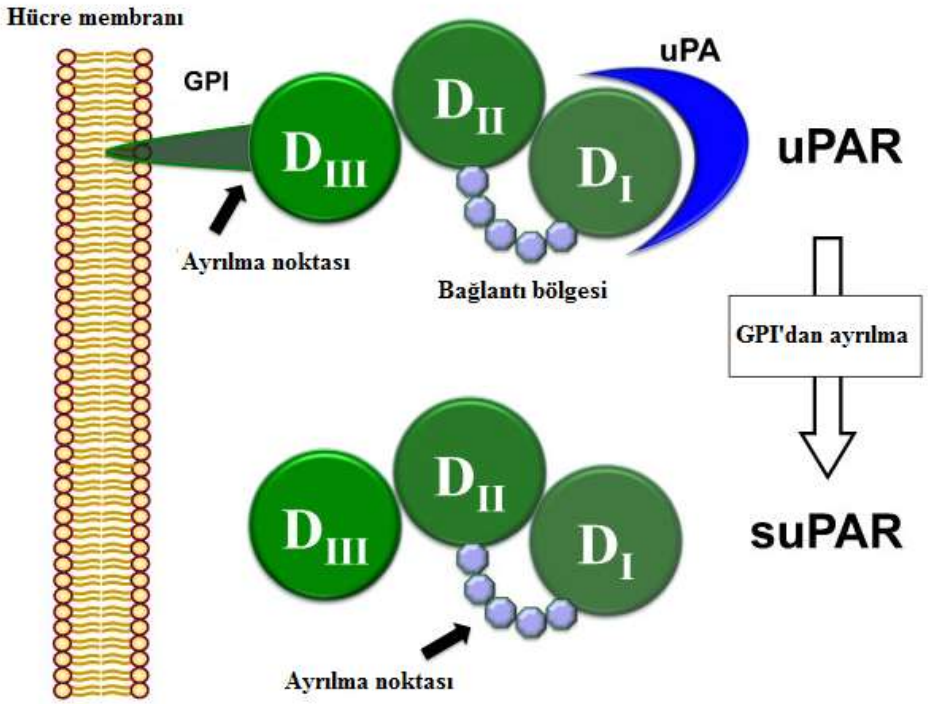
| | |
|---|---|
| Nötrofiller | • Hava yollarında (BAL'da, balgamda daha belirgin) ve akciğer parankiminde sayıları artmıştır.<br>• Aktive nötrofillerden salınan elastaz ve oksijen radikalleri doku hasarına neden olur.<br>• Nötrofiller mukus hipersekresyonunu uyarır.<br>• Sigara dumanı, kaspaz-3'ün süpresyonu ile nötrofillerin fagositik aktivitesini engeller.<br>• Hava yollarındaki nötrofil sayısı hava yolu obstrüksiyonunun derecesi ile ilişkilidir. |
| Makrofajlar | • Hava yollarında (BAL'da, balgamda), akciğer parankiminde sayıları artmıştır.<br>• Sigara dumanı makrofajları aktive eder.<br>• TNF-α, LTB4 ve IL-8 başta olmak üzere bazı kemokinler salınır.<br>• Matriks Metalloproteinazların (MMP-1 ve -9) da salınımına neden olurlar.<br>• Hava yollarındaki makrofaj sayısı KOAH ciddiyeti ile artış gösterir. |
| T lenfositler | • Akciğer parankiminde ve hava yollarında sayıları artmıştır.<br>• Büyük ölçüde CD8 T lenfosit artışı görülür.<br>• T hücre sayısı ile alveolar yıkım ve hava yolu kısıtlılığı ciddiyeti ilişkilidir.<br>• CD-8 T lenfositler perforinler ve TNF-α'yı oluşturarak patofizyolojiye katkıda bulunur.<br>• CD-4 T lenfositler CXCL10 kemokinini eksprese eder böylece MMP salınımı kontrol edilir. |
| B lenfositler | • Bronş duvarındaki lenfoid foliküllerde sayıları artmıştır.<br>• Enfeksiyona karşı oluşan adaptif bir immün yanıt olabileceği gibi KOAH patogenezinde otoimmün süreçle de ilişkili olabilir. |
| Eozinofiller | • Hava yollarında (BAL'da, balgamda) sayıları özellikle akut atakta artmış bulunabilir.<br>• Balgamda eozinofil artışı olmasa da ECP ve eozinofilik peroksidaz saptanır, bu durum eozinofillerin degranülasyonuna bağlanmaktadır.<br>• Hava yollarında eozinofili saptanan KOAH'ın kortikosteroidlere iyi yanıt veren bir fenotip olabileceği düşünülmektedir. |
| Epitel hücreleri | • Sigara dumanı ile IL-1, IL-8, TNF-α ve granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) üretmek üzere aktive edilir.<br>• Hava yolu epitel hücreleri transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-β)'nın önemli bir kaynağıdır. |

BAL: Bronkoalveoler lavaj, CD-4: Yüzey farklılaşma antijeni-4, CD-8: Yüzey farklılaşma antijeni-8, CXCL-10 (IP-10): İnterferon gama ile indüklenen protein 10, ECP: Eozinofilik katyonik protein, G-CSF: Granülosit koloni stimülan faktör, IL-1: İnterlökin-1, IL-8: İnterlökin-8, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, TNF-α: Tümör nekroz faktör-alfa, LTB-4: Lökotrien B-4, MMP-1: Matriks metalloproteinaz-1, MMP-9: Matriks metalloproteinaz-9, TGF-β: Transforme edici büyüme faktörü-beta

Klinik durumlarda en sık kullanılan akut faz reaktanı CRP; bakteriler, okside lipidler ve apopitotik hücreleri bağlar ve bunların temizliğini kolaylaştırır. CRP, akciğerde bakterilere ve apoptotik hücrelere karşı doğal immün cevapta koruyucu fonksiyonlara sahiptir. Aktive edilmiş epitel hücreleri ve artan sayıda alveoler makrofaj ve KOAH'daki diğer inflamatuar hücreler dolaşım içine IL-6 salgılar. Bu durum, akut faz yanıtını uyarır ve plazma CRP ve fibrinojen seviyesini arttırır. CRP, IL-6 uyarımına cevap olarak hepatositler tarafından üretilir ve plazmadan akciğere girer [16][17]. Kronik hava akımı kısıtlılığı olan bireylerde, sistemik inflamasyonun mevcut olduğunu belirten CRP, fibrinojen, lökosit ve TNF-α düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu görülmüştür [18].

KOAH'da rol oynayan serin proteinazlar ailesi içinde serin proteinazlar, granzimler, plazmin ve ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü (uPA) bulunmaktadır. uPA PMN lökositler ve makrofajlardan salındıktan sonra hücrelerin (makrofaj, PMN lökosit, endotel hücreleri, lenfositler, epitel hücreleri, dentritik hücreler) yüzeyinde bulunan membran reseptörüne bağlanır [19-21]. Reseptöre bağlanan uPA plazminojeni plazmine çevirerek fibrin degradasyonu, matriks metalloproteinaz aktivasyonu gibi hücresel invazyon sürecinde rol alır [22][23]. Birçok inflamatuar sitokin bu hücrelerde reseptör (uPAR) ekspresyonunu artırabilir [21][24]. Solubl uPAR (suPAR) formu proteazlar tarafından veya glikozil-fosfatidil-inositol'ün fosfolipazlar tarafından parçalanmasıyla yapılır ve hücre membranına bağlı uPAR tarafından salınırlar (Şekil 1)[25]. Hem uPAR hem de suPAR integrinlere bağlanabilir ve fonksiyonlarını düzenleyebilir. suPAR, plazminojen aktivasyonu, hücrelerin adezyon, migrasyon ve proliferasyonu, inflamasyon, kemotaksis, proteoliz, immün sistem aktivasyonu, doku yeniden şekillenmesi ve hücreler arası sinyal iletimi konularına katkıda bulunur [25].

Serum suPAR düzeyi tüm bireylerde kandan ölçülebilir. Birçok akut faz proteini ve proinflamatuar biyobelirteçlerin aksine sirkadiyen değişiklikleri minimal olup, invitro stabilitesi yüksektir [25]. Genel popülasyonda ateroskleroz, diyabet, kanser gelişimi ve mortaliteyi belirlediği gösterilmiştir [26]. Daha sonraki çeşitli gözlemsel çalışmalarda; kanserde [26], çeşitli enfeksiyon ve inflamatuar hastalıklarda (sepsis [25], tüberküloz [27], malarya [28], HIV [29] gibi) arttığı gösterilmiştir. Birçok çalışmada çeşitli infektif hastalıklarda serum suPAR düzeyinin risk belirteci olduğu, prognozu belirlediği ileri sürülmüştür [21][25][30-32].

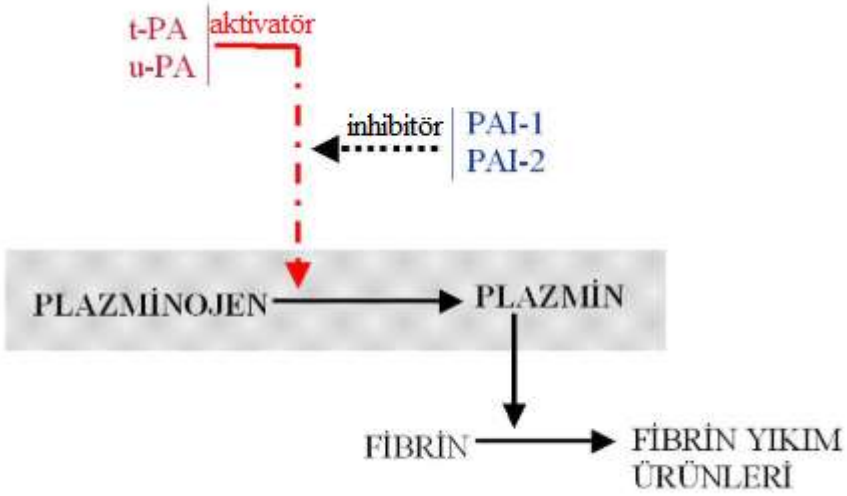



Şekil 1. uPAR'ın suPAR'a formasyonu [30]

GPI: Glikozil-fosfatidil-inositol, DI, DII, DIII suPAR'ın üç homolog alanını temsil etmektedir.

Plazminojen aktivatörü inhibitör-1 (PAI-1) (SERPİN1 olarak da bilinir) serin proteaz inhibitörleri süper ailesinin bir üyesidir. Plazminojen aktivatör sisteminde fibrinolizin yani doku tip plazminojen ve ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü için ana inhibitördür (Şekil 2). PAI-1 yüksek konsantrasyonlarda arteriyal ve venöz tromboz patogenezinde önemli bir rol oynarken, obezite, insülin direnci, diyabet ve erken yaşlanma ile ilişkili bulunmuştur [33-35]. Tüm bu durumlar KOAH ile birlikte sık görülür [1][36-38]. Bu bulgulara dayanarak PAI-1 ve uPAR sisteminin KOAH hastalarında bulunan havayolu inflamatuvar yanıtı ve yeniden yapılanmasına katkısı olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir.

Literatürde PAI-1 ve uPAR'ın KOAH ile ilişkisini araştıran çok az makale mevcuttur. Yeni bir çalışmada yüksek PAI-1 ekspresyonu ile ilişkili olan PAI polimorfizminin KOAH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [39]. KOAH bulunan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada yüksek serum PAI-1 düzeyinin akciğer fonksiyon kaybı, sistemik inflamasyon ve küçük hava yolu obstrüksiyonu ile korele olduğu gösterilmiştir [40]. Diğer bir çalışmada da serum PAI-1 düzeyinin KOAH hastalarında kardiyovasküler ve metabolik fonksiyonlardan bağımsız olarak yüksek bulunduğu bildirilmiştir [41]. Her iki çalışmada da hastaların serum PAI-1 düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğu bildirilmiştir [40][41]. suPAR ve KOAH ilişkisini araştıran çalışmalardan birinde, suPAR serum düzeyinin kontrol ve KOAH grubu arasında benzer olduğu ifade edilirken [40], diğerinde KOAH alevlenme dönemlerinde kanda yükseldiği tedavi ile gerilediği ve $FEV_1$ ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmış [42] ve her iki çalışmada ise kontrol grubundan daha yüksek olduğu gösterilmiştir [42][43]. Ayrıca KOAH hastalarının balgamları incelendiğinde de PAI-1 ve suPAR düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir [43][44]. Ancak serum PAI-1 ve suPAR değerlerinde KOAH evrelerine göre bir farklılık gösterilmemiştir [42][45].




Şekil 2. Fibrinoliz Sisteminde PAI-1 Etki Mekanizması

t-PA: Doku plazminojen aktivatörü, uPA: Ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü, PAI: Plazminojen aktivatör inhibitörü

### 2.1.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Nefes darlığı, kronik öksürük, balgam çıkarma ve/veya hastalık için risk faktörlerine maruz kalma öyküsü olan herhangi bir hastada KOAH düşünülmelidir. Kesin tanı spirometre ile yapılan solunum fonksiyon testi (SFT) ile konulur. SFT'de postbronkodilatör $FEV_1/FVC < 0,7$ olması kalıcı hava akımı kısıtlanması olduğunu göstermektedir [8].

En önemli ayırıcı tanı astımdır. Kronik astımı olan hastalarda ayrım bazen tam olarak yapılamamakla birlikte; bu iki hasta grubunun tedavi yaklaşımı genellikle aynıdır [1]. Yeni tanı konulan tüm KOAH hastalarında, özellikle α-1 antitripsin eksikliği yüksek olan toplumlarda mutlaka bir kez α-1 antitripsin düzeyi ölçümü yapılmalıdır [46]. Konjestif kalp yetmezliği, bronşiektazi, tüberküloz, obliteratif bronşiolit, diffüz panbronşiolit de KOAH ile ayırıcı tanı yapılması gereken hastalıklardır (Tablo 2).

Tablo 2. KOAH Ayırıcı Tanısı [1]

| | |
|---|---|
| KOAH | Orta yaşlarda baslangıç<br>Yavaşca artış gösteren semptomlar<br>Uzun sigara hikayesi<br>Genellikle geri dönüşümsüz hava yolu kısıtlanması |
| Astım | Erken yaşlarda başlangıç<br>Günden güne değişen semptomlar<br>Gece/sabah erken ortaya çıkan semptomlar<br>Allerji, rinit ve/veya egzema varlığı<br>Ailede astım hikayesi<br>Sigara öyküsü genellikle yok<br>Genellikle geri dönüşümlü hava yolu kısıtlanması |
| Konjestif Kalp Yetmezliği | Oskültasyonda bazallerde ince ral<br>Akciğer grafisinde genişlemiş kalp, akciğer ödemi görüntüsü<br>SFT'de restriksiyon, hava yolu kısıtlılığının olmaması |
| Bronşiektazi | Fazla miktarda pürülan balgam<br>Genelde bakteriyel infeksiyon ile ilişki<br>Oskültasyonda kaba raller<br>Radyografi/tomografi (BT)'de bronşial dilatasyon, bronş duvar kalınlaşması |
| Tüberküloz | Tüm yaşlarda başlangıç<br>Radyografide akciğerde infiltrasyon<br>Mikrobiyolojik doğrulama<br>Yüksek tüberküloz prevelansı |
| Obliteratif Bronşiolit | Genç yaşta, sigara içmeyen hasta grubu<br>Romatoid artrit ya da tütsü/duman maruziyeti<br>Ekspiratuar çekilen Toraks BT'de hipodens alanlar<br>Akciğer ya da kemik iliği transplantasyonu sonrası |
| Diffüz Panbronşiolit | Çoğunluğu sigara içmeyen erkek hasta<br>Kronik sinüzit hikayesi<br>Radyografi ve YÇBT'de yaygın küçük sentrilobüler nodüler opasiteler ve hiperinflasyon |

BT: Bilgisayarlı tomografi, SFT: Solunum fonksiyon testi, YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

### 2.1.6. KOAH' ın Ağırlık Sınıflaması

KOAH ağırlığının değerlendirilmesindeki amaç, hava akımı kısıtlamasının şiddetini ve bunun hastanın sağlık durumu ve gelecekteki olaylar (alevlenmeler, hastane başvuruları veya ölüm) üzerindeki ve tedaviyi yönlendirmek için etkilerini belirlemektir [1]. $FEV_1$ ile hastanın semptomları ve sağlık durumu arasında zayıf bir

korelasyon bulunmaktadır [47]. Bu nedenle ayrıca semptom değerlendirmesinin de yapılması gerekir [1].

Tablo 3. KOAH'da Hava Akımı Kısıtlanması Şiddetinin Değerlendirilmesi ($FEV_1$/FVC <%70)

| | | |
|---|---|---|
| GOLD 1 | Hafif | $FEV_1 \geq$ beklenenin % 80'i |
| GOLD 2 | Orta | %50 $\leq FEV_1 <$ beklenenin % 80'i |
| GOLD 3 | Ağır | %30 $\leq FEV_1 <$ beklenenin % 50'si |
| GOLD 4 | Çok ağır | $FEV_1 <$ beklenenin % 30'u |

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, $FEV_1$: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim, FVC: Zorlu vital kapasite

#### 2.1.6.1. Semptomların Değerlendirilmesi

KOAH'ın semptomları genellikle nefes darlığı, kronik öksürük, balgam çıkarmadır. Nefes darlığınının değerlendirilmesinde, Modifiye Medical Research Council (mMRC) dispne skalasının diğer sağlık durumunu değerlendiren ölçütlere göre daha iyi olduğu görülmüştür. Nefes darlığının gelecekteki ölüm riskini tahmin etmekte havayolu obstrüksiyonundan daha iyi olduğu gösterilmiştir [48].

Tablo 4. mMRC Dispne Skalası [49]

| | |
|---|---|
| 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 yaşıtlarıma 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. |

KOAH hastalarında dispne dışında öksürük, balgam çıkarma, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı gibi semptomların da olması nedeniyle, daha kapsamlı semptomatik değerlendirme amacıyla KOAH değerlendirme testinin (COPD Assessment Test/CAT) kullanılması önerilmektedir. Bu testte öksürük, balgam,

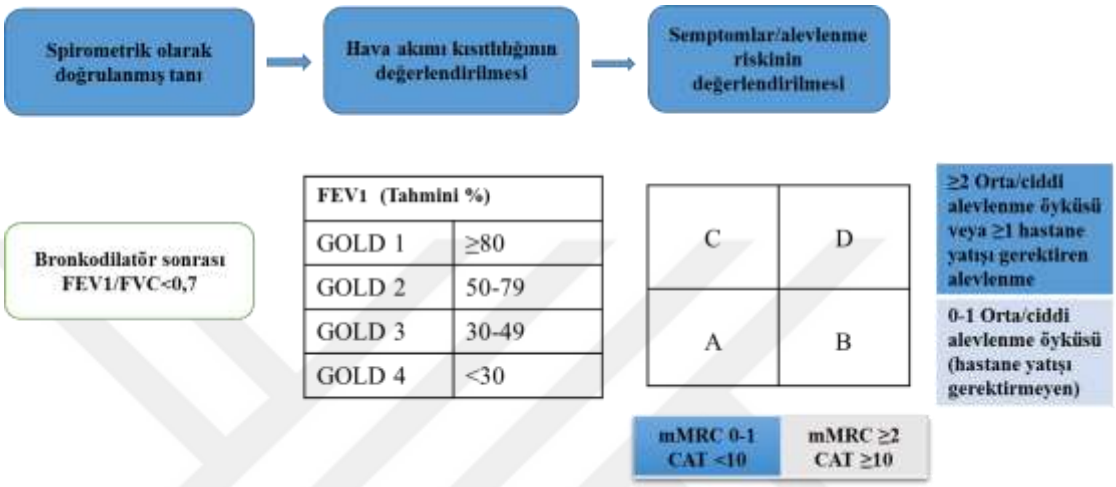
göğüsde sıkışma hissi, yokuş çıkarken nefes darlığı, evdeki hareketlerde kısıtlanma, evden çıkmaya çekinme, uyku ve kendini nasıl hissettiğine yönelik sorular mevcuttur. Hastanın her satırda güncel durumunu en iyi tanımlayan kutuyu işaretlemesi istenir. Her soruya tek yanıt verilmesi istenerek tüm değerler toplanır, toplam skor elde edilir.

Tablo 5. CAT Skorlama Yöntemi [50]

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

### 2.1.6.2. KOAH'ta Birleşik Değerlendirme

KOAH'ın hastalar üzerindeki etkisini anlamak için, semptomatik değerlendirme spirometrik sınıflandırmayla ve/veya alevlenme riskiyle birlikte ele alınmalıdır (Şekil 3)[1].




Şekil 3. KOAH' ta Birleşik Değerlendirme [1]

Bu yaklaşıma göre hastalar 4 grupta incelenmektedir:

**Grup A: Düşük risk, az semptom**, GOLD 1 veya 2 (Hafif ya da orta hava akım kısıtlanması) ve/veya yılda 0-1 alevlenme ve mMRC 0-1 derece ya da CAT skoru< 10

**Grup B: Düşük risk, fazla semptom**, GOLD 1 veya 2 (Hafif ya da orta hava akım kısıtlanması) ve/veya yılda 0-1 alevlenme ve mMRC ≥ 2 derece ya da CAT skoru ≥ 10

**Grup C: Yüksek risk, az semptom**, GOLD 3 veya 4 (Ağır ya da çok ağır hava akımı kısıtlanması) ve/veya yılda ≥ 2 alevlenme ve mMRC 0-1 ya da CAT skoru < 10

**Grup D: Yüksek risk, fazla semptom**, GOLD 3 veya 4 (Ağır yada çok ağır hava akımı kısıtlanması) ve/veya yılda ≥ 2 alevlenme ve mMRC ≥ 2 ya da CAT skoru ≥ 10

Bu yaklaşımla, olası komorbiditelerin değerlendirilmesinin eklenmesi ile birlikte, daha önce yalnızca hava akımı kısıtlamasının şiddetine göre yapılan evrelendirmeye oranla, KOAH hastalığının daha bütüncül değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### 2.1.7. KOAH Alevlenmesi

KOAH alevlenmesi, hastanın solunum yolu semptomlarında günlük gözlemlenen normal değişkenliğin ötesinde ve ilaç değişikliğine yol açan bir kötüleşme ile karakterize akut bir olaydır [1][3].

Alevlenmeler sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin ana belirleyicisi, hızlanmış akciğer fonksiyon kaybı ve artmış morbidite ve mortalite sebebi olarak kabul edilmektedir [1]. KOAH alevlenmeleri ayrıca tüm sağlık merkezleri üzerine ciddi bir hasta yükü oluştururken, sağlık bakımı ücretlerinde giderek artan mali yüke neden olmaktadır [4]. Bu nedenle son zamanlarda etkili korunma stratejilerinin oluşturulmasında alevlenmelerin önceden belirlenmesi ve engellenmesinin önemi üzerinde durulmaktadır [1].

KOAH alevlenme nedenlerine bakıldığında; %50-70 trakeobronşiyal enfeksiyonlar (bakteriyel etkenler %40-50, viral etkenler %30-40, atipik bakteriyel etkenler %5-10), %10 hava kirliliği sorumlu tutulmakla birlikte, olguların %30'unda herhangi bir etiyoloji belirlenememektedir [51]. Bakteriyel etkenler sıklıkla *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis,* daha az sıklıkla *Gram negatif Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Chlamydia pneumoniae* iken; viral etkenler ise *Rhinovirus, respiratuar sinsityal virus, influenza, adenovirus, parainfluenza, coronavirus*'dür.

KOAH alevlenmeleri gerekli ilaç değişikliğine göre şu şekilde sınıflandırılmaktadır [1]:

- Hafif alevlenme; sadece kısa etkili bronkodilatör tedavisi gerektiren alevlenmedir.
- Orta şiddette alevlenme; kısa etkili bronkodilatör ve antibiyotik ve/veya oral kortikosteroid tedavisi gerektiren alevlenmedir.
- Şiddetli alevlenme; hastaneye yatırılma ya da acil servis başvurusu gereksinimi olan alevlenmedir.

Anthonisen kriterleri ile hastalar semptomlarına göre sınıflandırılmakta ve antibiyotik gereksinimi belirlenmektedir [52].

Tablo 6. Anthonisen Kriterleri [52]

| Anthonisen kriterleri | Nefes darlığında artma, balgam miktarında artma, balgam pürülansında artma |
|---|---|
| Grup 1 | Ciddi alevlenme: Her üç semptomun birlikte olması (antibiyotik önerilir) |
| Grup 2 | Orta derece alevlenme: İki semptom varlığı (pürülans varsa antibiyotik önerilir) |
| Grup 3 | Hafif derece alevlenme: Bir semptom varlığına ilaveten buna eşlik eden, yakın zamanda üst solunum yolu enfeksiyonu veya ateş veya "hırıltılı solunum, öksürük, takipne veya taşikardi" özelliklerden en az biri bulunmalı. (Antibiyotik genellikle önerilmez) |

### 2.1.8. KOAH ve Komorbiditeler

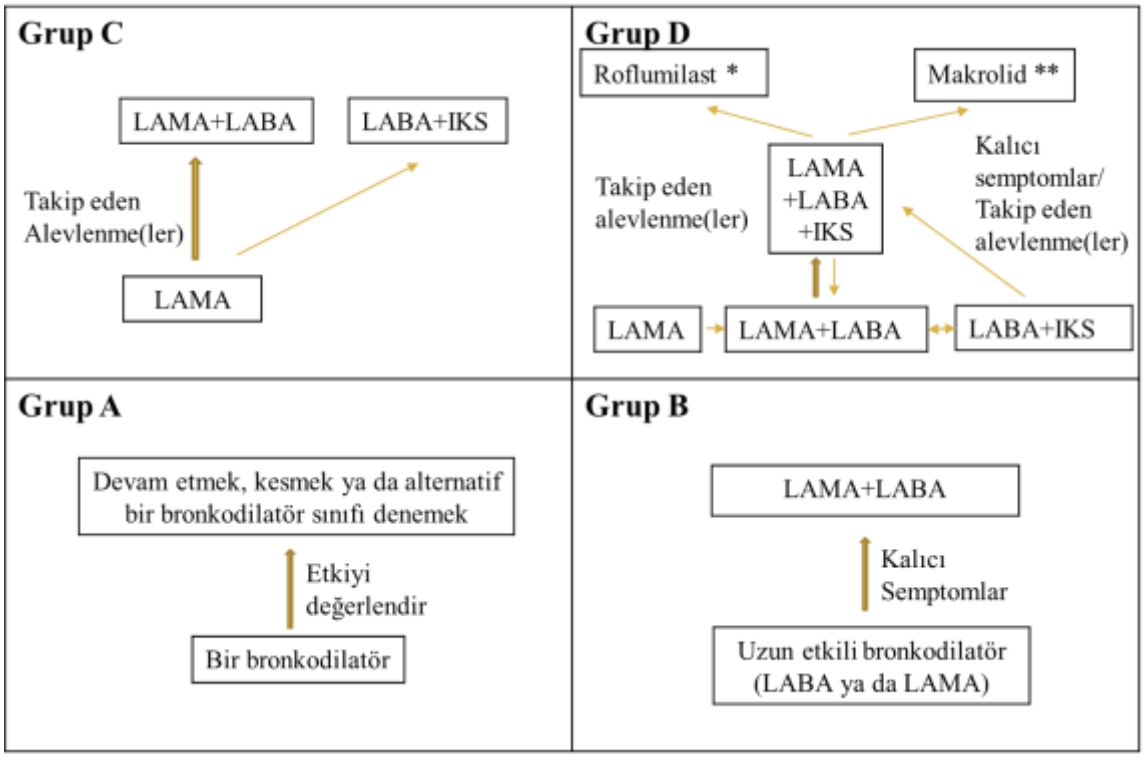
KOAH çoğu zaman diğer hastalıklarla (komorbiditeler) birlikte bulunur. Genel olarak, komorbiditelerin varlığı KOAH tedavisini değiştirmemeli ve komorbiditelerin var olup olmamasına bakılmaksızın her zamanki standartlara göre tedavi edilmelidir. Sigara içiminin her iki hastalıkta da risk faktörü olması nedeniyle KOAH hastalarında akciğer kanseri sıklıkla görülür ve ana ölüm sebebidir. KOAH'ta kardiyovasküler hastalıklar (iskemik kalp hastalığı, inme, konjestif kalp yetmezliği) yaygın ve önemli komorbiditelerdir. Osteoporoz, depresyon / anksiyete ve obstrüktif uyku apnesi sık görülür. Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) artmış alevlenme riski ve daha kötü sağlık durumu ile ilişkilidir [53].

KOAH'taki komorbiditeler sıklıkla yetersiz teşhis edilir ve kötü sağlık durumu ve kötü prognoz ile ilişkilidir. KOAH bir multimorbidite bakım planının parçası olduğunda tedavinin basitliğine ve çoklu ilaç tedavisinin en aza indirilmesine dikkat edilmelidir [1].

### 2.1.9. KOAH Tedavisi

KOAH'ta temel tedavi hastalık gelişiminin ve ilerlemesinin önlenmesidir. Hastalıktan koruma ve tedavi için risk faktörlerinin belirlenmesi ve maruziyetin azaltılması önemlidir. Tütün kullanımının bırakılması, mesleki toz, duman ve gazlar ile iç/dış ortam hava kirleticilerine kişisel maruziyeti azaltmak başlıca tedavi hedefleri arasındadır.

Semptomların tedavisi (farmakolojik tedavi) ise; bronkodilatörler, kortikosteroidler (inhaler, sistemik), fosfodiesteraz-4 inhibitörleri ve diğer farmakolojik tedaviler ile yapılmaktadır. Pulmoner rehabilitasyon, uzun süreli ev oksijen tedavisi, ventilatör desteği ve bronkoskopik volüm küçültme işlemleri gibi cerrahi yaklaşımlar seçilen uygun hastalara uygulanabilmektedir [1].



FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü, İKS: İnhaler kortikosteroid, LABA : Uzun etkili beta 2- agonist, LAMA: Uzun etkili antikolinerjik, * Eğer $FEV_1$ <50 ve kronik bronşit var ise roflumilast düşünülmelidir, ** Daha önce sigara kullanmış ise makrolid düşünülmelidir

Şekil 4. KOAH farmakolojik tedavisi [1]

### 2.2. Bronşiektazi

#### 2.2.1. Genel Özellikler

Bronşiektazi; bronş veya bronşiyolların fokal ya da difüz şekilde geri dönüşsüz, destrüktif dilatasyonu ile oluşan ve obstrüktif akciğer hastalıkları içinde yer alan süpüratif, giderek artan tanı oranına sahip uzun süreli bir solunum rahatsızlığıdır. Bronşiektazi; inatçı semptomlar, tekrarlayan enfeksiyöz alevlenmeler ve yaşam kalitesinin düşmesiyle ilişkilidir. Bazen bir hastalık olarak tanımlanan bronşiektazi; bir çok primer hastalığın sonucunda gelişen inflamasyon kısır döngüsü, tekrarlayan enfeksiyon ve bronşiyal duvar hasarına bağlı patolojik bir sonuç olarak da düşünülebilir [54].

Amerika'da yapılan bir çalışmada bronşiektazi prevalansı 18-34 yaş grubunda 4.2/100.000 iken, 75 yaş ve üzeri popülasyonda 272/100.000 olarak bulunmuştur [54]. Yapılan başka bir çalışmada ise; 40 ile 50 yaş arasında bronşiektazi sıklığı 40-50/100.000 iken, 60 yaş ve üzerinde 300-500/100.000 bulunmuş, yaşla birlikte yaklaşık 8-10 kat artış gösterdiği görülmüştür [55].

#### 2.2.2.Bronşiektazi Etiyolojisi

Bronşektaziye neden olan patofizyolojik süreçleri ortaya çıkaran veya bu süreçlere katkıda bulunan çok sayıda etiyoloji vardır.

Avrupa'daki yedi akademik tıp merkezi veri tabanından oluşan Avrupa Bronşiektazi Ağı'ndan (EMBARC) bir raporda, bronşektazinin altta yatan nedeni 1258 hastanın %60'ında saptanabilmiştir. En sık nedenler olarak; postenfeksiyöz

bronşiektazi (%20), KOAH'a bağlı bronşiektazi (%15), romatizmal hastalıklara bağlı bronşiektazi (%10) ve immün yetmezliğe bağlı bronşiektazi (%6) saptanmıştır [56].

Tablo 7. Bronşiektazinin Değerlendirilmesi [57]

| **KATEGORİ** | **ÖRNEKLER** | **TANISAL TESTLER** |
|---|---|---|
| **Bronşial obstrüksiyon** | | |
| **Yabancı cisim aspirasyonu** | Fıstık, tavuk kemiği, diş vb. | Direk grafi, fleksibl bronkoskopi |
| **Tümör** | Laringeal papillomatozis, adenom, endobronşiyal teratom | Direk grafi, fleksibl bronkoskopi |
| **Hiler adenopati** | Tüberküloz, histoplazma, sarkoidoz | PPD, direk grafi, fleksibl bronkoskopi |
| **KOAH** | Kronik bronşit | SFT, serum α-1 antitripsin |
| **Romatoid hastalıklar** | Tekrarlayan polikondrit, trakeobronşial amiloidoz | Biyopsi |
| **Mukus tıkacı** | Allerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA), bronkosentrik granülomatöz (BG), postoperatif mukus tıkacı | Total IgE ve aspergillus spesifik IgE, aspergillus spesifik IgG, Aspergillus cilt testi, direk grafi, BG için biyopsi |
| **Konjenital anatomik defektler** | | |
| **Trakeobronşial** | Bronkomalazi, bronş kisti, kıkırdak eksikliği (Williams-Campbell sendromu), trakeobronkomegali (Mounier-Kuhn sendromu), ektopik bronş, trakeoözefageal fistül | Toraks BT |
| **Vasküler** | Pulmoner (intralobar) sekestrasyon, pulmoner arter anevrizması | Toraks BT |
| **Lenfatik** | Sarı tırnak sendromu | Klinik öykü |
| **İmmün yetmezlik durumları** | | |

| | | |
|---|---|---|
| **IgG eksikliği** | Konjenital (Bruton tipi) agammaglobulinemi, alt sınıfların seçici eksikliği (IgG2, IgG4), kazanılmış immün globulin eksikliği, sık değişken hipogamaglobulinemi, Nezelof sendromu, "bare lenfosit" sendromu | Kantitatif immünoglobulin seviyeleri, immünoglobulin alt sınıf seviyeleri, pnömokok aşısı ile immünizasyona yanıt bozukluğu |
| **IgA eksikliği** | Selektif IgA eksikliği ± ataksi-telanjiektazi sendromu | Kantitatif immünoglobulin seviyeleri |
| **Lökosit disfonksiyonu** | Kronik granülomatöz hastalık (NADPH oksidaz disfonksiyonu) | Dihidrorodamin 123 (DHR) oksidasyon testi, nitroblue tetrazolyum testi, genetik test |
| **Diğer nadir humoral immün yetmezlikler (CXCR4 mutasyonu, CD40 eksikliği, CD40 ligand eksikliği ve diğerleri)** | Hiper gammaglobulinemi M | Nötrofil sayısı, kantitatif immünoglobulin seviyeleri |
| **Anormal Sekresyon Klirensi** | | |
| **Hava yolu mukozasının siliyer defektleri** | Situs inversus ile birlikte veya olmadan primer siliyer diskinezi (Kartagener sendromu) | Situs inversus gösteren göğüs grafisi, nazal nitrik oksit, bronş biyopsisi, siliyer motilite çalışmaları, sperm veya respiratuar mukoza elektron mikroskobu |
| **Kistik fibrozis** | Tipik erken çocukluk sendromu, daha sonra baskın olarak sinopulmoner semptomlarla prezentasyon | Ter testi, genetik testler |
| **Young sendromu** | Sinopulmoner enfeksiyonlarla birlikte obstrüktif azoospermi | Sperm sayısı |
| **Enfeksiyonlar** | | |
| **Çocukluk enfeksiyonları** | Boğmaca, kızamık | Enfeksiyon öyküsü |

| | | |
|---|---|---|
| **Bakteriyel enfeksiyonlar** | *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı enfeksiyonlar | Enfeksiyon öyküsü, balgam kültürü |
| **Viral enfeksiyonlar** | Adenovirüs (özellikle tip 7 ve 21), influenza, herpes simpleksine bağlı enfeksiyonlar | Enfeksiyon öyküsü, seroloji |
| **Diğer enfeksiyonlar** | Fungal (histoplazmoz), *Mycobacterium tuberculosis*, tüberküloz dışı mikobakteriler | Mantar kültürü, ARB bakılması, mikobakteri kültürü |
| **Diğer Hastalıklar** | | |
| **α-1 antitripsin eksikliği** | Anormal antitripsin proteini veya yokluğu ve / veya kandaki azalmış hepatosit sekresyonunu | Alfa-1 antitripsin serum seviyesi, alfa-1 antitripsin genotiplemesi |
| **Rekürren aspirasyon pnömonisi** | Alkolizm, nörolojik bozukluklar, lipoid pnömoni | Öykü, görüntüleme |
| **Romatolojik hastalıklar** | Romatoid artrit ve Sjögren sendromu | Romatoid faktör; AntiSSA / antiSSB, tükürük bezi biyopsisi |
| **İnflamatuvar barsak hastalığı** | Crohn hastalığı, ülseratif kolit | Öykü, alt gastrointestinal endoskopi, kolonik biyopsi |
| **Toksik gaz inhalasyonu** | Amonyak, azot dioksit veya diğer tahriş edici gazlar, duman | Öykü, görüntüleme |
| **Organ nakli sonrası kronik rejeksiyon** | Kemik iliği, akciğer ve kalp transplantasyonu, obliteratif bronşiyolit ile ilişkili | Öykü, SFT, İnspiratuar ve ekspiratuar görünümler ile göğüs BT görüntüleme |

ABPA: Allerjik bronkopulmoner aspergilloz, ARB: Asidorezistan basil, BG: Bronkosentrik granülomatöz, BT: Bilgisayarlı tomografi, DHR: Dihidrorodamin, IgA: Immunglobulin A, IgE: Immunglobulin E, IgG: Immunglobulin G, NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat, PPD: Tüberkülin cilt testi, SFT: Solunum fonksiyon testi

### 2.2.3. Patofizyoloji

Bronşiektazi gelişimi iki faktöre bağlıdır. İlki bir enfeksiyon gelişmesi, ikincisi ise bozulmuş drenaj, hava yolu obstrüksiyonu ya da immun savunmada bir defekt olmasıdır. İmmün sistemdeki yanıta bağlı olarak; immun savunma hücreleri (özellikle nötrofiller) tarafından salınan elastaz, reaktif oksijen radikalleri ve inflamatuar sitokinler hava yollarında transmural inflamasyon, mukozal ödem, ülserasyon ve neovaskularizasyona neden olur. Sonuç olarak bronş ve bronşiollerde anormal dilatasyon ve destrüksiyon meydana gelir [58]. Bronşiektazi gelişimi ile birlikte oluşan yapısal akciğer zedelenmesi ve buna bağlı hava yolu obstrüksiyonu sonucunda ise hem mukozal klirensin bozulması hem de bakteriyel kolonizasyon gelişimi ile hava yolu inflamasyonu tetiklenir (Cole'un kısır döngü hipotezi) [59].

### 2.2.4.Tanısal Değerlendirme

Tanısal değerlendirmede amaç; görüntüleme ile tanının kesinleştirilmesi; tedavi edilebilir nedenlerin ve patojen mikroorganizmaların saptanması ve solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesidir.

Bronşiektazi ile gelen bir hastada, ilk bakılacak laboratuar testleri; tam kan sayımı; Ig G-A-M düzeyleri, kistik fibrozis için ter testi, balgam nonspesifik ve mantar kültürleridir. Özel durumlarda aspergillus IgG, IgE, total IgE, IgG altgrupları, α-1 antitripsin, Romatoid Faktör (RF) bakılabilir [60].

Akciğer grafisi hastaların çoğunda anormaldir. Lineer aletektaziler, dilate ve incelmiş hava yolları, irregüler periferik opasiteler görülebilir.

Toraks multidetektör helikal BT, 1-1.25 mm arası ince kesitleri yüksek uzaysal frekansla elde eder ve bronşektazi için tercih edilen görüntüleme modalitesidir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) de her 10 mm lik kesitte 1-1,5 mm arası görüntüler alır [61][62].

Reid'in bronkograf ile yapılan sınıflandırmasında bronşektaziler silendirik (tübüler), variköz (fuziform) ve kistik (sakküler) olarak üçe ayrılmıştır [63]:

Silendirik (tübüler) bronşiektazi; distal hava yollarının progresif tutulumu neticesinde kalıcı şekilde dilatasyonu ve dolayısıyla fonksiyonel bozukluğu olarak tanımlanır. Bronşiyal duvarlar çoğunlukla düz ve pürüzsüz niteliktedir. Variköz (fuziform) bronşiektazi; variköz venleri andırır tarzda, bronşların yapısal değişikliğidir. Düzensiz dilatasyonlar, hava yollarının yer yer daralması ve hava yollarının keseleşmesi ile karakterizedir. Sakküler (kistik) bronşiektazi; hava yollarının fokal veya kistik distorsiyonunu içerir. Bronşiektazinin en ağır formu olup izole veya nadiren yaygın olarak da görülebilir.

Bronşiektazi için günümüzde kabul edilen görüntüleme yöntemi olan YÇBT'nin giderek artan kullanımı ile bronşiektazi tanısı alan hasta sayısının da artması beklenebilir. YÇBT bu sık/tekrarlayan ve şiddetli alevlenme riski taşıyan hastaların belirlenmesine ve tedavilerine yön vermede yardımcı olabilir.

Bronşiektazide pek çok radyolojik bulgu görülebilir. Bunlardan hava yollarını ilgilendirenler içerisinde kalınlaşmış bronş duvarlarını gösteren paralel çizgi opasiteleri görünümü (tren rayı belirtisi), mukusla dolu bronşları gösteren tübüler opasiteler (diş macunu) ve çapı 2 cm'yi bulabilen ve bazen hava sıvı seviyesi içeren yuvarlak yüzük şeklinde opasiteler (eldiven parmağı belirtisi) veya kistik boşluklardır.

YÇBT bulguları ile bronşiektazinin sınıflandırılmasında kullanılan skorlar;

A- Smith skoru: Bronşiyal duvar kalınlaşması ile birlikte bronş çapının eşlik eden pulmoner arter çapına oranının >1,1 olması ya da bronşun konik şeklinin devamlılığının bozulması değerlendirilerek skorlama yapılır. Her bir lob için (lingula da ayrı bir lob olarak değerlendirilir) bronşiektazi yok ise skor: 0, tüm lobun <%25'inde bronşiektazi var ise 1 puan, %25-49'unda var ise 2 puan, %50-74'ünde var ise 3 puan, >%75'inde var ise 4 puan olarak değerlendirilir. Tüm lobların puanları toplanarak toplam 0-24 arasında skor elde edilir [64].

B- Modifiye Reiff skoru: Bronşiektazi saptanan lobların sayısını ve eşlik eden damar ile karşılaştırılarak değerlendirilen bronşiektazi ciddiyetini esas

almaktadır. Her bir lob için (lingula da ayrı bir lob olarak değerlendirilir) dilatasyon derecesini (tübüler: 1, variköz: 2 ve kistik: 3) değerlendirmektedir. Çapa göre değerlendirmede ise bronşiektazi yok ise 0 puan, 1-2 kat çap artışı saptanan bronşiektazi mevcut ise 1 puan, 2-3 kat çap artışı saptanan bronşiektazi mevcut ise 2 puan, >3 kat çap artışı saptanan bronşiektazi mevcut ise 3 puan olarak değerlendirilir. Tüm lobların puanları toplanarak toplam 0-24 arasında skor elde edilir [65][66] .

### 2.2.5. Klinik Özellikler

Bronşiektazi olguları genellikle öksürük ve aylar, yıllar süren inatçı mükopürülan balgam çıkarma ile başvururlar. Balgam miktarının 30 ml/gün den fazla olması bronşiektaziyi düşündürmelidir. Bazı olgularda havayolu obstrüksiyonuna sekonder nefes darlığı, hışıltı, nadiren plöretik tipte göğüs ağrısı da görülebilir. Hastaların sıklıkla sık bronşit geçirme öyküsü mevcuttur, bazı hastalarda bakteriyel pnömoni veya akciğer tübekülozu geçirme öyküsü de bulunabilir.

Retrospektif bir çalışmada bronşektazisi olan 103 hastada en sık semptomların; öksürük (%98), artmış balgam üretimi (%78), nefes darlığı (%62) ve hemoptizi (%27) olduğu, rinosinüzit ve tekrarlayan plörezi bulgularının hastaların sırasıyla %73 ve %20'sinde bulunduğu görülmüştür. Fiziksel bulgu olarak da lokalize raller (%75) ronküsler (%22), çomak parmak (%2) saptanmıştır [67].

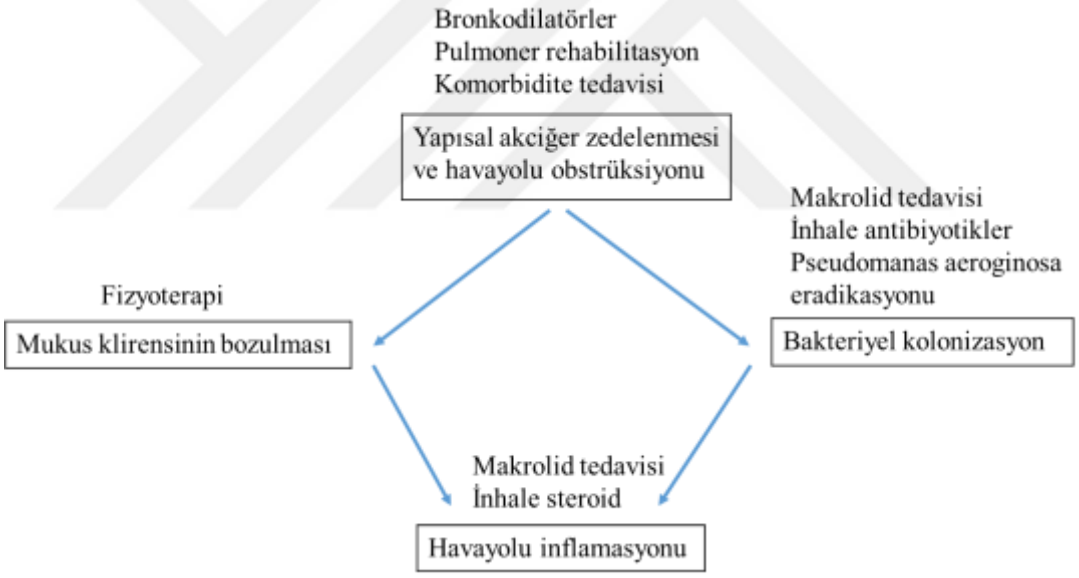
### 2.2.6. Bronşiektazi Tedavisi

Bronşiektazi patofizyolojisini oluşturan Cole tarafından önerilen kısır döngü kuralı bronşiektazi tedavisinde temel prensip olarak kabul edilmektedir. Buna göre tedavideki temel amaçlar; mukus klirensini artırmak/iyileştirmek, hava yolu kolonizasyonunu önlemek/ortadan kaldırmak, havayolu inflamasyonunu azaltmak, fiziksel işlevsellik ve yaşam kalitesini iyileştirmek olmalıdır [59][60][68].

Bronşiektazili hastalar için rutin olarak uzun etkili bronkodilatörler önerilmemektedir. Belirgin nefes darlığı olan hastalar için uzun etkili

bronkodilatörler kullanılabilir. Tolere edilebilirliği artırmak ve akciğerlerin hastalıklı bölgelerinde pulmoner birikimi optimize etmek için inhale mukoaktif ilaçlar ve inhale antibiyotiklerden önce bronkodilatörlerin kullanılması önerilmektedir [60][68].

Yılda üç veya daha fazla alevlenme geçiren bronşiektazi hastalarında uzun süreli antibiyotik tedavisi verilebilir. Bronşektazili ve kronik Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonu olan yetişkinler için inhale bir antibiyotik ile uzun süreli tedavi önerilmektedir. İnhale antibiyotiğin kontrendike olduğu, tolere edemeyen veya kullanımının mümkün olmadığı kronik bronşiektazili ve kronik Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonu olan hastalar için ise makrolidlerle (azitromisin, eritromisin) uzun süreli tedavi önerilmektedir [60][68].




Şekil 5. Cole'un Bronşiektazideki Kısır Döngü Hipotezine Göre Tedavi Seçenekleri [59][56].

### 2.3. KOAH ve Bronşiektazi Birlikteliği

KOAH ve bronşiektazi hastalıklarının her ikisinde benzer semptomlar olmasına rağmen aralarındaki ilişki net olarak ortaya konamamıştır. KOAH ve bronşiektazi birlikteliği üzerine yapılan ilk anahtar çalışmada birinci basamakta KOAH nedeni ile yönlendirilen hastaların solunum fonksiyon testleri normal olsa bile toraks BT ile hastaların %30'unda bronşiektazi kabul edilebilecek hava yolu anormallikleri tespit edilmiştir [69]. Daha sonra yapılan çeşitli çalışmalarda uygulanan metodoloji farklılıkları ve o toplumdaki her iki hastalığın mevcut prevalansına bağlı olarak, KOAH hastalarında bronşiektazi prevalansının %4-72 gibi oldukça geniş bir aralığa sahip olduğu görülmüştür [70][5].

Her iki hastalıkta da yeni veya persistan bronşiyal enfeksiyonlar tekrarlayan alevlenmelerin en önemli sebebidir. Önceki çalışmalarda bronşiektazinin KOAH'ın spirometrik şiddeti arttıkça daha fazla görüldüğü, alevlenmeler ile ilişkili olduğu ve bu hastalarda mortaliteyi belirlediği gösterilmiştir [71-74]. Başka bir çalışmada ise yüksek serum total IgE düzeyinin, erkek cinsiyetin ve önceki tüberküloz enfeksiyonunun KOAH bronşiektazi birlikteliği için bağımsız risk faktörleri olduğu ortaya konmuştur [75]. KOAH bronşiektazi birlikteliğinin epidemiyolojisi, patogenezi, klinik sonuçları ve özellikle bronşiektazi varlığının KOAH tedavisini değiştirme potansiyeli üzerine etkileri konularında daha çok bilgiye ihtiyaç olduğu vurgulayan makalelerden sonra [76], yeni yayımlanan birkaç meta-analizde KOAH bronşiektazi birlikteliği olan hastalarda bronşiektazi birlikteliği olmayan KOAH hastalarına göre hastaların daha yaşlı ve daha fazla erkek cinsiyette olduğu, daha fazla sigara içtikleri, günlük balgam miktarının daha fazla olduğu gösterilmiş, alevlenme riskinin 2 kat, potansiyel patojenik mikroorganizma izolasyon riskinin 4 kat, şiddetli havayolu obstrüksiyonunun 1.5 kat, mortalite riskinin ise 2 kat arttığı belirtilmiştir [5][6][77].

KOAH hastalarında bronşiektazi gelişiminin nedenleri ve mekanizmaları halen net olarak tanımlanmamıştır. İleri sürülen bir hipoteze göre KOAH hastalarının havayollarında bulunan bakterilerin neden olduğu kronik infeksiyon; hava yollarında yapısal hasar, epitel hücre bütünlüğünün kaybı, azalmış mukosiliyer klirens ve mukus hipersekresyonundan oluşan kısır bir döngü oluşturmakta, mukozal hasar ve

inflamasyonun artmasına sebep olmaktadır [59][78][79]. Havayollarındaki kronik inflamasyon ile birlikte oluşan doku hasarı ve yeniden şekillenme sonucunda da bronşiektazi meydana gelebilmektedir. Geçmişte yapılan çalışmalarda serum CRP, fibrinojen, albümin ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi sistemik, balgam IL-6 ve IL-8 gibi lokal bazı biyobelirteçler ile değerlendirilen havayolu inflamatuar yanıtının bronşiektazi ile birlikte olan KOAH olgularında daha yüksek olduğu gösterilmiştir [70][73][74]][80][81].

# 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

## 3.1. Çalışmanın Dizaynı

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğine başvuran 40 yaş üzerinde sigara içim öyküsü olan GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2017 kılavuzuna göre KOAH tanısı almış 87 hastada yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, sigara içimi ve tüberküloz öyküleri, yıllık alevlenme sayısı, KOAH için kullandıkları ilaçlar, vücut kitle indeksi, meslek, yaş ve cinsiyetleri kaydedildi. Hastaların ilk başvurularında KOAH için gereken tetkikleri [(arter kan gazı, PA grafi, solunum fonksiyon testi, rutin tetkikleri (hemogram, biyokimya, balgam gram boyama ve kültür)] yapıldı. Hastalara KOAH değerlendirme testi (CAT) ve mMRC dispne skalası uygulandı. Hastaların uzun süreli takiplerinde KOAH alevlenme dönemi semptomları kendilerine öğretildi. Aylık telefon vizitleri ile semptom sorgulamaları yapılarak ve üçer ay ara ile klinik vizitleri planlanarak alevlenmeler yönünden hastalar en az 6 ay boyunca takip edildi.

Hastaların stabil olduğu dönemde (tedavi sonrası); çok kesitli BT cihazı Siemens SOMATOM Definition AS (128 slice) (Hamburg, Almanya) ile 1 mm'lik kesitler alınarak YÇBT görüntüleri elde edildi. YÇBT ile bronşiektazi varlığı ve morfolojik olarak bronşiektazi tiplendirmesi bronşiektazi tanısal değerlendirme bölüm 2.2.4 de tanımlanan Smith ve Modifiye Reiff skorları kullanılarak yapıldı (sayfa: 22).

## 3.2. Hasta Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya 40 yaş üzerinde sigara içim öyküsü olan GOLD (Global Iniative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2017 kılavuzuna göre KOAH tanısı almış hastalar alındı. suPAR ve PAI-1 serum düzeylerinin etkilenebileceği gebelik, akciğer kanseri, aktif tüberküloz, kistik fibrozis, astım, genetik hastalık, karaciğer sirozu, akut veya kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, kontrol edilemeyen hipertansiyon, kontrolsüz diyabetes mellitus bulunan hastalar ise çalışmaya alınmadı.

### 3.3. Numunelerin Alınışı ve Hazırlanması

İnflamasyon biyobelirteçleri olarak fibrinojen, CRP, suPAR, PAI-1 serum düzeylerinin hastaların hem alevlenme hem de stabil dönemlerinde çalışılması planlandı. Alevlenme ve stabil dönemde hastaların alınan venöz kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine ve % 3,2 sitratlı koagulasyon tüplerine alındıktan sonra 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek serum ve plazma kısmı elde edildi. Daha sonra numuneler eppendorf tüplerine toplam dört porsiyona ayrılarak konuldu ve -80°C'de çalışma gününe kadar saklandı.

#### 3.3.1. Kullanılan Malzeme, Cihaz ve Ticari Kitler

1. Derin dondurucu: Kirsch Bosch -80°C (Frensdorf, Almanya)

2. Buzdolabı: Uğur (Aydın, Türkiye)

3. Santrifüj cihazı: Nüve NF 1200 R model soğutmalı (Ankara, Türkiye)

4. Santrifüj cihazı: Ependorf 5415 R (Hamburg, Almanya)

5. Otomatik pipetler: Ependorf (Almanya), Gilson (Fransa)

6. ELISA plate yıkayıcı: Bio-tek marka ELx 50 model otomatik strip yıkayıcı (Winooski,Vermont, ABD)

7. ELISA okuyucu: Rayto RT-6000 Microplate Reader (Shenzhen, Çin)

8. Vorteks cihazı: Nüve NM 100 (Ankara, Türkiye)

9. Koagülasyon analizörü: ACL TOP 700, Instrumentation Laboratory (Bedford, ABD)

10.YL Biont suPAR ELISA Kiti (Shanghai, Çin)

11.YL Biont PAI-1 ELISA Kiti (Shanghai, Çin)

12. Q.F.A Trombin Kiti (Bedford, ABD)

13. Siemens BN$^{TM}$ II CRP Kiti (Hamburg, Almanya)

### 3.3.2. Human Soluble Urokinase Plasminogen Activating Receptor (suPAR) Düzeyinin Ölçümü

Serum suPAR seviyesinin kantitatif ölçümü enzim bağımlı immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile ticari kit (YL Biont, Shanghai, Çin) kullanılarak yapıldı. Kullanılan ticari kitin prosedüründeki esaslara uyuldu.

Kit 6 adet standart içermekteydi (60 ng/l, 120 ng/l, 240 ng/l, 480 ng/l, 960 ng/l, 1920 ng/l) Tüm standartlar duplike çalışılarak bu konsantrasyonlara karşılık gelen 450 nm'de optik dansite verileri alındı. Prosedür sonunda standartların optik dansite-konsantrasyon grafiği çizilip tüm numunelerin serum konsantrasyonları bu grafikten yararlanılarak hesaplandı.

Prosedür öncesi 10 kat PBS ile dilüsyon yapılan numuneler 10 ile çarpılarak sonuçlar ng/L olarak ifade edildi.

### 3.3.3. Human Plasminogen Activator İnhibitör (PAI-1) Düzeyinin Ölçümü

Serum PAI-1 seviyesinin kantitatif ölçümü enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile ticari kit (YL Biont, Shanghai, Çin) kullanılarak yapıldı. Kullanılan ticari kitin prosedüründeki esaslara uyuldu.

Kit 6 adet standart içermekteydi (2,5 AU/ml, 5 AU/ml, 10 AU/ml, 20 AU/ml, 40 AU/ml, 80 AU/ml). Tüm standartlar duplike çalışılarak bu konsantrasyonlara karşılık gelen 450 nm'de optik dansite verileri alındı. Prosedür sonunda standartların optik dansite-konsantrasyon grafiği çizilip tüm numunelerin serum konsantrasyonları bu grafikten yararlanılarak hesaplandı. Sonuçlar AU/ml olarak ifade edildi.

### 3.3.4. Fibrinojen Düzeyinin Ölçümü

Plazma fibrinojen ölçümü ACL TOP 700 cihazında, "Clauss pıhtılaşma metodu" temel alınarak kantitatif olarak ölçüldü. Sonuçlar mg/dl olarak ifade edildi. Bu metoda göre seyreltilmiş test örneğindeki fibrinojene, trombin eklenmesi sonucu fibrin oluşur ve pıhtılaşma zamanı değeri ölçülür. Pıhtılaşma zamanı değerinin

logaritması, fibrinojen konsantrasyonunun logaritması ile ters orantılıdır. Bilinen farklı fibrinojen değerlerine sahip referans plazmaların pıhtılaşma zamanlarından yararlanılarak bir fibrinojen referans eğrisi çizilir. Referans eğri üzerinde pıhtılaşma zamanı değerleri karşılaştırılarak hastanın plazma fibrinojen konsantrasyonu belirlenir [82].

### 3.3.5. CRP Düzeyinin Ölçümü

Serum CRP ölçümü BN$^{TM}$ II cihazında, nefelometrik yöntemle ölçüldü. Sonuçlar mg/dl olarak ifade edildi.

## 3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 20.0 (IBM Inc., Chicago, IL, USA) programı ile gerçekleştirildi. Tanımlayıcı ölçüler hesaplanarak kategorik veriler frekans ve yüzde oranı, oransal ölçekli veriler ortalama±SD şeklinde tablolar kullanılarak sunuldu. Sürekli sayısal ölçümlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov yöntemi ile test edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uymadığı görüldüğünden karşılaştırma için parametrik olmayan test yöntemleri kullanıldı. İki bağımsız grup karşılaştırması için Mann-Whitney U testi tercih edildi. Kategorik veriler arasındaki ilişkilerin test edilmesi için Monte Carlo düzeltmeli ki-kare analiz yöntemi kullanıldı. Biyobelirteçlerin bronşiektazi tanısı için ayırıcı tanı oranlarını belirlemek üzere ROC analizleri yapıldı. Cut-off (kestirim) değerleri belirlenerek oranlar hesaplandı. Anlamlı bulunan bazı sonuçlar uygun grafikler ile görselleştirildi. Çalışmanın tamamında tip-I hata değeri %5 alınarak $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

# 4. BULGULAR

Çalışmaya 87 KOAH'lı hasta alındı. Hastalar 9,6±3,3 ay takip edildi. Hastaların 2'si (%2,3) kadın, 85'i (%97,7) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 68,1±6 olarak bulundu. Takip sırasında 6 hasta KOAH alevlenmesine bağlı olarak ex oldu, 3 hasta akciğer kanseri tanısı aldı. Akciğer kanseri tanısı alan hastalar biyobelirteçler ile ilgili analizler yapılırken hariç tutuldu. Hastaların 4'ü (4,6) hiç sigara kullanmamış, 60'ı (%69) sigarayı bırakmış, 23'ü (%26,4) halen kullanıyordu. İki hastada geçirilmiş tüberküloz öyküsü mevcuttu. Hastaların tamamı inhaler tedavi alıyordu. Altmış sekizi (%78,16) IKS+LABA+LAMA, 6'sı (%6,8) LABA+LAMA, 5'i (%5,7) IKS+LABA, 3'ü (%3,4) ise sadece LAMA kullanıyordu. Kurtarıcı ilaç olarak 64'ü (%73,5) kısa etkili beta-2 agonist, 44'ü (%50,5) kısa etkili antikolinerjik kullanıyordu. Hastaların genel özellikleri Tablo 8'de verilmiştir**.**

Tablo 8. Hastaların Genel Özellikleri

| | **KOAH n:49 Ort. Değer±SD** | **KOAH-Bronşiektazi n:38 Ort. Değer±SD** | **p** |
|---|---|---|---|
| **Yaş** | 68,6±10,1 | 67,2±8,2 | 0.273 |
| **Sigara paket/yıl** | 50,4±33,1 | 50,7±32,1 | 0.810 |
| **VKİ** | 26,6±4,6 | 24,4±6,3 | **0.036** |
| **Önceki yılda alevlenme sayısı** | 2,1±2,4 | 2,4±1,9 | 0.201 |
| **Önceki yılda hastane yatışı** | 1,5±2,0 | 1,8±1,7 | 0.250 |
| **Önceki yılda acil servis başvurusu** | 2±4 | 2,1±3,2 | 0.350 |
| **CAT skoru** | 18,14±9,6 | 21,05±8,3 | 0.124 |
| **mMRC skoru** | 3,16±1,21 | 3,34±1,23 | 0.775 |

CAT: KOAH değerlendirme testi, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı mMRC: Modifiye British Medical Research Council, VKİ: Vücut kitle indeksi

Hastaların 52'sinin (%59,8) ek hastalığı mevcuttu. En sık gözlenen komorbiditeler sırayla hipertansiyon (%32,1), koroner arter hastalığı (%26,4) ve diyabetes mellitustu (%17,12).

Hastaların 38'inde (%43,7) bronşiektazi mevcuttu. Yaş, sigara içimi, ek hastalık ve TB öyküsü bakımından bronşiektazi olan ve olmayan gruplar benzerdi. Genel özellikler içerisinde vücut kitle indeksi bronşiektazi olan grupta, olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p=0.036) ve bronşiektazi olan hastaların GOLD evresi ve GOLD birleşik değerlendirmesi sınıflaması ile de negatif korele idi (sırasıyla r=0,567, p<0.01, r=0,468, p<0.01).

Önceki yılda gerçekleşen alevlenme sayısı, acil servis başvurusu ve hastane yatışı bronşiektazi eşlik eden grupta, bronşiektazi eşlik etmeyen gruba göre istatistiksel anlamlı olmasa da daha yüksek bulundu (Tablo 8).

Hastaların semptomlarını değerlendiren CAT ve mMRC skoru bakımından çalışmaya alınan tüm hastaların ortalama CAT semptom skoru 19,4 bulundu. Bronşiektazi olan grupta olmayan gruba göre daha yüksekti. mMRC skoruna bakıldığında ortalama 3,25 bulundu ve bronşiektazili grupta daha yüksekti. Skorun tüm hastaların %63,2'sinde, bronşiektazi olan hastaların %71'inde en yüksek skor olan 4 olduğu görüldü. Fakat her iki skor için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 8).

Takip sırasında exitus olan ve akciğer kanseri tanısı alan KOAH hastaları değerlendirildiğinde, bronşiektazi olması ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.596, p=0.121).

Balgam örneği verebilen 64 hastanın (29 hasta bronşiektazi olan, 35 hasta bronşiektazi olmayan gruptan idi) 16'sında (%33,3) balgam kültüründe üreme olduğu görüldü (8 hasta bronşiektazi olan, 8 hasta bronşiektazi olmayan gruptan idi). En sık *Candida spp.* (%25), *Acinetobecter spp.* (%25) ve *Escherichia coli* (%18) üredi. *Pseudomonas aeruginosa* sadece bronşiektazisi olan 1 hastada üredi. Bronşiektazi olan grupta balgam kültüründe üreme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı (p=0.664).

KOAH evrelerine bakıldığında, bronşiektazi olmayan hastalarda GOLD 3 ağır hava akımı kısıtlaması olan olgular daha fazla iken, bronşiektazi olan grupta GOLD 4 çok ağır hava akımı kısıtlaması olan olgular daha fazla tespit edildi (p=0.004) (Tablo 9). GOLD evrelemesi dağılımına bakıldığında ağırlıklı olarak D grubu KOAH hastaları mevcuttu (%63,2). Fakat GOLD birleşik değerlendirmesi yapıldığında bronşiektazisi olan ve olmayan hastaların hastalıklarının benzer evrelerde oldukları görüldü (Tablo 10).

Tablo 9. Bronşiektazi Varlığında KOAH Evreleri

| | **KOAH n:49 (%)** | **KOAH-Bronşiektazi n:38 (%)** | **p** |
|---|---|---|---|
| **GOLD 1** | 9 (16,7) | 9 (23,7) | **0.004** |
| **GOLD 2** | 16 (33,3) | 14 (36,8) | |
| **GOLD 3** | 20 (41,7) | 4 (10,5) | |
| **GOLD 4** | 4 (8,3) | 11 (28,9) | |

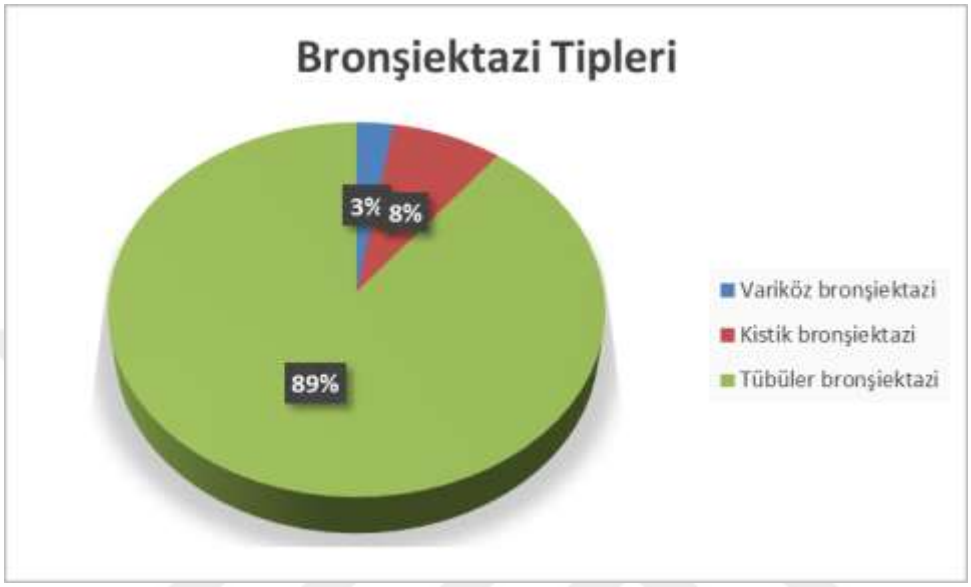
GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Tablo 10. Bronşiektazi Varlığında GOLD Birleşik Değerlendirmesi

| | **KOAH n:49 (%)** | **KOAH-Bronşiektazi n:38 (%)** | **p** |
|---|---|---|---|
| **GOLD A** | 5(10,2) | 4(10,5) | 0.958 |
| **GOLD B** | 12(24,5) | 8(21,1) | |
| **GOLD C** | 2(4,1) | 1(2,6) | |
| **GOLD D** | 30(61,2) | 25(65,8) | |

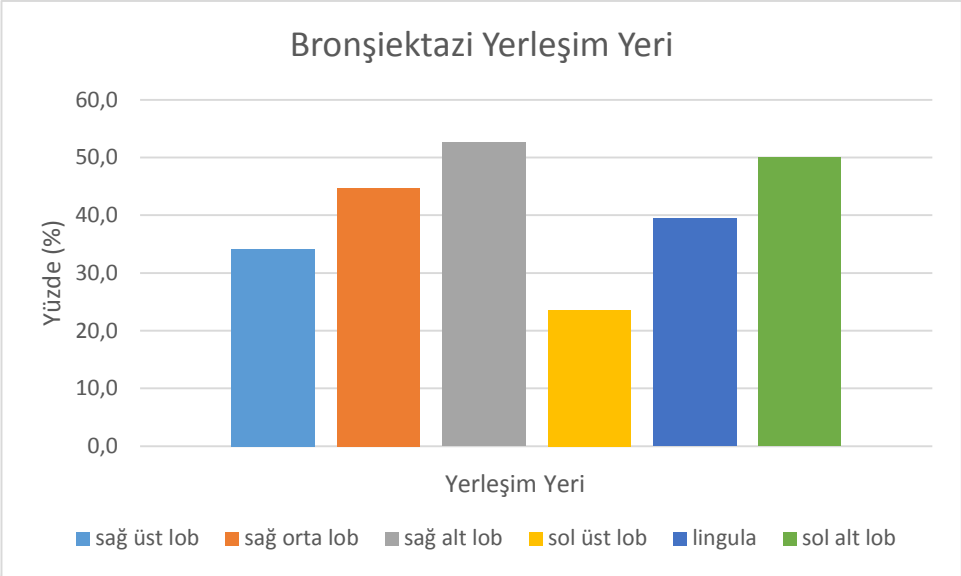
GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KOAH-Bronşiektazi grubu incelendiğinde hastaların 34'ünde (%89) tübüler, 3'ünde (%8) kistik, 1'inde (%3) ise variköz bronşiektazi mevcuttu. Hastaların 8'inde (%21) bronşiektazi traksiyonel özellikte idi (Şekil 6).



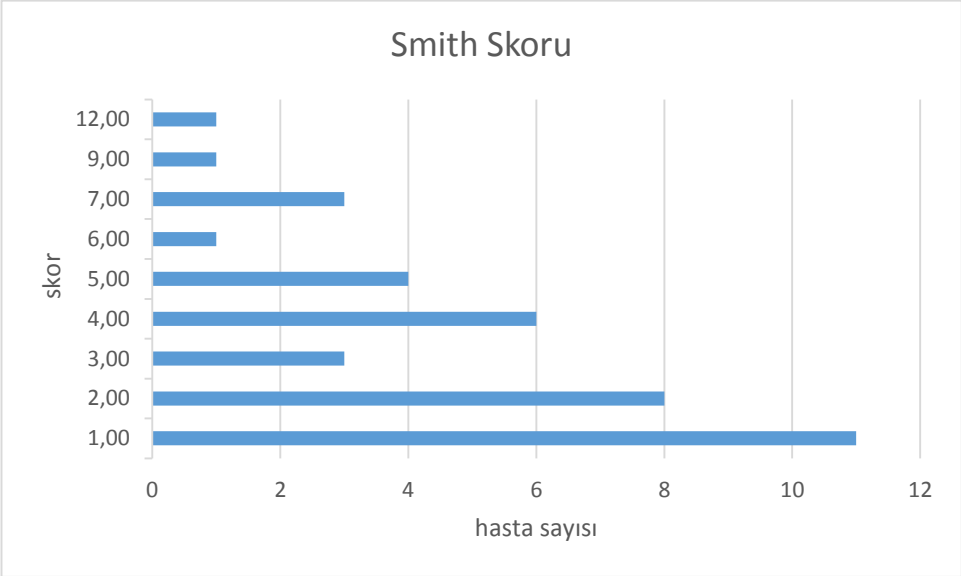

Şekil 6. KOAH-Bronşiektazi Grubunda Bronşiektazi Tipleri

Tespit edilen bronşiektazilerin loblara göre dağılımına bakıldığında sağ akciğerin daha fazla etkilendiği görüldü. Bronşiektazi en sık %52,6 oranla sağ akciğer alt lob ve %50 oranla sol akciğer alt lobda görüldü (Şekil 7). Üst loblar, sağ orta lob ve lingulaya göre alt loblarda daha sık bronşiektazi saptandı (sol üst lobda %23,6, sağ üst lobda %34,2, lingulada %39,4, sağ orta lobda %44,7). Hastaların 27'sinde (%71,1) birden fazla lobda bronşiektazi mevcuttu.

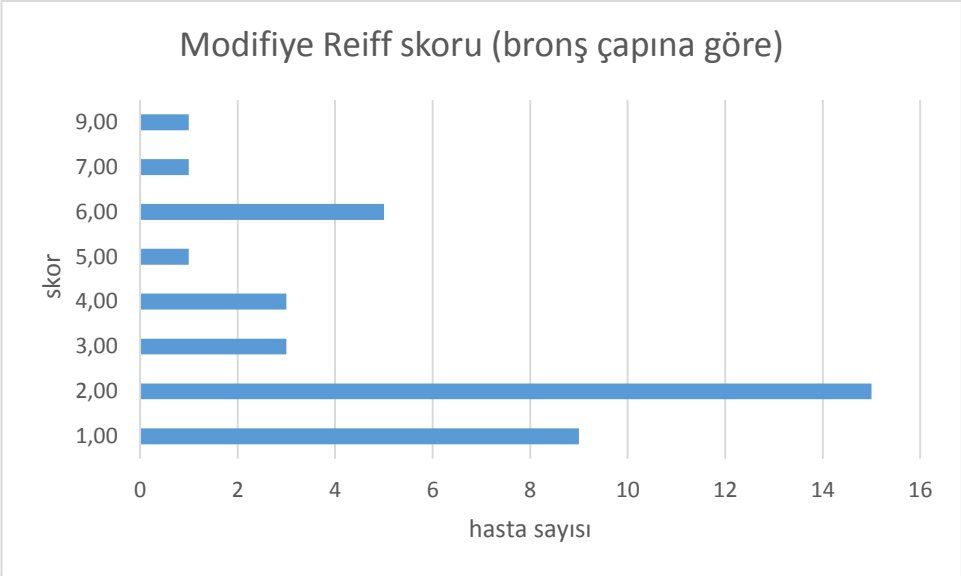



Şekil 7. KOAH-Bronşiektazi Grubunda Bronşiektazi Yerleşim Yeri

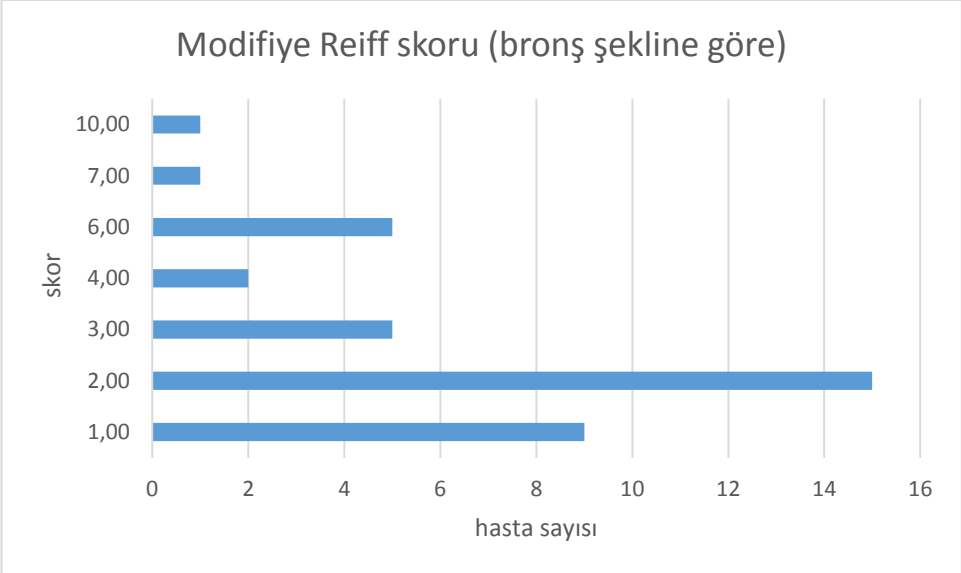
KOAH-Bronşiektazi hastalarında Smith skoru en düşük 1, en yüksek 12 olarak skorlandı (Şekil 8). Modifiye Reiff skoru çapa göre en düşük 1, en yüksek 9; şekle göre ise en düşük 1, en yüksek 10 olarak skorlandı (Şekil 9,10).




Şekil 8. KOAH-Bronşiektazi Grubunda Smith Skoru




Şekil 9. KOAH-Bronşiektazi Grubunda Modifiye Reiff skoru (bronş çapına göre)




Şekil 10. KOAH-Bronşiektazi Grubunda Modifiye Reiff skoru (bronş şekline göre)

Bronşiektazili hastalarda değerlendirilen Smith skoru ve çapa/şekle göre bakılan Modifiye Reiff skoru değerlerinin birbirleri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu mevcuttu ($r=0,901$, $p<0.01$).

Hastalarda bakılan rutin hemogram ve arter kan gazı laboratuar sonuçları Tablo 12 ve Tablo 13'de gösterilmiştir. Ortalama serum nötrofil sayısı bronşiektazisi olan KOAH hastalarında olmayanlara göre anlamlı yüksek bulunurken (p=0.048), diger parametreler her iki grupta benzer bulundu.

Tablo 11. KOAH ve KOAH-Bronşiektazi Gruplarında Laboratuvar Sonuçları

| | **KOAH n:49 Ort. Değer±SD** | **KOAH-Bronşiektazi n:38 Ort. Değer±SD** | **p** |
|---|---|---|---|
| **WBC ($10^3$/µL)** | 10,1±4,9 | 11,0±4,9 | 0.226 |
| **Nötrofil ($10^3$/µL)** | 7,7±6,9 | 8,5±5,1 | **0.048** |
| **Lenfosit ($10^3$/µL)** | 2,3±3,3 | 1,5±0,8 | 0.352 |
| **Monosit ($10^3$/µL)** | 0,8±0,6 | 0,7±0,3 | 0.680 |
| **Eozinofil ($10^3$/µL)** | 0,2±0,2 | 0,2±0,3 | 0.794 |
| **Trombosit ($10^3$/µL)** | 216,1±71,5 | 252,4±106,1 | 0.080 |
| **Hemoglobin (g/dl)** | 15,1±2,1 | 14,4±1,9 | 0.515 |
| **Hemotokrit (%)** | 44,6±5,8 | 43,3±4,9 | 0.300 |

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, WBC: Beyaz küre

Tablo 12. KOAH ve KOAH-Bronşiektazi Gruplarında Kan Gazı Sonuçları

| | **KOAH n:49 Ort. Değer±SD** | **KOAH-Bronşiektazi n:38 Ort. Değer±SD** | **p** |
|---|---|---|---|
| **pH** | 7,41±0,0 | 7,42±0,0 | 0.108 |
| **$PaO_2$ (mmHg)** | 61,7±15,0 | 62,8±18,9 | 0.940 |
| **$PaCO_2$ (mmHg)** | 36,5±7,2 | 36,6±10,4 | 0.744 |
| **$SaO_2$ (%)** | 88,9±7,9 | 86,5±16,5 | 0.768 |
| **$HCO_3$ (mmol/L)** | 23,2±2,7 | 23,3±3,4 | 0.921 |

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

Hastaların takip süreleri boyunca alevlenmeleri değerlendirildiğinde bronşiektazi olan KOAH hastalarında olmayanlara göre toplam alevlenme sayısı anlamlı olarak artmış bulundu (p=0.01). Alevlenmeler içinde ciddi alevlenme sayısı da bronşiektazi olmayanlara göre anlamlı düzeyde fazlaydı (p=0.026). Hastaların alevlenme dönemlerindeki nefes darlığında artış, balgam miktarında artış, ateş, hırıltılı solunum, öksürük, solunum hızı ve nabız hızında artış bronşiektazi olan hastalarda anlamlı olarak artmış saptandı. Alevlenme dönemlerindeki sonuçlar Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 13. KOAH ve KOAH-Bronşiektazi Gruplarında Alevlenme Dönemleri Sonuçları

| | **KOAH n:49 Ort. Değer±SD** | **KOAH-Bronşiektazi n:38 Ort. Değer±SD** | **p** |
|---|---|---|---|
| **Toplam alevlenme sayısı** | 1,6±1,3 | 3,3±2,4 | **0.01** |
| **Ciddi alevlenme sayısı** | 0,5±0,7 | 1,2±1,4 | **0.026** |
| **Orta derecede alevlenme sayısı** | 0,6±0,9 | 1,1±1,3 | 0.087 |
| **Hafif alevlenme sayısı** | 0,4±0,5 | 0,9±1,2 | **0.037** |
| **Nefes darlığında artış** | 1,4±1,2 | 3,1±2,4 | **0.001** |
| **Balgam miktarında artış** | 0,9±0,9 | 1,8±1,7 | **0.009** |
| **Balgam pürülansında artış** | 1,1±1,1 | 1,9±1,9 | 0.086 |
| **ÜSYE geçirme** | 0,2±0,5 | 0,4±0,6 | 0.292 |
| **Ateş** | 0,1±0,3 | 0,5±0,7 | **0.011** |
| **Hırıltılı solunum** | 0,3±0,6 | 0,9±1,2 | **0.017** |
| **Öksürük** | 0,8±-0,9 | 1,2±1,0 | **0.022** |
| **Solunum hızında artış** | 0,1±0,4 | 0,5±0,7 | **0.003** |
| **Nabız hızında artış** | 0,08±0,2 | 0,3±0,5 | **0.005** |

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı**,** ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Tüm KOAH hastaları ele alındığında mMRC skoru arttıkça alevlenme sayısının da arttığı görüldü (r=0,302, p<0.05).

KOAH-Bronşiektazi hastalarında Smith ve Modifiye Reiff skorlarının toplam alevlenme sayıları ile korele olduğu tespit edildi (sırasıyla r=0,356, p<0.05 ve r=0,283, p<0.05). Bu hastalarda bronşiektazi skorları arttıkça balgam miktarında artış ve hırıltılı solunumda da artış olduğu saptandı (sırasıyla r=0,327, p<0.05 ve r=0,629, p<0.01).

Çalışmaya alınan tüm KOAH hastalarında (takip sırasında akciğer kanseri tanısı alan 3 hasta hariç) stabil ve alevlenme dönemlerinde bakılan plazma fibrinojen, serum CRP, suPAR ve PAI-1 değerleri Tablo 15'de gösterilmiştir. Serum CRP değerinin hastaların alevlenme döneminde stabil döneme göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (p=0.03). Serum suPAR değerinde alevlenme ve stabil dönemde fark saptanmadığı, plazma fibrinojen ve serum PAI-1 değerlerinin ise alevlenme döneminde stabil döneme göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek olduğu görüldü.

Tablo 14. Tüm Hastalarda Stabil ve Alevlenme Dönemlerinde Fibrinojen, CRP, suPAR ve PAI-1 değerleri

| | **Stabil dönem Ort. Değer±SD** | **Alevlenme dönemi Ort. Değer±SD** | **p** |
|---|---|---|---|
| **Fibrinojen düzeyi (mg/dl)** | 363,61±156,04 | 422,67±195,64 | 0.136 |
| **CRP düzeyi (mg/dl)** | 10,60±18,29 | 34,80±50,95 | **0.003** |
| **suPAR düzeyi (ng/L)** | 1725,4±862,13 | 1667,61±825,10 | 0.088 |
| **PAI-1 düzeyi (AU/ml)** | 7,22±4,90 | 9,80±13,19 | 0.449 |

CRP: C-Reaktif protein, PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1, suPAR: Soluble ürakinaz plazminojen aktivatör reseptör

Bronşiektazisi olan ve olmayan KOAH hastalarında stabil ve alevlenme döneminde bakılan plazma fibrinojen, serum CRP, suPAR ve PAI-1 değerleri Tablo 16'da gösterilmiştir. Bronşiektazisi olan grupta alevlenme döneminde plazma

fibrinojen ve serum CRP düzeylerinin bronşiektazi olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü (p=0.01, p=0.013).

Bronşiektazi olan grupta serum suPAR ve PAI-1 değerlerinin hem stabil dönemde hem de alevlenme döneminde bronşiektazisi olmayan KOAH grubuna göre daha yüksek olduğu ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Şekil 13).

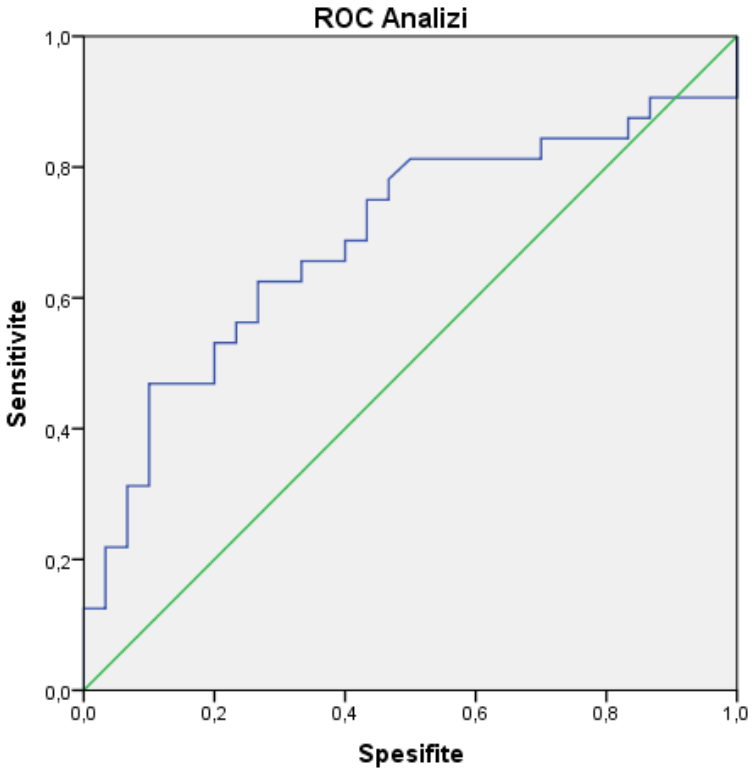
Bronşiektazili grupta bronşiektazi şiddetini gösteren Smith ve Modifiye Reiff skorlarının inflamatuar belirteçler ile ilişkisi incelendiğinde alevlenme dönemi serum fibrinojen düzeyi ile (sırasıyla r= 0,283, p<0.05 ve r=0,289, p<0.05) ve serum CRP düzeyi ile (sırasıyla r=0,327, p<0.01 ve r=0,343, p<0.01) korele oldugu, fakat suPAR ve PAI-1 düzeyleri ile ilişkili olmadığı görüldü.

Tablo 15. KOAH ve KOAH-Bronşiektazi Gruplarında Fibrinojen CRP suPAR ve PAI-1 değerleri

| | **KOAH n:46 Ort. Değer±SD** | **KOAH-Bronşiektazi n:38 Ort. Değer±SD** | **p** |
|---|---|---|---|
| **Stabil dönem fibrinojen düzeyi (mg/dl)** | 365,41±162,47 | 361,31±149,95 | 0.868 |
| **Stabil dönem CRP düzeyi (mg/dl)** | 11,71±21,28 | 9,18±13,75 | 0.342 |
| **Stabil dönem suPAR düzeyi (ng/L)** | 1580,19±419,92 | 1917,76±1207,03 | 0.129 |
| **Stabil dönem PAI-1 düzeyi (AU/ml)** | 6,53±2,79 | 8,13±6,71 | 0.348 |
| **Alevlenme dönemi fibrinojen düzeyi (mg/dl)** | 354,93±115,59 | 486,18±232,84 | **0.010** |
| **Alevlenme dönemi CRP düzeyi (mg/dl)** | 17,31±29,60 | 51,20±60,94 | **0.013** |
| **Alevlenme dönemi suPAR düzeyi (ng/L)** | 1491,93±429,58 | 1832,30±1053,16 | 0.254 |
| **Alevlenme dönemi PAI-1 düzeyi (AU/ml)** | 9,03±12,91 | 10,53±13,62 | 0.094 |

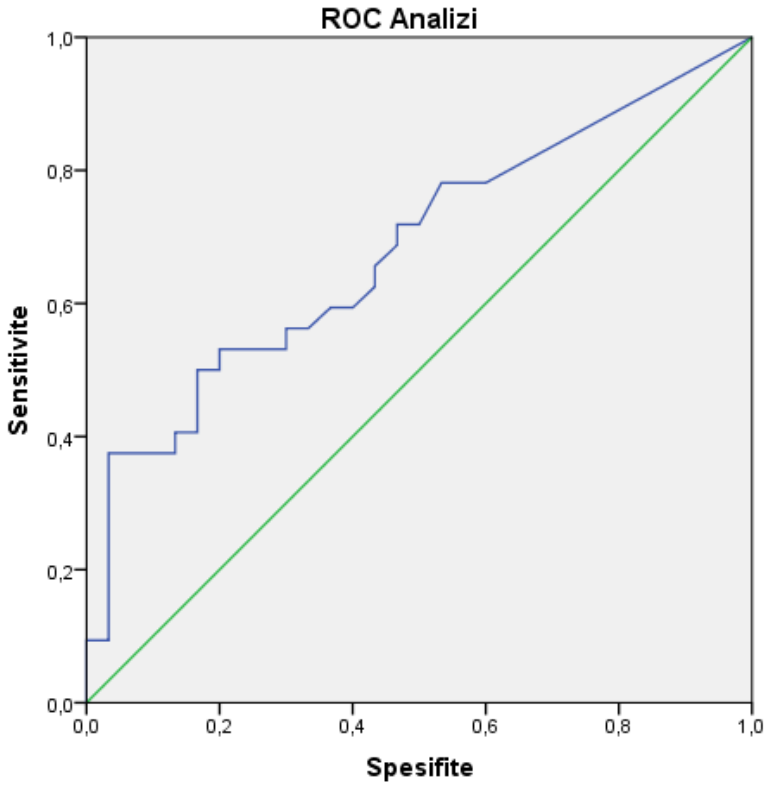
CRP: C-Reaktif protein, PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1, suPAR: Soluble ürakinaz plazminojen aktivatör reseptörü

Alevlenme döneminde bakılan plazma fibrinojen değerinin bronşiektazisi olan KOAH grubunu belirlemek açısından kestirim değeri 460,5 mg/dl alındığında duyarlılığın %46,9, özgüllüğün %90 olduğu bulundu (%95 Güven aralığı: 0,555–0,825).

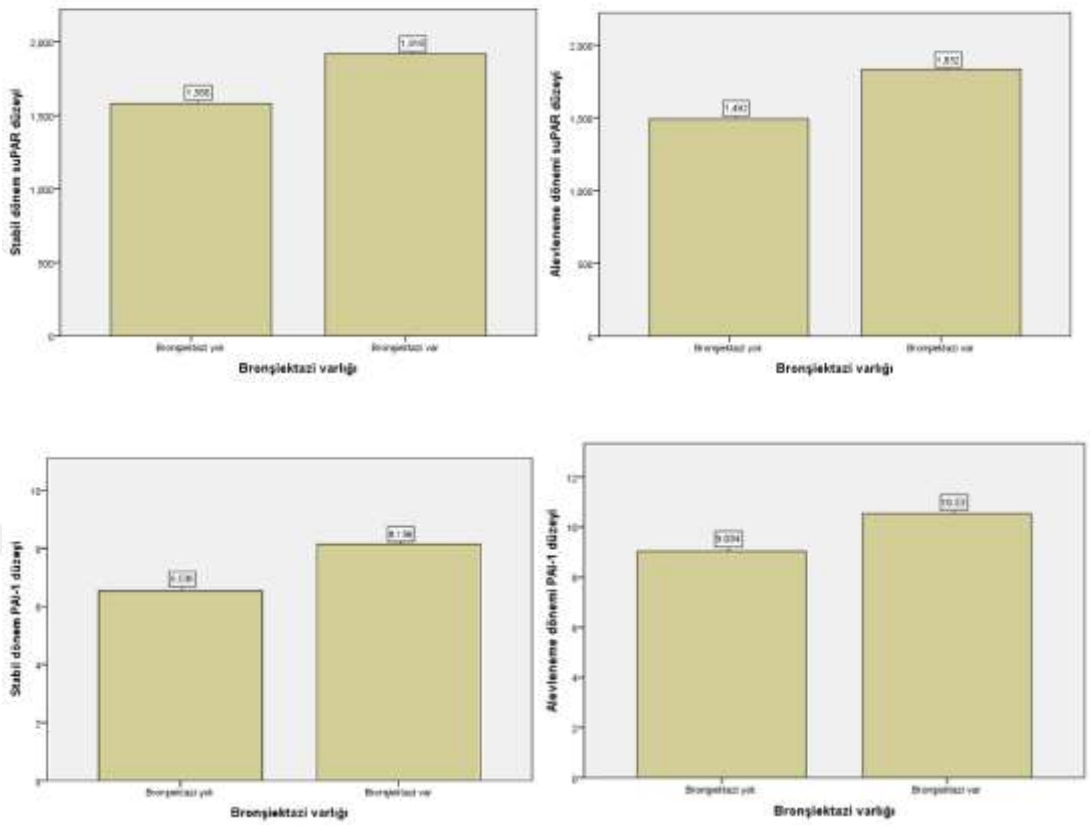



Şekil 11. KOAH-Bronşiektazi Grubunda Alevlenme Dönemi Fibrinojenin Tanısal Değerini Gösteren ROC Analizi

Alevlenme döneminde bakılan serum CRP değerinin bronşiektazisi olan KOAH grubunu belirlemek açısından kestirim değeri 57,5 mg/dl olarak alındığında duyarlılığın %37,5, özgüllüğün %96,7 olduğu bulundu (%95 Güven aralığı: 0,549–0,815).




Şekil 12. KOAH-Bronşiektazi Grubunda Alevlenme Dönemi CRP'nin Tanısal değerlerini gösteren ROC Analizi




Şekil 13. KOAH ve KOAH-Bronşiektazi Gruplarında Stabil ve Alevlenme Dönemi suPAR ve PAI-1 Değerleri

Stabil dönemde bakılan serum suPAR değerinin bronşiektazisi olan KOAH grubunu belirlemek açısından kestirim değeri 1793,06 ng/L olarak alındığında duyarlılığın %48,4, özgüllüğün %75,6 olduğu bulundu (%95 Güven aralığı: 0,470–0,740).

Alevlenme döneminde bakılan serum suPAR değerinin bronşiektazisi olan KOAH grubunu belirlemek açısından kestirim değeri 1921,03 ng/L olarak alındığında duyarlılığın %28,1, özgüllüğün %93,3 olduğu bulundu (%95 Güven aralığı: 0,441–0,728).

Stabil dönemde bakılan serum PAI-1 değerinin bronşiektazisi olan KOAH grubunu belirlemek açısından kestirim değeri 7,18 AU/ml olarak alındığında

duyarlılığın %38,7, özgüllüğün %80,5 olduğu bulundu (%95 Güven aralığı: 0,470–0,740).

Alevlenme döneminde bakılan serum PAI-1 değeri bronşiektazisi olan KOAH grubunu belirlemek açısından kestirim değerinin 4,97 AU/ml olarak alındığında duyarlılığın %87,5, özgüllüğün %43,3 olduğu bulundu (%95 Güven aralığı: 0,483–0,765).

# 5. TARTIŞMA

KOAH, tüm dünyada önde gelen bir halk sağlığı sorunudur. Bronşiektazi ise obstrüktif akciğer hastalıkları içinde yer alan süpüratif bir hastalıktır. KOAH ve bronşiektazi hastalıklarının her ikisinde öksürük, pürülan balgam ve nefes darlığı gibi benzer semptomlar vardır. KOAH hastalarında bronşiektazi sık görülmektedir ve KOAH'ın spirometrik şiddeti arttıkça görülme sıklığı da artmaktadır [73][74]. Bronşiektazi varlığının KOAH alevlenmeleri ile ilişkili olduğu ve bu hastalarda mortaliteyi belirlediği düşünülmektedir [71][72]. Ancak KOAH ve bronşiektazi hastalıklarının aralarındaki ilişki henüz net olarak ortaya konulamamıştır.

Bu çalışma; KOAH tanılı hastalarda bronşiektazi varlığı ile ilişkili klinik ve radyolojik faktörlerin belirlenmesi ve inflamatuvar belirteçlerin alevlenmeler üzerindeki etkisinin araştırılması amacıyla yapılmıştır.

Çalışmamıza alınan KOAH hastalarının %43,7'sinde bronşiektazi saptanmıştır. Literatürde KOAH hastalarında bronşiektazi prevalansının %4-72 gibi oldukça geniş bir aralığa sahip olduğu görülmektedir [5][69][70][80][83]. Stewart ve ark.'ın 'Genetic Epidemiology of COPD' çalışmasındaki verileri kullanarak yaptıkları retrospektif araştırmada 3752 KOAH hastasının 758'inde (%20,2) bronşiektazi saptanmış, bronşiektazi olan hastaların daha yaşlı ve düşük vücut kitle indeksine sahip oldukları ve bu hastalar içinde aktif sigara içenlerin daha az olduğu görülmüştür [83]. Mao ve ark.'ın retrospektif çalışmasında da aynı şekilde hastaların daha yaşlı ve düşük vücut kitle indeksine sahip oldukları, sigara içme öykülerinin ve aktif sigara içenlerin daha az olduğu, TB öyküsünün ise daha fazla olduğu görülmüştür [72]. Gatheral ve ark.'ın yaptığı retrospektif çalışmada da bronşiektazi hastalarının daha yaşlı olduğu görülmüştür [84]. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda bronşiektazi eşlik eden KOAH hastalarında vücut kitle indeksi düşük saptanmıştır ancak cinsiyet, yaş, sigara içimi, ek hastalık ve TB öyküsü açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Yine çalışmamızda bronşiektazi olan KOAH'lı hastalarda GOLD'a göre hastalık evresi ve GOLD birleşik değerlendirme sınıflaması arttıkça vücut kitle indeksinin düştüğü görülmüştür. Bu sonuçlar, KOAH'ta mevcut sistemik inflamasyonun neden olduğu kilo kaybı, kas kütlesindeki

azalma ve azalmış fonksiyonel kapasitenin bronşiektazili olgularda daha belirgin olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda tüm hastalarda toplam alevlenme sayısı ile mMRC dispne skoru arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Ayrıca CAT ve mMRC dispne skorunun bronşiektazi olan hastalarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek olduğu görülmüştür. mMRC dispne skorunun bronşiektazi olan hastaların %71'inde en yüksek değer olan 4 olduğu görülmüştür. Tan ve ark.'ın stabil KOAH hastaları üzerinde yaptığı çalışmada bronşiektazi varlığında CAT skorunun 10 ve üzerinde olduğu görülmüştür [85]. Stewart ve ark.'ın yaptığı çalışmada ise bronşiektazili grupta BODE indeksinin (Vücut kitle indeksi [B], Hava yolu obstrüksiyon derecesi [O], Dispne düzeyi [D], Egzersiz kapasitesi [E]) yüksek olduğu, ancak St. George Respiratory Questionnaire yaşam kalitesi testinin ve mMRC dispne skorunun farklı olmadığı gösterilmiştir [83]. Bu durum bronşiektazi varlığında KOAH hastalarında semptom ve fonksiyonlardaki ciddi bozulmalara rağmen yaşam kalitesinin çok fazla etkilenmediğini göstermektedir.

Çalışmamızda literatür ile benzer olarak bronşiektazisi olan hastaların GOLD evresinin bronşiektazi olmayan hastalara göre daha ileri evre, yani hava akımı obstrüksiyonunun daha fazla olduğu görülmüştür [69][74][83][86]. GOLD birleşik değerlendirmesi yapıldığında ise her iki grubun benzer evrelerde oldugu görülmüştür. Bronşiektazi varlığında daha sık enfeksiyon geçirilmesi ve buna bağlı daha fazla alevlenme olması nedeniyle $FEV_1$ kaybı artmış olabilir. Ayrıca bronşiektazi olan alanlarda lokal inflamasyon olması ve buna bağlı oluşan doku harabiyeti de akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda bronşiektazi saptanan hastalar kendi içinde değerlendirildiğinde, literatür ile uyumlu olarak büyük oranda (%89,4) tübüler bronşiektazi tespit edilmiştir. Bronşiektazinin akciğerde sağ alt lobda %52,6 ve sol alt lobda %50 oranında olmak üzere en sık alt loblarda yerleştiği gösterilmiştir. O'Brien ve ark.'ın yaptığı çalışmada KOAH hastalarında tespit edilen bronşiektazilerin % 72'sinin tübüler, %15,5'inin kistik, %12,5'inin variköz bronşiektazi oldugu görülmüştür [69]. KOAH-bronşiektazi hastalarında yapılan diğer çalışmalarda da tübüler bronşiektazi %82 ve %87 oranında, alt lob yerleşimi %81 ve %67 oranında tespit edilmiştir

[74][86]. Reiff ve ark.'ın bronşiektazi hastalarında yaptığı çalışmada idiyopatik bronşiektazide, mukosiliyer klirensin bozulduğu durumlarda ve hipogamaglobulinemi hastalarında alt lob tutulumunun daha fazla olduğu görülmüş, ABPA (Allerjik bronkopulmoner aspergiloz) ve kistik fibroz tanılı bronşiektazisi olan hastalarda ise sık görülenden farklı olarak lob dominansı olmadan daha çok santral alanlarda bronşiektazi saptanmıştır [66]. Aynı çalışmada hastaların tamamında tübüler bronşiektazi en sık görülen bronşiektazi olup ABPA hastalarında diğer hastalara oranla daha fazla kistik/variköz bronşiektazi saptanmıştır [66]. Bizim çalışmamızda da görüldüğü üzere bronşiektazinin alt loblarda daha sık görülmesinin nedeni; alt havayollarında üst bölgelere göre bakteriyel kolonizasyonun daha sık olması, kolonizasyona ikincil gelişen kronik havayolu inflamasyonu ile birlikte yapısal akciğer zedelenmesi gelişmesi, alevlenme sırasında daha uzun iyileşme süresi ve mukosiliyer klirens bozukluğudur [59][66].

Çalışmamızda hastaların %16'sında balgam kültüründe üreme saptanmış fakat *Pseudomonas Aeruginosa* (PA) ve diğer patojen mikroorganizmaların üremesi ile bronşiektazi varlığı arasında ilişki saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda bronşiektazili hastalarda PA üremesinin daha sık olduğu gösterilmiştir [71-74]. Gallego ve ark.'ın ileri evre KOAH hastalarında PA risk faktörlerini araştırmak üzere yaptığı çalışmada bronşiektazi olanlarda Smith skoru ortalama 4,2 saptanmış ve skor 5'in üzerinde olan hastaların PA izolasyonu için risk taşıdıkları görülmüştür [87]. Bizim çalışmamızda yalnızca bir bronşiektazili hastada PA izole edilmiş olup hastanın Smith skoru 3'tür. Çalışmamızda hastalardan ilk başvuru sırasında tek balgam örneği alınmış olup, bazı hastalarımız ise hiç balgam örneği verememiştir. PA ve patojenik mikroorganizmaların izolasyonu ve kolonizasyonunu değerlendirmek üzere farklı tarihlerde birden fazla balgam örneğinin incelenmesi veya alt solunum yollarından daha invaziv yöntemle bronkoskopik örneklerin alınması daha uygun olabilir.

Çalışmamızda hastaların takip süreleri boyunca alevlenmeleri değerlendirildiğinde bronşiektazi olan KOAH hastalarında olmayanlara göre toplam alevlenme sayısı ve ciddi alevlenme sayısının arttığı görülmüştür. Hastaların alevlenme dönemlerinde nefes darlığında, balgam miktarı ve pürülansındaki artışın yanı sıra; ateş, hırıltılı solunum, öksürük, solunum hızı ve nabız hızında artış gibi

diğer minör alevlenme parametrelerinin de bronşiektazi olan hastalarda artmış olduğu saptanmıştır. Yapılan birçok çalışmada da aynı şekilde bronşiektazi varlığının KOAH alevlenme sayısını artırdığı görülmüştür [74][80][81][83][86] . Tan ve ark.'ın yaptığı çalışmada ise çalışmamızda olduğu gibi nefes darlığında ve öksürükte artış saptanmıştır [85]. Bu çalışmaların aksine Bafadhel ve ark.'ın yaptığı kesitsel çalışmada ise bronşiektazi varlığı ile alevlenme arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Ancak bu çalışmaya sadece stabil KOAH hastaları alınmış ve alevlenme takibi yapılmamıştır [88]. Jairam ve ark.'ın yaptığı başka bir çalışmada da ciddi alevlenme geçiren KOAH hastaları hariç tutulmuş ve sonuçta alevlenmeler ile bronşiektazi arasında ilişki saptanmamıştır [89].

Çalışmamızda bronşiektazi olan hastalarda Smith ve Modifiye Reiff skorlarının artmasıyla, yani bronşiektazi şiddetinin artmasıyla, hastaların balgam miktarında ve hırıltılı solunumlarında ve alevlenme sıklığında artış olduğu görülmüştür. Chalmers ve ark.'ın bronşiektazi hastalarında prospektif (4 yıl) yaptığı bir çalışmada Modifiye Reiff skoru 3 ve üzerinde olan hastalarda hastane başvurusunun arttığı, yaşam kalitesinin bozulduğu ancak alevlenme sıklığının değişmediği saptanmıştır [65]. Smith ve ark.'ın yaptığı benzer bir çalışmada ise Smith skoru (ortalama skor 5 bulunmuş) ile dispne şiddeti arasında ilişki olduğu, skor arttıkça $FEV_1$ değerinin azaldığı gösterilmiştir [64]. Patel ve ark.'ın 54 KOAH hastası ile prospektif olarak yaptığı çalışmada bronşektazili olguların Smith skorunun $PaO_2$ ile ters orantılı olduğu, stabil dönemdeki solunum semptomları, spirometrik ölçümler ve alevlenme sıklığı ile arasında bir ilişki olmadığı görülmüştür [80].

Çalışmamızda bakılan inflamatuar belirteçler değerlendirildiğinde ise tüm KOAH hastalarında alevlenme döneminde serum CRP değerinin arttığı; fibrinojen, suPAR ve PAI-1 değerlerinde ise anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Bircan ve ark.'ın yaptığı çalışmada bizim çalışmamızla uyumlu olarak KOAH alevlenme döneminde CRP düzeylerinin stabil döneme göre daha yüksek olduğu, pnömoninin eşlik ettiği KOAH alevlenme hastalarında ise çok daha yüksek olduğu saptanmıştır [90]. Aynı çalışmada alevlenme dönemi CRP düzeyinin balgam pürülansı olan hastalarda daha yüksek olduğu ve serum WBC düzeyi ile pozitif korele olduğu görülmüştür [90]. Şimdiki çalışmamızda stabil dönemde CRP ve fibrinojen

düzeylerinin, suPAR ve PAI-1 düzeylerinin birbirleri ile anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Literatürde suPAR ve PAI-1'in KOAH patogenezindeki yerini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur [40-45][91][92]. Stabil dönemdeki KOAH hastaları üzerinde Wang ve ark.'ın yaptığı çalışmada sağlıklı insanlara göre serum PAI-1 düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu, suPAR düzeylerinin ise benzer olduğu saptanmıştır [40]. Aynı çalışmada PAI-1'in $FEV_1$/FVC ile negatif, serum CRP ve serum Metalloproteinaz-1 Doku İnhibitörü (TIMP-1) ile pozitif korele olduğu görülmüştür [40]. Waschki ve ark.'ın yaptığı çalışmada da benzer olarak PAI-1 serum düzeylerinin KOAH'lı hastalarda sağlıklı insanlara göre daha yüksek olduğu, orta/şiddetli hava akımı sınırlaması olan hastalarda daha yüksek saptandığı, trigliserid ve CRP düzeyleri ile de pozitif korele olduğu gösterilmiştir [41]. Can ve ark.'ın yaptığı çalışmada ise stabil dönem KOAH hastalarında serum suPAR ve plazma fibrinojen düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır [45].

Alevlenme döneminde bulunan KOAH hastalarında yapılan çalışmalara bakıldığında, Gümüş ve ark.'ın yaptığı çalışmada KOAH alevlenme hastalarında fibrinojen, CRP ve suPAR düzeyinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek olduğu, alevlenmenin 7. gününde bakılan serum suPAR düzeyinin KOAH alevlenmeyi ayırt etmede CRP ve fibrinojenden daha üstün olduğu, suPAR değerlerinin $FEV_1$ ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır [42]. AboEl-Magd ve ark.'ın yaptığı benzer bir çalışmada da, serum suPAR seviyesinin KOAH alevlenme hastalarında sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek olduğu saptanmış, alevlenme tedavisinin 14. gününde de serum suPAR seviyelerinde anlamlı düşüş olduğu görülmüş, GOLD evrelemesi ile serum suPAR seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır [91].

Çalışmamızda suPAR ve PAI-1 ile yukarıdaki çalışmaları desteklemeyen veriler elde edilmiştir. Bu çalışmalar ve bizim çalışmamız arasında bazı metodolojik farklılıklar söz konusudur. İlk olarak, çalışmamızda hastaların stabil dönemi hastanın taburcu olduktan bir ay sonraki kontrolünde alevlenme semptomlarının olmadığı dönem olarak belirlenmiştir ve hastanın numuneleri alevlenme tedavisi süresince veya hemen sonrasında alınmamış olup, bu dönemde alınmıştır. İkinci olarak, çalışmamızda hafif, orta, ağır olmak üzere tüm KOAH alevlenmeleri çalışmaya dahil

edilirken, mevcut çalışmalarda sadece bakteriyel alevlenmesi olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hafif alevlenme gösteren hastaların çalışmamıza dahil edilmesinin kullanılan biyobelirteçlerin ayırt edici etkinliklerinde azalmaya neden olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda bronşiektazi olan KOAH hastalarında, olmayan hastalara göre alevlenme döneminde bakılan kanlarda fibrinojen ve CRP düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Literatürde de birkaç çalışmada bronşiektazi olan KOAH hastalarında inflamatuvar belirteçlerin artmış olduğu saptanmıştır [72-74][81]. Martinez ve ark.'ın yaptığı çalışmada bronşiektazi olan stabil KOAH hastalarında CRP değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur [74]. Tulek ve ark.'ın yaptığı çalışmada bronşiektazi olan stabil KOAH hastalarında CRP ve eritrosit sedimantasyon hızı değerlerinin artmış olduğu görülmüştür [81]. Yine Mao ve ark.'ın retrospektif çalışmasında da bronşiektazi olan KOAH hastalarında CRP ve eritrosit sedimantasyon hızı değerlerinin artmış olduğu görülmüştür [72]. Martinez ve ark'ın yaptığı başka bir çalışmada ise bronşiektazi olan stabil dönemdeki KOAH hastalarında fibrinojen değeri artmış olarak saptanmış, CRP de ise artış saptanmamıştır [73]. İnflamatuar belirteçlerin artmış olması bronşiektazili grupta sistemik inflamasyonun daha şiddetli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda bronşiektazi şiddetini gösteren Smith ve Modifiye Reiff skorları arttıkça alevlenme dönemi fibrinojen ve CRP değerlerinin de arttığı görülmüştür ve bronşiektazi şiddeti arttıkça sistemik inflamasyonun daha şiddetli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda bronşiektazi olan KOAH hastalarında stabil ve alevlenme döneminde bakılan suPAR ve PAI-1 değerleri daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde bronşiektazi ve KOAH'ı olan hastalarda suPAR ve PAI-1 değerlerini araştıran çalışma olmayıp daha geniş hasta grubu ile ve daha uzun klinik takip yapılan prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda takip sırasında solunum yetmezliği nedeniyle 6 hasta exitus olmuştur. Üç hastaya takip sırasında akciğer kanseri tanısı konmuştur. Bu hastalar ile bronşiektazi birlikteligi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Jairam ve ark.'ın

yaptığı KOAH hastalarının 4,4 yıl prospektif takip edildiği çalışmada da mortalite ile bronşiektazi varlığı arasında ilişki saptanmamıştır [86]. Goemmine ve ark.'ın mortaliteyi araştırmak üzere kistik fibrozis olmayan bronşiektazili hastaları ortalama 5 yıl takip ettiği prospektif çalışmada ise KOAH ile birlikteliğin, ileri yaş ve etkilenen lob sayısının mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [71]. Mao ve ark.'ın yaptığı retrospektif çalışmada ise KOAH'lı olgularda tüm nedenlere bağlı ölümde bronşiektazi varlığında mortalitede artış saptanmıştır [72]. Yine Martinez ve ark.'ın yaptığı 48 ay süren prospektif çalışmada KOAH'da bronşiektazi varlığında mortalitede artış olduğu görülmüştür [74]. Godtfredsen ve ark.'ın yaptığı retrospektif çalışmada ise akut solunum yetmezliği veya KOAH akut alevlenmesi nedeniyle hastaneye başvuran hastalarda ilk 30 günde ex olan hastaların ortalama suPAR değerlerinin bu dönemde sağ kalan KOAH hastalarına göre daha yüksek olduğu, akut solunum yetmezliğinde prognoz ile ilişkili olmadığı görülmüş, yüksek suPAR değerlerinin kötü prognoz ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür [92]. Bizim çalışmamız ise prognoz çalışması olmadığı için KOAH'lı olgularda ek olarak bronşiektazi varlığının mortalite üzerine etkisini gösterebilmek adına hasta sayısı ve takip süresi yetersizdir.

Çalışmamızın bazı önemli kısıtlanmaları vardır. Bunlar;

1- Çalışmamızın başında hastaların takip sürelerinin en az 6 ay olması planlanmış olup ortalama takip süresi 9,6±3,3 aydır ve gelecekteki alevlenmeler yönünden prospektif takip planlanan standart alevlenme çalışmalarına göre daha kısadır. Bu durum çalışmamızdaki alevlenme sayılarını değiştirerek sonuçları olumsuz etkilemiş olabilir.

2- Çalışmamıza normal sağlıklı kontrol grubu alınmamıştır. Literatürdeki benzer çalışmalarda biyobelirteçler KOAH hastalarının hem stabil hem alevlenme döneminde alınmış, ayrıca sağlıklı kontrollerle de mevcut sonuçlar karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda bronşiektazi olmayan KOAH hastaları her ne kadar kontrol grubu olarak alınsa da sağlıklı grup ile karşılaştırma yapılmamıştır.

3- Çalışmamıza alınan olgu sayısı nispeten azdır. Ayrıca takip sırasında akciğer kanseri tanısı alan hastalar biyobelirteçlerin istatistiksel analizlerinde hariç tutulduğu için olgu sayısı daha da azalmıştır. Bakılan fibrinojen, CRP, suPAR, PAI-1 belirteçlerinin bazılarında istatistiksel anlamlılık bu nedenle elde edilememiş olabilir.

4- Çalışmamıza suPAR ve PAI-1 serum düzeylerini etkileyebileceği için gebelik, akciğer kanseri, aktif tüberküloz, kistik fibrozis, astım, genetik hastalık, karaciğer sirozu, akut veya kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, kontrol edilemeyen hipertansiyon, kontrolsüz diyabetes mellitus bulunan hastalar alınmamıştır. Bu durum bronşiektazi sıklığını, bronşiektazi yapan diğer hastalıkların tespitini, komorbiditelerin varlığı ve sıklığını tespit etmemizi engellemiş olabilir.

# 6. SONUÇ

Bu çalışmada; KOAH tanılı hastalarda bronşiektazi varlığı ile ilişkili klinik ve radyolojik faktörlerin belirlenmesi ve inflamatuvar belirteçler araştırılarak alevlenmeler üzerindeki etkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

**1-** KOAH hastalarında bronşiektazinin özellikle sağda ve alt loblarda daha fazla olduğu ve genellikle tanı konulması en zor olan tübüler bronşiektazi formunda olduğu tespit edilmiştir.

**2-** Bronşiektazi olan KOAH hastalarının olmayanlara göre daha düşük vücut kitle indeksine sahip olduğu tespit edilmiştir.

**3-** Bronşiektazisi olan KOAH hastalarının GOLD'a göre hastalık evresinin bronşiektazi olmayan hastalara göre daha ileri evrede olduğu saptanmıştır.

**4-** Bronşiektazi olan KOAH hastalarında toplam alevlenme sayısı ve ciddi alevlenme sayısının bronşiektazi olmayanlara göre anlamlı düzeyde fazla olduğu tespit edilmiştir. Hastaların alevlenme dönemlerinde nefes darlığında artış ve balgam miktarında artışın yanı sıra; ateş, hırıltılı solunum, öksürük, solunum hızı ve nabız hızında artış gibi minör alevlenme şikayetlerinin de bronşiektazi olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür.

**5-** Bronşiektazi olan KOAH hastalarında bronşiektazi skorları arttıkça hırıltılı solunum, balgam miktarı artışı ve toplam alevlenme sayısının da artış gösterdiği tespit edilmiştir.

**6-** Bronşiektazi olan KOAH hastalarında alevlenme döneminde bakılan kanlarda CRP ve fibrinojen düzeylerinin bronşiektazi olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

**7-** Bronşiektazi olan KOAH hastalarında bronşiektazi skorları arttıkça alevlenme dönemi fibrinojen ve CRP değerlerinin de arttığı tespit edilmiştir.

**8-** Bronşiektazi olan KOAH hastalarında stabil ve alevlenme döneminde bakılan suPAR ve PAI-1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bronşiektazi olmayan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır.

Sonuç olarak; KOAH hastalarında bronşiektazi birlikteliği sık görülmekte olup, bu hastalarda sık alevlenmelere neden olmaktadır. Radyolojik olarak bronşiektazi şiddeti arttıkça alevlenme sıklığı da artmaktadır. Alevlenme dönemi fibrinojen ve CRP düzeyleri bronşiektazi olan KOAH hastalarında daha yüksek olup; bronşiektazi skorları arttıkça değerler de artmaktadır. suPAR ve PAI-1 değerleri bronşiektazi olan KOAH hastalarında stabil ve alevlenme döneminde daha yüksek saptanmış olup, KOAH bronşiektazi birlikteliğinde görülen artmış inflamasyonda rol oynuyor olabilir. Bu çalışmadan elde edilen veriler; KOAH hastalarında bronşiektazi gelişiminde uzun süreli, daha çok olgunun dahil edildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu desteklemektedir.

# 7. ÖZET


**KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) Tanılı Hastalarda Bronşiektazi Varlığı İle İlişkili Klinik ve Radyolojik Faktörlerin ve İnflamatuar Belirteçlerin Alevlenmeler Üzerine Etkisinin Araştırılması**

KOAH hastalarında bronşiektazi sık görülmektedir ve KOAH'ın spirometrik şiddeti arttıkça görülme sıklığı da artmaktadır. Bronşiektazi varlığının alevlenmeler ile ilişkili olduğu ve bu hastalarda mortaliteyi belirlediği gösterilmiştir. Ancak bu iki hastalığın birlikte bulunduğu bireyler ile bronşiektazi olmayan KOAH hastalarında alevlenmeleri belirleyecek inflamatuar belirteçler yeterince çalışılmamıştır.

Çalışmaya GOLD tanımına uygun olarak toplam 87 KOAH hastası alındı. Hastaların demografik özellikleri, rutin tetkikleri, solunum fonksiyon testi, CAT skoru ve mMRC dispne skalası, GOLD evrelemesi kaydedildi. Hastalar gelecekteki alevlenmeler yönünden 9,6±3,3 (6-12) ay prospektif olarak telefon ve klinik vizitleri ile takip edildi. Stabil dönemde yüksek çözünürlüklü toraks BT görüntüleri alınarak bronşiektazi varlığı ve bronşiektazinin şiddeti yönünden iki radyolog tarafından Smith ve Modifiye Reiff skorları kullanılarak değerlendirildi. Hastalar bronşiektazi olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların alevlenme ve stabil dönemlerinde alınan venöz kan örneklerinde fibrinojen, C-Reaktif protein (CRP), Soluble ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR) ve Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) düzeyleri çalışıldı.

Hastaların (85E, 2K) ortalama yaşları 68,1±9 (46-87) idi. Hastaların 38'inde (%43,7) bronşiektazi saptandı. Bronşiektazi en sık tübüler formda idi (%89,4) ve alt loblarda daha fazlaydı. Bronşiektazi olan grupta vücut kitle indeksinin daha düşük ($p=0.036$), GOLD'a göre KOAH evresinin daha ileri evre ($p=0.004$), alevlenmelerin daha sık ($p=0.01$), alevlenme döneminde fibrinojen ve CRP değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.01$, $p=0.013$). Radyolojik olarak bronşiektazi şiddeti arttıkça alevlenme sıklığının arttığı ($r=0,356$, $p<0.05$), alevlenme dönemi fibrinojen ve CRP düzeylerinin yükseldiği tespit edildi (sırasıyla $r= 0,283$, $p<0.05$ ve $r=0,327$, $p<0.01$). Serum suPAR ve PAI-1 değerlerinin hem alevlenme döneminde hem de stabil dönemde bronşiektazi olan grupta daha yüksek olduğu tespit edilse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak, KOAH bronşiektazi birlikteliğinde bronşiektazi, şiddeti ile paralel olarak hastalarda sık alevlenmelere neden olmaktadır. Radyolojik olarak bronşiektazi şiddeti arttıkça alevlenme dönemi fibrinojen ve CRP düzeyleri de artmaktadır. suPAR ve PAI-1 değerlerinin bronşiektazi olan KOAH hastalarında daha yüksek saptanmış olması bu hastalarda artmış havayolu inflamasyonunda rol oynuyor olabileceklerini düşündürmektedir.



**Anahtar sözcükler:** alevlenme, bronşiektazi, çözünebilir ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, plazminojen aktivatör inhibitörü-1

## 8. ABSTRACT

**Clinical and Radiological Factors Associated with Bronchiectasis and The Effect of Inflammatory Markers on Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease**

Bronchiectasis is common in patients with COPD, and as the spirometric severity increases, the frequency of bronchiectasis would increase as well. The presence of bronchiectasis is correlated with exacerbations and determines mortality of COPD patients. However, the inflammatory biomarkers that determine the exacerbations have not been studied adequately in COPD patients with or without bronchiectasis.

A total of 87 patients with COPD were included in the study according to the description of GOLD. The demographic characteristics, routine medical records, pulmonary function tests, CAT score, mMRC dyspnea scale and GOLD stage were recorded. The patients were prospectively followed up by phone calls and clinical visits with an average of 9,6±3,3 (6-12) months for future exacerbations. High resolution thorax CT images were taken during the stable period and the presence and severity of bronchiectasis were evaluated by two radiologists using Smith and Modified Reiff scores. Patients were divided into two groups as with or without bronchiectasis. Fibrinogen, C-reactive protein (CRP), Soluble Urokinase Plasminogen Activating Receptor (suPAR) and Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) levels were determined in venous blood samples taken during the exacerbation and stable periods of the patients.

The mean age of the patients (85M, 2F) was 68,1±9 (46-87). Bronchiectasis was detected in 38 patients (43.7%). The most common form was tubular bronchiectasis (89.4%) which was located predominantly in the lower lobes. Patients with bronchiectasis had lower body mass indexes ($p=0.036$), more advanced COPD ($p=0.004$), more frequent exacerbations ($p=0.01$), and much higher serum fibrinogen and CRP levels in exacerbation period ($p=0.01$, $p=0.013$, respectively). As the severity of bronchiectasis increased, the frequency of exacerbations ($r=0,356$, $p<0.05$) and serum fibrinogen and CRP levels in the exacerbation period ($r=0.283$, $p<0.05$ and $r=0.332$, $p<0.01$, respectively) were increased. Although serum suPAR and PAI-1 values were higher in COPD patients with bronchiectasis both in exacerbation and stable period than those without bronchiectasis, this difference was not statistically significant.

As a conclusion; in COPD patients with bronchiectasis, bronchiectasis causes frequent exacerbations in parallel with the severity of disease. As the severity of bronchiectasis increased, the frequency of exacerbation and serum fibrinogen and CRP levels in the exacerbation period were increased. The high serum values of suPAR and PAI-1 found in COPD patients with bronchiectasis suggests that these biomarkers may be involved in already increased airway inflammation in these particular group of COPD patients.

**Keywords:** bronchiectasis, chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, plasminogen activator inhibitor-1, Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor

## 9. KAYNAKLAR


[1] GOLD. Gold .*Glob. Inititiative Chronic Obstr. Lung Dis.* 2017;1–139

[2] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3(11):e442

[3] Wedzicha JA, Seemungal TAR. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet (London, England)* 2007; 370(9589):786–796

[4] Chapman KR ve ark. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2006; 27(1):188–207

[5] Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10:1465–1475

[6] Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11(3):1–13

[7] Roberts NJ, Patel IS, Partridge MR. The diagnosis of COPD in primary care; gender differences and the role of spirometry. *Respir. Med.* 2016; 111:60–63

[8] Buist AS ve ark. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet (London, England)* 2007; 370(9589):741–750

[9] Burney P ve ark. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty: a BOLD analysis. *Thorax* 2014; 698(9):869–870

[10] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chronic obstructive pulmonary disease among adults--United States, 2011. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2012; 61(46):938–943

[11] Eisner MD ve ark. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182(5):693–718

[12] Lange P ve ark. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(2):111–122

[13] Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur. Respir. J.* 2008; 31(6):1334–1356

[14] Yao H, Rahman I. Current concepts on oxidative/carbonyl stress, inflammation and epigenetics in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2011; 254(2):72–85

[15] Aksenov I ve ark. *ACCP Pulmonary Medicine: Board Review : 25th Edition*.

2009

[16] Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175(3):250–255

[17] Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164(6):1008–1011

[18] Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, ve Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59(7):574–580

[19] Beaufort N ve ark. The human airway trypsin-like protease modulates the urokinase receptor (uPAR, CD87) structure and functions. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2007; 292(5):L1263-72

[20] Owen CA. Roles for proteinases in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008; 3(2):253–68

[21] Selleri C, Montuori N, Ragno P. The urokinase-receptor in infectious diseases. *Infez med.* 2012; 20(2):13-8

[22] Resnati M, Guttinger M, Valcamonica S, Sidenius N, Blasi F, Fazioli F. Proteolytic cleavage of the urokinase receptor substitutes for the agonist-induced chemotactic effect. *EMBO J.* 1996; 15(7):1572–82

[23] Stewart CE, Sayers I. Characterisation of urokinase plasminogen activator receptor variants in human airway and peripheral cells. *BMC Mol. Biol.* 2009; 10:1–19

[24] Mizukami IF, 3rd Todd RF. A soluble form of the urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) can bind to hematopoietic cells. *J. Leukoc. Biol.* 1998; 64(2):203–213

[25] Backes Y ve ark. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2012; 38(9):1418–1428

[26] Eugen-Olsen J ve ark. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population. *J. Intern. Med.* 2010; 268(3):296–308

[27] Eugen-Olsen J ve ark. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea-Bissau. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2002; 6(8):686–692

[28] Ostrowski SR ve ark. Plasma concentrations of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor are increased in patients with malaria and are associated with a poor clinical or a fatal outcome. *J. Infect. Dis.* 2005; 191(8): 1331–1341

[29] Lawn SD, Myer L, Bangani N, Vogt M, Wood R. Plasma levels of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) and early mortality risk among patients enrolling for antiretroviral treatment in South Africa. *BMC Infect. Dis.* 2007; 7(41)

[30] Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent JL. SuPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC Med.* 2012; 10(Figure 1)

[31] Rabna P ve ark. Utility of the plasma level of suPAR in monitoring risk of mortality during TB treatment. *PLoS One* 2012; 7(8):e43933

[32] Rasmussen LJH ve ark. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in acute care: a strong marker of disease presence and severity, readmission and mortality. A retrospective cohort study. *Emerg. Med. J.* 2016; 33(11):769–775

[33] Sundquist K ve ark. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism, factor V Leiden, prothrombin mutations and the risk of VTE recurrence. *Thromb. Haemost.* 2015; 114(6):1156–1164

[34] Wang L ve ark. PAI-1 Exacerbates White Adipose Tissue Dysfunction and Metabolic Dysregulation in High Fat Diet-Induced Obesity. *Front. Pharmacol.* 2018; 9(1087)

[35] Wang J ve ark. Association between Plasma Levels of PAI-1, tPA/PAI-1 Molar Ratio, and Mild Cognitive Impairment in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Alzheimers. Dis.* 2018; 63(2):835–845

[36] Cavailles A ve ark. Comorbidities of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22(130):454–475

[37] Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest* 2009; 135(1):173–180

[38] Vestbo J ve ark. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187(4):347–365

[39] Essa ES, El Wahsh RA. Association Between Plasminogen Activator Inhibitor-1-675 4G/5G Insertion/Deletion Polymorphism and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD* 2016; 13(6):756–759

[40] Wen F ve ark. Elevated circulating PAI-1 levels are related to lung function decline, systemic inflammation, and small airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; Volume 11:2369–2376

[41] Waschki B ve ark. Plasminogen activator inhibitor-1 is elevated in patients with COPD independent of metabolic and cardiovascular function. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; Volume 12:981–987

[42] Gümüş A ve ark. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a novel biomarker predicting acute exacerbation in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015;10:357–65

[43] Xiao W, Hsu YP, Ishizaka A, Kirikae T, Moss RB. Sputum cathelicidin, urokinase plasminogen activation system components, and cytokines discriminate cystic fibrosis, COPD, and asthma inflammation. *Chest* 2005; 128(4):2316–2326

[44] To M ve ark. Sputum plasminogen activator inhibitor-1 elevation by oxidative stress-dependent nuclear factor-kappaB activation in COPD. *Chest* 2013; 144(2):515–521

[45] Can U, Guzelant A, Yerlikaya FH, Yosunkaya S. The role of serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in stable chronic obstructive pulmonary disease. *J. Investig. Med.* 2014; 62(7):938–943

[46] Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull. World Health Organ.* 1997; 75(5):397–415

[47] Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009; 6(1):59–63

[48] Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121(5):1434–1440

[49] Fletcher CM, Elmes PC, Faırbaırn AS, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *Br. Med. J.* 1959; 2(5147):257–266

[50] Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur. Respir. J.* 2009; 34(3):648–654

[51] Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations . 2: aetiology. *Thorax* 2006; 61(3):250–258

[52] Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106(2):196–204

[53] Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. *Respirology* 2015; 20(8):1160–1171

[54] Weycker D, Edelsberg J, Oster G, Tino G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin. Pulm. Med.* 2005; 12(4):205–209

[55] Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots DR. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest* 2012; 142(2):432–439

[56] Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010; 65(1):i1-58

[57] Barker AF. Bronchiectasis. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(18):1383–1393

[58] Chalmers JD, Hill AT. Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Mol. Immunol.* 2013;

55(1):27–34

[59] Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword--the model of bronchiectasis. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.*1986; 147:6–15

[60] Polverino E ve ark. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2017; 50(3)

[61] Milliron B, Henry TS, Veeraraghavan S, Little BP. Bronchiectasis: Mechanisms and Imaging Clues of Associated Common and Uncommon Diseases. *Radiographics* 2015; 35(4):1011–1030

[62] Hill LE, Ritchie G, Wightman AJ, Hill AT, Murchison JT. Comparison between conventional interrupted high-resolution CT and volume multidetector CT acquisition in the assessment of bronchiectasis. *Br. J. Radiol.* 2010; 83(985):67–70

[63] Özlü T, Metintaş M, Ardıç S. Türk Toraks Derneği, *Akciğer Hastalıkları Temel Bilgiler* 2012;241-249

[64] Smith IE, Jurriaans E, Diederich S, Ali N, Shneerson JM, Flower CD. Chronic sputum production: correlations between clinical features and findings on high resolution computed tomographic scanning of the chest. *Thorax* 1996; 51(9):914–918

[65] Chalmers JD ve ark. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189(5):576–585

[66] Reiff DB, Wells AU, Carr DH, Cole PJ, Hansell DM. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1995; 165(2):261–267

[67] King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. *Respir. Med.* 2006; 100(12):2183–2189

[68] Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. "Management of bronchiectasis in adults. *Eur. Respir. J.* 2015; 45(5):1446–1462

[69] O'Brien C. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; 55(8):635–642

[70] Martinez-Garcia MA, Miravitlles M. Bronchiectasis in COPD patients: More than a comorbidity?. *Int. J. COPD* 2017;12:1401–1411

[71] Goeminne PC, Nawrot TS, Ruttens D, Seys S, Dupont LJ. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis. *Respir. Med.* 2014; 108(2):287–296

[72] Mao B ve ark. The existence of bronchiectasis predicts worse prognosis in patients with COPD. *Sci. Rep.* 2015; 5(10961)

[73] Martinez-Garcia MA ve ark. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest* 2011; 140(5):1130–1137

[74] Martińez-García MA ve ark. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187(8):823–831

[75] Wong D, Weber E, Schell E. Factors associated with postoperative pulmonary complications in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Anesth. Analg.* 2016; 80(2):276-84

[76] Hurst JR ve ark. COPD-bronchiectasis overlap syndrome. *Eur. Respir. J.* 2015; 45(2):310–313

[77] Jin J, Yu W, Li S, Lu L, Liu X, Sun Y. Factors associated with bronchiectasis in patients with moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(29):e4219

[78] Aziz ZA ve ark. Functional impairment in emphysema: Contribution of airway abnormalities and distribution of parenchymal disease. *Am. J. Roentgenol.* 2005; 185(6):1509–1515

[79] Pettersen CA, Adler KB. Airways inflammation and COPD: epithelial-neutrophil interactions. *Chest* 2002; 121(5):142–150

[80] Patel IS ve ark. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*2004; 170(4):400–407

[81] Tülek B, Kıvrak AS, Özbek S, Kanat F, Suerdem M. Phenotyping of chronic obstructive pulmonary disease using the modified Bhalla scoring system for high-resolution computed tomography. *Can. Respir. J.* 2013; 20(2):91–96

[82] Clauss A. Rapid physiological coagulation method in determination of fibrinogen. *Acta Haematol.* 1957; 17(4):237–246

[83] Stewart JI, Maselli DJ, Anzueto A, Criner GJ, Han MK, Martinez FJ, Lynch DA. Clinical Impact Of CT Radiological Feature Of Bronchiectasis In The COPDGene Cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185(A3656)

[84] Gatheral T ve ark. COPD-related bronchiectasis; independent impact on disease course and outcomes. *COPD* 2014; 11(6):605–614

[85] Tan WC ve ark. Findings on Thoracic Computed Tomography Scans and Respiratory Outcomes in Persons with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One* 2016; 11(11):e0166745

[86] Arram EO, Elrakhawy MM. Bronchiectasis in COPD patients. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2012; 61(4):307–312

[87] Gallego M ve ark. Pseudomonas aeruginosa isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14(1039)

[88] Bafadhel M ve ark. The role of CT scanning in multidimensional phenotyping of COPD. *Chest* 2011; 140(3):634–642

[89] Jairam PM, van der Graaf Y, Lammers JWJ, Mali WPTM, de Jong PA. Incidental findings on chest CT imaging are associated with increased COPD exacerbations and mortality. *Thorax* 2015; 70(8):725–731

[90] Bircan HA, Gökırmak M, Kılıç O, Öztürk Ö, Akkaya A. C-reactive protein levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease: role of infection. *Med. Princ. Pract.* 2008; 17(3):202–208

[91] AboEl-Magd GH, Mabrouk MM. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a measure of treatment response in acute exacerbation of COPD. *J. Bras. Pneumol. publicacao Of. da Soc. Bras. Pneumol. e Tisilogia* 2018; 44(1):36–41

[92] Godtfredsen NS ve ark. Soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts mortality in exacerbated COPD. *Respir. Res.* 2018; 19(1):97