

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

İstanbul İli (Anadolu Güney) Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreterliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi

Göğüs Hastalıkları Kliniği

BRONŞEKTAZİDE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇ OLARAK NÖTROFİL LENFOSİT ORANI KOAH'TAN DAHA YÜKSEK MİDİR?

Dr. PAKİZE SUCU

,UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2016



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

İstanbul İli (Anadolu Güney) Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreterliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi

Göğüs Hastalıkları Kliniği

BRONŞEKTAZİDE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇ OLARAK NÖTROFİL LENFOSİT ORANI KOAH'TAN DAHA YÜKSEK MİDİR?

Dr. PAKİZE SUCU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ZÜHAL KARAKURT

İSTANBUL, 2016

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimimde bilgisinden, tecrübesinden her zaman yararlanma fırsatı bulduğum, iyi hekim olmanın dışında iyi insan olma yolunda hayatıma yön veren, sevgisini, desteğini hep hissettiğim, Şef Dr. Mevhibe Esen Akkaya'ya,

Yoğun çalışma döneminde tez yazım aşamasında emek ve fedakarlığını hiçbirzaman esirgemeyen, sağladığı olanaklarla asistanlık eğitimimi başarıyla tamamlamamı sağlayanBaşhekimimiz Doç. Dr. Zühal Karakurt'a,

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Şef Dr. Fatma Armağan Hazar, Şef Doç Tülin Sevim, Doç. Dr. Nalan Adıgüzel, Şef Dr. Hatice Türker, Şef Dr. Sibel Boğa, Şef Doç. Dr. Sibel Arınç, Şef Doç. Dr. Tülin Kuyucu, Doç. Dr. İlfan Yalçınkaya, Doç. Dr. Çağatay Tezel, Doç. Dr. Özlem Yazıcıoğlu Moçin, Doç. Dr. Huriye Berk Takır'a

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, Dr. Hüseyin Kadı, Dr. Sevinç Bilgin, Dr. Murat Yalçınsoy, Dr. Sinem Güngör, Dr. İpek Erdem, Dr. Lale Sertçelik, Dr. Emine Aksoy, Dr. Cüneyt Saltürk, Dr. Feyza Kargın, Dr. Özlem Saniye İçmeli, Dr. Baran Gündoğuş, Dr. Nagihan Durmuş Koçak, Dr.Selahattin Öztaş, Dr.Esra Usta Bülbül'e

Çalışma fırsatı bulduğum tüm hemşire ve personel arkadaşlara,

Bugünlere gelmem için tüm imkanlarını sunan, sevgilerini, desteklerini her an yüreğimde hissettiğim annem, babam, ablama,

Anlayış, sevgi ve sabrıyla daima yanımda olan sevgili eşim ve varlığıyla hayatıma anlam katan biricik kızıma,

Sonsuz teşekkürler…

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... *ii*

İÇİNDEKİLER ..... *iii*

KISALTMALAR DİZİNİ ..... *v*

ÖZET *1*

ABSTRACT *3*

1. GİRİŞ VE AMAÇ *5*

2. BRONŞEKTazi GENEL BİLGİLER *7*

2.1. Epidemiyoloji **7**

2.2. Etyoloji **8**

2.3. Patogenez ve Patoloji **10**

2.3.1. Patogenez 10

2.3.2. Patolojik Özellikler 13

2.4. Klinik **13**

2.5. Radyolojik Özellikler **14**

3. KOAH GENEL BİLGİLER *16*

3.1. Tanım **16**

3.2. Epidemiyoloji **17**

3.3. Patoloji **18**

3.3.1. Büyük Hava Yolları 21

3.3.2. Küçük Hava Yolları 21

3.3.3. Akciğer Parankimi 21

3.3.4. Akciğer Damarları 22

3.4. Patogenez **22**

4. SERUM İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER *23*

4.1. C-Reaktif Protein **23**

4.2. Prokalsitonin **24**

4.3. Nötrofil Lenfosit Oranı **25**

5. GEREÇ VE YÖNTEM ***27***

6. BULGULAR ***29***

7. TARTIŞMA ***38***

KISALTMALAR DİZİNİ

KOAH:	**: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı**
NLO:	**: Nötrofil Lenfoist Oranı**
CRP:	**: C-Reaktif Protein**
YRBT:	**: Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi**
IgA:	**:İmmunglobulin A**
BGAP:	**: Bakteriyel Geçirgenliği Arttıran Protein**
TLR:	**: Toll Like Reseptör**
TNF:	**: Tümör Nekrotizan Faktör**
IL:	**: İnterlökin**
IFN:	**: İnterferon**
PNL:	**: Polimorf Nüveli Lökosit**
BAL:	**: Bronkoalveoler lavaj**
ROS:	**: Reaktif oksijen radikalleri**
ENO:	**: Endojen nitrik oksit**
FEV1/ FVC:	**: Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyedeki Volümünün Zorlu Vital Kapasiteye Oranı**
FEV1:	**: Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyedeki Volümü**
ATS:	**: American Thoracic Society**
ERS:	**: Europian Respiratory Society**
PLT/MPV:	**: Trombositin Mean Platelet Volüme Oranı**

ÖZET

Giriş: Yaygın akciğer hasarı ile seyreden bronşektazi hastalığı sistemik inflamatuvar hastalık olankronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ile semptom ve ataklarda benzerlik gösterir. Akciğerdeki yapısal hasar nedeniyle ataklar da dahil olmak üzere inflamatuvar belirteçlerin özellikle yeni araştırılan nötrofil lenfosit oranının (NLO) daha yüksek olacağı hipotezi ile çalışma planlandı.

Yöntem: Geriye dönük kesitsel olarak planlanan çalışmada 2014 yılında merkezimizde poliklinikte ve yatırılarak tedavi edilen Bronşektazi (J47.0 ICD kodu) ve KOAH (ICD J 44.0-44.9)hastaları elektronik sistemden değerlendirildi. Çalışmada kanser, hematolojik bozukluklar, akut renal bozukluklar, alerjik rinit-astım, ilerleyen nörolojik kas hastalıkları, akut kardiak hastalıklar ile romatolojik hastalıkları olanlar dışlandı. Hastaların hastane başvuru günü hemogram değerleri olanlar çalışmaya dahil edildi. Elektronik sistemden demografik özellikleri varsa biyokimya değerleri; inflamatuvarbelirteçlerden C Reaktif protein (CRP), sedimantasyon kaydedildi. NLO hesaplandı ve NLO 2-10 arası; CRP 3, 5, 8, 10 değerleri; lökosit 10 bin ve 12 bin olarak ikili gruplandı. Yatan ve poliklinikten takip edilen Bronşektazi ve KOAH hastaları ikili gruplarda karşılaştırıldı.

Bulgular: Kabul kriteri olan toplam 2664 poliklinik (1799) ve yatırılan (n=865) vaka çalışmaya dahil edildi. Poliklinikte bakılan ve yatırılan Bronşektazihastaları sırasıyla anlamlı olarakdaha genç (yaş; 45 vs 67 $p<0.001$ ve 43 vs 69, $p<0.001$) ve kadın oranı daha yüksek (Kadın %56 vs %34, $p<0.001$ ve %50 vs %29, $p<0.001$) idi. NLO, Bronşektazi'de KOAH'a göre poliklinik ve yatan hastalarda anlamlı düşük bulundu (NLO; 2.84 vs 4.30, $p<0.001$ ve 5.84 vs 7.39, $p<0.006$ sırasıyla).CRP, Bronşektazi'de poliklinikten takip edilen ataklarda KOAH ile benzer iken yatırılanlarda KOAH değerlerinden daha düşük bulundu (CRP; 12.3vs 12.8, $p>0.91$ ve 18.6 vs 45.0$p<0.001$ sırasıyla). Bronşektazi hastalarının yatış günü daha uzun, mortalite daha yüksek idi.

Sonuç:

Bronşektazide yapısal akciğer hasarı fazla olsa da ataklarda inflamatuvar belirteçler KOAH hastalarının değerlerinden daha düşüktür. Bronşektazide hastane kalışı uzayabilir ve mortalite daha yüksek olabilir.

ABSTRACT

NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO: IS IT HIGHER IN BROCHIECTASIS THAN COPD?

Background: There are similarities between bronchiectasis and COPD about symptoms and attacks. The study is hypothesis that neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) is higher in bronchiectasis than COPD because of diffuse broncho-pulmonary damages.

Methods: Retrospective cross-sectional study was done in 2014 in tertiary teaching Chest Hospital. Patients with previously diagnosed bronchiectasis (J47.0 international code of diseases-ICD) and COPD (J 44.0-44.9-ICD) were enrolled from inpatient and outpatient clinic if they had hemogram values available in electronic hospital system. Patients with cancer, hematologic, renal diseases, and COPD patients with bronchiectasis were excluded. Patient's demographic features, CRP were recorded and NLR was calculated. Study groups were sub-grouped according to peripheral blood eosinophilia (PBE) (2% and greater). Groups were compared with recorded data.

Results: In study period, 2664 patients (bronchiectasis n=1204) were included (bronchiectasis inpatient=180; COPD inpatients=685). Patients that treated for bronchiectasis in both inpatient and outpatient clinic were found statistically younger (Age; 45 vs 67 $p<0.001$ and 43 vs 69, $p<0.001$) and were statistically consisted female (Female %56 vs %34, $p<0.001$ and %50 vs %29, $p<0.001$) than COPD patients. NLR values were found significantly lower in bronchiectasis than COPD in both inpatient and outpatient groups (2.84 vs 4.30, $p<0.001$ for outpatient group and 5.84 vs 7.39, $p<0.006$ for inpatient group). CRP was lower in bronchiectasis than COPD in inpatient group (CRP, 18.6 vs 45.0 $p<0.001$). Eosinophilia rate in bronchiectasis inpatients and out-patients were as follows 24%, 40% and COPD 18%, 40% respectively. NLR in patients with PBE was lower in both diseases group than nonPBE.

Conclusions: Patients with bronchiectasis, inflammatory markers are lower than patients with COPD. This can be addressed that use of continuous anti-inflammatory treatment can be recommended for COPD. NLR and peripheral eosinophilia can show the nature of treatment after further studies.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif akciğer hastalıkları genel olarak amfizem ve bronşit olarak tanımlanan KOAH, astım, bronşektazi, kistik fibroz, bronşiolitis obliterans olarak beş başlıkta gruplanır(1).Genel olarak özellikle ataklarda semptomlarbenzer olup oluş mekanizmaları birbirinden farklıdır. KOAH erişkin, sigara, zararlı toz, gaz ve duman maruziyeti olan bireylerde küçük hava yolu hastalığı olarak gözlenirken, astım ise daha erken yaşta alerjen maruziyeti ile daha çok ilişkili büyük havayolu hastalığı olarak tanımlanabilir (2). Toplumda KOAH ve astım sıklığı fazla iken özellikle erken yaşta akciğer gelişimi sırasında infeksiyonların tedavi edilmemesine bağlı bronşlarda yapısal bozuklukla seyreden Bronşektazi daha nadir gözlenir. Genetik bozukluk olarak tanımlanmış daha nadir gözlenen kistikfibroz da yapısal akciğer hasarı ile bronşektazinin bir bölümüne radyolojik benzerlik gösterir (3). Bronşiolitis obliterans idiopatik olabileceği gibi organ transplantasyonlarında, enfeksiyona sekonder, toksik gaz inhalasyonu, ilaçlar, kollajen doku hastalıkları gibi nedenlere bağlı da gelişebilen küçük havayolu hastalığıdır. (4).

Gelişmekte olan ülkelerde infeksiyonun tedavi yetersizliği nedeniyle daha sık gözlenen ve akciğer hasarı ile seyreden bronşektazi hastalığı sistemik inflamatuvar hastalık olan KOAH ile semptomve ataklardaçok benzerlik gösterir. Bronşektazide akciğerlerdeki yapısal hasarın yaygın olmasına göre atak sırasında mortalite uygun antibiyoterapi ile tedavi edilmediğinde artar (5). Bronşektazide atak akciğer infeksiyonu sonucu gelişirken KOAH'daise 2/3'ü enfeksiyone sekonder gelişir (2). Sistemik inflamasyon olan KOAH'da yaygın akciğer hasarı daha nadirdir. Akciğer hasarının fazla olduğu bronşektazi hastalarında daha fazla olmak üzere KOAH atakta da inflamatuvar belirteçlerin (C-reaktif protein, sedimantasyon, prokalsitonin) daha yüksek olabileceği ile ilgili veri sınırlıdır.

KOAH atakta NLO ile ilgili merkezimizde sınırlı sayıda çalışmada NLO'nun ataklarda yükseldiği ve şiddetine göre korele olduğu gösterilmiştir. (6-7). Bronşektazi ataklarının infeksiyon kaynaklı olması ve akciğerdeki yaygın hasar nedeniyle inflamatuvar belirteçlerin özellikle yeni araştırılan nötrofil lenfosit oranının (NLO) daha yüksek olacağı hipotezi ile merkezimizde geriye dönük bir

çalışma planlandı. Bu çalışmada prokalsitonin merkezimizde bakılmadığı için değerlendirilmedi.

2. BRONŞEKTAZİ GENEL BİLGİLER

Bronşektazi ile ilgili ilk tanımlamalar Laennec tarafından 1819 yılında ortaya atılmıştır. Laennec kronik balgam üretimine yol açan her durumun bronşektaziye neden olabileceğini, tüberküloz ve boğmacanın en sık nedenler olduğunu ifade etmiştir. 1922 yılında kontrast bronkografinin uygulanmaya başlanmasıyla hava yollarındaki hasarların gösterilmesi mümkün olmuştur. 1930-1960 yılları arasında operasyon materyalleri veya post-mortem örneklerle çalışılmıştır. 1950'lerde Reid, bronkografi bulguları ile patoloji değerlendirmelerini birleştirip bronşektaziyi tubuler, variköz ve kistik bronşektazi olarak üç fenotipe ayırmıştır. Zaman içinde bronşektazi tanısında bronkografinin yerini, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) almıştır (8,9).

2.1. Epidemiyoloji

Bronşektazinin kesin prevalansı tam bilinmemektedir; sağlık hizmetlerine erişimin iyi olmadığı, çocukluk çağı solunum sistemi infeksiyonlarının sık görüldüğü bölgelerde daha yaygın olduğu düşünülmektedir. Antibiyotiklerin kullanımagirmesi ile bronşektazi sıklığının antibiyotik öncesi döneme göre azaldığı kabul edilmektedir (8,9).Çocukluk çağı infeksiyonları ve aşılama programları bronşektazi gelişiminietkiler. Ayrıca tüberkülozun yaygınlığı da bronşektazi insidansını etkileyen diğer bir faktördür (10).

Bronşektaziye bağlı hastane yatışlarının 1950'lere göre azaldığını gösteren çalışmalar vardır. İngiltere'de 1950'lerde 100.000 de 100 gibi bir prevalans değeri iddia edilmiştir. Prevalans yaşla artmaktadır. İnsidans oranları ile ilgili çok farklı sayılar söz konusudur; örneğin Yeni Zelanda'da çocuklarda100.000 de 3,7, Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinlerde 100.000 de 52, İngiltere'de 100.000 de 1,06-1,3 gibi insidans oranı tahmin edilmektedir. Türkiye' de insidansın daha yüksek olduğu düşünülmektedir (10,11). Koruyucu sağlık hizmetleri, aşılama ve iyi infeksiyon kontrolü nedeniyle gelişmiş ülkelerde bronşektazi insidansı azalmakta iken, gelişmekte olan ülkelerde gerek etkin aşılama yapılamaması gerekse tekrarlayan, iyi

tedavi edilemeyen alt solunum yolu infeksiyonları ve yüksek akciğer tüberkülozu prevalansı nedeniyle hala yaygın bir hastalık olarak görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde yaklaşık her 10.000 kişide 10-50 bronşektazi hastasına rastlanmakla birlikte, insidans ve prevalansı ile ilgili kesin bilgiler yoktur (12,13).

2.2. Etyoloji

Etyolojik faktörler fokal veya diffüz hastalık oluşturmalarına göre ayrılırlar. Fokal bronşektaziler; yabancı cisim aspirasyonu ile lenf nodu veya tümörün (adenom, fibrom, kondrom, karsinom) yaptığı bronş obstruksiyonuna sekonder oluşur. Diffüz bronşektaziler ise geçirilmiş yaygın pnömoniler, kronik granülomatöz hastalıklar, aşırı duyarlılık ve immun yetersizlik hastalıkları ile bazı genetik, anatomik yapıda fonksiyonel anormallik sendromları olan olgularda görülür.

Bronşektazinin en önemli nedeni trakeobronşiyal duvarlar ve çevre akciğer parankiminde oluşan ve tekrarlayan nekrotizan infeksiyonlardır. Özellikle çocukluk çağında geçirilen primer viral veya sekonder bakteriyel pnömoniler sonrasında bronşektazi gelişebilir. Nekrotizan pnömoni oluşturan; *Klebsiella, Staphylococcus aureus, Pseudomonas* ve anaerob bakteriler, sakküler bronşektazi oluşumuna neden olabilirler. *Haemophilus influenzae* tip B çocuklarda ağır pnömoni yaparak bronşektazi oluşumunda önemli rol oynar. Bronşektazili olguların solunum yollarında sıklıkla kolonize olan *H. influenzae ve Moraxella catarrhalis*; kronik progresif infeksiyon oluşturarak var olan bronşiyal hasarı daha da arttırır.

Günümüzde bronşektazilerin sık rastlanan nedenlerinden bir diğer grubu da; *tüberküloz, sarkoidoz, histoplazmoz ve koksidioidomikoz* gibi granülomatöz hastalıklardır. Ülkemizde sık rastlanan akciğer tüberkülozu, olguların çoğunda klasik olarak üst lob bronşektazilerine yol açar (14).

Tablo 1. Bronşektazinin etyolojik nedenleri ve bronşektazi ile birlikte olan durumlar
İnfeksiyon sonrası bronş hasarı
Bakteri; S.aureus, H.influenzae, M.pneumoniae, anaeroblar M.tuberculosis, atipik mikobakteriler Mantar: Aspergillus, histoplasmoz, koksidioidomikoz Virüs: Kızamık, boğmaca ve adenovirus
Anormal immun defans mekanizmaları
İmmun yetersizlik (Hipo/agamaglobulinemi) malignite, kemoterapi, AIDS) Primer siliyer diskinezi Sekonder siliyer diskinezi Young sendromu
Konjenital nedenler
Kistik fibroz Alfa-1 antitripsin eksikliği Trakeobronkomegali (Mounier-Kuhn sendromu) Williams-Campbell sendromu Pulmoner sekestrasyon
Mekanik bronş obstrüksiyonu
İntrensek: Yabancı cisim, tümör, koyu sekresyon Ekstrensek: Orta lob sendromu
İnflamasyona bağlı pnömonitis
Aspirasyon Toksik gaz inhalasyonu
Fibrozise bağlı traksiyon
Lokal fibröz sekel (tüberküloz sonrası) Yaygın fibrozis (İdiopatik diffüz interstisyel akciğer hastalığı, sarkoidoz, sistemik sklerozis)
Kollajen vasküler hastalıklar
Romatoid artrit

Sjögren sendromu
Sistemik Lupus Eritematozus
Tekrarlayıcı polikondrit
Ankilozan spondilit
Marfan sendromu
İnflamatuar barsak hastalıkları
Ülseratif kolit
Crohn hastalığı
Bronşektazi ile birlikte bulunabilen diğer hastalıklar
Çöliak hastalığı
Sarı tırnak hastalığı
Endometriozis
Amiloidoz
Kaynak: 14. Literatür.

2.3. Patogenez ve Patoloji

2.3.1. Patogenez

Akciğerin savunma sistemindeki bozukluk ya da yetersizlik ve bunun sonucunda gelişeninflamasyondur (15). Bronşlarda bakteriyel kolonizasyon ve infeksiyon tablosunun devamlılığı ya da tekrarlaması da diğer bir temel faktördür (16).

Bazı durumlarda doğuşta, hava yollarında kartilaj dokusunun defektli yapısına bağlı esneklik kaybı sonucu bronşektazi gelişebilir. Bu durum akciğerde ince duvarlı kistik genişlemiş bronşlar şeklinde ortaya çıkar. Radyolojik olarak aşırı havalanmış akciğer görüntüsü vardır. Konjenital bronşektaziyi hem etyoloji hem de patogenez açısından ayrı tutmak gerekir(17). Bronşektazinin patogenezini anlayabilmek için havayollarının savunma mekanizmaları hakkında bilgi sahibi olmak gerekir.

2.3.1.1. Havayollarının Savunma Mekanizmaları

Akciğerin fizyolojisinin korunmasında iki önemli mekanizma bulunur: *1- Öksürük refleksi ile birlikte muko-silier temizlik (=mekanik defans), 2- İmmun-fagositik mekanizma*(18).

Muko-silier temizlik hava yollarında istenmeyen partiküllerin dışarı atılmasında fonksiyon gören mekanizmadır. Normal koşullarda silialar ve üzerlerini bir battaniye gibi örten mukus 5-10 μm. boyutundaki partikülleri tutar (19). Üst solunum yollarında bu partiküller yutulmak üzere farinkse doğru itilmeye çalışılır. Eğer daha aşağıya inmiş ise trakeada öksürük refleksi oluşturacak hareket yaratılır ve öksürük ile partiküller atılmaya çalışılır(19). Mukus %2-3 oranında yüksek molekül ağırlıklı glikoproteinler, %1 oranında tuz ve %95 sudan oluşmuştur. Mukusu yüzey epitelindeki goblet hücreleri ve hava yollarında epitel altında mukozada bulunan sero-müköz bez epitel hücreleri üretir (19). Mukusun içinde immunitede görevli olan immunglobülin A (Ig A), lizozim, laktoferrin gibi proteinler yer alır (20). Mukus içerisinde ayrıca son yıllarda saptanan *defansinler* de mevcuttur. Defansinler, antimikrobial görev yapar. Bronşektazili hastalarda defansin fonksiyonbozukluğu saptanmıştır (21). Savunmada görev alan diğer bir protein grubu ise bakteriyel patojenlerin opsonizasyonunda görev yapan *kollektin'*lerdir. Bunlar arasında öne çıkanları mannoza bağlanan lektin, sürfaktan A ve sürfaktan D'dir. Bunlar tip II pnömositler ve Clara hücrelerinden salınır (19). Ayrıca bakterisidal geçirgenliği arttıran proteinin (BGAP) gram(–) bakterilerilere karşı savunmada çok önemli olduğu yeni gösterilmiştir (22). Tıpkı defansinler gibi kollektinlerin de eksikliği veya fonksiyon bozukluğu infeksiyonunkolayca gelişmesine neden olabilir.

*İmmun-fagositik mekanizma*da patojenlerin organizma tarafından tanınması ilk olarak toll-like reseptör) (TLR) aracılığıylagerçekleşir (19). Bronşektazilerde TLR'lerin yetersizliği ya da yapısal bozukluklarının rol oynadığı görüşü mevcuttur (23).TLR ile mikroorganizmanın bağlanması nötrofil ve makrofajlardan tümör nekroz faktör (TNF), interlökin 6 (IL6) veIL1b'nın salınımını başlatır (19). *Kompleman sistemi*, hem doğal hem de adaptif (edinsel) immün sistemin üyesidir. *İnterferonlar* (IFN) özellikle virüslere karşı savunmada rol oynarlar (19).

İmmunitenin önemli elemanları arasında *sitokinler* de yer alır. Pre-inflamatuar sitokinlerin belli başlıları olarak TNF-a, IL-1b, IL6, IL-8, IL-12 veIFN-g sayılabilir (19). Son yıllarda IL-23 bakteriyel patojenlere karşı önemli bir sitokin olarak bildirilmiştir. Gram (–) bakteriler arasında *Klebsiella pneumonia* ve *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarının temizlenmesinde kritik önem taşır (24). Yukarıda anlatılan, savunmada rol alan medyatörler etkili olamadığında baştapolimorf nüveli lökositler(PNL) ile makrofajlar tarafından yürütülen hücresel savunma devreye girecektir(19). Bronşektazili kişilerin balgamında ve bronkoalveoler lavajda (BAL) saptananan hücreler PNL'dir. Bronşektazi hastalarının balgamında PNL kökenli elastaz, metalloproteaz gibi proteolitik enzimler, reaktif oksijen parçacıkları (ROS) gibi oksijen türevi radikaller vb. proteinlerin artışı mevcuttur (19, 25, 26). Nötrofil elastaz mukus gland hiperplazisine, havayollarında mukus sekresyon artışına, siliyer epitel hasarına ve inflamasyonun şiddetinin artışına yol açar (24,27-30). Tsang ve arkadaşları bronşektazili hastalarda balgamda, 24 saatlik elastaz aktivitesini ölçmüşler ve bunun bronşektazik akciğer lobları/alanlarının sayısıyla korele olduğunu saptamışlardır (31). Bronşektazide oluşan doku hasarında, endojen nitrik oksit (ENO) ürünlerininde önemli rolleri vardır (32-34). Fagosite edilmiş partiküllerin oksidatif parçalanmasında ROS çok önemlidir. ROS üretilemediğinde, tekrarlayan bakteriyal infeksiyonlar ve kronik granülomatöz hastalıklar görülür (35). Makrofajların salgıladığı temel medyatörlerden biri *proteaz*lardır. *Psödomonas aeruginosa* makrofajlardan proteaz salınımını inhibe eder (11). Naturel killer hücreler (=NK Hücreleri), sitotoksik lenfositler arasındayer alır. Bronşektazide mukus viskozitesi de bozulmuştur. Bu durum, içindeki nötrofil PNL ve makrofajların hareketliliğini buna bağlı olarak da bakterisidal etkilerini azaltır (36,37). Bronşektazi patogenezini anlatırken bazı hastalarda bronşektaziye yol açan mekanik obstrüksiyondan da söz etmek gerekir. Çocuklarda ve yatan hastalarda yabancı cisim aspirasyonu, onun dışında endobronşial tümör gelişimi, özellikle mikobakteriyel infeksiyonlar ile olan peribronşial lenfadenomegalilerin yarattığı obstrüksiyonlar mekanik obstrüksiyonun nedenleri arasındadır. Başlangıçta tetikleyen her ne olursa olsun hava yollarındaki hasar, muko-siliyer taşınmanın aksamasına ve sonuçta mikrobiyal kolonizasyonun kolaylaşmasına yol açar. İnflamasyonun süreklilik

kazanması durumunda bronş sistemi ve akciğer parankimi progresif bir şekilde zarar görecektir (38).

2.3.2. Patolojik Özellikler

Patolojik bulgular bronş dilatasyonunun şiddetine ve distal bronşiyal veya bronşioler obliterasyonun derecesine bağlı olarak değişir. Genişlemiş olan bronşlar deformedir, duvarlarında destrüktif ve inflamatuar değişiklikler vardır. Lümen koyu ve pürülan sekresyonla doludur, daha periferik bronşlar ise ya sekresyonlarla tıkalı veya fibroz doku gelişimi ile oblitere olmuştur. Bronşial ve peribronşial çoğu T lenfositlerden oluşan inflamasyon vardır. Bunların çoğu CD-8 pozitif supresör / sitotoksik lenfositler olup aktivasyon kriterleri gösterirler. Antijen sunan hücreler ve olgun efektör makrofajlar da artmış olarak bulunmuştur. Lümende de çoğu nötrofil olan inflamatuar hücreler ve artmış mukus bulunur. Bronş duvarında elastik dokuda, kas ve kıkırdak yapılarda harabiyet, yer yer fibrozis görülür. Epitelde skuamöz metaplazi saptanır. Mukus bezleri, hiperplaziye uğramıştır ve buna bağlı olarak Reid indeksi olarak adlandırılan parametre artmıştır. Bronş duvarında vaskülarizasyonda artış, bronşial arterlerde genişleme ve bronşial-pulmoner arterler arasında anastomozlar mevcuttur. Artmış bronşial arter dolaşımı, olguların çoğunda hemoptizinin nedenidir. Bronşektazili hastaların bronş sekresyonlarında IL-1 alfa, IL-1 beta, TNF-alfa, IL-8, G-CSF gibi sitokinlerin miktarlarının da fazla olduğu saptanmıştır. Bunların içinde, özellikle, IL-8 düzeyleri oldukça yüksektir ve IL-8' in bronşektazi patogenezinde, bronşlarda daha fazla sayıda nötrofilin toplanmasına neden olarak, önemli rolü olduğu düşünülmektedir (39).

2.4. Klinik

Bronşektazide semptomlar altta yatan esas bozukluğa, hastalığın lokalizasyonuna ve yaygınlığına göre farklılıklar gösterir. Tipik bir hastada sürekli veya tekrarlayıcı nitelikte öksürük ve pürülan balgam başlıca yakınmalardır. Günlük balgam miktarına göre 10 ml'den az balgam çıkaranlar hafif, 10-150 ml arasındakiler orta ve

150 mililitrenin üzerindekiler şiddetli bronşektazik hastalar olarak ayrılabilir (40). Günde 200 ml'nin üzerinde balgam çıkaran bir hastada akciğer absesi, tüberküloz, pnömoni saptanmamışsa klinik olarak bronşektazi düşünülmelidir. Ancak bazı hastalar balgam çıkarmaz, bunlar kuru bronşektazi olarak adlandırılır. Hemoptizi antibiyotik öncesi çağlarda % 40-70 oranında görülüyorken günümüzde olasılığı azalmıştır (41). Hemoptizi, bazı kuru bronşektazilerin tek semptomu olabilir. Bu olgularda çoğunlukla bilgisayarlı tomografi (BT) veya bronkografi ile gösterilebilen üst lob bronşektazileri vardır ve altta yatan neden çoğunlukla tüberküloz sekelidir. Bronşektazili alan üzerinde plöritik göğüs ağrısı olabilir. Dispne yaygın hastalığı düşündürmelidir, eşlik eden kronik bronşit veya amfizem de unutulmamalıdır. Konjenital anatomik veya fonksiyonel anormalliği olan bronşektazililerde sıklıkla birlikte sinüzit de saptanır.

Bronşektaziye özel bir fizik muayene bulgusu yoktur. Persistan lokalize raller % 70 olguda duyulur. Eğer hava yolu obstrüksiyonu varsa lokalize veya yaygın wheezing duyulabilir. Geçmişte vakaların üçte birinde çomak parmak bildirilmişken günümüzde sadece % 3 oranında saptanır (9).

2.5. Radyolojik Özellikler

Bronşektazide pek çok radyolojik bulgu görülebilir (42). Kalınlaşmış bronş duvarlarını gösteren paralel çizgi opasiteleri (tren rayı), mukusla dolu bronşları gösteren tubuler opasiteler ve çapı 2 cm'yi bulabilen, bazen hava sıvı seviyesi içeren yuvarlak yüzük şeklinde opasiteler veya kistik boşluklar, görülebilen başlıca radyolojik anormalliklerdir. Bronşektazi ile birlikteki volüm kaybının bir işareti olarak pulmoner vasküler işaretlerde artış saptanabilir. Diğer akciğerde de kompansatuar hiperinflasyonun bulguları görülebilir.

Bazen BT belirgin bronşektazi gösterdiği zamanda dahi akciğer grafisi sıklıkla normal olabilir. Günümüzde YRBT bronşektazinin varlığını ve kesin sınırlarını belirlemek için tercih edilen görüntülem1e yöntemidir (43). Tipik bulgular; komşu pulmoner arterinkinden daha geniş bir bronş iç çapının olması, bronşlarda incelme olmaması (ayrıldığı bronştan 2 cm veya daha fazla mesafede aynı çapa sahip bronş

olarak tanımlanır), kostal plevraya 1 cm mesafede veya mediastinal plevraya yakın bronş görülmesi ve bronş duvarı kalınlaşmasıdır.

Bronşektazide YRBT'de bronş duvarı kalınlaşması sık görülse de bunun spesifik bir bulgu olmadığı, astımlı hastalarda ve asemptomatik sigara içicilerde de görülebileceği unutulmamalıdır. Bronşektazinin posteroanterior akciğer grafisindeki görüntüsü ve Bronşektazi tiplerine ait BT görüntüleri aşağıda gösterilmiştir.(44).



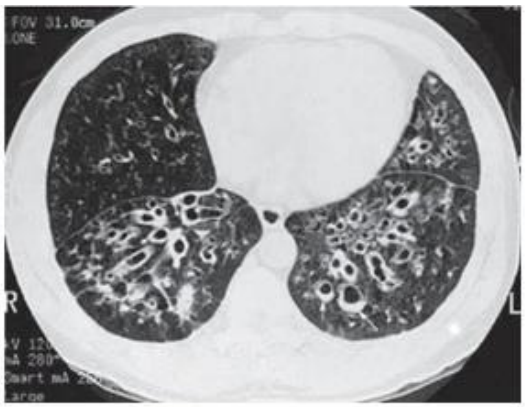
Bilateral parakardiyak alanlarda yaygın bronşektatik değişiklikler (ekmek içi görünümü)

Resim 1



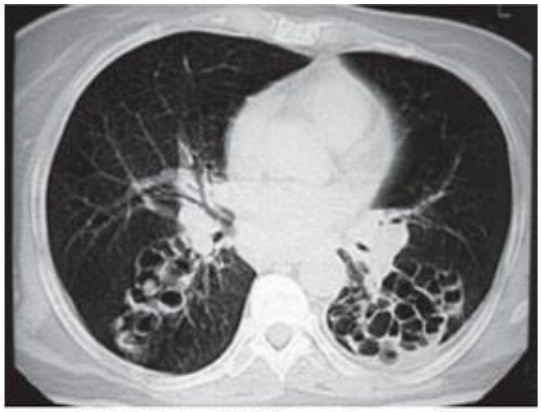
Varikoz bronşektazi: Düzensiz kalınlaşmışmukozaları olan genişlemiş hava yolları

Resim 2



Lingula ve alt loblarda belirgin bronşektatik alanlar, kalınlaşmış bronş duvarları ve oklarla işaretli taşlı yüzük görünümü

Resim 3



Bronşiektazili olguda bilgisayarlı tomografi görünümü. Bilateral akciğerde sakküler (kistik) bronşiektazi görünümü

Resim 4

3. KOAH GENEL BİLGİLER

3.1. Tanım

KOAH, ilerleyici ve kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalık olup, genetik yatkınlığı olan kişilerin çevresel faktörlere kronik maruziyeti ile oluşmaktadır. Önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olan KOAH, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan kronik inflamatuvar bir süreç sonucu gelişir. İnflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp sistemik özellikler de göstermektedir. Alevlenmeler ve komorbiditeler hastalığın doğal gidişini etkilemektedir (45). Kronik semptomları ve risk faktörlerine maruziyet öyküsü bulunan orta-ileri yaştaki yetişkinlerde spirometrik incelemede yerleşik hava akımı obstrüksiyonu saptanması (post-bronkodilatör FEV1/FVC (Force expiratuar volume/Force vital capacity) nin %70 in altında olması) tanıyı doğrular (2). Tablo 2'de KOAH'ın risk faktörleri, Tablo 3'te ise spirometrik sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo 2. KOAH Risk Faktörleri
Yoksulluk, sağlıkta eşitsizlik
Akciğerlerin büyüme ve gelişmesinde sorunlar (İntrauterinve çocukluk dönemi)
Maruziyetler • Tütün dumanı • Ev içi hava kirliligi (özellikle biyomas yakıtlarla ısınma ve yemek pişirme nedeniyle) • Organik ve inorganik mesleki toz ve kimyasallar • Dış ortam hava kirliliği
Cinsiyet
Yaş
Solunum Yolu Enfeksiyonları
Astım/Bronşiyal Hiperaktivite
Kronik Bronşit
Genetik Faktörler
Kaynak (46).

Tablo 3:Post bronkodilatatör FEV_1 'e göre hava akımı kısıtlamasının derecelendirilmesi (Bronkodilatatör sonrası FEV_1/FVC <%70 olan hastalarda)	
GOLD	SPİROMETRİ (bronkodilatatör sonrası)
1: HAFİF	$FEV_1 \geq$ %80 (beklenenin)
2:ORTA	%50 ≤ $FEV_1 \leq$%80 (beklenenin)
3: AĞIR	%30 ≤$FEV_1 \leq$ %50 (beklenenin)
4: ÇOK AĞIR	$FEV_1 \leq$ %30 (beklenenin)
Kaynak (2)	

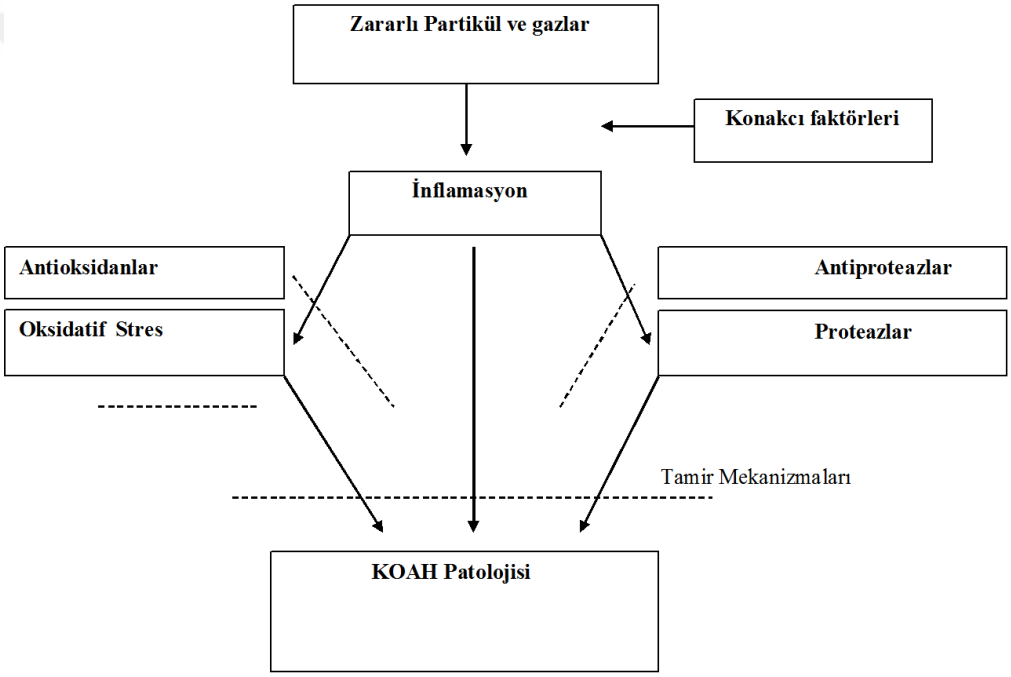
3.2. Epidemiyoloji

Hava akımı obstrüksiyonunu tanımlayacak genel kabul görmüş bir ölçütün henüz bulunmamış olması, KOAH'la ilgili prevalans çalışmalarında büyük güçlük yaratmaktadır. 2001 yılında GOLD tarafından pratik nedenlerle önerilen ve daha sonra Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından da kabul edilen sabit oran ölçütünün (FEV1/FVC) yaşla azalması nedeniyle yaşlı nüfusta KOAH prevalansını olduğundan fazla, genç nüfusta ise olduğundan düşük gösterdiği bildirilmiştir (47,48).

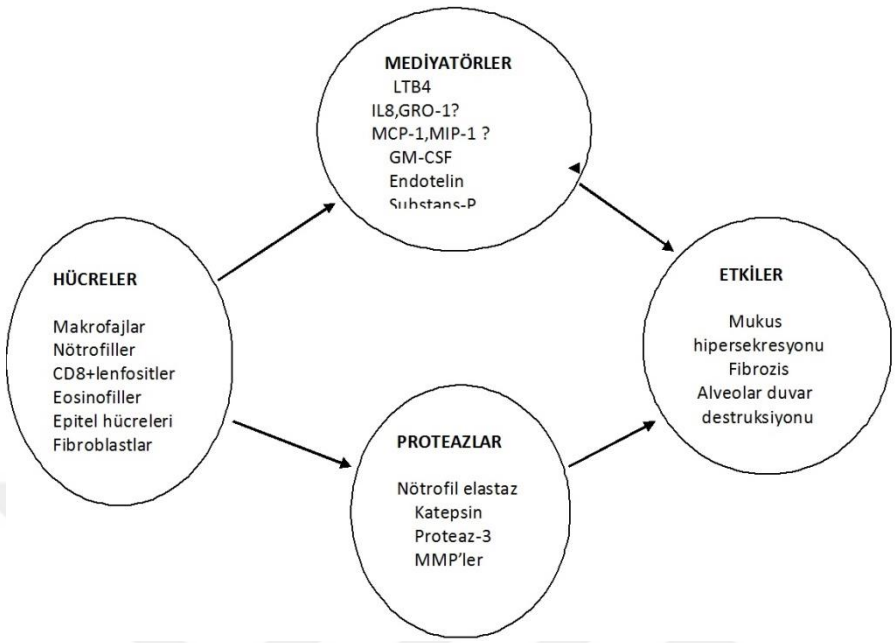
Son yıllarda yapılan iki uluslararası çalışmadan ilki Güney Amerika'nın beş kentinde yapılan PLATINO çalışmasıdır. Diğeri ise, BOLD girişimi tarafından şimdiye kadar 18 ülkede yapılan çalışmalardır. KOAH prevalansını ve hastalığın sosyal ve ekonomik yükünü ölçmek amacıyla standart yöntemlerin kullanıldığı bu çalışmalarda; sabit oran ölçütü (FEV1/ FVC< % 70) kullanıldığında KOAH prevalansının % 20'ler düzeyinde olduğu, hastalığın yaş ve sigara içme yoğunluğu ile ilişkili olarak arttığı, gelişmiş ülkelerde sigara içme yaygınlığı ile ilişkili olarak erkek ve kadınlarda benzer prevalans değerlerinin elde edildiği, gelişmekte olan ülkelerde ise hastalığın erkeklerde daha yaygın olduğu gösterilmiştir (49,50).

3.3. Patoloji

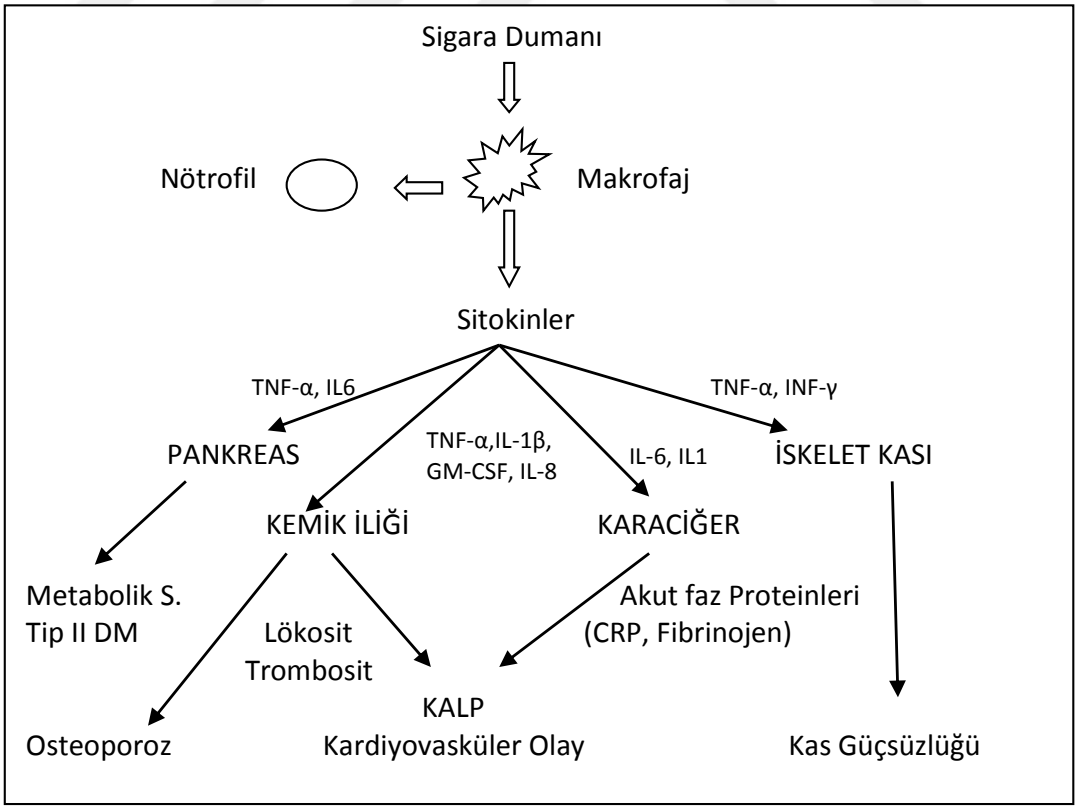
KOAH'a özgü patolojik değişiklikler büyük hava yolları, periferik hava yolları, akciğer parankimi ve akciğer damar yatağında izlenir. Bu patolojik değişiklikler; inflamatuvar hücre infiltrasyonunun neden olduğu kronik inflamasyonla birlikte tekrarlayan hasar ve tamir mekanizmalarının yol açtığı yapısal değişiklikleri içerir. KOAH patogenezi ve patogenezdeki inflamatuvar hücre ve mediatörler, KOAH'ta inflamasyonun sonuçları ve KOAH'ta sistemik inflamasyon Şekil 5,6,7 ve 8'de gösterilmiştir.



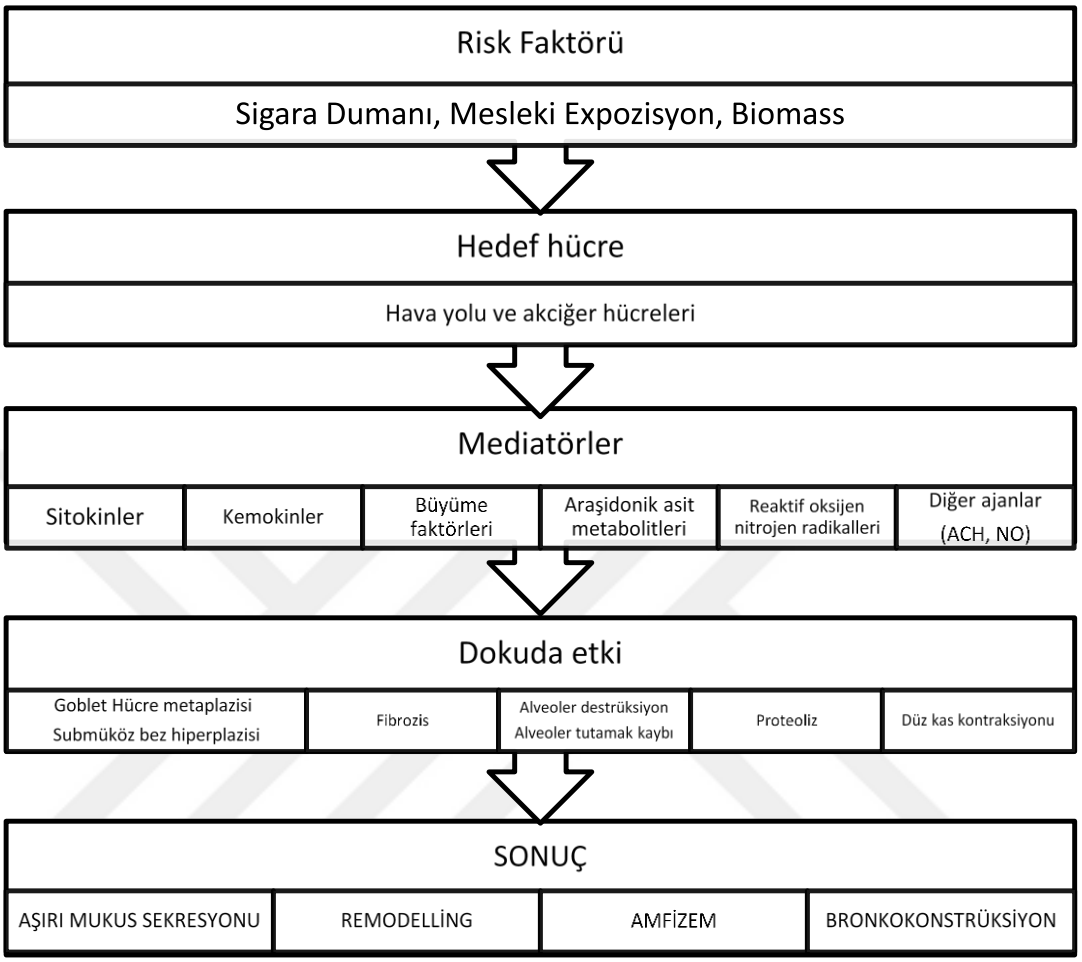
Şekil 5: KOAH patogenezi (51).



Şekil 6. KOAH patogenezindeki inflamatuvar hücreler ve mediyatörler(52).



Şekil 7. KOAH'ta sistemik inflamasyon (52).



Şekil 8. KOAH'ta inflamasyonun sonuçları (2)

3.3.1. Büyük Hava Yolları

Çapı 2 mm'den büyük olan hava yollarının inflamasyonu kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanmasının nedenidir. Sigara dumanı, sık geçirilen bakteriyel infeksiyonlar ve diğer irritanlara kronik olarak maruziyet, submukozal bez kütlesinde, kas dokusunda ve yüzey epitelinde birçok değişikliğe yol açmaktadır. Epitelde; yerel skuamöz metaplazi, atrofi, siliyer hücrelerin sayısında ve ortalama siliyer uzunlukta azalma ile birlikte mukus salgılayan goblet hücrelerinin sayısında artış meydana gelir (54).

3.3.2. Küçük Hava Yolları

Çapı 2 mm'den küçük periferik hava yollarında histopatolojik olarak başlıca; bronş lümeninde mukus artışı ve tıkaçları, goblet hücre metaplazisi, bronş duvarında inflamasyon, peribronşiyal fibrozis, düz kas hipertrofisi ve daralma gibi bulgular görülür (55).

3.3.3. Akciğer Parankimi

KOAH'lı hastalarda akciğer parankiminde amfizem gelişir. Amfizeme ikincil olarak da alveolar tutamaklarda ciddi kayıplar oluşur ve bu durum küçük hava yolu kollapsına katkıda bulunur. Asinüs içindeki dağılıma göre iki tip amfizem gelişir. Sentrilobüler amfizem KOAH'da en yaygın görülen amfizem tipi olup, genellikle üst lobları tutar. Panlobüler amfizem ise alfa-1 antitripsin enzim eksikliği bulunan kişilerde gelişir ve daha çok alt loblarda yer alır. Alveol duvarlarında ve hava boşluklarında hava yollarındakine benzer inflamatuvar hücre profili görülür ve hastalığın tüm seyri boyunca varlığını sürdürür (55).

3.3.4. Akciğer Damarları

Akciğer damarlarında başlangıçta damar duvarında kalınlaşma ve endotel disfonksiyonu olurken daha sonra damar düz kas kitlesinde artma ve damar duvarının makrofaj ve CD8+ T hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu olur. Hastalığın ileri aşamalarında kollajen birikimi ve kapiller yatağın harabiyeti gelişir. Sonuçta bu yapısal değişiklikler, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaleye neden olur (55).

3.4. Patogenez

KOAH'lı hastaların hava yollarında gözlenen inflamasyon, kronik irritanlara karşı normalde oluşan inflamatuvar yanıtın abartılı hali gibi görünmektedir. Bu abartılı yanıtın mekanizması henüz tam anlaşılamamıştır, ancak genetik olarak belirlendiği düşünülmektedir. Sigara içicisi olmayan bazı hastalarda da KOAH gelişebilmektedir ve bu hastalardaki inflamasyonun özellikleri bilinmemektedir. Akciğerdeki inflamasyon, oksidatif stres ve proteazlarla etkisini daha da arttırır.

4. SERUM İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER

4.1. C-Reaktif Protein

Kalsiyum iyonlarının varlığında S.pneumoniae'nin somatik C-polisakkaridi ile presipitasyon veren bir akut faz serum proteinidir. Karaciğerde sentezlenen CRP sadece bakteri, mantar ve protozoal parazitlerde bulunan polisakkaridlere bağlanmakla kalmaz; kalsiyum iyonları varlığında fosforilkolin, lesitin gibi fosfatidil kolinler ve nükleik asitler gibi polianyonlar ile de bağlanır (56). CRP sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda bulunur (<1mg/L)ve değeri gün içerisinde değişiklik göstermez (58). Akut infeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler ve akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan birçok durumda diğer pozitif akut faz reaktanları gibi CRP'nin de düzeyi artmaktadır. CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4- 6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değerine ulaşır (59). CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalır, yarı ömrü 4-7 saat arasında değiştiğinden inflamasyon sonlandığında ancak 3-7 gün içerisinde normale döner(57). Serum CRP konsantrasyonu laboratuvarlarda nefelometrik yöntemle çabuk, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Bu yüzden hastalığın aktivitesinin gösterilmesinde, diğer akut faz reaktanlarına göre CRP'nin üstünlüğü vardır (56,57). Aynı zamanda literatürde belirtildiği gibi, CRP diğer akut faz reaktanlarına özellikle de eritrosit sedimentasyon hızına göre çok daha az etkenden etkilenmektedir (57). İnvitro çalışmalar CRP'nin nötrofilleri aktive ettiğini, trombositlerin agregasyonunu inhibe ettiğini, trombositlerin degranülasyonunu başlattığını, NK hücrelerinin aktivitesini arttırdığını, monosit ve makrofajların tümörosidal aktivitesini arttırdığını ve enfekte hücrelere karşı gelişen hücre bağımlı sitotoksik yanıtı potansiyel olarak kolaylaştırdığını göstermektedir (60). CRP düzeyleri travma, stres, infeksiyon, miyokard infarktusu, inflamasyon, cerrahi sonrası ya da malignite durumlarında dramatik bir artış gösterebilmektedir. CRP klinikte genellikle aynı bulguları gösteren viral ve bakteriyel infeksiyonların ayırımını yapmak, ağır bakteriyel infeksiyonların antibiyotik tedavisine yanıtlarını değerlendirmek ve gelişen komplikasyonların belirlenmesinde faydalıdır. Tek bir değer değil, klinik bulgularla beraber seri CRP ölçümleri hastalığın gidişi hakkında

daha çok bilgi verir(56,57). Genel olarak invaziv akut bakteriyel infeksiyonlarda CRP değeri yüksek saptanırken, viral infeksiyonlarda daha düşük bulunmaktadır(58,62). Fakat bu kesin bir kural değildir. Adenovirus, influenza, sitomegalovirus, kabakulak, kızamık ve diğer virüslere bağlı infeksiyonlarda da yüksek olarak saptanabilir (56). Ayrıca CRP düzeyinin düşük olması bakteriyel infeksiyon olasılığını ortadan kaldırmaz. Hastalığın başlangıcından itibaren ilk 12 saat içerisinde CRP değeri negatif bulunabilir. Bu yüzden klinik olarak bakteriyel infeksiyondan şüpheleniliyorsa seri CRP ölçümleri kullanılmalıdır (63).

4.2. Prokalsitonin

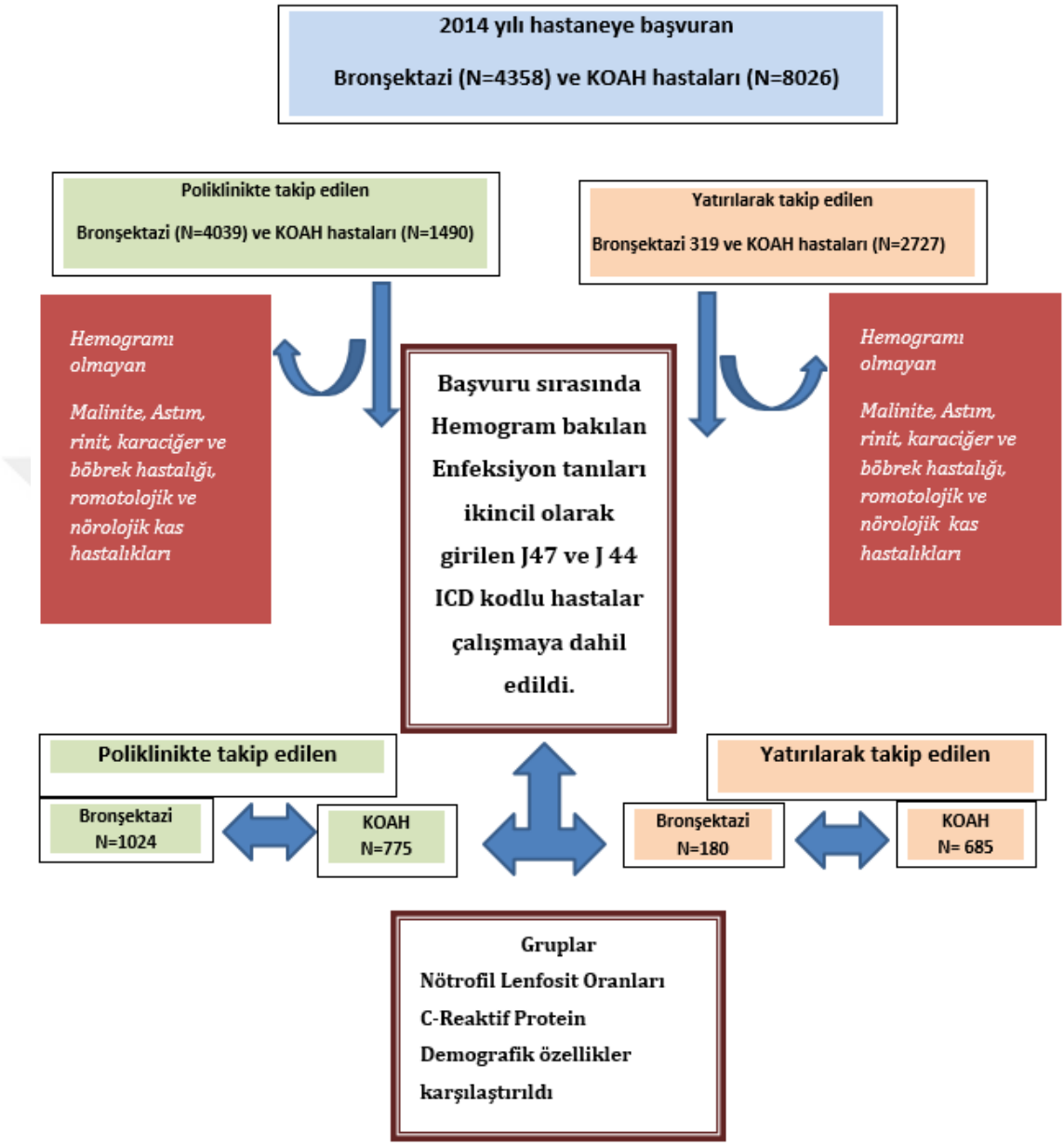
Kalsitonin hormonunun bir prohormonu olarak ilk kez 1986 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Tiroid C hücrelerinden salgılanır (64-67). 20-24 saat gibi uzun bir yarılanma ömrü vardır (64,66). Sağlıklı erişkinlerde prokalsitonin düzeyi 0.05 ng/ml'nin altındadır. Enfeksiyon sırasında bu değer 0,5 ng/ml'nin üzerine çıkmaktadır. Fakat sistemik semptomlar gösteren ciddi enfeksiyonlarda (bakteriyel, parazitik ve fungal) 100 ng/ml'nin üzerine dahi çıkabilir. Bu yanıt, prokalsitonini erken ve sensitif bir gösterge haline getirmiştir. Prokalsitonin seviyeleri; malarya (68) ve fungal infeksiyonlarda (69) artış göstermekteyse de, özellikle bakteriyel ve viral infeksiyonlar arasındaki ayırımı göstermede ve ciddi bakteriyel infeksiyonları tanımlamada önem kazanmaktadır. Viral infeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklarda hafif bir artış olsa bile, prokalsitonin üzerine belirgin bir etki yoktur. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral infeksiyonlarda prokalsitonin seviyelerinde önemli bir artış görülmemektedir (70). Bakteriyel infeksiyonların belirlenmesinde, prokalsitonindeki artışın diğer akut faz yanıtlarından CRP, IL-6 ve TNF'ye göre daha duyarlı ve özgül olduğu ileri sürülmektedir. Prokalsitonin, ciddi bakteriyel infeksiyonların aktivitesini ve prognozunu izlemek için de kullanılabilir. Ciddi infeksiyonu bulunan hastalara verilen antibiyotik tedavisi, infeksiyonun gerilemesini sağlamakla birlikte prokalsitonin seviyelerinde de azalma meydana getirir (61).

4.3. Nötrofil Lenfosit Oranı

Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan yoğun bakım pratiğinde bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (71-75). Doku yıkımıyla aktive olan nötrofiller; myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi bazı enzimleri salarlar (76-79). İnflamatuvar yanıt sırasında, nötrofiliye relatif lenfopeni eşlik eder. NLO inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir. APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) ve SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) gibi sepsis skorlarıyla değerlendirildiğinde bu oran hastalığın şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuş ve nötrofil lenfosit stres faktörü adı verilmiştir. Nötrofili, akut miyokard infarktüsü ile başvuran hastalarda akut dekompanse kalp yetmezliği ile ilişkili olup buna ek olarak relatif lenfopeninin kalp yetmezliğinde mortalite için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir. Bir tümörde T lenfositlerin bulunması lezyona karşı belirgin bir immün yanıtın göstergesidir. Yeni veriler bir kolorektal tümörde düşük lenfosit sayısının kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. Preoperatif NLO'nun kolorektal kanserde kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak basit bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür (80). Periferik kanda NLO, inflamatuvar ortam ve fizyolojik stres arasındaki ilişki hakkında bilgi veren bir parametre olarak kullanılmaktadır.

KOAH atak ve stabil dönemde ülkemizde sınırlı sayıda çalışmada NLO değerinin kullanılabileciği ile ilgili literatür bilgisi bulunmaktadır. KOAH'ta atağın şiddetine göre yükselebileceği ve tedavi ile düşüş göstereceği bildirilmiştir (6, 7, 81). KOAH atağında nötrofil hâkimiyetinde tedavi seçiminde yol göstereceği, özellikle antibiyotik kararında önemli olduğu yakın dönemdeki çalışmada bildirilmiştir (82). NLO değerlerinin çalışmalarda stabil KOAH'da 1.8-2.2 arasında, polikliniğe gelen hastalarda yaklaşık 4.5 (83), hastaneye yatan nötrofilik hastalarda 7'nin üzerinde bildirilmiştir (6, 84). Yoğun bakım gerektiren KOAH atağında NLO değeri 7-23 arasında bildirilmiştir (7). Çalışmalarda eozinofil değeri %2 ve üzeri olanlarda NLO değeri 3-4 arasında olup hastaneye giriş ve çıkış değerlerinde belirgin değişiklik olmadığı gösterilmiştir.

Akış Şeması


2014 yılı hastaneye başvuran
Bronşektazi (N=4358) ve KOAH hastaları (N=8026)
Poliklinikte takip edilen
Bronşektazi (N=4039) ve KOAH hastaları (N=1490)
Yatırılarak takip edilen
Bronşektazi 319 ve KOAH hastaları (N=2727)
Hemogramı olmayan
Malinite, Astım, rinit, karaciğer ve böbrek hastalığı, romotolojik ve nörolojik kas hastalıkları
Hemogramı olmayan
Malinite, Astım, rinit, karaciğer ve böbrek hastalığı, romotolojik ve nörolojik kas hastalıkları
Başvuru sırasında Hemogram bakılan Enfeksiyon tanıları ikincil olarak girilen J47 ve J 44 ICD kodlu hastalar çalışmaya dahil edildi.
Poliklinikte takip edilen
Bronşektazi N=1024
KOAH N=775
Yatırılarak takip edilen
Bronşektazi N=180
KOAH N= 685
Gruplar
Nötrofil Lenfosit Oranları
C-Reaktif Protein
Demografik özellikler
karşılaştırıldı

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Merkezimiz Bilimsel Komitesinin 12.10.2016 tarih ve 119 sayılı onayı ile çalışma planlandı.

Çalışma geriye dönük yöntemle yapıldığından hastalardan yazılı onam alınamadı.

Hastalar:

Daha önceden bronşektazi ve KOAH tanısı almış; poliklinikte ayaktan ve serviste yatırılarak takip edilen hastalar değerlendirildi. Bronşektazi tanısı J 47.0 ICD kodu ile KOAH tanısı J 44 (J 44.0-J44.9) ICD kodu ile belirlendi.

Hasta dışlama kriterleri:

Akut böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kronik nörolojik hastalık, eşlik eden kanser hastalığı olanlar dışlandı.

Başvuru sırasında hemogram değerleri olan bronşektazi ve KOAH hastaları çalışmaya alındı. Poliklinik ve servise yatan hastaların hemogram ve NLO, CRP, PLT/MPV (platelet/mean platelet volume) değerleri karşılaştırıldı. KOAH ve bronşektazi hastalarının poliklinik ve servise yatış değerleri kendi aralarında karşılaştırıldı. Subanalizde hem bronşektazi hem KOAH hastalarının poliklinik ve servise yatan hasta verileri kendi aralarında karşılaştırıldı.

Tanımlar

KOAH: Merkezimizde KOAH tanısı GOLD, ATS/TTD KOAH rehberine göre spirometri değerleri FEV1/FVC <%70 ve FEV1<%80 olan hastalara göğüs hastalıkları uzman hekimlerince konulmuştur. Sistemde spirometri değerleri bulunmadığından verileri kayıt edilemedi.

Bronşektazi: Merkezimizde bronşektazi hastaları, radyoloji uzman hekimlerince BT ve YRBT de komşu pulmoner arterinkinden daha geniş bir bronş iç çapının olması, bronşlarda incelme olmaması (ayrıldığı bronştan 2 cm veya daha fazla mesafede aynı çapa sahip bronş olarak tanımlanır), kostal plevraya 1 cm mesafede veya mediastinal

plevraya yakın bronş görülmesi ve bronş duvarı kalınlaşması, ayrıca tubuler, variköz ve kistik bronş dilatasyonları değerlendirilmesi ve göğüs hastalıkları uzman hekimlerince klinik tanı konulmasıyla tanı aldı. Çalışmada bronşektazi tipleri sistemde bulunmadığından kayıt edilmedi.

NLO: Nötrofil mutlak sayısını lenfosit mutlak sayısına bölerek elde edildi. Veriler yüzdelik değer ile hesaplandı (örn: 2,25).

PLT/MPV: PLT nin MPV oranı hesaplanarak mutlak değer olarak yazıldı.

Nötrofilik KOAH/Bronşektazi atağı: Periferik kan Eozinofil değeri %2 nin altında olan atak

Eozinofilik KOAH/Bronşektazi atağı: Periferik kan Eozinofil değeri %2 nin üstünde olan atak.

Kayıt edilen veriler

Çalışma döneminde hastaneye başvuran hastaların başvuru sırasındaki hemogram, biyokimya değerleri, C-reaktif protein hastane elektronik bilgi sisteminden otomatik olarak kayıt edildi. Prokalsitonin hastanede bakılmadığı için kayıt edilmedi.

İstatistik

Geriye dönük kesitsel çalışmada elektronik bilgi sisteminden alınan verilerde Bronşektazi ve KOAH olan hasta grupları **tanımlayıcı istatistikle** özetlendi. Gurupların sürekli sayısal verileri (yaş, hemogram, biyokimya, CRP, NLO değerleri) dağılımlarına göre düzgün dağılım sergiliyorsa (parametrik) **Student T Testi** veya düzgün olmayan dağılım (nonparametrik) gösteriyorsa **Mann Whitney U Testi** ile karşılaştırıldı. Grupların cinsiyet, ek hastalık varlığı, CRP, NLO, Eozinofil grup karşılaştırmaları gibi dikotom değerler için **Ki-Kare** testi ile analiz edildi. P değeri <0.05 ise anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

Çalışma döneminde polikliniğe başvuran ve yatırılan bronşektazi ve KOAH hastaları Akış şemasında gösterildi. Poliklinikte değerlendirilen ve hastaneye yatırılan Bronşektazi ve KOAH hastalarının demografik özellikleri hemogram değerleri Tablo 4'te özetlendi. Bronşektazi grubunda kadın hasta KOAH hastalarına göre anlamlı yüksek ve daha genç olduğu gösterildi. Poliklinik ve yatan hasta gruplarının karşılaştırmasında hemogram değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterse de klinik önemi olmayan aralıktadır.

Tablo 4. Çalışma grupların demografik ve hemogram değerlerinin karşılaştırması

	Hastaneye Yatan Hastalar			**Poliklinik Hastaları**		
	Bronşektazi N=180	**KOAH N=685**	**P**	**Bronşektazi N=1024**	**KOAH N=775**	**P**
Yaş, mean SD	43±16	69±10	0.001	45±15	67±11	0.001
Cinsiyet, Kadın n(%)	90 (50)	195(29)	0.001	570 (56)	262(34)	0.001
Hemogram						
Lökosit	11.3(7.4-14.2)	10.7(8.1-13.9)	0.98	8.7(6.9-11.5)	9.7(7.6-12.3)	0.001
Nötrofil	8.13(5.40-12.36)	8.41(6.01-11.53)	0.47	5.68(4.12-8.18)	6.67(4.97-9.18)	0.001
Lenfosit	1.40(0.90-2.01)	1.14(0.73-1.71)	0.001	1.96(1.48-2.49)	1.58(1.08-2.17)	0.001
Monosit	0.63(0.47-0.90)	0.58(0.36-0.87)	0.025	0.58(0.43-0.80)	0.67(0.48-0.95)	0.001
Nötrofil %	77(68-86)	80(72-89)	0.004	66(58-75)	71(62-79)	0.001
Monosit %	6.4(4.5-8.2)	5.7(3.6-7.9)	0.019	6.6(5.2-8.3)	7.2(5.4-9.4)	0.001
Eosinofil %	0.8(0.2-1.9)	0.4(0.1-1.5)	0.020	1.7(0.9-2.6)	1.5(0.8-2.7)	0.14
Bazofil %	0.3(0.1-0.5)	0.4(0.1-0.7)	0.006	0.4(0.2-0.7)	0.6(0.3-1.1)	0.001
Lenfosit %	14(8-22)	11(7-18)	0.005	23(15-31)	17(11-23)	0.001
Eritrosit	4.2((3.8-4.7)	4.4(3.9-4.8)	0.011	4.6(4.2-4.9)	4.6-4.3-5.0)	0.16
Hemoglobin	11.8(10.4-13.1)	12.5(11.3-13.7)	0.001	12.9(11.7-14.6)	13.2(11.9-14.6)	0.001
Hematokrit	35(31-40)	38(34-41)	0.001	39(35-42)	40(36-43)	0.001
MCV	84(80-88)	86(82-90)	0.001	85(81-89)	86(82-90)	0.001
Trombosit	265(212-339)	259(210-332)	0.83	280 (229-343)	248(2001-313)	0.001
MPV	8.3(7.8-9.2)	8.4(7.8-9.1)	0.69	8.3(7.7-9.0)	8.2(7.6-8.9)	0.07

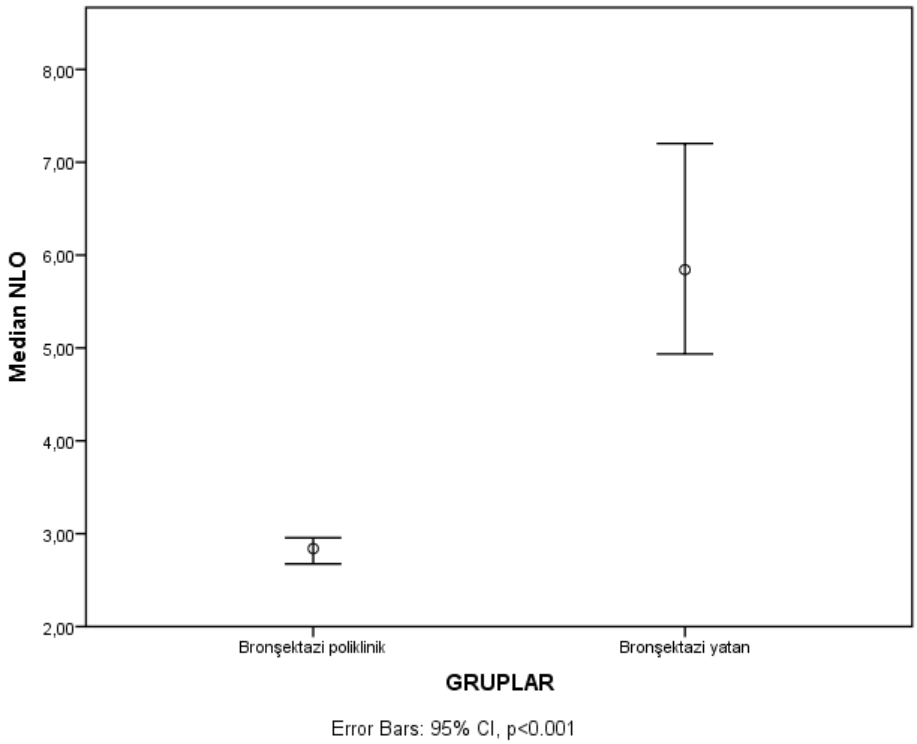
MCV: Mean corpuscular volume, MPV: Mean platalet (tombosit) volüm

Tablo 5'te bronşektazi ve KOAH hastalarının inflamatuvar belirteçleri poliklinik ve hastane yatış değerleri olarak karşılaştırıldı. İnflamatuar belirteçlerin (NLO, PLT/MPV, CRP, sedimantasyon) gruplardaki karşılaştırma değerleri özetlendi. Hastaneye yatırılan grupta NLO ve CRP değerleri KOAH grubunda klinik ve istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. PLT/MPV ile sedimantasyon her iki grupta benzer idi. Poliklinik grubunda KOAH hastalarında NLO ve PLT/MPV klinik ve istatistiksel olarak bronşektazi hastalarından anlamlı sırasıyla yüksek ve düşük bulundu.

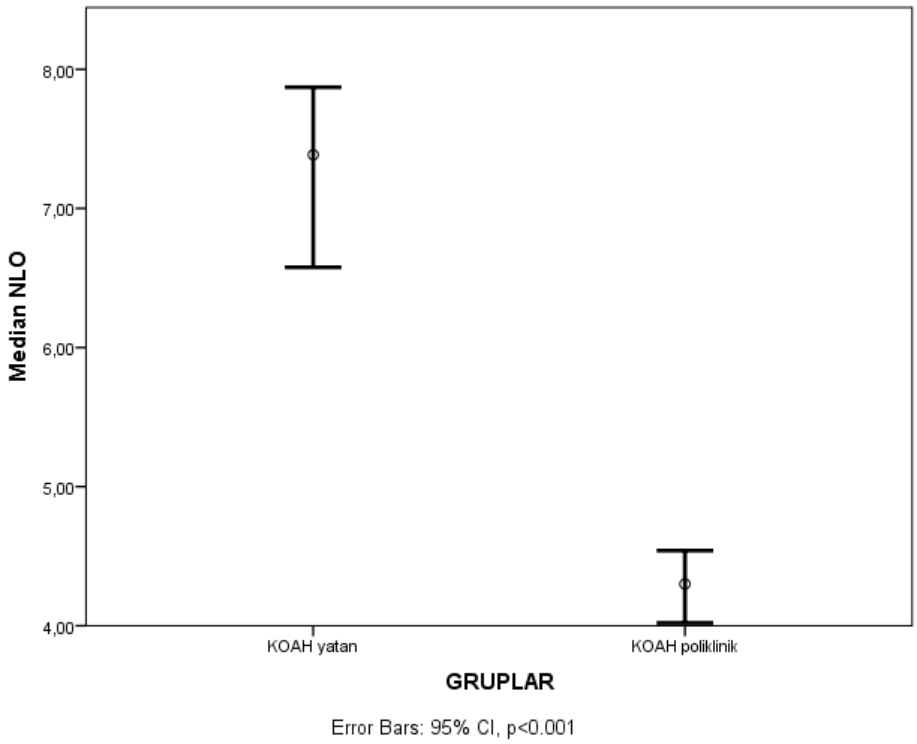
Tablo 5. Çalışma gruplarının inflamatuar belirteçlerin karşılaştırması

	Hastaneye Yatan Hastalar			**Poliklinik Hastaları**		
	Bronşektazi N=180	KOAH N=685	Pdeğeri	Bronşektazi N=1024	KOAH N=775	P Değeri
NLO	5.84(3.0-10.96)	7.39(4.04-12.97)	0.006	2.84(1.91-4.79)	4.30(2.71-7.03)	0.001
PLT/MPV	31(24-42)	31(24-40)	0.79	33(27-43)	30(24-39)	0.001
CRP mg/L	18.6(8.5-84)	45.0(14.2-121.0)	0.001	12.3(3.3-36.1)	12.8(3.3-32.2)	0.91
Sedimantasyon	62(28-87)	49(27-70)	0.33	36(18-65)	54(29-61)	0.36

NLO: Nötrofil/lenfosit Oranı; PLT/MPV:platalet(trombosit)/mean platalet volüm; CRP:C-reaktif protein

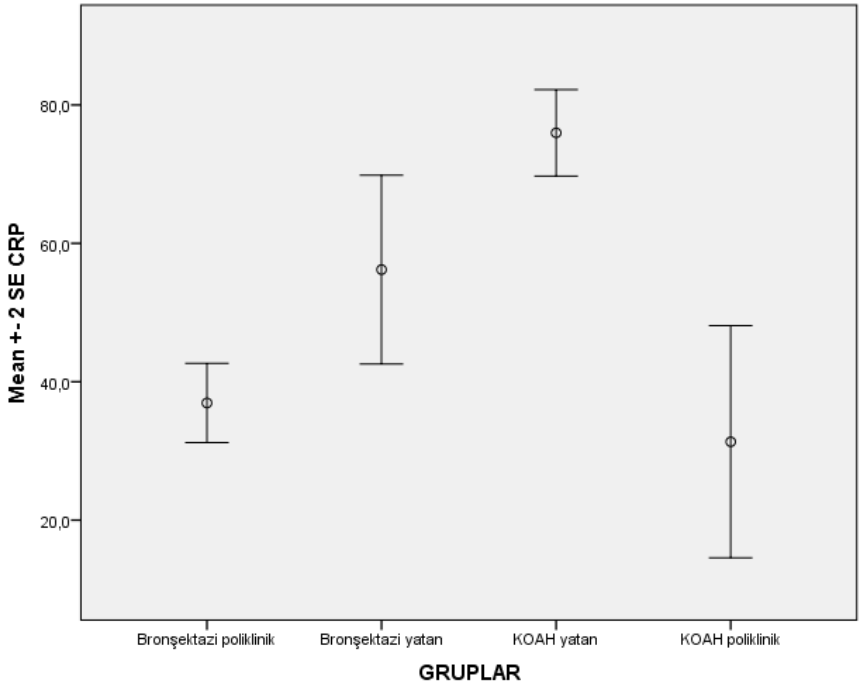


Şekil 9a



Şekil 9b

Şekil 9a ve 9b'de NLO değerleri bronşektazi ve KOAH tanılı hem yatan hem poliklinik hastalarında karşılaştırıldı. Hem bronşektazi hem de KOAH yatan hasta grubunda NLO değerleri poliklinik grubuna göre yüksek bulundu. KOAH hastalarında hem yatan hem de polikliniğe başvuran grupta bronşektaziye göre daha yüksek NLO değerleri gözlendi.



Şekil 10

Şekil 10'da CRP değerleri bronşektazi ve KOAH tanılı hem yatan hem polikilinik hastalarında karşılaştırıldı. Hem bronşektazi hem de KOAH yatan hasta grubunda CRP değerleri poliklinik grubuna göre yüksek bulundu. KOAH hastalarında hem yatan hem de polikliniğe başvuran grupta bronşektaziye göre daha yüksek CRP değerleri gözlendi.

Tablo 6'da bronşektazi ve KOAH hastalarının kan biyokimya değerleri poliklinik ve hastaneye yatış değerleri olarak karşılaştırıldı. Poliklinik ve hastaneye yatırılan hasta gruplarında kan biyokimya değerlerinden BUN, kreatin, protein, albumin, sodyum, kalsiyum, ast, alt değerlerinde ve yatan hasta gruplarının yatış süresinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunsa da klinik olarak anlamlı fark bulunmadı. Kan şekeri değeri hem yatan hem de polikiniğe başvuran KOAH hasta grubunda, bronşektaziye göre hem klinik hem de istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Potasyum değeri ise yatan hasta grubunda KOAH hastalarında hem klinik hem de istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. LDH değeri hem yatan hem de polikiniğe başvuran KOAH hasta grubunda, bronşektaziye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunsa da klinik anlamlılık gözlenmedi.

Tablo 6. Çalışma gruplarının hastaneye başvuru sırasındaki kan biyokimya değerlerinin karşılaştırması						
	Hastaneye Yatan Hastalar			Poliklinik Hastaları		
	Bronşektazi N=180	KOAH N=685	p değeri	Bronşektazi N=1024	KOAH N=775	p değeri
Hasta N	136	600	-	329	405	-
Yatış günü	6 (3-8)	7 (5-9)	0.004	----	-----	---
Kan Şekeri	108(86-141)	132(100-170)	0.001	103(89-125)	123(102-162)	0.001
BUN	14(10-20)	30(19-44)	0.001	14(10-20)	25(16-36)	0.001
Kreatinin	0.67(0.57-0.77)	0.80(0.67-0.97)	0.001	0.69(0.60-0.79)	0.80(0.66-1.04)	0.001
Protein	6.0(6.0-7.0)	6.0(6.0-7.0)	0.001	7.0(6.0-7.0)	7.1(6.7-7.3)	0.001
Abumin	3.2(2.8-3.6)	3.2(2.8-3.6)	0.81	3.5(3.0-4.0)	3.4(3.0-3.7)	0.021
Sodyum	139(137-140)	138(136-140)	0.12	138(136-140)	137(136-140)	0.001
Potasyum	4.0(3.7-4.4)	2.3(3.9-4.6)	0.001	4.1(3.8-4.5)	4.5(4.0-4.9)	0.001
Kalsiyum	8.9(8.5-9.3)	8.8(8.4-9.2)	0.06	9.1(8.6-9.6)	8.8(8.5-9.2)	0.001
LDH	208(171-261)	226(191-291)	0.006	206(171-251)	261(204-344)	0.001
AST	18(15-28)	19(14-25)	0.55	19(15-25)	22(16-29)	0.001
ALT	15(11-24)	17(12-24)	0.15	16(11-24)	15(10-22)	0.13
*Nonparametrik Mann Witney U Testi, değerler ortanca (çeyrekler arası oran), BUN: Blood urea nitrogen, LDH: Laktat dehidrogenaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz						

Tablo7'de bronşektazi ve KOAH hastalarının ek hastalık görülme durumları hastaneye yatış değerleri olarak karşılaştırıldı. Bronşektazi yatan hasta grubunda Koroner Arter Hastalığı hiç görülmezken tablodaki diğer ek hastalıklara bakıldığında KOAH yatan hasta grubunda ek hastalık görülme durumu bronşektazi yatan hasta grubuna göre anlamlı yüksek bulundu.

Tablo7. Çalışma gruplarının ek hastalık görülme durumlarının karşılaştırılması			
	Hastaneye Yatan Hastalar		
N(%)	Bronşektazi N=180(%)	KOAH N=685(%)	P Değeri
DM	3(1.7)	44(6.4)	**P**<0.001
HT	4(2.2)	88(12.8)	**P**<0.001
KKY	1(0.6)	53(7.7)	**P**<0.001
KAH	0	13(1.9)	**P**<0.001
DM: Diabetes Mellitus; HT: Hipertansiyon; KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği; KAH: Koroner Arter Hastalığı			

Tablo 8'de gruplarda periferik kan eozinofil varlığı %2 ve üzeri olan olmayan olarak alt grup analizi yapıldığında bronşektazi hastalarında eozinofilik %23,8 (n=43) iken KOAH grubunda %17,8 (n=122) ile aralarında istatistiksel olarak benzer idi (p>0.07). Hem Bronşektazi hem KOAH yatan hastalarda eozinofili olmayan grupta NLO 2-10 ve üzerinde olanlar istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Benzer şekilde WBC 10-12 bin ve üzerinde olanlar da eozinofili olmayan grupta hem bronşektazi hem de KOAH grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Bronşektazili yatan hasta grubunda CRP değerleri eozinofili varlığı açısından farklılık göstermezken, KOAH yatan hasta grubunda CRP 8-10 ve üzeri olan eozinofili olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Tablo 8. Çalışma gruplarının hastaneye başvuru sırasındaki yatış hemogram ve CRP değerlerinin karşılaştırması

	Bronşektazi			**KOAH**		
	Noneozinofilik N=137, (%)	**Eozinofilik N=43 (%)**	**p değeri**	**Noneozinofilik N=563 (%)**	**Eozinofilik N=122 (%)**	**p değeri**
NLO≥ 2	**131(95.6)**	**28(65.1)**	**P<0,001**	**552(98.0)**	**106(86.9)**	**P<0.001**
NLO≥ 3	**119(86.9)**	**17(39.5)**	**P<0.001**	**525(93.3)**	**78(63.9)**	**P<0,001**
NLO≥4	**108(**78.8)	**12(27.9)**	**P<0.001**	**475(83.5)**	**45(**36,9)	**P<0.001**
NLO≥ 5	**97(70.8)**	**5(11.6)**	**P<0.001**	**418(74.2)**	**26(21.3)**	**P<0.001**
NLO≥6	**84(61.3)**	**3(7.0)**	**P<0.001**	**372(66.1)**	**18((14.8)**	**P<0.001**
NLO≥7	**76(55.3)**	**2(4.7)**	**P<0.001**	**343(60.9)**	**10(8.2)**	**P<0.001**
NLO≥8	**68(49.6)**	**1(2.3)**	**P<0.001**	**306(54.4)**	**6(4.9)**	**P<0.001**
NLO≥9	**58(42.3)**	**0**	**P<0.001**	**265(47.1)**	**4(3.3)**	**P<0.001**
NLO≥10	**48(35.0)**	**0**	**P<0.001**	**238((42.3)**	**4(3.3)**	**P<0.001**
WBC≥ 10 bin	**92(67.2)**	**10(23.3)**	**P<0.001**	**344(61.1)**	**40(32.8)**	**P<0.001**
WBC≥ 12 bin	**68(49.6)**	**3(7.0)**	**P<0.001**	**241(42.8)**	**16(13.1)**	**P<0.001**
CRP≥ 5	**73(53.3)**	**17(39.5)**	**P=0.12**	**479(89.5)**	**101(87.8)**	**P=0.59**
CRP≥ 8	**70(51.1)**	**16(37.2)**	**P=0.11**	**456(85.2)**	**83(72.2)**	**P=0.001**
CRP≥ 10	**64(46.7)**	**14(32.6)**	**P=0.10**	**439(82.1)**	**78((67.8)**	**P=0.001**
***KiKare**						

Tablo 9'da hastaneye yatan bronşektazi ve KOAH hastalarında sırasıyla haliyle taburcu olan hastalar 123 (%68.3) ve 553 (%80,7), vefat eden hastalar 3 (%1,7) ve 3 (%0,4), hastane içinde sevk olan hastalar 30 (%16,7) ve 19 (%2,8), dış merkeze sevk olan hastalar 2 (%1,1) ve 0 (%0) olarak değerlendirildi.

Tablo 9. Yatan Bronşektazi ve KOAH hastalarının hastane sonuçları

Sonuçlar N (%)	Bronşektazi	KOAH	p değeri
• Aynı kapsamlı başka	0	1 (0.1)	0.001
• Diğer	4(2.2)	27(3.9)	
• Haliyle taburcu	123(68.3)	553(80.7)	
• Hastane içinde sevk	30(16.7)	19(2.8)	
• Sevk	2(1.1)	0	
• Şifa ile taburcu	18(10.0)	82(12.0)	
• Mortalite	3(1.7)	3(0.4)	
Analiz: Ki Kare			

Tablo 10'da hem bronşektazi hem KOAH poliklinik hastalarında eozinofili olmayan grupta NLO 2-10 ve üzerinde olanlar istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Benzer şekilde WBC 10-12 bin ve üzerinde olanlar da eozinofili olmayan grupta hem bronşektazi hem de KOAH grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Bronşektazili poliklinik hasta grubunda CRP değerleri 2-10 ve üzeri olanlar, eozinofili olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. KOAH poliklinik hasta grubunda ise CRP değerleri açısından eoziofili olan ve olmayan grupta istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi.

Tablo 10. Çalışma gruplarının hastaneye başvuru sırasındaki hemogram ve CRP değerlerinin karşılaştırması

	Bronşektazi			**KOAH**		
N (%)	**Noneozinofilik N= 615 (%)**	**Eozinofilik N= 409 (%)**	**p değeri**	**Noneozinofilik N= 469 (%)**	**Eozinofilik N= 306 (%)**	**p değeri**
NLO≥ 2	**501 (81.5)**	**225(55)**	**P<0.001**	**435 (92.8)**	**236 (77.1)**	**P<0.001**
NLO≥ 3	**377 (61.3)**	**96(23.5)**	**P<0.001**	**386 (82.3)**	**156 (51.8)**	**P<0.001**
NLO≥ 4	**289 (47.0)**	**53 (13.0)**	**P<0.001**	**323 (68.9)**	**96 (31.4)**	**P<0.001**
NLO≥ 5	**220 (35.8)**	**22 (5.4)**	**P<0.001**	**262 (55.9)**	**57 (18.6)**	**P<0.001**
NLO≥ 6	**169 (27.5)**	**11 (2.7)**	**P<0.001**	**214 (45.6)**	**28 (9.2)**	**P<0.001**
NLO≥ 7	**143 (23.3)**	**6 (1.5)**	**P<0.001**	**173 (36.9)**	**22(7.2)**	**P<0.001**
NLO≥ 8	**121 (19.7)**	**3 (0.7)**	**P<0.001**	**149 (31.8)**	**12 (3.9)**	**P<0.001**
NLO≥ 9	**101 (16.4)**	**1 (0.2)**	**P<0.001**	**121 (25.8)**	**4 (1.3)**	**P<0.001**
NLO≥10	**84 (13.7)**	**1 (0.2)**	**P<0.001**	**96 (20.5)**	**2 (0.7)**	**P<0.001**
WBC≥ 10 bin	**290 (47.2)**	**75 (18.3)**	**P<0.001**	**257 (54.8)**	**101 (33.0)**	**P<0.001**
WBC≥ 12 bin	**192 (31.2)**	**25 (6.1)**	**P<0.001**	**169 (36.0)**	**43 (14.1)**	**P<0.001**
CRP≥ 5	**170 (27.6)**	**81 (19.8)**	**P=0.004**	**16 (80.0)**	**13 (59.1)**	**P=0.14**
CRP≥ 8	**157 (25.5)**	**65 (15.9)**	**P<0.001**	**13 (65.0)**	**11 (50.0)**	**P=0.33**
CRP≥ 10	**143 (23.3)**	**57 (13.9)**	**P<0.001**	**12 (60.0)**	**10 (45.5)**	**P=0.35**

***KiKare**

Tablo 11'de bronşektazi ve KOAH yatan ve polikliniğe başvuran hasta gruplarının NLO, CRP, sedim değerleri eozinofili olup olmamasına göre gösterildi. Eosinofili olmayan hem bronşektazi hem de KOAH hasta gruplarında inflamatuvar belirteçler anlamlı yüksek bulundu.

Tablo11. Çalışme gruplarının eozinofil değerlerine göre hemogram değerlerinin sonuçları

	Bronşektazi				**KOAH**			
	Poliklinik		**Yatan**		**Poliklinik**		**Yatan**	
Eozinofil	**<%2**	**>=%2**	**<%2**	**>=%2**	**<%2**	**>=%2**	**<%2**	**>=%2**
NLO	**3.8(2.3-6.6)**	**2.1(1.6-2.9)**	**7.5(4.7-13.8)**	**2.9(1.9-4.19)**	**5.5(3.4-9.0)**	**3.0(2.1-4.4)**	**8.6(4.9-15.3)**	**3.3(2.6-4.5)**
CRP	**18.1(4.2-66.3)**	**6.1(3.3-20.1)**	**27.6(10.2-88.9)**	**8.8(3.3-79.9)**	**16(6.3-44.4)**	**7.8(3.3-30.9)**	**53.5(15.8-128)**	**22.0(6.4-67.9)**
Sedim	**39(18-70)**	**34(18-57)**	**69(30-107)**	**33(8-63)**	**55(29-61)**	**42(28-69)**	**50(27-70)**	**44(30-63)**

Değerler medyan (Çeyrekler Arası Oran, %25-%75), NLO: Nötrofil lenfosit oranı, CRP: C Reaktif protein, Sedim: Sedimantasyon

7. TARTIŞMA

Çalışmada yeni bir inflamatuvar belirteç olarak kullanılmaya başlanan NLO, yatırılarak tedavi edilen bronşektazi ve KOAH hastalarında poliklinikte takip edilenlerden anlamlı yüksek bulundu. Yaygın akciğer parankim hasarı ile seyreden bronşektazide akut atakta hipotezimizin tersine NLO; KOAH hastalarında bronşektazi hastalarından yüksek bulundu.

KOAH ve bronşektazinin hastalık semptomları olarak birbirine benzemesi çalışmalarda araştırılmış olup özellikle orta ve ağır KOAH'lı hastalarda %28 ile %57 arasında bronşektazi gösterilmiştir (85-88). Bronşektazide infeksiyöz patojen ön planda olmakla birlikte ağır KOAH'lılarda daha belirgin olmak üzere %40 gibi infeksiyöz etkenler atağa neden olmaktadır. Novosad sa ve ark.'nın yakın dönemde yapmış olduğu bir çalışmada KOAH'ın bronşektazi için bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (89). Bronşektazinin patogenezinde önemli rol oynayan potansiyel patolojik mikroorganizmaların ağır KOAH'lılarda da tesbit edilmesi bu hastalarda uzun ve ağır alevlenmelerle bronş mukozasında gerçekleşen hasar ile bronşektazinin belirgin hale gelmesine ve klinik tablonun ağırlaşmasına neden olacağı çalışmada belirtilmiştir (89). Semptomlarda her iki hastalıkta solunum sistemi ön planda olmakla birlikte KOAH'ta daha fazla sistemik semptomlar bulunmaktadır. Çalışmamıza alınan KOAH hastalarına eşlik eden bronşektazi dışlandığı için KOAH-bronşektazi birlikteliğindeki semptomlar ve inflamasyon belirteçleri bakılmamıştır. Demografik özellikleri her iki grupta bu nedenle belirgin farklılıklar göstermektedir. Çalışmamızda KOAH hastalarında erkekler 2/3 iken bronşektazide kadın erkek oranı yarı yarıyadır; bununla birlikte bronşektazi hastaları yaş olarak nerdeyse iki dekad daha gençtir. Bu bilgiler diğer çalışmalardaki bilgilerle örtüşmektedir (90).

CRP değerini stabil 87 bronşektazi hastasında çalışan Wilson ve arkadaşları standart CRP nin 6,0 mg/L gibi değerlerde olduğu ultra sensistive CRP çalışan bir çalışmada ise benzer hasta grubunda 4,5 mg/L hs CRP değeri bulunmuştur. Bizim çalışmamızda standart CRP kullanıldı ve Wilson'ın değerlerinden iki kat yüksek bulundu. Wilson ve arkadaşları stabil bronşektazi hastalarında lökosit sayısını 7700, nötrofil sayısını 4,9 (2,0-7,5 referans aralığı) bulmuştur, bizim çalışmamızda ise

lökosit sayısı 8700, nötrofil sayısı 5,68 bulunmuştur (91). Martinez Garcia ve ark. bronşektazi ile birlikte olan KOAH hasta grubunda CRP değerini (sensitive CRP) ortalama 8,3 IU/ml ve bronşektazinin bulunmadığı KOAH hasta grubunda ise 5,3 IU/ml (p=0.018) ile anlamlı yüksek olduğunu bulmuşlardır (86). Çalışmamızda KOAH eşlik eden bronşektazi hasta grubu çıkarılmıştır ancak bronşektazi bulunmayan ve polikliniğe başvuran KOAH alevlenme hasta grubumuzdaki CRP değeri (standart CRP) Martinez Garcia'nın verilerinden daha yüksektir. Jianmin ve arkadaşlarının yakın dönemde yaptıkları bir çalışmada KOAH hastalarında bronşektazi varlığı ile ilgi faktörler araştırılmış ve CRP değeri kayıtlarında bronşektazi olmayan KOAH'ta 11,5 mg/L ile bizim KOAH hasta grubu ile benzer değerler bulunmuştur (92).

NLO ile ilgili bronşektazi hastalarında çalışmamızın yapıldığı dönemde İngilizce literatürde veri bulunmamakla birlikte birkaç kistik fibroz olmayan bronşektazi çalışmasında lökosit ve nötrofil değerlerinin incelendiğinde nötrofil değerleri lökosit-nötrofil değerine bölündüğünde yaklaşık NLO değerleri 2 gibi olduğundan çalışmamızdaki polikliniğe başvuran broşektazi hastalarının NLO değerinden kısmen daha düşük olduğu görüldü (93). KOAH'ta NLO kısmen çalışılmış ve ülkemizden dünya literatürüne katkı yapılmıştır. Ülkemizde ilk olarak Günay ve arkadaşları hastaneye yatmayan stabil ve atakta KOAH hastalarında NLO değerlerini çalışmış ve atakta yükseldiğini göstermişlerdir (94). Saltürk ve arkadaşları yoğun bakıma yatması gereken KOAH atağında NLO değerlerini çalışmışlar ve diğer KOAH ataklardan daha yüksek değerler bulmuşlardır (7). Benzer şekilde aynı merkezden Aksoy ve arkadaşları servise yatırılan KOAH atağında NLO değerlerinin hasta yatış günü üzerine etkisini araştırmış, hem atak tedavisinde NLO değerinin gerilediğini hem de yüksek NLO değerlerinde yatış gününün yedi günden yüksek olduğunu göstermişlerdir (84). Duman ve arkadaşları ise KOAH atak ile servise yatan ve taburcu olan KOAH hastalarında NLO değerlerini araştırmış, surviye etkisini incelemişlerdir. KOAH atağından iyilişme sürecine kadar, çalışmalarda NLO değerlerinde düşüş CRP değerlerindeki düşüşe paralellik göstermiştir. Ancak atak şiddeti arttıkça NLO değerlerinde yükselme dikkati çekmiştir (6). Ağca ve arkadaşlarının KOAH hastalarında atak nedeniyle poliklinik başvurularında (hastaneye yatırılması gerekmeyen) NLO değerlerini çalıştığı geniş hasta serisinde de

NLO değerleri 4,5 gibi bulunmuştur (83). Atak ve stabil dönem KOAH'ta NLO ve CRP değerleri ve eozinofili olan/olmayan durumlarda NLO ve CRP değerleri Tablo 12-13'te gösterildi. Bu çalışmalarda KOAH atakta periferik kanda eozinofili (%2 ve üzeri) olması durumunda NLO'nun çok yükselmediği ve atak tedavisi süresince değişmediği gözlenmiştir.

Tablo 12. Atak ve stabil KOAH'ta NLO ve CRP takibi.

	NLO		**CRP**	
Çalışmalar	**Atak**	**Stabil/Taburcu**	**Atak**	**Stabil/Taburcu**
Kurtipek ve ark (poliklinik) (81)	**7.9**	**2.7**	**57.6**	**5.0**
Günay ve ark (servis ve polk) (94)	**4.6**	**2.3**	**4.0**	**2.0**
Çalışmamızda (poliklinik)	**4.3**	**-**	**12.8**	**-**
Çalışmamızda (servis)	**7.3**	**-**	**45.0**	**-**

NLO: nötrofil lenfosit oranı, CRP: C-reaktif protein * p<0.05

Tablo 13. Atak ve stabil KOAH'ta periferik kan eozinofili varlığında NLO ve CRP değerleri.

	Atak/Hastane yatış				Stabil Dönem/Taburculuk			
	Eozinofil >=%2		Eozinofil <%2		Eozinofil >=%2		Eozinofil <%2	
	NLO	CRPmg/L	NLO	CRP mg/L	NLO	CRP mg/L	NLO	CRP mg/L
Saltürk (7) (Yoğun Bakım)	4.6	39.3	13.0	52.7	3.7	41.5	6.8	43.0
Duman (6) (servis-taburculuk)	3.6	19.3	8.0	35.1	3.7	12.2	6.0	12.2
Aksoy(84)* (servis)	3.4-3.7	17.4-28.9	7.7-8.5	28.2-40.7	3.7-3.7	12.8-12.7	6.4-6.1	16.6-10.4
Çalışmamız (servis)	3.3	22.0	8.6	53.5	-	-	-	-
Ağca (83) (poliklinik)	2.9	9.0	5.1	10.0	-	-	-	-
Çalışmamızda (poliklinik)	3.0	7.8	5.5	16.0	-	-	-	-
*Veriler hastanede yedi günden az ve uzun yatışa göre verildi								

Kang ve arkadaşları da çok yakın dönemde periferik kan eozinofilisi olan KOAH atağının nötrofilik KOAH atağına göre daha iyi sonuçlandığını çalışmalarında göstermişlerdir (82). Nötrofilik (periferik kan eozinofilisi <%2) ve eozinofilik (periferik kan eozinofilisi >=%2) KOAH atağı, yakın dönem çalışmalarda güncel olarak araştırılmakta ve tedavi yaklaşımı üzerine de öneriler sunmaktadır. İleride KOAH tedavi rehberlerinde antibiyotik, steroid ya da birlikte kullanım seçimi için bu parametrelerin değerlendirileceği öngörülmektedir. Tablo 13'te KOAH'ta atak ve stabil dönemde periferik kan eozinofilisi varlığında NLO ve CRP değerleri çalışma sonuçları özetlendi.

Bronşektazi hastaları periferik kan eozinofili varlığı ve atak ile takibini araştıran ingilizce literatürde arama motorlarında yayın bulunamamıştır. Çalışmamızda bronşektazi olan poliklinikte ve yatırılarak takip edilen hastalarda NLO değerlerinin eozinofili hakim grupta eozinofili olmayan gruba göre daha düşük değerlerde olması KOAH ile benzer bir inflamatuar yanıt olduğunu düşündürdü. KOAH ta bronşektazi

varlığı çalışmamızda dışlandı ancak bronşektazi ile seyreden KOAH'ın yeni bir fenotip olabileceği yönündeki görüşler bilinmektedir. Çalışmamızda her ne kadar KOAH bronşektazi birlikteliği dışlansa da; bronşektazi hastalarının KOAH'a benzer şekilde eozinofili varlığında NLO değerlerinin daha düşük olduğu görüldü. Bu durum bronşektazi ile KOAH'ın inflamatuvar yanıtlarının eozinofili varlığında benzer olduğunu gösterdi. CRP nin hem inflamasyonda hem infeksiyonda değeri bilinmekle birlikte daha kolay, kısa sürede ve ucuz olan aynı zamanda anlık kliniği yansıtan NLO'nun periferik eozinofili varlığına göre alt gruplanarak tedavide kullanılması düşünülebilir. Eozinofil hakimiyeti varlığında NLO değeri steroid ve antibiyotik seçiminde yol gösterebilir.

Limitasyonlar

Çalışmamızın tek merkezli ve geriye dönük olması ilk limitasyondur. Bununla birlikte eğitim veren dal hastanesi verilerin sayısının fazla olması ve akademik kontrol altında olmasının sonuçları değerli kılacağı kanaatindeyiz.

KOAH tanımında altın standart olan spirometri kayıtları ile bronşektazide radyoloji kayıtlarının olmadığı için verilerinin sunulamaması ikinici limitasyondur. Ancak tanıların göğüs hastalıkları uzman hekimleri tarafından koyulduğu ve eğitim veren hastanede olması nedeniyle tanı verilerinin ayrıca dökümasyonunun gerekliliği tartışmalıdır.

NLO'nun bronşektazi ve KOAH'ta infeksiyon ve inflamasyon için bir belirteç olarak kullanılmasının yanında diğer infeksiyoz ve inflamatuvar hastalıklara genelleme yapılamayacağı sonuncu limitasyonumuzdur. Fakat çalışmanın araştırma sorusuna spesifik yeterli sayıda hasta ile yanıt verebilecek veriye sahip olması önemlidir. Diğer hastalıklarla ilgili çalışmalara ışık tutacaktır.

Çalışmanın gücü hasta verilerinin elektronik ortamdan alınarak data girişine bağlı hataların minimalize edilmiş olması ve çok geniş sayıda hasta verisi kullanılmış olmasıdır.

Sonuçlar

NLO'nun yaygın akciğer parankim hasarı olan bronşektazide; atak nedeniyle hastaneye başvuran hastalarda sanılanın tersine, KOAH atak nedeniyle hastaneye başvuran hastalardan daha düşük değerlere sahip olması KOAH'taki kronik sistemik inflamasyon ile açıklanabilir. Bronşektazi ataklarında infeksiyon ön planda iken KOAH atağında infeksiyon ancak 2/3 'ü ile açıklanıyor. KOAH atakların 1/3'ünün infeksiyon dışı nedenlerden (toz-gaz-duman-sigara maruziyeti) meydana gelmesi ve bu maruziyetlerin sürekliliği, KOAH patogenizin progresyonuna neden olabilir ve NLO gibi inflamatuvar belirteçler havayolu ve parankimal akciğer hastalığı olan bronşektaziden sürekli daha yüksek olabilir.

NLO ve periferik eozinofili değerleri birlikte bronşektazi ve KOAH'ta atak tipini anlamakta ve tedavi takibinde kullanılabilir. Bronşektazide tedavi seçiminde yeni bir yaklaşım olarak NLO ve periferik eozinofili varlığını birlikte değerlendiren, tedavi belirlemede değerini ortaya koyan ileriye dönük kontrollü çalışmalar ile net bir yorum yapılabilir.

KOAH'ta inflamasyonun sistemik olarak sürekli devam etmesi nedeniyle tedavide antiinflamatuar ilaçların sürekli kullanılmasının hem progresyonda hem atak kontrolünde çok önemli olabileği anlaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1.Snider GL. Chronic obstructive pulmonary disease--a continuing challenge. Am Rev Respir Dis 1986;133:942-4.

2. Global strategy fort the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease,2006

3.Flume PA. Pulmonary complications of cystic fibrosis. Respircare 2009 ; 54: 618-25.

4.Mirici M. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında tanımlama ve ayırıcı tanı. Bilgiç h, Karadağ M. (eds) Tanımdan tedaviye kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Toraks kitapları galenoz yayıncılık 2008; 1-10.com. Accessed Jan 20,2009

5.Barker AF. Treatment of bronchiectasis. www.uptodate.

6. Duman D, Aksoy E, Agca MC, et al. The utility of inflammatory markers to predictreadmissions and mortality in COPD cases with or without eosinophilia. Int JChron Obstruct Pulmon Dis. 2015 Nov 11;10:2469-78. doi: 10.2147/COPD.S90330.eCollection 2015. Erratum in: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:417.

7.Saltürk C, Karakurt Z, Adiguzel N et al. Doeseosinophilic COPD exacerbation have a better patient outcome thannon-eosinophilic in the intensive care unit? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.2015 Sep 8;10:1837-46. doi: 10.2147/COPD.S88058.
Salturk C. International Journal Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2015:10: 1837-1846

8. Bilton D, Jones AL. Bronchiectasis: epidemiology and causes. Eur Respir Mon 2011;52:1-

9. Barker AF. Bronchiectasis. N Engl J Med 2002;346:1383-93.

10.Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF

bronchiectasis. Thorax 2010;65 (suppl 1): 1-58)

11.Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction.Respirology 2010;15:623-8.

12. Fishman AP. Bronchiectasis. Fishman AP, Elias JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, editors. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1998: 2045-70

13Trucksis M, Swartz MN. Bronchiectasis: A current view. Curr Clin Top Infect Dis 1991; 11: 170-205

14. Müsellim B. Bronşektazi, Göğüs Hastalıkları Ders Kitabı, İstanbul 2008; 176-182

15.Al Shirawi N, AL Jahdali HH, AL-Shimemeri A. Pathogenesis, etiology and treatment of bronchiectasis.An Thoracic Med 2006;1:41-51.

16.Stockley RA. Bronchiectasis-new therapeutic approaches based on pathogenesis. Clin Chest Med1987;8:481-94.

17.Katzenstein AL. Nonspecific inflammatory and destructive diseases. In Katzenstein AL, ed. Katzensteinand Askin's Surgical Pathology of Non-neoplastic Lung Disease. 4th ed. China: SaundersElsevier; 2006: 451-6.

18. Morrisey BM. Pathogenesis of Bronchiectasis. Clin Chest Med 2007;28:289–96.

19. Waterer GW. Airway defense mechanisms Clin Chest Med 2012;33:199-209.

20.Lopez-Vidriero MT. Mucus as a natural barrier. Respiration 1989;55 (supp1):28-32.

21.Voglis S, Quinn K, Tulis E et al. Human neutrophil peptides and phagocytic. Respir Crit Care Med2009;180:159-66.

22. Canny G, Levy O, Furuta GT, et al. Lipid mediator induced expression of bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in human mucosal epitelia. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:3902-7.

23. Moresko EM, LaVine D, Beutler B. Toll-like receptors. Curr Biol 2011;21:488-93.

24. Happel KI, Dubin PJ, Zheng M, et al. Divergentroles of IL-23 and IL-12 in host defence againstKlebsiella pneumoniae. J ExpMed 2005;202:761-9.

25. Lambrecht BN, Neyt K, Geurtsvan Kessel CH. Pulmonary defence mechanisms and inflammatorypathways in bronchiectasis. Eur Respir Mon 2011:52;11

26. Stockley RA, Hill SL, Morrison HM, Starkie CM. Elastolytic activity of sputum and its relationshipto purulence and to lung function in-patient with bronchiectasis. Thorax 1984;39:408-13.

27. Stockley RA. Proteolytic enzymes, their inhibitors and lung disease. Clin Sci 1983;64:119-26.

28. Annest LS, Kratz JM, Crawford FA Jr. Current results of treatment of bronchiectasis. J ThoracCardiovasc Surg 1982;83:546-50.

29. Smallman LA, Hill SL, Stockley RA. Reduction of ciliary beat frequency in vitro by sputum frompatient with bronchiectasis: A serine proteinase effect. Thorax 1984;39:663-7.

30. Chan SC, Shum DK, Ip MS. Sputum Sol Neutrophil elastase activity in bronchiectasis. Am J RespirCrit Care Med 2003;168:192-200.

31. Tsang KW, Chan KN, Ho PL, et al .Sputum elastase in steady state bronchiectasis. Chest2000;117:420-6.

32.. Fick RB Jr, Naegel GP, Squier SU, et al. Proteins of the cystic fibrosis respiratory tract. Fragmentedimmunoglobin-G opsonic antibody causing defective opsonophagocytosis. J Clin Invest1984;74:236-48.

33. Tsang KW, Leung R, Fung PC, et al. Exhaled and sputum nitricoxide in bronchiectasis: Correlationwith clinical parameters. Chest 2002;121:88-94.

34. Beckman JS, Beckman TN, Chen J, et al. Apparent hydroxyl radical production by peroxy nitrite:implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. Proc Natl Acad Sci USA1990;87:1620-4.

35.Fevang B, MollesTE, Holm AM, et al. Common variable immuno deficiency and the complementsystem: low mannose-binding lectin levels are associated with bronchiectasis. Clin Exp Immunol 2005;142:576-84.

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

37. King PT, Daviskas E. Pathogenesis and diagnosis of bronchiectasis. Breath 2010;6:34251.

38. Evans DJ, Greenstone M. Long-tem antibiotics in themanagement of non-CF bronchiectasis-dothey improve outcome? Respir Med 2003:97;851-8.

39. Ece T. Bronşektazi*, Akciğer Hastalıkları*, İstanbul 2001; 161-162

40. Fraser RS, Pare PD, Müller NL, Colman N. *Diagnosis of diseases of the chest. 4th eds*. Philadelphia WB Saunders 1999; 2265-97

41. Swartz MN. Brochiectasis. In: Fishman AP (ed). *Fishman's pulmonary diseases and disorders. 3rd eds*. New York, McGraw-Hill 1998; (Volume 2, chapter 132) 2045-70

42. Van der Bruggen- Bogaarts BA, van der Bruggen HM, van Waes PF, et al: Screening for bronchiectasis. A comparative study between chest radiography and high resolution CT. *Chest* 109: 608- 611, 1996.

43. Hansell DM. Bronchiectasis. *Radiol Clin North Am* 1998;36:107-28

44.Erdinç E, Özdemir Ö.Bronşektazi,Temel Akciğer Sağlığı ve Hastalıkları Ders Kitabı2011: 13: 147-149

45.Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease revised 2011.

46.Kocabaş A.KOAH,Temel Akciğer Sağlığı ve Hastalıkları ders kitabı, 2011; 135-136

47.Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Murk O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. Eur Respir J 2002; 20:1117-22.

48. Hnizdo E, Glindmeyer HW, Petsonk EL, Enright P, Buist AS. Case definitions for chronic obstructive pulmonary disease. COPD 2006; 3:95-100.

49.Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victora CG. Chronic Obstructive Pulmonary disease in five Latin American cities (The PLATINO study): a prevalence study. Lancet 2005; 366:1875-1881.

50. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, Weiss KB, Lee TA, Menezes AM, Crapo RO, Jensen RL, Burney PG. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): Rationale and Design. COPD 2005; 2:277-283.

51. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report; 2009.

52. Gülbay BE, Acıcan T. Patogenez ve infl amasyon. In Saryal S, Acıcan T. ed. Güncel bilgiler ışığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; 2003: 21-33

53. Van Eeden SF, Sin DD. Chronic Obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease. Respiration 2008; 75: 224-38

54. Thurlbeck WM. Pathology of chronic airflow obstruction. Chest 1990; 97:6-10. 109

55. Saetta M. Airway inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:17-2010

56. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 735-47. 72

57. Husain TM, Kim DH. C-reactive protein and erytrocyte sedimentation rate in orthopaedics. The University of Pennsylvania Orth J 2002; 15:13-6.

58.Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. Clin Chem 2001; 47:426-30.

59. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: Creactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. Immunology Today 1994 Feb; 15(2):81-8.

60. Old LJ. Tumor necrosis factor (TNF). Science 1985 Nov 8; 230 (4726): 630-2.

61. Albert R.K., Slutsky A.,Ranıerı M. Clinical Critical Care Medicine, Akpir K., Tuğrul S.(Çeviri) Klinik Yoğun Bakım, 2009.

62. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. Immunology Today 1994 Feb; 15(2): 74-80.

63. Kono T, Otsuka M, et all. Negative C-reactive protein in children with bacterial infection.Pediatr Int 1999; 41: 496-9.

64. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. Ann Clin Biochem 2001; 38: 483-93.

65. Altındiş M, Özdemir M. Bir bakteri infeksiyon belirleyicisi: Prokalsitonin. İnfeksiyon Dergisi 2003; 17(2): 251-7.

66. Müller B, Becker KL. Procalcitonin: How a hormone became a marker and mediator of sepsis. Swiss Med Wkly 2001; 131: 595-602. 97. 73

67. Bin D, Jiag P, Dechang C, Yi L. Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin. Chin Med J 2003; 116(4): 538-42.

68.Chiwakata CB, Manegold C, Bönicke L, Waase I, Jülch C, Dietrich M. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with plasmodium falciparum malaria. J Infec Dis 2001; 183: 1161-4.

69. Gerard Y, Hober D, Petitjen J, Assicot M, Bohuon C, Mouton Y, Wattre P. High serum procalcitonin level in a four-year-old liver transplant recipient with a disseminated candidiasis (letter). Infection 1995; 23: 310-1.

70. Meisner M. Procalcitonin: A new, innovative infection parameter. In: Michael Meisner (ed). Biochemical and clinical aspects. 23 tables, 3rd rev and expanded edition. Stuttgart, New York, Thieme, 2000.

71. Carlstedt F, Lind L. Hypocalcemic Syndromes. Critical Care Clinics 2001; 17:1.

72. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:857-63.

73. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. Hepatogastroenterology 1994;41:471-76.

74. O'Mahony JB, Palder SB, Wood JJ, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. J Trauma 1984;24:869-75.

75. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy 2001;102:5-14.

76. Reichlin T, Socrates T, Egli P, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. Clin Chem 2010;56:944-51.

77. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2003;108:1440-5.

78. Mehta J, Dinerman J, Mehta P, et al. Neutrophil function in ischemic heart disease. Circulation 1989;79:549-56.

79. Tousoulis D, Antoniades C, Koumallos N, Stefanadis C. Proinflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. Cytokine Growth Factor Rev 2006;17:225-33.

80.Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ: Neutrophillymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. J Surg Oncol 2005, 91:181-4.

81.Kurtipek E, Bekci TT, Kesli R, Sami SS, Terzi Y. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in exacerbation ofchronic obstructive pulmonary disease. J Pak Med Assoc. 2015 Dec;65(12):1283-7.

82.Kang HS, Rhee CK, Kim SK et al.International Journal of COPD 2016:11 2467–2473

83. Agca M, Aksoy E, DumanD,ve ark.Does Eosinophilia and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Effect Hospital Re-Admission in Cases of COPD Exacerbation?C103. Eosinophils in COPD and the Asthma-copd overlap syndrome: Sorting throughthe chaos of ACOS, 2016: A6240, 10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1_MeetingAbstracts.A6240.

84. Karakurt Z, AksoyE, DumanD,ve ark. Eosinophilic COPD Exacerbation: Is There Any Difference in Readmission, Length of Stay and Mortality in the HospitalC47.COPD:Exacerbations,2016:A5193,10.1164/ajrccmconference.2016.193.1_MeetingAbstracts.A5193

85. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Donat Sanz Y, Catalan Serra P, Agramunt Lerma M, Ballestin Vicente J, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. Chest 2011; 140: 1130-7. **[CrossRef]**

86. Martinez-Garcia MA, de la Rosa D, Soler-Cataluna JJ, Donat-Sanz Y, Catalan Serra P, Agramunt Lerma M, et al. Prognostic Value of Bronchiectasis in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Feb 7. [Epub ahead of print] **[CrossRef]**

87. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. Thorax 2000; 55: 635-42. **[CrossRef]**

88. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 400-7. **[CrossRef]**

89. Novosad SA, Barker AF. Chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. Curr Opin Pulm Med 2013; 19: 133-9. **[CrossRef]**

90. Tulek B. Co-occurrence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Bronchiectasis: Is It a New Phenotype of Chronic Obstructive Pulmonary Disease?Eurasian J Pulmonol 2014; 16(1): 8-12)

91.Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Hansell DM, Dowling RB, Cole PJ, Wilson R.Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. EurRespir J. 1998Oct;12(4):820-4.

92.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 Jul;95(29):e4219.

93**.** Brill SE, Patel AR, Singh R, Mackay AJ, Brown JS, Hurst JR. Lung function symptoms and inflammation during exacerbations of non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective observational cohort study. Respir Res. 2015 Feb7;16:16. doi: 10.1186/s12931-015-0167-9.

94. Günay E, Sarınç Ulaşlı S, Akar O, Ahsen A, Günay S, Koyuncu T, Unlü M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study. Inflammation. 2014 Apr;37(2):374-80.