ÖZGÜN ARAŞTIRMA
Original Article

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Nurgül BOZKURT
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları ABD.,
Antalya,Türkiye
nurgulbozkurt@akdeniz.edu.tr

Geliş Tarihi : Ekim 22, 2021
Received
Kabul Tarihi : Mart 13, 2022
Accepted
E Yayın Tarihi : Mayıs 01, 2023
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as
Bozkurt N, Bozkurt Aİ.
Stabil KOAH Vakalarının İzlem ve Değerlendirmesinde Hangisi Daha Değerli; CRP mi, Eozinofil mi, Lökosit mi?
Akd Tıp D 2023; 9(2): 154-161

Nurgül BOZKURT
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları ABD.,
Antalya,Türkiye
nurgulbozkurt@akdeniz.edu.tr
ORCID ID: 0000-0003-4412-1106

Ali İhsan BOZKURT
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı ABD,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-5019-8719

Sunulduğu Kongre:
7-10 Ekim 2021
Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresinde Sözlü Sunum olarak sunulmuştur.

DOI: 10.53394/akd.1013390

Stabil KOAH Vakalarının İzlem ve Değerlendirmesinde Hangisi Daha Değerli; CRP mi, Eozinofil mi, Lökosit mi?

Which is More Valuable in The Follow-up and Evaluation of Stable COPD Cases; CRP or Eosinophil or Leukocyte?

ÖZ

Amaç:

KOAH(Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) alevlenmelerle seyreden kronik inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. KOAH'da prognozun takibi ve alevlenmelerin öngörülmesinde inflamatuar belirteçlerin önemli olabileceği bildirilmektedir. Bu çalışmada stabil KOAH'lılarda CRP(C-reaktif protein), eozinofil, lökosit düzeylerinin alevlenme sayısı/prognoz ile ilişkileri araştırılmıştır.

Yöntemler:

Çalışmada stabil KOAH hastalarının verileri incelenmiştir. İnflamasyon parametrelerinden CRP, eozinofil ve lökosit düzeylerine bakılmıştır. Hastalara SFT(solunum fonksiyon testi) yapılmış, m-MRC (Modified Medical Research Council), CAT(KOAH değerlendirme testi) skorları hesaplanmıştır. Hastaların son bir yıldaki alevlenme sayısı, m-MRC ve CAT skorları ile CRP, eozinofil ve lökosit düzeyleri arasında ilişki değerlendirilmiştir. Analizlerde korelasyon analizi, ANOVA ve ki-kare testleri kullanılmıştır.

Bulgular:

Stabil 151 KOAH hastasının yaş ortalaması 66,1 ve %84,8'i erkektir. Yıllık alevlenme sayısı 1,9±5,1'dir. CRP vakaların %4,7'sinde, eozinofil düzeyi vakaların %9,9'unda, lökosit ise vakaların %20,5'inde yüksek bulunmuştur. Hastaların CRP, eozinofil ve lökosit düzeyi ile m-MRC, CAT, GOLD(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) sınıflaması ve son bir yıldaki alevlenme sayısı arasındaki ilişki(korelasyon) incelenmiştir. CRP ve eozinofil düzeyi ile bu parametreler arasında anlamlı düzeyde korelasyon görülmez iken; lökosit düzeyi ile hem m-MRC, CAT düzeyleri hem de alevlenme sayısı arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon saptanmıştır. Benzer olarak alevlenme sayısı, m-MRC ve CAT puanları yüksek olan hastalarda "lökosit düzeyi yüksek" olanların oranının arttığı saptanmıştır($p<0,05$). GOLD'a göre asemptomatik kliniğe sahip A grubunu oluşturan hastalarda lökosit sayısı yüksek olanların oranı %2,7 iken; diğer gruplarda %20'nin üzerindedir($p<0,05$). Özetle stabil vakalarda prognoz kötüleştikçe lökosit düzeyi yükselmektedir.

Sonuç:

Verilerimiz stabil KOAH vakalarında alevlenmeler/prognozun öngörülmesi, tedavi/takip stratejilerinin geliştirilmesi için lökosit düzeyinin eozinofil ve CRP'ye göre daha değerli bir belirteç olduğunu göstermektedir. Ucuz ve pratik olmasıyla uygulanabilirliği açısından avantaj sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler:
Stabil KOAH, CRP, Eozinofil, Lökosit, Prognoz, Alevlenme

ABSTRACT

Objective:

COPD (Chronic obstructive pulmonary disease) is a disease characterized by chronic inflammation with exacerbations. It is known that inflammatory markers such as CRP(C-reactive protein), eosinophils, and leukocytes can be variable in exacerbations of COPD and should be followed up. In this study, the relationships of CRP, eosinophil, leukocyte levels with the number of exacerbations/prognosis were investigated in COPD patients.

Methods:

Data from stable COPD patients were analyzed in the study. CRP, eosinophil, and leukocyte levels were measured. PFT was performed, m-MRC(Modified Medical Research Council), CAT(COPD Assessment Test) scores were calculated. The relationships between the number of exacerbations, m-MRC and CAT scores, and CRP, eosinophil, and leukocyte levels of the patients were evaluated. Correlation analysis, ANOVA, and chi-square tests were used in the analyses.

Results:

The mean age of the stable 151 COPD patients was 66.1 years and 84.8% were male. The annual number of exacerbations is 1.9±5.1. Eosinophil level was found to be high in 9.9% of cases, this rate was 4.7% for CRP. Leukocyte level was found to be high in 20.5% of cases. The correlations between the CRP, eosinophil, and leukocyte levels and the m-MRC, CAT score, GOLD(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) classification, the number of exacerbations were examined. There was no significant correlation between CRP and eosinophil levels and these parameters. Positively, a significant correlation was found between leukocyte level and both m-MRC, CAT scores, and the number of exacerbations. Similarly, it was found that the proportion of patients with "high leukocyte levels" increased in patients with a high number of exacerbations, m-MRC, and CAT scores($p<0.05$). According to GOLD, the rate of patients with high leukocyte count was 2.7% in group A patients. It was over 20% in B, C, D group patients($p<0.05$). In summary, as the prognosis worsened in stable cases, the leukocyte level increased.

Conclusion:

Our data showed that leukocyte level was a more valuable marker than eosinophil and CRP in predicting prognosis/exacerbations and developing treatment/follow-up strategies in stable COPD cases.

It is advantageous in terms of applicability to all patients due to its being cheap and practical.

Key Words:
Stable COPD, CRP, Eosinophil, Leukocyte, Prognosis, Exacerbation

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH) alevlenmelerle seyreden ve kronik inflamasyonla karakterize bir hastalıktır(1-3). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında, solunum semptomlarında ilave tedavi gerektiren akut kötüleşme "alevlenme" olarak tanımlanmaktadır. Tedavi için sadece kısa etkili bronkodilatörlerin eklenmesi yeterli ise hafif atak; kısa etkili bronkodilatörlere ilave olarak, sistemik steroid ya da antibiyotik tedavisi gerektiriyorsa orta atak; acil başvurusu ya da hastane yatışı ağır atak olarak sınıflandırılmaktadır (3-6). Hastaların akut atak değerlendirilmesinde özellikle, öksürük, nefes darlığı, balgam rengi ve miktarı bakımından değerlendirilmelidir (3,6). Nefes darlığında artış alevlenmenin en önemli göstergesidir ve alevlenme sırasında artmış inflamasyon, azalmış ekspiratuar akım ve hiperinflasyon ile ilişkili bulunmuştur. Ateş, soğuk algınlığı belirtileri, boğaz ağrısı, halsizlik, konfüzyon eşlik etmektedir(6).

KOAH'ta alevlenme sıklığının; akciğerde fonksiyon kaybı, yaşam kalitesinde kalıcı bozulma ve sağ kalımda azalma ile ilişkili olduğu bilinmektedir(4,5). Bu nedenle alevlenmelerin önlenmesi KOAH'lı hastaların takip/tedavisinin ana hedeflerindendir(7,8). KOAH'lı hastalarda prognoz (özellikle alevlenmeler) açısından riskli hastaların belirlenmesine yardımcı olabilecek ve kolay elde edilebilir kan biyobelirteçlerinin belirlenmesi, riskli hastalarda koruyucu stratejiler geliştirilmesi ve dolayısıyla da alevlenmelerin önlenmesi açısından önemlidir(9). Birçok çalışmada alevlenmeler ile inflamatuar hücreler ve belirteçler arasında ilişki araştırılmıştır. C-reaktif protein(CRP), beyaz kan hücreleri ve bunların kombinasyonları ve son zamanlarda kan eozinofil sayıları üzerinde en sık çalışılan belirteçlerdendir(9,10). Ancak stabil KOAH hastalarında alevlenme riskini öngören biyobelirteçlerle ilgili çalışmalar sınırlıdır. KOAH'lılarda yapılan uluslararası bir kohort çalışmasında alevlenmeleri olan hastaların klinik özelliklerinin daha iyi tanımlanması ve rutin kan biyobelirteçlerinin alevlenme açısından öngörücü değerleri araştırılmıştır. Ancak alevlenme riskini öngörebilen bir biyobelirteç için henüz kesin sonuçlar sağlanamamıştır(9).

Bu çalışmada stabil KOAH'lılarda semptom skorları olan Modified Medical Research Council(m-MRC) ve KOAH değerlendirme testi(CAT) ve son bir yılda alevlenme sayısı (hastaneye yatış+acil başvurusu) ile biyobelirteçlerden CRP, eozinofil ve lökosit düzeyi arasındaki ilişkiler araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmada Aralık-2019'da kliniğimizde başlatılan KOAH izlem projesi (AKİZ) kapsamında Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease'e (GOLD) göre KOAH tanısı almış 151 stabil KOAH hastasının verileri incelenmiştir(3). Hasta onamları, çalışma için gerekli etik kurul onayı (Akdeniz Üniversitesinin Klinik Araştırmalar Etik Kurulu) alınmıştır. (Karar no:2019/1109). Araştırmada, Yayın Etiğine ve Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uyulmuştur. Çalışma için hastane yönetiminden gerekli izin/izinler alınmıştır. Hastaların sosyo-demografik özelliklerinin yanı sıra sigara içme durumları, içilen sigara miktarı (paket/yıl), beden kitle indeksleri,

aşılanma(pnömokok ve influenza aşısı) durumları, komorbit hastalıkları kaydedilmiştir. Ayrıca, hastaların son bir yıldaki acil servise başvuru ve hastaneye yatış sayıları, daha önce pnömoni geçirme durumları ve uzun süreli oksijen tedavileri sorgulanmıştır. Hastalarda öksürük, nefes darlığı, balgam rengi ve miktarı değerlendirilmiştir ve özellikle nefes darlığında artış alevlenmenin en önemli göstergesi olarak sorgulanmıştır. Balgam miktarında ve pürülansında artış ateş, soğuk algınlığı belirtileri, boğaz ağrısı, halsizlik yakınması olanlar ve fizik muayenede atak bulguları gösteren, hastanede yatışı olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Hastaların KOAH sınıflaması/değerlendirmesi için kullanılan m-MRC, CAT skorları hesaplanmış, solunum fonksiyon testleri(SFT) yapılmış ve hastalık düzeyi GOLD-2021'e göre sınıflandırılmıştır(3,11). Hastalarda rutin hematolojik parametrelerden inflamasyonla ilgili olarak CRP, eozinofil ve lökosit düzeylerine bakılmıştır. CRP için normal değer 0-0,5 mg/L, eozinofil için normal değer 0-0,42 103/mm3 ve lökosit için normal değer 4,3-9,6 103/mm3 olarak alınmıştır. Eozinofil düzeyi GOLD kılavuzlarında esas alınan 0,3 103/mm3 sınırına göre de ayrıca değerlendirilmiştir(3). Hastaların CRP, eozinofil ve lökosit düzeyleri ile m-MRC, CAT, GOLD sınıflaması ve son bir yıldaki alevlenme sayısı(hastaneye yatış+acil başvurusu) arasındaki korelasyon incelenmiştir.

İstatistik Analiz

Veriler SPSS 22.0 programında değerlendirilmiş, analizlerde korelasyon analizi, ANOVA ve ki-kare testleri kullanılmıştır.

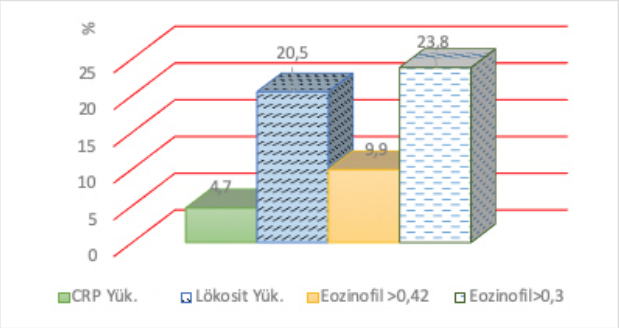
BULGULAR

Çalışmaya alınan 151 KOAH hastasının yaş ortalaması 66,1'dir ve ortalama 7 yıl önce KOAH tanısı almışlardır. Vakaların %84,8'i erkek, %96,7'sinin kronik sigara maruziyeti vardır. Yıllık alevlenme sayısı 1,9±5,1'dir. Vakaların %87'sinin en az bir yakınması vardır. En sık yakınma ise %65 ile nefes darlığıdır. Bunu yaklaşık %51'lik oranlarla öksürük ve balgam izlemektedir. Hastaların sosyo-demografik veriler ve klinik özellikleri Tablo I'de verilmiştir. Vakaların %77'sinde eşlik eden en az bir komorbidite vardır. Hipertansiyon(%40) ve kardiyovasküler hastalık(%32) en sık komorbidit hastalıklardır. Yaklaşık %22'si ağır obez olmak üzere vakaların %60'ında obezite saptanmıştır. Hastaların %10,6'sı evde oksijen tedavisi almaktadır. KOAH'lıların %26,5'i aktif olarak sigara içmektedir. Hastaların m-MRC skoru ortalaması 1,5±1,0 CAT skoru ortalaması ise 12,0±8,0 olarak bulunmuştur. GOLD sınıflamasına göre D grubu en büyük gruptur(%37,1) (Tablo I).

Tablo I: Vakaların sosyo-demografik veriler ve klinik özelliklere göre dağılımı.

		n	%			n	%
Cinsiyet	Kadın	23	15,2	**Yakınma sayısı**	0	20	13,2
	Erkek	128	84,8		1	28	18,5
Sigara	İçiyor	40	26,5		2	41	27,2
	Bırakmış	106	70,2		3	42	27,8
	Hiç içmemiş	5	3,3		≥4	20	13,2
VKİ	Zayıf(<20)	3	2,0	**m-MRC puanı**	0	23	15,2
	Normal(20-24,9)	58	38,4		1	58	38,4
	Hafif şişman(25-29,9)	57	37,7		2	52	34,4
	Şişman(30-34,9)	25	16,6		≥3	18	12,0
	Aşırı şişman(>35)	8	5,3	**CAT puanı sınıflaması**	1	78	51,7
Evde oksijen tedavisi	Alan	16	10,6		2	37	24,5
	Almayan	135	89,4		3	12	7,9
Alevlenme sayısı	0	90	59,6		4	24	15,9
	1	18	11,9	**GOLD**	**A**	37	24,5
	2	11	7,3		**B**	37	24,5
	≥3	32	21,2		**C**	21	13,9
Komorbidite	yok	35	23,2		**D**	56	37,1
	var	116	76,8	**Toplam**		151	100,0

Hastaların serum CRP, eozinofil ve lökosit düzeyleri incelendiğinde; CRP düzeyi ise KOAH hastalarının %4,7'inde yüksek %95,3'ünde normal bulunmuştur. Eozinofil düzeyi ise vakaların %9,9'unda yüksek bulunmuştur. Eozinofil düzeyi GOLD kılavuzlarında esas alınan 0,3 103/mm3'nin üzerinde olanların oranı ise %23,8'dir(Grafik 1). Lökosit düzeyi %20,5'inde yüksek %4,6'sında düşük, %74,8'inde normal düzeydedir.



Grafik 1: KOAH'lılarda CRP, eozinofil ve lökosit düzeyi yüksek olanlar.

Hastaların CRP, eozinofil ve lökosit düzeyleri ile m-MRC, CAT puanları, GOLD sınıflaması ve alevlenme sayısı arasındaki ilişki(korelasyon) incelenmiştir (Tablo II).

Veriler incelendiğinde CRP ve eozinofil düzeyleri ile m-MRC, CAT, GOLD sınıflaması ve son bir yıldaki alevlenme sayısı arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmamıştır. Buna karşın lökosit düzeyi ile hem m-MRC, CAT düzeyleri hem de son bir yıldaki alevlenme sayısı arasında anlamlı düzeyde pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. En yüksek korelasyon dispne düzeyini gösteren m-MRC skoru ile gözlenmiştir(p=0,006). Benzer bir anlamlı ilişki alevlenme sayısı ile görülmüştür. Son bir yıldaki alevlenme sayısı arttıkça hastaların lökosit düzeyi yükselmektedir(p=0,016) (Tablo II).

Tablo II: KOAH'ta klinik özellikler ile CRP, eozinofil ve lökosit düzeyleri arasında saptanan korelasyonlar.

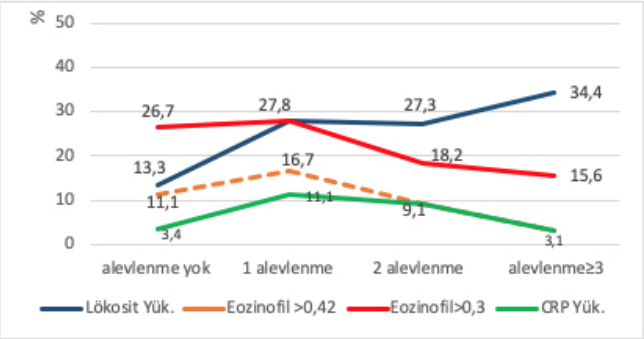
		m-MRC	CAT	GOLD	Hastaneye Yatış Sayısı	Acil Başvuru Sayısı	Alevlenme Sayısı
Eozinofil	Pearson	,002	-,078	,003	-,051	-,068	-,073
	p	,977	,341	,966	,536	,406	,372
	N	151	151	151	151	151	151
Lökosit	Pearson	,223**	,162*	,144	,168*	,175*	,196*
	p	**,006**	**,047**	,078	**,040**	**,031**	**,016**
	N	151	151	151	151	151	151
CRP	Pearson	,016	,018	,092	,143	,026	,054
	p	,850	,823	,264	,080	,753	,508
	N	150	150	150	150	150	150

Hastaların son bir yıldaki alevlenme sayısı yaklaşık ikidir(1,9±5,1). KOAH'lı hastalarda yıllık alevlenme sayısına göre CRP, eozinofil ve lökosit düzeylerinin yüksek olma durumu Tablo III'de verilmiştir. Alevlenme sayısına göre CRP ve eozinofil düzeyleri de değerlendirilmiş ancak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastanın alevlenme sayısına göre anlamlı düzeyde değişim gösteren tek parametrenin lökosit düzeyi olduğu görülmektedir. Yıllık alevlenme sayısı artıkça "lökosit düzeyi yüksek olan" hasta oranı artmaktadır(p=0,003).

Tablo III: Alevlenme sıklığına göre CRP, eozinofil ve lökosit düzeyi yüksek olan KOAH'lı hasta oranları.

Alevlenme Sayısı	CRP yüksek olan		Lökosit yüksek olan		Eozinofil yüksek olan(>0,42)		Eozinofil yüksek olan(>0,3)		Toplam
	n	%	n	%	n	%	n	%	
0	3	3,4	12	13,3	10	11,1	24	26,7	90
1	2	11,1	5	27,8	3	16,7	5	27,8	18
2	1	9,1	3	27,3	1	9,1	2	18,2	11
≥3	1	3,1	11	34,4	1	3,1	5	15,6	32
	7	**4,7**	**31**	**20,5**	**15**	**9,9**	**36**	**23,8**	**151**
p	>0,05		**0,003**		>0,05		>0,05		

Stabil KOAH vakalarında alevlenme sayısına göre inflamasyon parametrelerindeki değişimler Grafik 2'de sunulmuştur. CRP ve eozinofil düzeyi yüksek olanların oranının alevlenme sayısına göre önemli düzeyde değişmediği görülmektedir(p>0,05). Buna karşın son bir yılda alevlenmesi olmayanlarda "lökosit düzeyi yüksek olanların" oranı son bir yılda 1-2 alevlenmesi olanlarda yaklaşık iki katına, üç ve üzeri alevlenmesi olanlarda yaklaşık üç katına yükselmektedir (p=0,03), (Grafik 2). Özetle son bir yıldaki alevlenme sayısı arttıkça lökosit düzeyi yüksek olanların oranı artmaktadır.



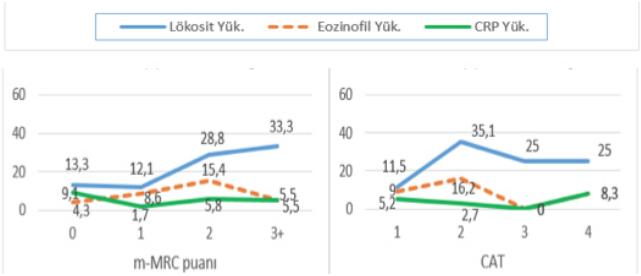
Grafik 2: Alevlenme sayısına göre CRP/eozinofil/lökosit düzeyi yüksek olanların dağılımı.

Hastalarda m-MRC ve CAT skorları hesaplanmış ve bu skorlar ile incelenen inflamasyon parametreleri arasında ilişki araştırılmıştır. Veriler Tablo IV'de sunulmuştur. KOAH'lılarda CRP ve eozinofil yüksekliği ile incelenen skorlar arasında belirgin bir ilişki gözlenmemiştir(p>0,05). Buna karşın m-MRC ve CAT puanı yüksek olan gruplarda yani klinik olarak daha fazla semptom gösteren gruplarda "lökosit düzeyi yüksek olanların" oranının arttığı saptanmıştır(sırasıyla p=0,02 ve p=0,04). Tüm bu veriler stabil KOAH vakalarında lökosit düzeyinin yüksek olmasının hastalığın ağırlığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Tablo IV: m-MRC ve CAT puanına göre yüksek CRP, eozinofil ve lökosit düzeyleri.

		Lökosit yüksek		Eozinofil yüksek(>0,42)		CRP yüksek		Toplam	
		n	%	n	%	n	%	n	%
m-MRC puanı	**0**	3	13,0	1	4,3	2	9,1	23	15,2
	1	7	12,1	5	8,6	1	1,7	58	38,4
	2	15	28,8	8	15,4	3	5,8	52	34,4
	≥3	6	33,3	1	5,5	1	5,5	18	12,0
		0,02		>0,05		>0,05			
CAT puanı	**1**	9	11,5	7	9,0	4	5,2	78	51,7
	2	13	35,1	6	16,2	1	2,7	37	24,5
	3	3	25,0	0	0	0	0	12	7,9
	4	6	25,0	2	8,3	2	8,3	24	15,9
		0,04		>0,05		>0,05			
Toplam		31	**20,5**	15	**9,9**	7	**4,7**	151	100,0

KOAH semptom skorlarına göre incelediğimiz inflamasyon parametrelerindeki değişimler Grafik 3'de sunulmuştur. Skorlar yükseldikçe "lökosit düzeyi yüksek olanlar" artmaktadır. m-MRC puanı 0-1 olan vakalarda "lökosit düzeyi yüksek olan" hasta oranı, m-MRC puanı ≥3 olanlarda yaklaşık iki buçuk kat yükselmektedir (p=0,02). Benzer şekilde CAT puanı düşük(=1) olanlarda lökosit düzeyi yüksek olan hasta oranı ise, CAT puanı yüksek(≥2) olanlarda bu oran yaklaşık üç kat yükselmektedir (p<0,05) (Grafik 3).

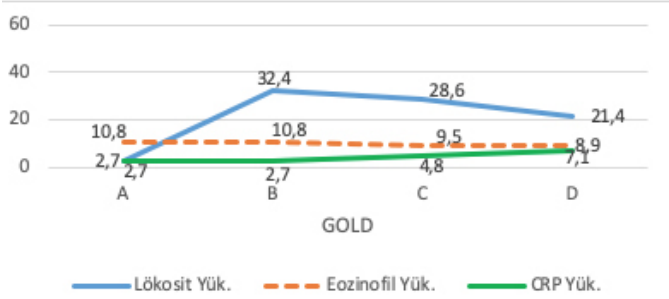


Eozinofil yüksekliği için sınır düzeyi >0,42 103/mm3 alınmıştır

Grafik 3: M-MRC ve CAT sınıflamasına göre CRP/eozinofil/lökosit düzeyi yüksek olanların dağılımı.

Benzer bir etkileşim hastaların GOLD sınıflamasında da gözlenmiştir(Grafik 4). CRP ve eozinofil düzeyi yüksek olan hasta oranı GOLD sınıflamasına göre anlamlı bir değişim gözlenmez iken; lökosit düzeyi açısından farklılık göstermektedir. A grubunu oluşturan hastalarda "lökosit düzeyi yüksek olanların" oranı oldukça düşük iken, bu oran B grubunda oldukça yükselmektedir. C ve D grubunda da benzer yükseklik dikkat çekmiş olup değişim istatistiksel olarak anlamlıdır(p=0,005). Özetle klinik olarak en hafif grup olan A grubun-

da yüksek lökosit düzeyine sahip olanlar daha düşük orandadır.



Eozinofil yüksekliği için sınır düzeyi≥0,42 103/mm3 alınmıştır.

Grafik 4: GOLD sınıflamasına göre CRP/eozinofil/lökosit düzeyi yüksek olanların dağılımı.

TARTIŞMA

KOAH'ta santral ve periferik havayollarında başlıca makrofaj, nötrofil ve T-lenfositlerinin bulunduğu karakteristik bir inflamasyon bildirilmektedir(12-14). Stabil hafif veya orta şiddetli KOAH olgularında makrofajlar, şiddetli olanlarda ise nötrofil lökositler inflamasyondaki baskın hücrelerdir(15,16). İnflamatuar hücreler ve bunlardan salgılanan çeşitli mediatörlerin KOAH prognozu ile ilişkisi, patogeneze etkisi net olarak ortaya konamamıştır(9,17,18). Birçok çalışmada KOAH'ta klinik tablo ve alevlenmelerde eozinofil düzeyinin önemli bir değişken olabileceği rapor edilmiştir(19,20). GOLD kılavuzunda da eozinofil düzeyinin takip edilmesi önerilmektedir(3). CRP ise daha çok KOAH'a eklenen enfeksiyon durumlarında yükselmekte ve ön plana gelmektedir (10,18,20-22). Bazı çalışmalarda ise lökosit düzeyine de dikkat çekilmiştir(10,18,21).

Çalışmamızda da stabil KOAH vakalarında CRP, eozinofil ve lökosit düzeyleri incelenmiş, lökosit düzeylerinin hastalığın prognozu ile yüksek korele olduğu bulunmuştur.

KOAH hastalarında CRP ile ilgili yapılan çalışmalarda daha çok akut durumlarda CRP düzeyinin arttığı rapor edilmiştir. Hospitalize vakalarda ayaktan tedavi alanlara göre CRP düzeyi yaklaşık 3,4 kat yüksek bulunmuştur(20). KOAH'lı bireylerde akut ataklar sırasında CRP düzeyinde artış olduğu, artışın skorlarla ilişkili olduğu, görülen artışın atağın ağır şiddette olduğunu gösterdiği ve CRP düzeyindeki artışın SFT ile ters orantılı olduğu rapor edilmiştir (16-18,20,22). Tüm bu çalışmalar akut alevlenme döneminde CRP'nin yükseldiğini göstermektedir. Akut atakta artan CRP düzeyi ise bir süre sonra normale düşmektedir(18).

Stabil KOAH vakalarının alındığı çalışmamızda ise vakaların %96'sında CRP düzeyi normal bulunmuş; bu veri stabil KOAH vakalarında CRP'nin normale döndüğünü ve hastalarımızın CRP'de ciddi bir artışa neden olabilecek enfeksiyon, akut inflamasyona neden olan bir etkenin etkisi altında olmadıklarını göstermektedir. Yine m-MRC ve CAT skorları ve alevlenme sayısı ile CRP düzeyi arasında ilişki saptanmaması önemlidir.

Eozinofil düzeyi açısından verilerimiz değerlendirildiğinde vakaların sadece %9,9'unda yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda eozinofil sayısı ile alevlenme sayısı, m-MRC ve CAT puanları arasında korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamıza göre bu bulgu stabil KOAH'ta eozinofil düzeyinin hastalığın ağırlığı ve son bir yılda geçirdiği alevlenme sayısı ile ilişkili olmadığını işaret etmektedir. Literatür incelendiğinde KOAH'ta eozinofil sayısı ile ilgili birçok çalışma bulunmuştur(19,20,23-25). Ancak sonuçların değişken olduğu dikkati çekmektedir. Stabil KOAH'lılarda yapılan bir çalışmada KOAH hastaları eozinofilik ve non-eozinofilik olarak ikiye ayrılmış ve bu grupların verileri karşılaştırılmıştır. Non-eozinofilik vakalara göre eozinofilik KOAH vakalarında solunum fonksiyonlarının daha yüksek, alevlenmelerin ise daha hafif olduğu rapor edilmiştir(23). Bir başka çalışmada ayaktan tedavi edilen vakalarda serum eozinofil düzeyinin hospitalize olanlara göre yaklaşık iki kat daha yüksek olduğunu bildirilmiştir(20). Benzer olarak Hansell ve ark., hafif şiddetteki alevlenmelerde eozinofillerin baskın hücreler olduğunu, şiddetli alevlenmelerde ise nötrofil lökositlerin başı çektiğini rapor etmiştir(19). Kırhan ve ark., ise en hafif kliniğe sahip GOLD A grubunda eozinofil düzeyinin yüksek olduğunu bildirmiştir(24). Özetle tüm bu çalışmalara göre eozinofilik KOAH vakaları klinik olarak daha hafif vakalardır. Verilerimiz bu son beş çalışmaya benzer bulgular içermektedir. Çalışmamızda istatistiksel bir farklılık olmamakla beraber son bir yıldaki alevlenme sayısı birin altında olanlarda "eozinofil düzeyi yüksek olanların" oranının(%12,5) birden fazla sayıda alevlenmesi olan gruba göre(%4,7) nispeten daha yüksek olduğu göze çarpmaktadır. Eozinofil için sınır düzeyi GOLD'da olduğu gibi >0,3103/mm3 alındığında da yine benzer bir durum gösterilmiştir.

Çalışmamızda stabil KOAH'lılarda "lökosit düzeyi yüksek olanların" oranının fazla olduğu önemli bir veri olarak dikkati çekmektedir. Bir diğer önemli bulgu klinik açıdan en hafif grup olan GOLD A grubu hastalarda "yüksek lökosit düzeyi" çok nadir görülmektedir(%2,7).

KOAH'ta hastalığın ağırlığının belirlenmesinde kullanılan m-MRC ve CAT skorları ile son bir yıldaki alevlenme sayısı arasındaki ilişki incelenmiş ve üç parametreden sadece "lökosit sayısı" ile anlamlı ilişki saptanmıştır. Bulgularımız stabil KOAH'ta lökosit düzeyinin alevlenmeler/hastalık prognozu ile daha ilişkili olduğunu göstermektedir. Hastaların m-MRC skoru ve alevlenme sayısı arttıkça lökosit sayısının da artığı gösterilmiştir .

Ayrıca çalışmamızda "lökosit düzeyi yüksek" olanların oranının hem alevlenme sayısı hem de semptom skorlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Örneğin son bir yılda alevlenmesi olmayanlarda "lökosit düzeyi yüksek olanlar" %13 oranında iken; alevlenmesi olanlarda %30'un üstüne çıkmaktadır. Benzer olarak m-MRC puanı ≤1 olanlarda "lökosit düzeyi yüksek olanlar"ın oranı %12,3 iken; m-MRC puanı≥2 olanlarda %30'a çıkmaktadır. Tüm bu veriler stabil KOAH vakalarında lökosit düzeyinin yüksek olması hastalığın ağırlığına işaret etmektedir. Yapılan bir çok çalışmada stabil gruba göre alevlenme gösteren hastalarda yüksek lökosit düzeyleri bildirilmiş, artmış lökosit düzeyinin akut atakta sistemik inflamasyonun artışını gösterdiğini ve atağın ağırlığını yansıttığı rapor edilmiştir(13,14). KOAH akut ataklarında lökosit artışı çoğunlukla enfeksiyona bağlı olduğu bildirilmiştir. Enfektif bir durumda mikroorganizmalarla ilk karşılaşan makrofajlar tarafından salınan IL-8 gibi sitokinler kan oluşu-

munu uyarır ve serum lökosit düzeyinde artışa neden olur(18). Ancak çalışmamızda ise stabil KOAH vakalarının yaklaşık beşte birinde lökosit düzeyinin normalin üstünde olması dikkat çekicidir. Stabil vakalarda lökosit düzeyinde gözlenen bu durumun hastalığın ağırlığını ve semptomların arttığını göstermesi dolayısıyla da alevlenmelerin öngörülmesi açısından önemlidir.

SONUÇ

Verilerimiz stabil KOAH vakalarının izleminde, takip/tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde lökosit düzeyinin eozinofil ve CRP'ye göre daha değerli bir belirteç olduğunu göstermektedir. Stabil KOAH hastalarında lökosit sayısının yüksek bulunması alevlenme riskinin yüksek, prognozun kötü olabileceğini göstermektedir. Ucuz, pratik, kolay ulaşılabilir olması açısından avantajlı olan lökosit düzeyi ölçümünün hastalığın izlemlerinde prognoz kriterleri arasında dikkate alınabilir. Böylece hastaların ileri dönemlerde yaşayabileceği alevlenmelerin öngörülmesinde yarar sağlayabilecektir.

Etik Komite Onayı:
Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası:2019/1109).

Hasta Onamı:
Tüm katılımcıların hakları korunmuş ve Helsinki Deklarasyonuna göre prosedürlerden önce yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Yazar Katkıları:
Fikir – N.B.; Tasarım – N.B., A.B.; Denetleme - N.B., A.B.; Kaynaklar - A.B., N.B.; Malzemeler - N.B.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - N.B., Analiz ve/veya Yorum - A.B.; Literatür Taraması - N.B., A.B.; Yazıyı Yazan - N.B.; Eleştirel İnceleme - A.B., N.B.

Çıkar Çatışması:
Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:
Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Kocabaş A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi Ve Risk Faktorleri. TTD Toraks Cerrahisi Bülteni 2010;1(2):106-13.

2. Tanım ve Epidemiyoloji, Hastalık Gelişimi ve İlerlemesine Etkili Faktörler, Patoloji, Patogenez, Fizyopatoloji (Türk Toraks Derneği'nin Gold 2021 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (Koah) Raporuna Bakışı), 2021:1-16.

3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2021 Report. http:// goldcopd.org (Erişim tarihi: 12 Temmuz 2021).

4. Esteban C, Quintana JM, Moraza J, Aburto M, Egurrola M, España PP, Pérez-Izquierdo J, Aguirre U, Aizpiri S, Capelastegui A. Impact of hospitalisations for exacerbations of COPD on health-related quality of life. Respir Med 2009;103(8):1201–8.

5. Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo J, Hurst JR, Wedzicha JA, Bakke P, Agusti A, Anzueto A. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. Chest 2015;147(4):999–1007.

6. KOAH Alevlenmeleri Tanı, Değerlendirme Ve Tedavi Önerileri. TUSAD 2018:6. https://www.solunum.org.tr/TusadData/-Book/756/2612201892435-AlevlenmeraporTUSADson.pdf

7. Wedzicha JA, Miravitlles M, Hurst JR, Calverley PMA, Albert RK, Anzueto A, Criner GJ, Papi A, Rabe KF, Rigau D, Sliwinski P, Tonia T, Vestbo J, Wilson KC, Krishnan JA. Management of COPD exacerbations: an European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) guideline. Eur Respir J 2017;49:1600791.

8. Bradford E, Jacobson S, Varasteh J, Comellas AP, Woodruff P, O'Neal W, DeMeo DL, Li X, Kim V, Cho M, Castaldi PJ, Hersh C, Silverman EK, Crapo JD, Kechris K, Bowler RP. The value of blood cytokines and chemokines in assessing COPD. Respir Res 2017;18:180.

9. Nunez A, Marras V, Harlander M, Mekov E, Turel M, Petkov R, Lestan D, Yanev N, Negri S, Barrecheguren M, Pirina P, Miravitlles M, Esquinas.C. Clinical and spirometric variables are better predictors of COPD exacerbations than routine blood biomarkers Respiratory Medicine Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2020;15:681–90.

10. Er Dr. Balam. Koah'lı Hastalarda Atak ve Stabil Dönemi Belirlemede Yaşam Kalitesi Anketleri ile İnflamatuvar Parametrelerin Rolünün Değerlendirilmesi 2014. http://acikerisim.baskent.edu.tr › handle

11. Jones P, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparison of modified Medical Research Council (mMRC) dyspnoea scale cut point ≥1 with COPD assessment test (CAT) ≥10 to differentiate low and high symptom COPD patients. European Respiratory Journal 2012;40:1651.

12. Agusti A, Faner R. Chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis. Clin Chest Med 2020;41: 307-24.

13. Koo HK, Kang HK, Song P, Park HK, Lee SS , Jung H. Systemic White Blood Cell Count as a Biomarker Associated with Severity of Chronic Obstructive Lung Disease. Tuberculosis and Respiratory Diseases 2017;80(3):304-31.

14. Fattouh M, Alkady O. Inflammatory biomarkers in chronicobstructive pulmonary disease. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis 2014;63(4):799-804.

15. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, RogersRM, Sciurba FC, Coxson HO, Paré PD. The nature of small airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl Med 2004;350:2645-53.

16. Saetta M, Turato G, Baraldo S, Zanin A, Braccioni F, Mapp CE, Maestrelli P, Cavallesco G, Papi A, Fabbri LM. Goblet cell hyperplasia and epithelial infl ammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1016-21.

17. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioksidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2005;2:50-60.

18. Göçmen H, Hikmet Çoban H, Yıldız A, Ursavaş A, Coşkun F, Ediger D, Gözü O. KOAH Akut Atakta Serum CRP Düzeyi ve Hematolojik Parametreler ile Hastalık Şiddeti Arasında Korelasyon var mı? Solunum Hastalıkları 2007;18:141-7.

19. Hansell TT, Barnes PJ, Celi PR: Introduction: defi nitions, burden and causation. In: Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (Eds: Hansell TT, Barnes PJ, Celi PR), The Parthenon Pblishing group, 2004:1-19.

20. Doğan D, Arslan Y. Hafif Ve Orta Derece Koah Alevlenmelerinde Eozinofilinin Rolü İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2019;33(3):169-75.

21. Gök NY, Ortaköylü MG, Bahadır A, Alkan F, Çağlar E. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Vasküler Endotelyal Growth Faktör ile İnflamasyon Belirteçlerinin Kan Düzeylerinin Karşılaştırılması ve Fonksiyonel Parametrelerle Arasındaki İlişki. Solunum 2013;15(1):25-31.

22. Broekhuizen R, Wouters E F M, Creutzberg E.C, Schols A M. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairement in advanced COPD. Thorax 2006;61: 17−22.

23. Oyman GT. Tıpta Uzmanlık Tezi. Stabil dönemde eozinofilik ve non-eozinofilik KOAH'lılarda klinik, fonksiyonel ve sistemik inflamatuar parametreler, 2019. https://hdl.handle.net/20.500.12587/17123

24. Kırhan İ, Üzer F. Bir üniversite hastanesine KOAH alevlenme ile yatan hastaların genel özelliklerinin incelenmesi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2018;15(3):230-5.

25. Ogan N, Günay E, Akpınar EE, Gülensoy ES, Yüksel A. Evaluation of Inflammatory Cells According to Phenotypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Kocaeli Medical Journal 2020;9(1):41-7.