

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Fenotiplerine Göre İnflamatuvar Hücrelerin Değerlendirilmesi

Evaluation of Inflammatory Cells According to Phenotypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Nalan Ogan¹, Ersin Günay², Evrim Eylem Akpınar¹, Esen Sayın Gülensoy¹, Aycan Yüksel¹

1Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara

2Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Bölümü, Afyonkarahisar

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: KOAH'da kronik hava akımı kısıtlanması, küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ile parenkim harabiyetinin (amfizem) ortak etkileri sonucunda gelişmektedir. Amacımız stabil KOAH hastalarında inflamatuvar hücrelerin KOAH fenotipleri arasında fark olup olmadığını araştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Stabil evrede KOAH'lı hastalar ve kontrol grubu alındı. Her iki grubun demografik verileri, C-reaktif protein (CRP) ve hemogram parametreleri karşılaştırıldı. KOAH'lı hastaların solunum fonksiyon testleri (SFT), dispne skalaları ve alevlenme sayısı kaydedildi. İnflamatuvar hücrelerin, kontrol grubu ile KOAH fenotipleri arasındaki ilişkisi analiz edildi.

BULGULAR: Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO), Nötrofil-Platelet Oranı (NPO), Platelet-Lenfosit Oranı (PLO) ve Nötrofil-Eozinofil Oranı (NEO) KOAH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. KOAH grubunun fenotipleri arasında total eozinofil sayısı ile NEO ve ELO oranlarında Astım KOAH Overlap (AKO) grubunda anlamlı farklılık saptanırken diğerleri benzerdi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Stabil KOAH'da santral ve periferik solunum yollarının tümünde inflamasyon söz konusudur. Özellikle eozinofil sayısı AKO grubunda belirgindir.

Anahtar Kelimeler: KOAH, fenotip, nötrofil, lenfosit, platelet, eozinofil

ABSTRACT

INTRODUCTION: Chronic airflow limitation in COPD develops as a result of the common effects of small airway disease (obstructive bronchiolitis) and parenchymal destruction (emphysema). Our aim is to investigate whether there is a difference between COPD phenotypes of inflammatory cells in stable COPD patients.

METHODS: Stable COPD patients and control group were included. Demographic data, C-reactive protein (CRP) and hemogram parameters of the two groups were compared. Pulmonary function tests (PFT), dyspnea scales and exacerbation number of COPD patients were recorded. The relationship between inflammatory cells and control group and COPD phenotypes was analyzed.

RESULTS: Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLO), Neutrophil-Platelet Ratio (NPO), Platelet-Lymphocyte Ratio (PLO) and Neutrophil-Eosinophil Ratio (NEO) were significantly higher in COPD group than the control group. Total eosinophil count and NEO and ELR rates were significantly different between the phenotypes of the COPD group and asthma COPD overlap (ACO) group.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Inflammation is present in all central and peripheral airways in stable COPD, especially the eosinophil count is significant in the ACO group.

Keywords: COPD, phenotype, neutrophil, lymphocyte, platelet, eosinophil

İletişim / Correspondence:

Dr. Nalan Ogan

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-mail: nalanogan@gmail.com

Başvuru Tarihi: 12.01.2020

Kabul Tarihi: 09.07.2019

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tüm dünyada önemli morbidite ve mortalite nedeni olan, ekonomik ve sosyal etkileri giderek artan, havayolu limitasyonu ile karakterize, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1). Sigara içme oranının giderek artması, KOAH'ın ilerleyen yıllarda Türkiye açısından daha da önemli bir sağlık sorunu oluşturabileceğini düşündürmektedir. Ülkemizde 40 yaş üstü grupta KOAH prevalansının %20 civarında olduğu gösterilmiştir ve toplam 2,5-3 milyon civarında KOAH hastası olduğu tahmin edilmektedir (2). KOAH'lı olgularda prognozu etkilediği saptanmış başlıca faktörler; yaş, cinsiyet, sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, sigara kullanımının devam edip etmemesi, Zorlu Ekspiratuar Volum 1. saniyesi FEV1 değerleri, inspiratuar kapasite, egzersiz kapasitesi, dispne skoru, kilo kaybı, vücut kitle indeksi, arteriyel hipoksemi, hiperkapni, alevlenme sıklığı ve komorbid hastalık varlığı (özellikle kardiyovasküler hastalıklar) olarak sayılabilir (3,4). KOAH'lı olgularda lokal inflamasyonun yanı sıra düşük dereceli sistemik bir inflamasyonun da eşlik ettiği gösterilmiştir. Bunun yanında sigara içiminin ve atakların tetiklediği C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, interlökin (IL)-6, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α)'nın sistemik dolaşımında artması sistemik inflamasyona katkıda bulunur (5). Son yıllarda Nötrofil-Lenfosit Oranının (NLO) hem stabil hem akut dönemdeki KOAH hastalarında arttığına ve mortaliteyi belirlemede bağımsız risk faktörü olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (6-8). NLO'nun, rutin tam kan sayımı analizi ile hızlı, ucuz ve kolay ölçülebilir özelliği nedeniyle KOAH hastalarında inflamasyonun değerlendirilmesi için yeni bir inflamatuvar belirteç olarak düşünülmektedir (9).

KOAH klinik prezentasyon, fizyoloji, tedaviye yanıt ve prognozda belirgin heterojenite gösteren karmaşık bir hastalık olması sebebi ile klinik fenotip terimini kullanarak benzer özelliklere sahip hastaları gruplamak için bir girişimde bulunulmuştur (10). KOAH tedavisi için İspanyol kılavuzu KOAH'ı farklı fenotiplere ayırmaktadır (11).

Çalışmamızda amacımız nötrofil, lenfosit, platelet ve eozinofilinin birbiri ile oranlarının KOAH fenotipleri arasında farklı olup olmadığının araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastaların sosyodemografik verileri ve komorbiditeleri kaydedildi. Dispne derecesi m-MRC'ye göre değerlendirildi. Klinik KOAH fenotipleri İspanyol Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Derneğinin (GesEPOC) kriterlerine göre sınıflandırıldı. Bir önceki yılda 0 veya 1 alevlenme olan hastalar alevlenmeyen fenotip olarak, bir önceki yılda en az iki alevlenme geçiren hastalar ve amfizemin klinik / radyolojik veya fonksiyonel kanıtları alevlenen amfizem fenotipi olarak, iki yıl üst üste 3 ay boyunca öksürük ve balgam çıkaran sık alevlenenler, alevlenen kronik bronşit olarak sınıflandırıldı (11). Astım-KOAH Overlap (AKO) için major kriterler önceki astım öyküsü, balgam eozinofili ve salbutamole % 15 ve 400 mL'den yüksek bronkodilatör yanıtı iken, minör kriterler yüksek total IgE, atopi öyküsü, salbutamole % 12 ve 200 mL'den yüksek yanıtlar ve % 55 eozinofil idi. (12). Tüm hastaların hemogram parametrelerinde beyaz küre, nötrofil, lenfosit, eozinofil sayıları, nötrofil/lenfosit oranı, eozinofil/lenfosit oranı, nötrofil/eozinofil oranı, CRP düzeyleri bakıldı.

Dahil edilme kriterleri; 40 yaş üstü, Solunum Fonksiyon Testi (SFT) ile GOLD kriterlerine göre KOAH tanısı alan hastalar, son üç haftadır atak tanısı konulmamış ve atağa yönelik tedavi almayan hastalar olarak belirlendi.

Dışlama kriterleri; Son 3 ay içerisinde KOAH alevlenme öyküsünün olması; astım ve/veya bronşektazi gibi başka bir akciğer hastalığı olanlar, herhangi bir enfeksiyon ya da enflamasyon tanısı, herhangi bir solid ya da hematolojik malignite, pulmoner emboli tanısı, otoimmün hastalıklar, sistemik veya oral kortikosteroid veya immünsüpresif tedavi alan hastalar olarak belirlendi.

Çalışmamız için Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından onay alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for the Social Sciences for Windows Version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı ile yapıldı. Devamlı değişkenlerin dağılımlarını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (N, (%)) olarak ifade edildi. Ki kare testi grupların oranlarının karşılaştırılmasında kullanıldı. Devamlı değişkenler normal dağılmıyorsa median (minimum- maksimum), normal dağılıyorsa ortalama $\pm$ standart deviasyon (SD) olarak ifade edildi. İki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım varsa student T-test, normal dağılım yoksa Mann-Withney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 121 stabil KOAH'lı hasta ve 64 kontrol grubu dahil edildi. Kontrol grubundaki katılımcıların yaş ortalaması 64,52 yıl iken KOAH grubunun yaş ortalaması 66,93 yıl idi ($P=0,098$). Kontrol grubunda 17 (%26,6) kadın hasta, KOAH grubunda ise 26 (%21,5) kadın hasta çalışmaya dahil edilmişti ($P=0,437$). KOAH ve kontrol grubu hastalarının sigara içme durumları ve tüketilen sigara miktarları arasında farklılık vardı ($P=0,026$ ve $P < 0,001$, sırasıyla). Hastaların komorbid durumları benzer olarak değerlendirildi. Demografik özellikler detaylı şekilde Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Demografik Özellikler

Demografik Veriler	Kontrol		KOAH		P
	N	%	N	%	
Yaş, yıl	64.52 $\pm$ 9.32		66.93 $\pm$ 9.41		0.098
Cinsiyet, Kadın (N(%))	17	26.6	26	21.5	0.437
Sigara içme durumu, N (%)					
Aktif smoker	23	35.9	41	33.9	0.026
Ex-smoker	22	34.4	62	51.2	
Hiç kullanmamış	19	29.7	18	14.9	
Paket-yılı	44.12 $\pm$ 14.68		23.03 $\pm$ 10.81		<0.001
Ek hastalık					
Diabetes Mellitus	18	28.1	28	23.3	0.475
Hipertansiyon	31	48.4	45	37.8	0.164
Kronik Böbrek Hastalığı	0	0	5	4.2	0.095
Koroner Arter Hastalığı	17	26.6	21	17.6	0.156
Kalp Yetmezliği	3	4.7	9	7.6	0.454

KOAH hastalarının spirometrik inceleme sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: KOAH hastalarının Solunum Fonksiyon Testi ve MRC sonuçları

Solunum Testi Parametreleri ve Dispne Skalaları	KOAH
FEV1, lt	1.33 $\pm$ 0.52
FEV1, %	53.30 $\pm$ 17.52
FVC, lt	2.25 $\pm$ 0.68
FVC, %	67.30 $\pm$ 16.24
FEV1/FVC	57.28 $\pm$ 9.62
mMRC	2.28 $\pm$ 1.04
CAT skoru	18.68 $\pm$ 9.01
Yıllık atak sayısı	2.29 $\pm$ 1.03

KOAH grubundaki hastaların fenotipik özellikleri incelendiğinde en sık amfizem hastasının çalışmaya dahil edildiği görüldü. Bunu kronik bronşit takip ediyordu. Ayrıca bu fenotipik özellikler sık alevlenme geçirip geçirmemesi durumuna göre alt gruplara ayrılarak Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: KOAH hastalarının fenotiplere göre dağılımı

Fenotip	N	%
Amfizem	58	48.0
Sık alevlenen amfizem	21	17.4
Sık alevlenmeyen amfizem	37	30.6
Kronik Bronşit	50	41.5
Sık alevlenen kronik bronşit	32	26.6
Sık alevlenmeyen kronik bronşit	18	14.9
AKO	13	10.7
AKO; Astım-KOAH Overlap		

KOAH ve kontrol grubu hastaların kan laboratuvar analizleri Tablo 4'te gösterilmiştir. Her iki grup için White Blood Cell (WBC) sayısı ve nötrofil hücre sayısı KOAH grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek saptandı ($P < 0,001$ ve $P = 0,046$, sırasıyla). Her iki grup değerlendirildiğinde, Mean Platelet Volume (MPV) değeri KOAH grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($P < 0,001$). Ayrıca, Nötrofil-Lenfosit oranı (NLR) KOAH grubundaki hastalarda anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($P < 0,001$). Nötrofil-Platelet Oranı (NPO) ve Platelet-Lenfosit Oranı (PLO) KOAH grubunda

kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeye yüksek bulundu ($P<0,001$ ve $P=0,049$, sırasıyla). Nötrofil-Eozinofil Oranı (NEO) KOAH grubunda kontrol grubundaki hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü ($P=0,046$).

Tablo 4: Çalışmadaki gruplara göre kan testi sonuçları

Laboratuvar değerleri	KOAH	Kontrol	p
WBC, $\times 10^3/\mu\text{L}$	8.50 $\pm$ 2.02	6.84 $\pm$ 1.55	<0.001
Hemoglobin, g/dL	14.65 $\pm$ 1.63	14.30 $\pm$ 1.72	0.246
Nötrofil, bin/ μL	6.13 $\pm$ 4.03	4.02 $\pm$ 1.29	0.046
Lenfosit, bin/ μL	1.95 $\pm$ 0.77	2.09 $\pm$ 0.72	0.250
Eozinofil, bin/ μL	0.24 $\pm$ 0.05	0.18 $\pm$ 0.07	0.104
Eozinofil %	2.51 $\pm$ 2.02	2.61 $\pm$ 1.53	0.640
Platelet, bin/ μL	252.16 $\pm$ 82.27	233.38 $\pm$ 55.51	0.103
MPV, fL	8.55 $\pm$ 1.81	7.54 $\pm$ 1.33	<0.001
NLO	3,56 $\pm$ 2,03	2,17 $\pm$ 1,31	<0.001
NPO, $\times 10^{-3}$	24,31 $\pm$ 9,48	17.65 $\pm$ 5,40	<0.001
PLO, $\times 10^3$	0,15 $\pm$ 0,07	0,13 $\pm$ 0,07	0.049
NEO	66,10 $\pm$ 11.43	36.82 $\pm$ 11.10	0.046
ELO	0,14 $\pm$ 0,09	0,09 $\pm$ 0,06	0.068
CRP, mg/L	3,61 $\pm$ 1,26	1,32 $\pm$ 1,00	<0.001

WBC: Beyaz küre sayısı; MPV: Ortalama platelet hacmi; NLO: Nötrofil-Lenfosit Oranı; NPO: Nötrofil-Platelet Oranı; PLO: Platelet-Lenfosit Oranı; NEO: Nötrofil-Eozinofil Oranı; ELO: Eozinofil-Lenfosit Oranı; CRP: C-Reaktif Protein

KOAH grubunun fenotipleri incelendiğinde total eozinofil sayısı ve yüzdesi, AKO grubunda diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulundu (her iki laboratuvar testi için $P<0,001$). Platelet sayısı AKO grubunda diğer gruplardan daha yüksek saptandı ($P=0,014$). Ayrıca NEO ve ELO oranlarında AKO grubu ile diğer KOAH fenotiplerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($P<0,001$ ve $P=0,003$, sırasıyla). Diğer laboratuvar testleri KOAH fenotiplerinde benzer bulundu.

TARTIŞMA

Çalışmamızda NLO, NPO, PLO ve NEO KOAH grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulundu. KOAH grubunun fenotipleri incelendiğinde total eozinofil ve trombosit sayıları ve NEO ile ELO oranlarında AKO grubunda diğer KOAH fenotiplerine göre

anlamlı farklılık saptanırken diğer laboratuvar testleri KOAH fenotiplerinde benzer bulundu.

KOAH, sistemik oksidatif stres, dolaşımdaki inflammatuar hücrelerin aktivasyonu ve inflammatuar sitokinlerinin artmış seviyeleri dahil olmak üzere sadece akciğerler ile sınırlı olmayan düşük dereceli sistemik inflamasyon ile ilişkili bir hastalıktır. İnflamasyonda özellikle makrofajlar, CD8(+) T lenfositler ve nötrofil hakimiyeti mevcuttur (13). KOAH'ta inflammatuar hücreler, çeşitli mediyatörler salgılayarak, yapısal değişikliklere neden olmaktadır. Nötrofiller kronik bronşit ve amfizem patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Nötrofil elastaz, proteinaz ve katepsin, amfizematöz lezyonlar oluşturabilmekte ve epitel hasarı, müköz bez hiperplazisi, azalmış siliyer hareket ve azalmış mukus salgısına neden olmaktadır. NLO, birçok kronik inflammatuar hastalıkta ve kanserde progresyonun ve kötü prognozun bir göstergesi olarak gösterilmiştir (14-16). Gao ve arkadaşlarının çalışmasında, NLR'nin hem alevlenme sırasında hem de stabil dönemde yüksek olduğu ve atak şiddeti ile NLR arasında pozitif bir ilişki varlığı saptanmıştır (17). Bir başka çalışmada NLR'nin arteriyel PaCO₂ ile pozitif korelasyon ve pH ve FEV₁ / FVC ile negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (18).

Trombositler ile ilgili yapılan çalışmalarda çeşitli hastalıklarda inflammatuar belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (19). Trombositler, lökositlerle etkileşime girerek enflamasyonu arttıran birçok aracıyı salgılar ve değişik immun hücreler ile endotel arasındaki bağlantıyı tetikler (20). Çalışmalar PLO'nun KOAH hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (21,22). Kalemci ve ark KOAH'lı hastalarda hastalığın şiddeti ile Platelet-Lenfosit oranının arttığını göstermişlerdir (23). Bizim çalışmamızda kontrol grubuna göre farklılık olmakla beraber fenotipler arasında fark saptanmamıştır.

Epidemiyolojik çalışmalar, kandaki artmış eozinofil düzeyleri ile şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir (24).

Tablo 5: KOAH fenotiplerine göre laboratuvar sonuçları

Laboratuvar değerleri	KOAH Grubu			p
	Amfizem	Kronik Bronşit	AKO	
WBC	8.49±2.04	8.55±2.14	9.00±1.44	0.712
Hemoglobin, gr/dl	14.66±1.61	14.58±1.78	14.41±1.02	0.874
Nötrofil, bin/ μ L	5.66±1.95	5.88±1.87	5.95±1.31	0.874
Lenfosit, bin/ μ L	2.00±0.85	1.89±0.64	2.06±0.80	0.672
Eozinofil, bin/ μ L	0.21±0.02 ^a	0.18±0.01 ^b	0.60±0.05 ^{a,b}	<0.001
Eozinofil %	2.21±0.78 ^a	2.04±0.49 ^b	5.30±0.72 ^{a,b}	<0.001
Platelet, bin/ μ L	242.73±57.06 ^a	246.88±94.21 ^b	314.55±105.92 ^{a,b}	0.014
MPV, fL	8.87±1.62	8.34±1.94	8.19±2.01	0.229
NLR	3.641.37	3.50±1,28	3,44±1,86	0.874
NPR, $\times 10^{-3}$	23.95±9.26	25.66±9.98	20.62±7,79	0.243
PLR, $\times 10^3$	0.14±0.07	0.14±0.06	0.17±0.06	0.471
NER ,Median (IQR)	31.95 (38.84) ^a	39.63(54.28) ^b	29.01(14.74) ^{a,b}	<0.001
ELR ,Median (IQR)	0.12 (0.11) ^a	0.10 (0.10) ^b	0.37 (0.20) ^{a,b}	0.003
CRP, mg/L	3.09±0.31	3.80±0.65	4.59±0,32	0.348

KOAH'ta eozinofilik inflamasyonun rolü hala tartışmalı olmakla birlikte, stabil KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde eozinofil sayısında artış görülmezken eozinofil katyonik protein (ECP) ve eozinofilik peroksidaz (EPO) düzeylerinde artış saptanmıştır. Eozinofil degranülasyonundan, balgamla aktive nötrofillerden kaynaklanan nötrofil elastazın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çalışmaların çoğu atak sırasında hava yollarında eozinofillerin arttığını göstermektedir (25). Çoban Ağca ve ark 1490 KOAH akut atak tanılı hastada yaptıkları bir çalışmada, başlangıç ve ilk 28 gün içinde olan tekrar başvurularında bir kez daha olmak üzere tam kan sayımı, NLO, CRP, MPV ve periferik eozinofiliyi (> %2 eozinofilik grup; $\leq$ % 2 eozinofilik olmayan veya nötrofilik grup) değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda; NLR, eozinofilik olmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek iken, MPV, PLT / MPV ve CRP'de anlamlı fark bulunmamış ve yoğun bakıma kabul edilen hastaların NLR değeri, geri kalan hastalara göre iki kat daha fazla saptanmıştır (26).

Astım İçin Küresel İnisiyatif (GINA) ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı için Global İnisiyatif (GOLD) kılavuzlarına göre, AKO, astım ile ilişkili çeşitli özelliklerle ve genellikle KOAH ile ilişkili çeşitli özelliklerle ısrarcı hava akımı sınırlaması ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (27). AKO, KOAH veya astıma kıyasla sağlıkla ilgili daha kötü bir yaşam kalitesine, daha sık solunum yolu semptomlarına, hastalığın daha hızlı ilerlemesine, daha şiddetli ve daha sık solunum alevlenmelerine sahiptirler. Sıklığı %12-55 arasında değişir (28). Çalışmamızda AKO'lu hastalarda diğer KOAH fenotiplerine göre daha fazla eozinofil ve trombosit sayısı varlığı bakımından ayrıca, NER ve ELR oranlarında anlamlı farklılıklar bulundu. Bunun sebepleri arasında AKO'lu hastaların sigara ve atopinin kombine risk faktörlerine sahip olması ve yapılan çalışmalarda diğer gruplarla karşılaştırıldığında, daha düşük akciğer fonksiyonuna, alevlenmelerin daha sık görülmesi ve daha kötü prognoza sahip olması olabilir (29).

Çalışmamızın kısıtlılıkları hasta popülasyonunun az olması, sadece iki merkezde gerçekleştirilmesi ve bu nedenle hasta popülasyonunun ülke genelini yansıtmamasıdır. Amfizem fenotipi değerlendirilirken bilgisayarlı tomografisi olmayan hastalar klinik, radyolojik ve solunum fonksiyon testleri ile değerlendirilmeye alınmıştır.

Sonuç olarak, KOAH patogeneğinde kronik inflamasyonun rolü önemlidir. Çalışmamızda nötrofil, lökosit gibi inflamatuvar belirteçlerin stabil KOAH olgularında da yüksek seyretmesi sistemik inflamasyonun devam ettiğini göstermektedir. KOAH fenotipleri arasında değerlendirilen kan parametrelerinin normal popülasyona göre ve özellikle AKO'da daha belirgin farklı olduğu ve bu durumun hastalığın seyrini etkileyebileceği öngörülebilir.

KAYNAKLAR

1. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2019. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.5-FINAL-04Nov2018_WMS.pdf
2. Bilgiç H, Karadağ M, eds. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Bursa: Galenos Yayıncılık 2008; 1,2,11, 97.
3. Halpin DM, Peterson S, Larsson TP, Calverley PM. Identifying COPD patients at increased risk of mortality: Predictive value of clinical study baseline data. *Respir Med* 2008; 102: 1615-24.
4. Kim S, Clark S, Camargo Jr CA. Mortality after an Emergency Department Visit for Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2006; 3: 75-81.
5. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574-80.
6. Lee H, Um SJ, Kim YS, Kim DK, Jang AS, Choi HS, et al. Association of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Lung Function and Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One* 2016; 11: e0156511.
7. Taylan M, Demir M, Kaya H, Selimoglu Sen H, Abakay O, Carkanat Aİ, et al. Alterations of the neutrophil-lymphocyte ratio during the period of stable and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Respir J* 2017; 11: 311-7.
8. Rahimirad S, Ghaffary MR, Rahimirad MH1, Rashidi F. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberk Toraks*. 2017; 65: 25-31.
9. Xiong W, Xu M, Zhao Y, Wu X, Pudasaini B, Liu JM. Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test?. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 615-25.
10. Miravitlles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 86-98.
11. Miravitlles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC) 2017. Pharmacological treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol* 2017; 53: 324-35.
12. Soler-Cataluña JJ1, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 331-7.
13. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 258-66.
14. Yang Z, Zhang Z, Lin F, Ren Y, Liu D, Zhong R, Liang Y. Comparisons of neutrophil-, monocyte-, eosinophil-, and basophil- lymphocyte ratios among various systemic autoimmune rheumatic diseases. *APMI* 2017; 125: 863-71.
15. Chen N, Liu S, Huang L, Li W, Yang W, Cong T, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with malignant pleural mesothelioma: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 57460-9.
16. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between

admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102: 653-7.

17. Gao P, Zhang J, He X, Hao Y, Wang K, Gibson PG. Sputum inflammatory cell-based classification of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2013; 31: e57678.

18. Göçmen H, Çoban H, Yıldız A, Ursavaş A, Coşkun F, Ediger D. Is there any correlation between serum CRP level and haematological parameters with severity of disease in acute exacerbation of COPD? *Respiratory Diseases* 2007; 18: 141-7.

19. Briggs C. Quality counts: new parameters in blood cell counting. *Int J Lab Hematol* 2009; 31: 277-97.

20. Stokes KY, Granger DN. Platelets: a critical link between inflammation and microvascular dysfunction. *J Physiol* 2012; 590: 1023-34.

21. Karadeniz G, Aktoğu S, Erer OF, Bulaç SK, Doruk S, Demiret M, al. Predictive value of platelet-to-lymphocyte ratio in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Biomarkers* 2016; 10: 701-10.

22. Kumar P, Law S, Sriram KB. Evaluation of platelet lymphocyte ratio and 90-day mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis* 2017; 9: 1509-16.

23. Kalemci S, Akin F, Sarihan A, Sahin C, Zeybek A, Yilmaz N. Relationship between hematological parameters and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Intern Med* 2018; 128: 171-7.

24. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease—the Copenhagen general population study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 965-74.

25. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22: 672-88.

26. Çoban Ağca M, Aksoy E, Duman D, Özmen İ, Yıldırım E, Güngör S. Does eosinophilia and neutrophil to lymphocyte ratio affect hospital re-

admission in cases of COPD exacerbation?. *Tuberk Toraks* 2017; 65: 282-90.

27. GINA and GOLD guidelines. Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). 2015. Available at: <http://www.ginasthma.org/> and <http://www.goldcopd.org/>. Accessed 12 Feb 2016.

28. B. Ding, A Enstone. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): structured literature review and physician insights. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2016; 10 : 363-71.

29. Wurst KE, St Laurent S, Hinds D, Davis KJ. Disease Burden of Patients with Asthma/COPD Overlap in a US Claims Database: Impact of ICD-9 Coding-based Definitions. *COPD* 2017; 14: 200-9.