

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

KOAH' da NT-proBNP, YKL-40 DÜZEYLERİ
İLE OKSİDAN DURUM ARASINDAKİ İLİŞKİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Dilnur DİNÇOĞLU

2015

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Mustafa KAPLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Nevin İLHAN



Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Nevin İLHAN

Danışman


Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

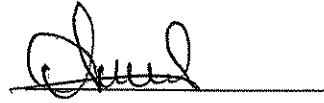
Prof. Dr. Nevin İLHAN



Prof. Dr. Nevin İLHAN



Prof. Dr. Abdullah ARPAÇI



TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca emekleri geçen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma,

Bana bilgi ve tecrübesi ile yol gösteren, yakın ilgi, destek ve katkılarından dolayı değerli hocam, tez danışmanım Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nevin İLHAN' a,

Laboratuvar çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Fatih GÜL ve Teknisyen Cengiz Uçar' a,

Sevgi, ilgi ve destekleriyle her zaman yanımda olan sevgili ablam ve abime,

Beni yüreklendiren, sevgi ve desteklerini esirgemeyen eşime ve canım kızıma,

Aramızdan ayrılmış olan bugünlere gelebilmemin mimarları sevgili annem ve babama en içten duygularıyla sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT.....	3
3. GİRİŞ	5
3.1. Genel Bilgiler	6
3.1.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.....	6
3.2. Epidemiyoloji	8
3.2.1. Mortalite Ve Morbidite.....	8
3.2.2. Prevelans.....	9
3.3. KOAH' da Risk Faktörleri	10
3.3.1. Genler	10
3.3.2. Aktif Ve Çevresel Tütün Dumanı	11
3.3.3. Mesleki Toz Ve Kimyasallar	11
3.3.4. İç-Dış Ortam Hava Kirliliği	11
3.3.5. Akciğer Büyüme ve Gelişimi.....	12
3.3.6. Cinsiyet	12
3.3.7. Enfeksiyonlar	12
3.3.8. Sosyoekonomik Durum.....	12
3.3.9. Beslenme	12
3.3.10. Atopi.....	13
3.3.11. Düşük Doğum Ağırlığı.....	13

3.4.	Doğal Seyir.....	13
3.5.	Patoloji.....	13
3.6.	Patogenez.....	14
3.6.1.	İnflamasyon.....	14
3.6.1.1.	İnflamatuvar Hücreler.....	16
3.6.1.2.	İnflamatuvar Mediatörler.....	18
3.6.1.3.	KOAH' da Sistemik İnflamasyon.....	18
3.6.1.4.	Akut Faz proteinleri.....	20
3.6.2.	Proteinaz-Antiproteinaz Dengesizliği.....	22
3.6.3.	Oksidan-Antioksidan Dengesizliği.....	23
3.7.	Fizyopatoloji.....	26
3.8.	KOAH' da Klinik.....	28
3.8.1.	Tanı Yöntemleri.....	28
3.8.1.2.	Arter Kan Gazları (AKG).....	32
3.8.1.3.	Akciğer Görüntüleme Teknikleri.....	32
3.8.1.4.	Difüzyon Kapasitesi (DLCO).....	32
3.8.1.5.	Laboratuvar Testleri.....	32
3.8.1.6.	EKG ve EKO.....	33
3.8.1.7.	Egzersiz Testleri.....	33
3.9.	Pulmoner Hipertansiyon (PH).....	33
3.10.	Kor Pulmonale (KP).....	36
3.11.	Beyin Natriüretik Peptid (BNP).....	37
3.11.1.	KOAH' da BNP.....	41
3.12.	YKL-40 (Chitinase 3 like-1 protein, CH13L1).....	41
3.12.1.	YKL-40 ve KOAH.....	44
4.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
4.1.	Hasta Seçimi.....	45
4.2.	Yöntemler.....	46
4.2.1.	NO Düzeylerinin Ölçümü.....	46
4.2.2.	YKL-40 Düzeylerinin Ölçümü.....	46
4.2.3.	Serum high sensitive C- reactive protein (hs-CRP) Ölçümü.....	47
4.2.4.	NT-ProBNP Düzeylerinin Ölçümü.....	47

4.2.5. TAS Düzeylerinin Ölçümü	47
4.2.6. TOS Düzeylerinin Ölçümü	47
4.2.7. MDA Düzeylerinin Ölçümü	48
4.3. Solunum Fonksiyon Testlerinin Ölçümü	48
4.4. Vücut Kitle İndeksinin (VKİ) Hesaplanması	48
4. 5. İstatistiksel Değerlendirme	48
5. BULGULAR.....	50
5.1. Serum TAS ve MDA düzeyleri	52
5.2. Serum NO , TOS ve CRP düzeyleri	54
5.3. Serum YKL-40 düzeyleri	55
5.4. Serum NT-proBNP Düzeyleri	56
6. TARTIŞMA	57
7. KAYNAKLAR	64
8. ÖZGEÇMİŞ	73

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: KOAH Risk Faktörleri.....	10
Tablo 2: KOAH' da Yaşam Süresini Kısaltan Faktörler	13
Tablo 3: KOAH'la İlişkili Sistemik İnflamasyonun Temel Biyobelirteçleri	20
Tablo 4: Spirometrik Sınıflandırma	30
Tablo 5: Pulmoner Hipertansiyonun Hemodinamik Tanımı.....	35
Tablo 6: Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri	50
Tablo 7: KOAH Hasta Grubu (1, 15. gün ve toplam) ve Kontrol Grubunun Solunum Fonksiyon Testi Parametreleri ile Serum hs-CRP, YKL-40, NT-ProBNP, MDA, NO $\cdot$, TAS ve TOS Düzeyleri	51
Tablo 8: KOAH Hastalarının Tedavinin 1. ve 15. Günündeki SFT Parametreleri ile Serum hs-CRP, YKL-40, NT-proBNP, MDA, NO $\cdot$, TAS ve TOS Düzeyleri.	52

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: KOAH Patogenezi.....	15
Şekil 2: KOAH Patogenezindeki İnflamatuvar Hücreler ve Mediatörler.....	16
Şekil 3: Poliansatüre Yağ Asitinde MDA'nın Oluşumu.....	25
Şekil 4: KOAH'da Fizyopatolojik Değişiklikler	28
Şekil 5: Akım-Volüm Halkası	31
Şekil 6: KOAH'da Volüm-Zaman Eğrisi	31
Şekil 7: KOAH'da Pulmoner Hipertansiyon Gelişimi	36
Şekil 8: Natriüretik Peptitlerin Yapısı	38
Şekil 9: Brain Natriüretik Peptidin (BNP) Kalp Kası Hücresinden Sekresyonu..	40
Şekil 10: BNP'nin Biyokimyasal Etkileri	40
Şekil 11: Gruplara Ait Serum TAS ve MDA Düzeyleri.....	53
Şekil 12: Gruplara Ait Serum NO ⁺ , TOS ve hs-CRP Düzeyleri.....	54
Şekil 13: Gruplara Ait Serum YKL-40 Düzeyleri.....	55
Şekil 14: Gruplara Ait Serum NT-proBNP Düzeyleri.....	56

KISALTMALAR LİSTESİ

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

ATS: Amerikan Toraks Derneği

GOLD: Global İnitivite for Chronic Obstructive Lung Disease

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

YLD: Sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar

DALY: Yeti yitimine ayarlanmış yaşam yılı

AAT: alfa-1- antitripsin

TNF- α : Tümör nekroz faktör- α

MMP: Matriks metalloproteinaz

LTB4: Lökotrien B4

IL-8: İnterlökin-8

NK: Natürel Killer

BAL: Bronkoalveolar Lavaj

NF- κ B: Nükleer Faktör kappa-B

CRP: C-Reaktif Protein

hs-CRP: Yüksek duyarlı CRP

SLPI: Sekretuar Lökoproteinaz İnhibitör

ECM: Ekstrasellüler Matriks

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

NO $\cdot$: Nitrik Oksit

O₂ $\cdot^-$: Süper Oksit Anyon Radikali

OH $\cdot$: Hidroksil Radikali

NO₂: Nitrojen dioksit

SGC: Solübl Guanil Siklaz

ONOO $\cdot^-$: Peroksinitrit

ROP: Reaktif Oksijen Partikülleri

MDA: Malondialdehit

SOD: Süperoksit Dismutaz

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

FEV₁: Zorlu Ekspiratuar Volüm 1. Saniye

FVC: Zorlu Vital Kapasite

RV: Rezidüel Volüm

TLC: Total Akciğer Kapasitesi

PH: Pulmoner Hipertansiyon

PAB: Pulmoner Arter Basıncı

PVR: Pulmoner Vasküler Direnç

KP: Kor Pulmonale

BNP: Beyin natriüretik peptid

ANP: Atrial natriüretik peptid

CNP: C tip natriüretik peptid

DNP: Dendroapsis natriüretik peptid

NT-proBNP: N- terminal proBNP

YKL-40: Chitinase 3 like-1 protein, CH13L1, Kartilaj glikoprotein-39

CLPs: Kitinaz Benzeri Protein

TAS: Total Antioksidan Seviye

TOS: Total Oksidan Seviye

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

PAO₂: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

ELISA: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay

HPLC: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi

GPx: Glutatyon Peroksidaz

1. ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), kronik hava akımı kısıtlanması ile karakterize, proteinaz/antiproteinaz dengesizliği ve oksidatif stres sonucu gelişen, akciğer dışı etkiler sonucunda şiddeti artabilen kısmen geri dönüşümlü ilerleyici sistemik bir hastalıktır. Bu çalışmada KOAH atak dönemindeki inflamasyonun ve KOAH'a eşlik eden kardiovasküler hastalıkların belirlenebilmesi için YKL-40 ve NT-proBNP düzeylerinin KOAH'daki oksidan durum ile ilişkisini araştırmayı planladık.

Çalışmamıza KOAH akut atak tanısı ile takip edilen 37 hasta ile kontrol grubu olarak, KOAH' lı olgular ile aynı yaş ve cinsiyette 21 olgu dâhil edildi. KOAH' lı hastalardan akut ve stabil dönemde olmak üzere 2 kez, kontrol grubundan 1 kez 5 ml kan alındı ve serum hs-CRP, YKL-40, NT-proBNP, NO[•], TAS, TOS ve MDA düzeyleri çalışıldı. Tüm gruplara solunum fonksiyon testi yapıldı.

Tüm KOAH hasta grubu ile kontrol grubunun solunum fonksiyon parametreleri karşılaştırıldığında KOAH hasta gruplarının ortalama FEV₁, FVC ve FEV₁/FVC değerlerinin kontrol grubuna göre oldukça düşük olduğu görüldü (üç parametre için de $p < 0,001$). Serum hs-CRP, YKL-40, NT-ProBNP, MDA, NO[•] ve TOS düzeylerinin KOAH hasta gruplarında kontrole göre daha yüksek seviyelere ulaştığı gözlemlendi. Serum TAS düzeylerinde ise KOAH hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüş tespit edildi ($p < 0,001$ KOAH 1. gün, $p < 0,05$ KOAH toplam). TAS düzeyinin tedavi sonrası 15. gündeki

seviyesi ile kontrol grubu seviyesi arasında önemli bir farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Sonuç olarak KOAH hastalarında YKL-40 ve NT-proBNP seviyelerindeki birlikte artışın, akciğerlerdeki oksidatif stresin, inflamasyonun ve KOAH' a kardiovasküler hastalıkların eşlik ettiğinin bir göstergesi olabileceği tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: KOAH, YKL-40, NT-proBNP

2. ABSTRACT

The relationship between the oxidan circumstance and the levels of NT-proBNP and YKL-40 in COPD

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a slightly reversible and progressive systemic disease that is characterized by chronic airflow limitation, is caused by proteinase / antiproteinase imbalance and oxidative stress, and can exacerbate the severity due to extrapulmonary factors. This study was aimed to investigate the relationship between serum levels of YKL-40 and NT-proBNP and oxidant status in COPD so as to determine the inflammation in COPD exacerbation and cardiovascular diseases co-existing with COPD.

37 patients followed up by the diagnosis of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as experimental group and 21 age- and sex-matched patients with COPD ones as a control group were included in our study. 5 ml of blood were drawn twice from patients with COPD during the period of stable and acute exacerbation and once from patients in control group. Serum levels of hs-CRP, YKL-40, NT-proBNP, NO[·], TAS, TOS and MDA levels were measured. Pulmonary function test was made for all groups.

Compared pulmonary function parameters of all COPD patients with control group ones, it was found that average values of FEV₁, FVC and FEV₁/FVC were significantly lower in patients with COPD than in the control one ($p < 0.001$ for all three parameters). It was observed that serum levels of hs-CRP, YKL-40, NT-ProBNP, MDA, NO[·] and TOS reached to higher levels in patients

with COPD than in the control group. It was found that there was a significant decrease in the patients with COPD compared to the control group ($p < 0.001$ for COPD at first day, $p < 0.05$ for total COPD). It was observed that there were no significant differences between TAS levels on 15 days after the treatment and TAS ones of the control group ($p > 0.05$).

It has been concluded that a simultaneous increase in the levels of YKL-40 and NT-proBNP in patients with COPD may be an indication of oxidative stress and inflammation in the lungs, and that cardiovascular diseases may coexist with COPD.

Key Words: COPD, YKL-40, NT-proBNP

3. GİRİŞ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), kısmen geri dönüşümlü, hava akımı azalmasıyla karakterize, akciğer dışı etkiler (komorbidite) sonucunda şiddeti artabilen, tedavi edilebilen ve önlenebilen bir hastalıktır. İskelet kası işlev bozukluğu, hipertansiyon, koroner arter hastalıkları, kalp yetmezliği, solunum yolu enfeksiyonları, akciğer kanseri ve akciğer damar hastalıkları KOAH' da en sık görülen akciğer dışı etkilerdir (1).

Hastalığın mortalite ve morbiditesi tüm dünyada artış göstermektedir. KOAH' daki hava akımı kısıtlaması, başta sigara dumanı olmak üzere çevresel partikül ve gazların uzun süre inhalasyonu sonucunda akciğerlerde anormal inflamatuvar yanıt neticesinde oluşmaktadır (2). Akciğerlerde gözlenen inflamasyona benzer inflamatuvar yanıt sistemik dolaşımda da görülmektedir (3). Dolaşımda artan akut faz proteinleri ve serbest radikaller sistemik inflamasyonun önemli belirteçleridir ve akciğer fonksiyonlarındaki azalma ile paraleldir (4). KOAH'ın şekillenmesinde ve ilerlemesinde kitinazların rol oynadıkları düşünülmektedir (5). Chitinase 3 like-1 protein (YKL-40) kitinaz aktivitesi eksik olmasına rağmen, bakteriyel kitinaza yapısal benzerliği ile tanımlanan, kitinaz benzeri protein ailesine ait, yüksek oranda filogenetik olarak korunmuş kitin bağlayan bir glikoproteindir (6). YKL-40'ın, KOAH hastalığının ağırlaşması ile ilişkili ve hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynamaya aday protein olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (7).

Kor pulmonale (KP), akciğer yapı ve fonksiyonlarının ileri derecede bozulması ve pulmoner hipertansiyon (PH) sonucunda gelişen, sağ ventrikülde hipertrofi, dilatasyon ve/veya yetmezlik olarak tanımlanır (8). KOAH dünyada en

önemli ölüm nedeni olmasına rağmen bu ölümlerin çoğunun kardiyovasküler hastalıkların ve akciğer kanserinin KOAH'a eşlik etmesi sonucu gerçekleştiği saptanmıştır (9). Bundan dolayı PH ve KP gelişen KOAH hastalarının erken ve güvenilir tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. N-terminal proBNP (NT-proBNP) yüksek ölçüde ventriküllerden salınan kardiak natriüretik peptittir (10) ve plazma Beyin Natriüretik Peptid (BNP) düzeyinin KOAH hastalarında klinik KP' yi saptamadaki özgüllüğünün %75, duyarlılığının %89 olduğu belirtilmiştir (11).

KOAH'da oksidan-antioksidan denge oksidanlar lehine bozulmuştur (12). Oksidan maddeler; biyolojik moleküller (protein, lipid ve nükleik asit gibi) ile tepkimeye girerek, ekstra selüler matrix (ECM) hasarı, hücre işlev bozukluğu-ölümüne (13,14), proteinaz/antiproteinaz dengesizliğine (15) ve akciğer inflamasyonunu artırarak KOAH patogenezinde katkıda bulunurlar (12). Oksidan ürünlere karşı akciğerleri koruyan antioksidanlar mevcuttur (16).

Bu çalışmada KOAH atak döneminde inflamasyonun tanı ve tedavisinde etkili olabileceğini düşündüğümüz YKL-40 ile KOAH'a eşlik eden kardiyovasküler hastalıkların tanısı için NT-proBNP düzeylerinin KOAH'daki oksidan durum ile ilişkisini araştırmayı planladık.

3.1. Genel Bilgiler

3.1.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KOAH, zararlı partikül ve gazların uzun süre inhalasyonu sonucu akciğerlerde meydana gelen anormal inflamatuvar yanıtın neden olduğu, hava yollarının kronik ilerleyici tıkanıklığı ile karakterize, sık rastlanılan bir kliniği tanımlamakta kullanılır (17). İlk kez 1958'de Ciba Vakfının düzenlediği Quest

Sempozyumunda kronik bronşit ve amfizem tanımlamaları ile kronik hava akımı kısıtlaması ile karakterize hastalıkların tarifi yapılmıştır (18). Günümüzde de KOAH'ın en fazla kullanılan tanımı Amerikan Toraks Derneği (ATS)'nin KOAH tanımı ve tedavisine dair 1995'de yayınladığı 'Tanı ve Tedavi Rehberi'nde önerdiği tanımlamadır (19). Bu rehbere göre;

KOAH: Kronik bronşit ve amfizeme bağlı genellikle ilerleyici hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir hastalıktır. Hava yolu hiperreaktivitesi ile birlikte bulunabilir ve tam olarak geri dönüşümlü olmayabilir.

Kronik Bronşit: Bir başka nedene bağlanamayan, birbirini takip eden iki yıl içinde her yıl en az üç ay süreyle öksürme ve balgam çıkarma durumudur.

Amfizem: Terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarında belirgin fibrozisin eşlik etmediği, duvar harabiyeti ile birlikte anormal ve kalıcı genişlemenin olduğu bir durumdur.

2006 yılında Global Obstructive Lung Disease (GOLD) tarafından yeni bir tanımlama önerilmiş, bu tanımlamada olumlu bir yaklaşımla KOAH'ın önlenabilir, tedavi edilebilir sistemik bir hastalık olduğu ve ek hastalıkların hastalığın şiddetini etkilediğine dikkat çekilmiştir (2). Kilo kaybı, beslenme anormallikleri ve iskelet kası işlev bozukluğu KOAH'ın en iyi bilinen akciğer dışı etkileridir. Ayrıca kalp krizi, anjina, kemik erimesi, solunum yolu enfeksiyonları, kemik kırıkları, depresyon, diyabet, uyku hastalıkları, anemi, göz tansiyonu ve akciğer kanseri KOAH'lı hastalarda sık görülmektedir (1). KOAH, kronik bronşit ve amfizemin hem semptomlarını hem de fonksiyonel değişikliklerini iç içe yansıtan bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır (17).

3.2. Epidemiyoloji

3.2.1. Mortalite ve Morbidite

KOAH, tüm dünyada önemli mortalite ve morbidite sebebi olan bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2004 yılında güncellediği 2002 raporuna göre KOAH 2001 yılında tüm dünyada önde gelen ölüm nedenleri içinde beşinci sırada yer almaktadır (20). 2020 yılında hastalığın mortalitesinin artarak üçüncü sırada ölüm nedeni olacağı beklenmektedir (21). KOAH'ın yeterince bilinmemesi ve teşhis edilememesi mortalite verilerinin güvenilirliğini negatif yönde etkilemektedir (22). KOAH en fazla ölüm nedeni olan ilk 10 hastalık arasında mortalite hızı artan tek hastalıktır (23). KOAH çoğunlukla yaşlıların ve sigara içen erkeklerin hastalığı olarak düşünülmektedir. ABD'de 2000 yılında ilk kez KOAH'dan ölen kadın sayısının, erkeklerin sayısından daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, ABD'de sigara içen kadınların sayısının artmasına ve kadınların daha uzun yaşamalarına bağlanmaktadır (24). Mortalite verilerinin kolay elde edilebilir olmasına rağmen, KOAH terminolojisinin değişik kullanımları, tanısal standartların farklı olması nedeniyle bu verilerin güvenilirlikleri sınırlıdır (22). Ayrıca KOAH birincil ölüm nedeni olmasına karşın ölüm raporlarında genellikle katkıda bulunan hastalık olarak belirtilmekte veya hiç belirtilmemektedir. Bu durum da mortalite oranlarının olduğundan daha az görünmesine sebep olmaktadır (25).

Morbidite değerlendirmelerinde genel olarak poliklinik sayıları, acil servis başvuruları, hastaneye yatışlar gibi kriterler kullanılmaktadır. Ancak bu kriterler, hastane yatak sayısı, birinci-ikinci basamak sağlık kuruluşları arasındaki sevk zinciri gibi dış etkenlerden etkilendikleri için, morbidite verilerinin güvenilirliği

mortalite verilerinin güvenilirliğinden daha azdır. Ancak morbidite verileri, sağlık hizmetlerine olan gereksinimin tahmininde yararlı olabilir (26). Son yıllarda DSÖ tarafından morbiditeyi değerlendirmede, sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar (Years Life Disabled; YLD), yeti yitimine ayarlanmış yaşam yılı (Disability-Adjusted Life Year; DALY) ölçütü kullanılmaktadır. Gerek YLD gerekse DALY açısından KOAH önemli bir morbidite sebebidir ve DSÖ verilerine göre, DALY nedenleri arasında 1990 yılında 12. sırada yer alan KOAH, 2020 yılında 5. DALY nedeni olması beklenmektedir (27).

3.2.2. Prevalans

KOAH, yeterince bilinmeyen ve tanı konulması zor bir hastalıktır (28). Hava akımı tıkanıklığını tanımlayacak genel olarak kabul edilmiş bir ölçütün henüz bulunmamış olması, KOAH'la ilgili prevalans çalışmalarını zorlaştırmaktadır. 2001 yılında GOLD tarafından sabit oran ölçütü (postbronkodilatör $FEV_1/FVC < \%70$) önerilmiş daha sonra da ATS ve Avrupa Solunum Derneği tarafından bu ölçüt kabul edilmiştir. Fakat bu sabit oran ölçütünün, FEV_1/FVC 'nin yaşla birlikte azalmasından dolayı yaşlı nüfusta KOAH prevalansını olduğundan daha fazla, genç nüfusta ise olduğundan düşük gösterdiği bildirilmiştir (29,30). 1990-2001 yılları arasında yapılan 32 prevalans çalışması sonucunda, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansı % 9-10 tespit edilmiştir (31). 2001-2004 yılları arasında Güney Amerika'nın beş kentinde yapılan PLATINO çalışmasında KOAH prevalansı, erkeklerde kadınlara göre daha yüksek ve %7,8- %19,7 aralığında bulunmuştur (20, 28). Hastalığın sosyoekonomik yükünü ölçebilmek için BOLD girişimi tarafından 18 ülkede standart yöntemler ve sabit oran ölçütü kullanılarak yapılan başka bir çalışmada

KOAH prevalansının %20 olduğu tespit edilmiştir. Hastalığın yaş ve sigara içme oranıyla arttığı, prevalans değerlerinin erkek ve kadınlarda benzer olduğu ve gelişmekte olan ülkelerde hastalığa erkeklerde daha sık rastlandığı gösterilmiştir (32).

3.3. KOAH' da Risk Faktörleri

Konvansiyonel olarak risk faktörleri endojen (kişiye ait risk faktörleri) ve ekzojen (çevresel risk faktörleri) olarak ayrılmaktadır (33) (Tablo 1).

Tablo 1: KOAH Risk Faktörleri (34)

KOAH RİSK FAKTÖRLERİ	
Eksojen (Çevre) Faktörleri	Endojen (Konakçı ile ilgili) Faktörler
Sigara içimi	Alfa-1 antitripsin eksikliği
Aktif sigara içimi	Genetik faktörler
Pasif sigara içimi	Aile öyküsü
Annenin sigara içimi	Etnik faktörler
Mesleki karşılaşmalar	Yaş
Hava kirliliği	Hava yolu hiperreaktivitesi
Dış ortam	Atopi
İç ortam	Düşük doğum ağırlığı
Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk	Semptomlar (aşırı mukus yapımı vb)
Diyetle ilgili faktörler	
Yüksek tuzlu diyet	
Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı	
Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı	
Enfeksiyonlar	

3.3.1. Genler

Yapılan araştırmalarda KOAH gelişimi ile ilişkili bireysel riskin artması veya azalmasından, farklı genetik faktörlerin sorumlu olduğu gösterilmiştir. Alfa-1 antitripsinin (AAT) eksikliği yaygın olmamakla birlikte en iyi belgelenen genetik risk faktörüdür ve tüm KOAH'lı hastaların sadece küçük bir kısmını (%1-3) açıklayabilir. Diğer genetik faktörlerin KOAH gelişimi üzerine etkileri tam olarak belirlenememiştir (27).

3.3.2. Aktif ve Çevresel Tütün Dumanı

Sigara içimi KOAH gelişiminde en önemli çevresel risk faktörü olmasına rağmen sigara içicilerin %20'ye yakın kısmında klinik olarak anlamlı KOAH gelişmektedir. Sigara içicilerde, solunumsal semptomlar, akciğer fonksiyon anormallikleri, FEV₁'deki yıllık azalma hızı ve KOAH mortalite hızı sigara içmeyenlere göre daha fazladır (35). Sigara içmeyenlerin maruz kaldıkları tütün dumanı, akciğerin inhale edilen toplam partikül ve gaz yükünü artırarak KOAH gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir. Gebelik döneminde annenin tütün kullanımı, fetüsün akciğer büyümesini ve immun sisteminin gelişimini olumsuz yönde etkileyerek risk oluşturabilir (27).

3.3.3. Mesleki Toz ve Kimyasallar

Sigara içicilerdeki KOAH'ın %15-19'u mesleki maruziyete bağlanabilir (27) ve hiç sigara içmemiş kişilerde bu oran %30'lara kadar yükselmektedir (2). Toz veya dumana maruziyetin fazla olduğu birçok iş kolunun KOAH gelişimi ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (27).

3.3.4. İç-Dış Ortam Hava Kirliliği

Odun, tezek, kuru bitki atıkları ve kömür ateşinin, açık şekilde ya da havalandırması iyi çalışmayan sobalarda ısınmak veya yemek pişirmek amacıyla kullanılması çok yüksek düzeylerde iç ortam kirliliğine neden olabilir (36). Özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki kadınlarda iç ortam hava kirliliğinin KOAH için oluşturduğu risk, kalabalık şehirlerde araba egzozlarından salınan partikül ve SO₂'in oluşturduğu riskten daha fazladır. Şehirlerdeki araba egzozlarından salınan gazların solunum fonksiyonlarını bozduğu bildirilmiştir (27).

3.3.5. Akciğer Büyüme ve Gelişimi

Gebelik, doğum ve çocukluk döneminde akciğer büyüme ve gelişmesi devam eder. Bu süreçte, akciğerleri maksimal fonksiyon ve büyüme düzeyine ulaşamayan bireylerin KOAH gelişim riski fazladır (37).

3.3.6. Cinsiyet

Geçmişte KOAH prevalansı ve mortalitesinin erkeklerde daha fazla olduğu tespit edilmiş olsada gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalar kadın ve erkeklerde hastalık prevalansının hemen hemen aynı olduğunu göstermektedir (2). Hatta son yıllarda KOAH prevalansının kadınlarda erkeklere göre daha fazla artış gösterdiği tespit edilmiştir (38).

3.3.7. Enfeksiyonlar

Solunum sistemi enfeksiyonlarının çocukluk döneminde geçirilmesi, akciğer gelişimini olumsuz yönde etkileyerek daha ileri yaşlarda KOAH riskini artırabilir (39).

3.3.8. Sosyoekonomik Durum

Sosyoekonomik düzeyi düşük gruplarda KOAH morbidite ve mortalitesi daha yüksektir ve KOAH semptomları ile hastaneye yapılan başvurular daha fazladır. Ancak bu durumun sebebi tam olarak bilinmemektedir (40).

3.3.9. Beslenme

Diyetle alınan antioksidan vitaminlerin (vitamin A,C,E) ve doymamış yağ asitlerinin azlığı ile fazla tuzlu diyetin KOAH gelişimi için risk faktörü olduğu düşünülmektedir (41).

3.3.10. Atopi

Kronik hava yolu obstrüksiyonunun, atopik hastalık, hava yolunda hiperreeaktivite ve eozinofiliye yatkınlığa, sigara gibi dış kaynaklı bir faktör eklendiğinde ortaya çıktığı düşünülmektedir (42).

3.3.11. Düşük Doğum Ağırlığı

Düşük doğum ağırlığı ile dünyaya gelen kişilerin, büyüme çağında karşılaştıkları çevresel ve kişisel risk faktörleri, erişkin olduklarında onların normalden daha düşük FEV₁ değerlerine ulaşmalarına neden olmaktadır (43).

3.4. Doğal Seyir

FEV₁ değerinin azalması, hastalığın seyrinin, morbidite ve mortalitesinin önemli bir belirteçidir. 35 yaşından sonra yıllık FEV₁ değerindeki azalma, sigara içen kişilerde içmeyenlere göre daha fazladır. Sigaranın bırakılması FEV₁'deki azalma hızını yavaşlatır. Bu durum hava yolu obstrüksiyonundaki reversibilite ve hastalığın prognozu açısından çok önemlidir (44).

Tablo 2: KOAH' ta Yaşam Süresini Kısaltan Faktörler (44)

- İleri yaş
- Sigara içmeye devam edilmesi
- FEV₁'in <%50 olması
- FEV₁'deki azalmanın hızlı olması
- Bronkodilatöre yanıtızlık
- Tedavi edilemeyen ileri derecede hipoksemi
- Kor pulmonale

3.5. Patoloji

İnflamatuvar hücre infiltrasyonu neticesinde oluşan yapısal değişiklikler KOAH'da görülen patolojik bulguların temel nedenidir. Bu değişiklikler, büyük

hava yolları, küçük hava yolları, akciğer parankimi ve akciğer damarlarında gerçekleşmektedir (45).

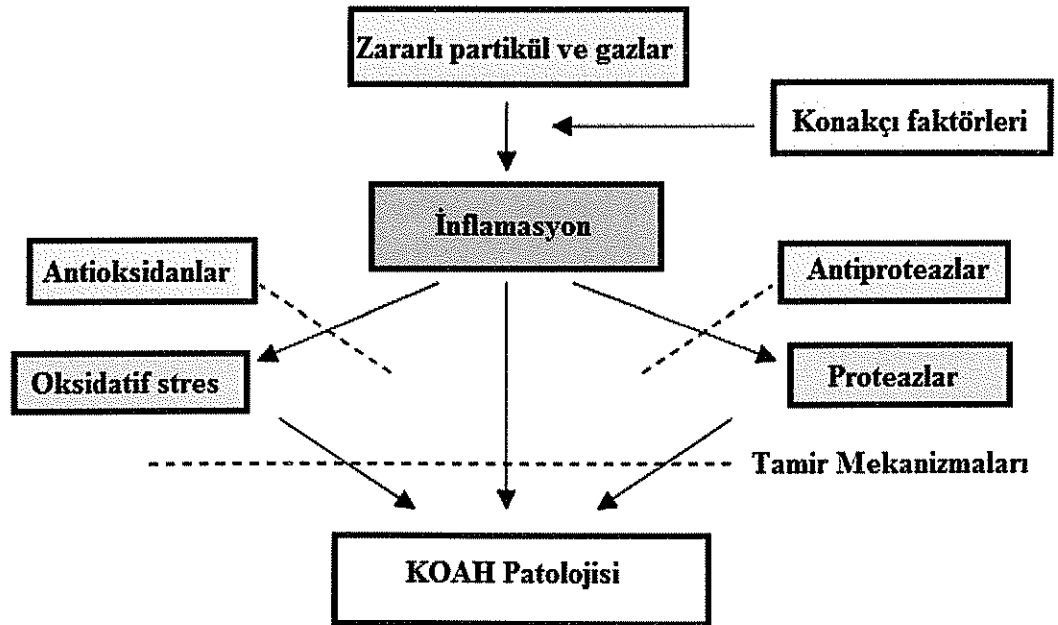
3.6. Patogenez

KOAH'ın patogenezinde rol oynayan etyolojik faktörler içinde en önemlisi sigaradır. Aktif içilen sigara kadar pasif sigara maruziyeti de önemlidir. İç ve dış ortam hava kirliliği, mesleki maruziyet, inflamasyon, kronik aşırı mukus sekresyonu, aşırı oksidan ve proteinaz artışı, yetersiz proteinaz inhibitörü ve antioksidan varlığı, kronik bronkopulmoner enfeksiyonlar, yeterli olmayan sosyoekonomik koşullar, cinsiyet, atopi ve bronş aşırı duyarlılığı KOAH etyopatogenezinde rol oynar (46). Etiyopatolojik faktörler KOAH gelişimine neden olan inflamasyonu başlatır. İnflamasyon ise proteinaz-proteinaz inhibitör dengesizliği, oksidan-antioksidan dengesizliği, artmış bronş aşırı duyarlılığı, aşırı mukus sekresyonuna neden olarak KOAH patogenezinde rol oynar (47).

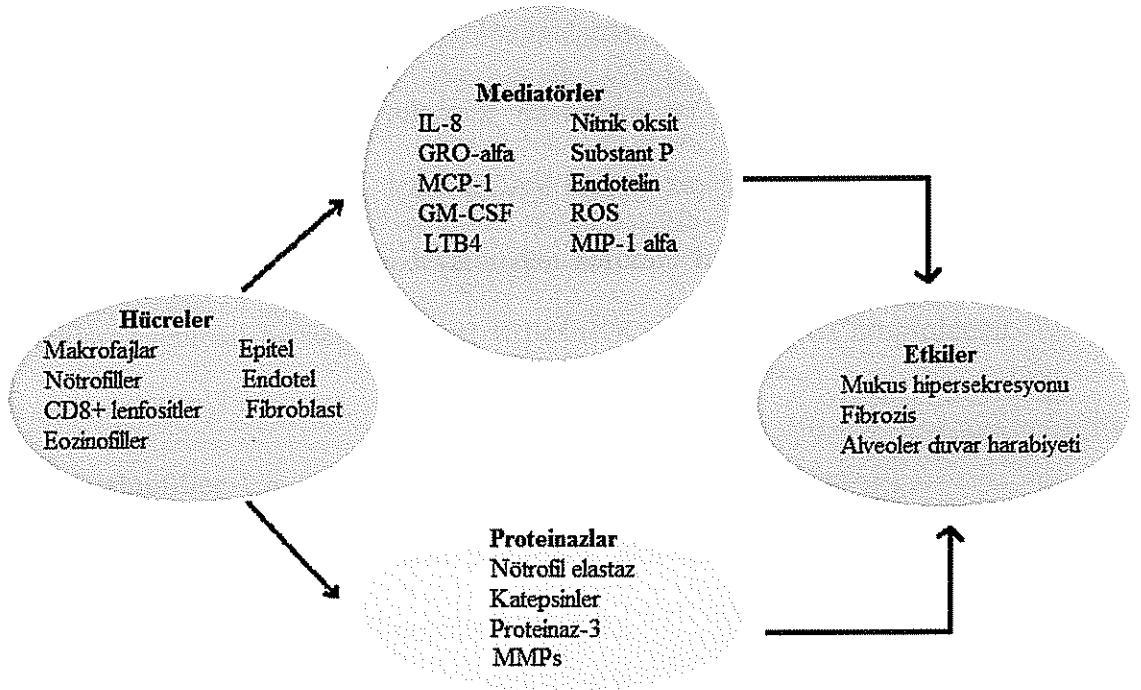
3.6.1. İnflamasyon

KOAH'da büyük hava yolları, küçük hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlardaki inflamasyonun (48) sadece akciğerlerde değil sistemik olarak da çizgili kaslarda, sistemik damarlarda ve periferik kanda da olduğu düşünülmektedir (49). İnflamasyonda rol alan hücreler (nötrofiller, lenfositler, makrofajlar ve hava yolu epitel hücreleri) inflamatuvar mediatörlerin (Lökotrien B4 (LTB4), İnterlökin-8 (IL-8) ve Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α)) salınımına neden olurlar (48). KOAH'ta ortaya çıkan yangı, nötrofilik olarak tanımlanır (50). İn hale edilen zararlı partikül ve gazlar, akciğerlerde kronik inflamasyona, doku destrüksiyonuna ve destrüksiyonun sınırlandırmasını sağlayan savunma

mekanizmalarına zarar vererek KOAH'ın gelişmesine neden olurlar (13) (Şekil 1). İnflamasyonun şiddeti, hücresel ve moleküler özellikleri hastalığın ilerlemesiyle değişmektedir (49,51). Sigaranın etkisi ile inflamasyon periferik solunum yollarında başlamakta ve santral solunum yollarının katılımı ile sürmektedir (52). Nötrofiller daha çok hava yolu lümeninde, makrofajlar hava yolu lümeninde, bronş duvarında ve akciğer parankiminde, lenfositler ise akciğer parankiminde ve bronş duvarında artış gösterir (2). İnflamatuvar hücrelerin patogeneze katkılarının ne ölçüde olduğu tam olarak bilinmemesine rağmen bu hücreler ve bunlardan salgılanan mediatörler arasında bir etkileşim bulunduğu açıktır (53) (Şekil 2).



Şekil 1: KOAH Patogenezi (54)



Şekil 2: KOAH Patogenezindeki İnflamatuar Hücreler ve Mediatörler (13)

3.6.1.1. İnflamatuar Hücreler

a) Nötrofiller

İnflamasyon ve enfeksiyon sırasında çok sayıda toplanabilen nötrofiller, KOAH'daki inflamasyonda en önemli rolü oynayan hücrelerdir. Akciğerlerde nötrofil sayısının artmasıyla doku harabiyeti başlar (2). Hava yolu ve akciğer parankimine göç eden nötrofiller, serin proteinazlar ile matriks metalloproteinaz-8 (MMP-8) ve MMP-9'u salgırlar. Bu proteinazlar, alveol harabiyetine yol açarken, serin proteinazlar alveol harabiyetine ilaveten kronik mukus hipersekresyonuna da neden olurlar (13).

b) Makrofajlar

KOAH'daki inflamasyonda önemli rol oynayan bir diğer hücre makrofajlardır. KOAH'lı hastaların büyük ve küçük hava yollarında, akciğer parankiminde ve bronkoalveolar sıvılarda sigara dumanının etkisiyle 5-10 kat artış

gösteren makrofajlardan, TNF- α , IL-8 ve LTB4 gibi çeşitli inflamatuvar mediatörler ve reaktif oksijen radikalleri serbestleşmektedir (13).

c) T Lenfositler

Santral ve periferik havayollarının duvarında ve akciğer parankiminde bulunan (55), yalnızca sigara içen KOAH'lılarda sayısı artan T-lenfositler (özellikle CD8+), inflamasyonun devamından sorumlu hücrelerdir. Ayrıca ağır KOAH'lılarda lenfosit benzeri "Naturel Killer (NK)" sayısında da artış olduğu tespit edilmiştir (13).

d) Eozinofiller

KOAH atak döneminde hava yollarında aktivitesi artan eozinofillerin, patogenezdaki rolü tam olarak bilinmemektedir (13).

e) Epitelyal Hücreler

Hava yollarında antioksidan, antiproteinaz ve defensin üreterek konak savunmasını sağlayan çeşitli epitelyal hücreler bulunmaktadır (56). Epitel hücreleri, KOAH'lı hastaların hava yollarında lenfoid folikül oluşumunda rol oynar (50).

f) Dendritik Hücreler

Hava yolları ve akciğerlerin yüzeye yakın yerlerinde, inhale edilen yabancı maddelere karşı sinyal görevi gören dendritik hücre ağı vardır. Makrofaj, nötrofil, T ve B lenfosit gibi çeşitli inflamatuvar ve immün sistem hücreleri tarafından aktive edilebilen dendritik hücrelerinin, immün yanıtın başlamasında anahtar rol oynadığı ifade edilmektedir (13). Dendritik hücreler, KOAH'lı hastaların hava yollarındaki lenfoid foliküllerin oluşumuna da katılırlar (50).

3.6.1.2. İnflamatuar Mediatörler

a) Lökotrien B4 (LTB4)

Büyük oranda makrofaj kaynaklı olan LTB4'ün, nötrofillerin akciğere toplanmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir (50).

b) İnterlökin-8 (IL-8)

KOAH'ta yangısal süreçlerin başlatılması ve çoğaltılmasında en önemli role sahiptir. Bu kemokin, makrofajlar, nötrofiller ve hava yolunun epitel hücreleri gibi bazı hücre toplulukları tarafından salgılanır. IL-8, nötrofil ve lenfositleri cezbeden güçlü bir kemokindir. IL-8, monosit ve lenfositler dahil, çeşitli parankimal ve bağışık efektör hücreler tarafından yapılır. KOAH'lı hastaların balgamında ve BAL sıvısında IL-8 konsantrasyonu artar (50).

c) Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α)

Başlıca makrofajlar ve bunun yanı sıra T ve B lenfositler tarafından üretilen proapoptotik bir sitokindir. Bu sitokinin, pek çok proinflamatuvar aktivitesi arasında, nötrofil degranülasyonu, makrofajların bazı MMP'leri üretmek üzere aktivasyonu ve protein kinaz aktivasyonu yoluyla inflamatuvar genlerinin transkripsiyonu sayılabilir (50).

3.6.1.3. KOAH' da Sistemik İnflamasyon

KOAH'da akciğerlerdeki inflamasyonun bir benzeri sistemik dolaşımda da görülmektedir. Ayrıca inflamatuvar mediatörlerin de yalnızca akciğerlerde değil periferik dolaşımda da arttığı tespit edilmiştir (57) (Tablo 3). Sistemik inflamasyonun kaynağı için öne sürülen 2 hipotez vardır (58).

1. KOAH'lı hastalarda akciğerlerde başlayan inflamatuvar süreç, daha sonra sistemik dolaşıma dökülerek sistemik inflamatuvar yanıtı neden olur (59).

2. Sistemik inflamasyonun önemli bir nedeni olan sigaranın etkisiyle farklı dokularda hasar oluşması sonucunda kan ve damarlarda başlayan inflamatuvar süreç, ileri evrede akciğer ve diğer çevre dokularda da inflamatuvar olayları başlatır (60).

KOAH önemli bir ölüm nedenidir. KOAH'dan ölümlerin çok önemli bir bölümü kardiovasküler nedene bağlıdır. Diğer nedenler akciğer kanseri, diğer kanserler ve ileri KOAH olgularında solunum yetmezliğidir. FEV₁ ne kadar düşük ise KOAH'da aritmi ve koroner hastalık görülme insidansı o kadar artar (61). Sirkulasyonda bulunan adezyon molekülleri (vasküler hücre adezyon molekülü) ve sitokinler sistemik damarlarda endotel hücrelerini stimüle eder, endotel kaynaklı nitrik oksit azalması vasokonstriksiyona ve endotel fonksiyon kusuruna sebep olur. Geçirgenlik artar, oksidan yüklü makrofajlar damar duvarında birikir. KOAH'da bu olayların başlamasında C-Reaktif Protein (CRP)'in önemli rolü vardır (62).

Sistemik olarak artmış olan fibrinojen, TNF- α , CRP, lökosit sayısı akciğer fonksiyonlarındaki azalma ile paralellik göstermektedir (4). Bu mediatörler KOAH' da koroner arter hastalığı ve kardiovasküler hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Endotelde adezyon molekülleri artmış, endotel fonksiyonları bozulmuştur, bu durum sol ventrikül fonksiyonlarını bozabilir. Sistemik damarların intima, media ve adventisyasında değişiklikler meydana gelmiştir. Bu değişikliklerde inflamasyonun yanında hipokseminin de rolü vardır (46). Sistemik inflamasyon ile birlikte sistemik dolaşımda oksidanlar artmış, antioksidan kapasite azalmıştır. Sistemik inflamasyon ve oksidanlar, kilo kaybı, iskelet kaslarında fonksiyon bozukluğuna yol açar (63).

Tablo 3: KOAH'la İlişkili Sistemik İnflamasyonun Temel Biyobelirteçleri

Akut Faz Proteinleri

C-Reaktif protein
Fibrinojen
Serum Amiloid A
Sürfaktan Protein D

Sitokinler

TNF- α
IL-6
IL-1 β
IL-8
AAT
Leptin
Homosistein

Periferik kan hücreleri

Monositler
Nötrofiller
T lenfositler

Reaktif Oksijen Türevleri

3.6.1.4. Akut Faz Proteinleri

Akut faz proteinleri, akut veya kronik inflamatuvar olaylar sonucunda sitokinlerin artmasıyla, özellikle de IL-6'nın etkisi ile çoğunlukla karaciğerden salgılanan çeşitli proteinlerdir (64). Akut faz cevap, doku hasarı sonucunda ortaya çıkan olumsuz etkilere karşı organizmayı hazırlıklı hale getirmek için oluşan bir seri reaksiyondur. Bu reaksiyonlar karaciğerde protein sentezi, karaciğer tarafından bazı metal ve aminoasitlerin tutulumu, lipid metabolizmasındaki değişiklikler ve doku katabolizmasının gerçekleşmesidir (65). Fibrinojen, CRP, haptoglobin, komplemanlar, seruloplazmin, ferritin ve serum amiloid A gibi akut faz proteinlerinin inflamatuvar durumlarda serumdaki düzeyleri yükseldiğinden pozitif akut faz proteinleri olarak adlandırılırlar. Serumdaki seviyeleri azalan albumin, transferrin, transtiretine ise negatif akut faz proteinleri denir (64).

Serumdaki bu yükseliş ve düşüşün sebebi hepatositlerce akut faz proteinlerinin salınıp salınmamasıdır. (66).

C-Reaktif Protein (CRP)

İlk olarak 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından pnömonili hastaların serumlarında pnömokkal C polisakkaritleriyle presipitasyon gösteren akut faz reaktanı olarak tanımlanmıştır (67). CRP, yaklaşık olarak 118.000 KDa ağırlığında, 206 aminoasit içeren ve 23 kD'luk 5 eşit alt birimden oluşan polimerik bir proteindir (68). Birinci kromozom üzerindeki gen tarafından kodlanır ve inflamasyona karşı cevap olarak karaciğer hücrelerinden sentezlenir (69). Akut inflamasyondan 6 saat sonra başlayan CRP' nin salınımı 24-48 saat sonra en üst düzeye ulaşır (68). CRP'nin yarı ömrü 19 saat kadardır (70). Sağlıklı genç bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 1mg/L iken yaşlanma ile bu değer ortalama 2,0 mg/L'ye çıkar. CRP düzeyi kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksektir (71). CRP nonspesifik inflamasyonun bir belirtici olmasına karşın, bazı hastalıkların tanısında, riskinin belirlenmesinde ve izlenmesinde önemlidir. CRP düzeyi açlık veya toklukta değişmez fakat karaciğer tarafından sentezlendiğinden, karaciğer yetmezliği olanlarda daha düşüktür (72). CRP düzeyleri hafif inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda yaklaşık 10-50 mg/L düzeylerine kadar, aktif inflamasyon ve bakteriyel enfeksiyonlarda ise yaklaşık 50-200 mg/L düzeylerine kadar yükselmektedir (73). Son yıllarda CRP kardiovasküler hastalıkların teşhisinde de kullanılmaya başlamıştır. Bu durum ateroskleroz patofizyolojisinde inflamasyonun rolünün daha iyi anlaşılması ile ortaya çıkmıştır. Kardiyovasküler hastalıkların teşhis ve riskinin belirlenmesinde daha hassas (0.1-200 mg/L) CRP ölçümüne gerek duyulmuş ve bu amaçla da yüksek sensitiviteli

CRP (high sensitivity-CRP, hs-CRP) ölçüm metodları geliştirilmiştir (74). Yapılan çalışmalar sonucunda kardiovasküler risk açısından hs-CRP düzeyleri <1mg/L olan kişiler düşük riskli, 1-3 mg/L arasında olan bireyler orta riskli ve >3 mg/L olan kişiler ise yüksek riskli olarak değerlendirilmiş olup hs-CRP düzeyleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (75, 76).

3.6.2. Proteinaz-Antiproteinaz Dengesizliği

Sigaranın yapısındaki birçok irritan madde, inhalasyon ile epitel ve endotel hücrelerini uyarmaktadır. Bronş, bronşiyol ve alveolde biriken bu hücrelerden çeşitli mediatör ve proteinazlar serbestleşmektedir. Alveol duvar harabiyetine sebep olan proteinazların üretim ya da aktivitelerinin artmasına karşın akciğerleri koruyan antiproteinazların inaktive olmaları veya üretimlerinin azalması sonucunda amfizem gelişir (13,14).

Proteinazlar, subepitelyal tabakadaki elastin ve kollajen liflerin hasara uğramasını sağlar, salgı hücre ve bezlerini uyarak mukoid tipte salgı oluşmasına sebep olurlar (77). Elastaz, katepsin-G, nötrofil proteinaz-3 (nötrofillerden salgılanan), katepsin-B, katepsin-L, katepsin-S, katepsin-K (makrofajlardan salgılanan), MMP-8, MMP-9, MMP-12 (nötrofil, makrofajlardan salgılanan) alveol duvarının tüm ana komponentlerini yıkabilme özelliğine sahip proteinazlardır. α -1 antitripsin, α -2 makroglobülin, sekretuar lökoproteinaz inhibitör (SLPI), MMP'nin doku inhibitörleri ve cysstatin-C artmış proteinaz aktivitesini engelleyen endojen antiproteinazlardır (78).

3.6.3. Oksidan-Antioksidan Dengesizliği

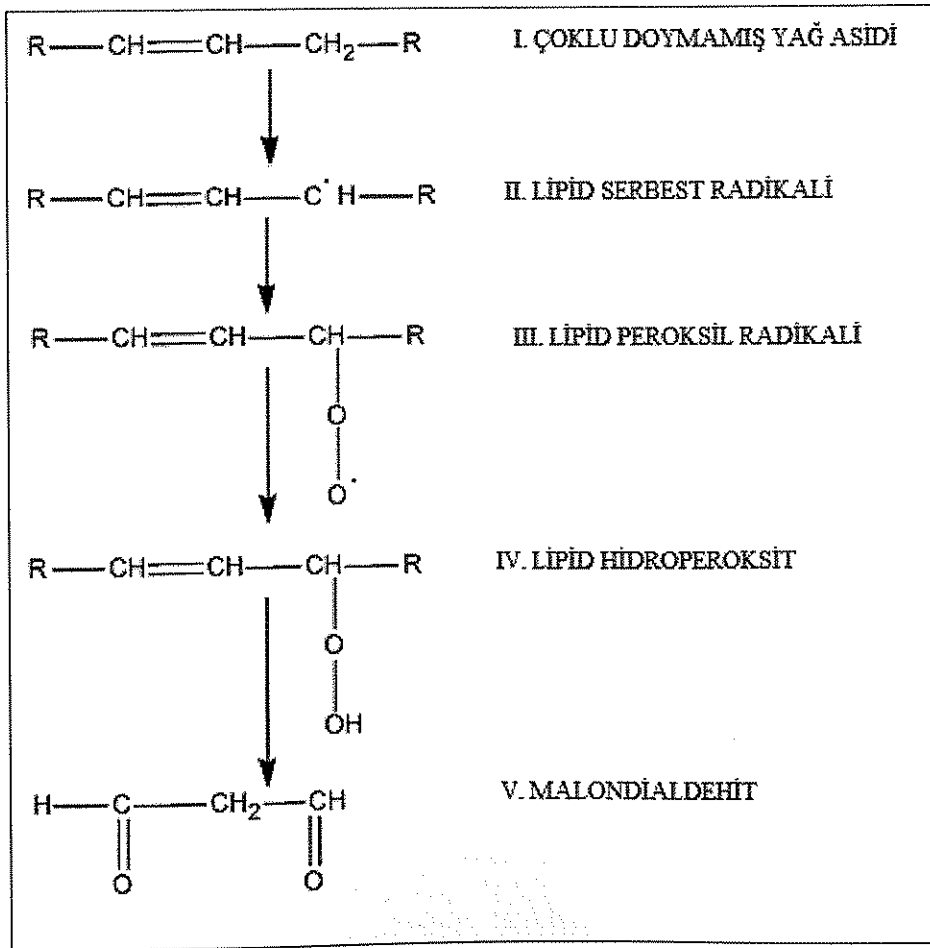
KOAH'da oksidan yükteki artış ve antioksidanlardaki azalmadan dolayı oksidan-antioksidan dengesi oksidanlar lehine bozulmuştur. Protein, lipid ve nükleik asit gibi çeşitli biyolojik moleküller ile reaksiyona girerek, ECM hasarı, hücre disfonksiyonu ve ölümüne yol açan oksidanlar, ekzojen olarak tütün dumanından ya da endojen olarak fagositlerden ve diğer hücrelerden kaynaklanır (12,13,14). Oksidanlar ayrıca antiproteinazları inaktive edip, proteolizi artırıp (13,15), mukus hipersekresyonu ve plazma eksudasyonu yapıp, redoks duyarlı transkripsiyon faktörleri üzerinden akciğer inflamasyonunu artırarak KOAH patogeneze katkıda bulunur (12). Sigara dumanında bulunan ayrıca inflamatuvar hücrelerden serbestleşen hidrojen peroksit (H_2O_2) ve nitrik oksit (NO^*) başta olmak üzere süper oksit anyon radikali (O_2^-), hidroksil radikali (OH^*) ve nitrojen dioksit (NO_2) gibi oksidanlar vardır (13,14).

Nitrik Oksit (NO^*): NO^* , kaynama derecesi $-151^{\circ}C$ olan, yağda çözünen, biyolojik membranlardan kolaylıkla geçebilen, yarılanma ömrü çok kısa (3-5 sn), bir adet eşlenmemiş elektrona sahip gaz yapısında küçük bir moleküldür. Endotel kökenli gevşetici faktör olan NO^* L-argininden nitrik oksit sentetaz enzimi aracılığı ile sentez edilir, solübl guanil siklaza (SGC) bağlanarak SGC'nin aktivitesini yaklaşık 400 kat artırır ve intraselüler siklik guanozin monofosfat artışı sağlayarak vasküler düz kasta gevşemeye neden olur (79). Stabil olmayan, sitoplazmadan ve plazma membranlarından kolayca geçebilen NO^* , kısa sürede ekstraselüler alanda oksijen ve nitrojen ile reaksiyona girerek daha stabil fakat inaktif olan NO_2 ve nitrat anyonlarına dönüşür (80). Epitel hücreleri, pulmoner arter ve venlerin endotel hücreleri, inhibitör nonadrenerjik nonkolinerjik nöronlar,

düz kas hücreleri, mast hücreleri, mezotel hücreleri, fibroblastlar, nötrofiller, lenfositler ve makrofajlar NO[•] in akciğerlerdeki hücresel kaynaklarıdır. NO insan vücudunda oksijenden 3000 kat daha hızlı hemoglobine bağlanarak inaktive olur. Bu kadar hızlı inaktive olması NO[•] in etkilerinin lokal olmasını sağlayan en önemli faktördür. NO[•] in O₂⁻ ile reaksiyonu sonunda peroksinitrit (ONOO⁻) oluşur ve NO[•] inaktive olur (81). ONOO⁻, doku hasarına yol açan güçlü bir oksidandır. NO[•]'in toksisitesi ONOO⁻ oluşumuna bağlıdır (82).

Atomik ya da moleküler yapılarda eşleşmemiş veya çiftlenmemiş tek elektron bölümlerine serbest radikal denir. Başka moleküller ile rahatça elektron alışverişine giren bu moleküllere "oksidan moleküller" veya "reaktif oksijen partikülleri de (ROP)" denmektedir (83). İki serbest radikalın birbiri ile reaksiyonu sonucu radikal olmayan bir bileşik ortaya çıkarken, her iki serbest radikalda ortadan kaldırılır. Buna karşın, bir serbest radikal, serbest radikal olmayan bir molekül ile reaksiyona girerse başka bir serbest radikal oluşur. Bu özelliğinden dolayı serbest radikaller zincir reaksiyonu oluşturabilirler (84). Serbest radikaller karbonhidrat, lipid, protein ve DNA gibi biyomoleküllere saldırarak normal hücresel faaliyetleri bozabilir (85). Serbest radikallerden en fazla lipid molekülleri zarar görür. Hücre membran hasarının önemli bir nedeni olan lipid peroksidasyonu serbest oksijen radikalleri aracılığı ile oluşur. Lipid peroksidasyonu membran geçirgenliğini etkiliyerek hücre içinde Ca⁺² birikimine yol açar. Bu da hücre şişmesi ve hücre ölümü ile sonuçlanır (86). Linolenik ve araşidonik asit gibi ikiden fazla çift bağ içeren poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu lipid radikalleri oluşur (85). Lipid radikalleri oksijen ile reaksiyona girerek lipid peroksil radikalini oluşturur. Lipid peroksil radikali diğer

lipidlerle zincir reaksiyonu başlatarak lipid hidroperoksitlerin oluşmasını sağlar (87). Malondialdehit (MDA) bu zincir sırasında bir ara ürün olarak oluşur, kanda ve idrarda ortaya çıkar (Şekil 3). Bu nedenle MDA düzeyi, oksidatif poliansatüre yağ asitleri hasarının bir göstergesi olarak kabul edilir. Lipid peroksidasyonu direkt olarak membran yapısına ve ürettiği reaktif aldehyitlerle indirekt olarak diğer hücre bileşenlerine zarar verir (88). Serbest radikal reaksiyonları nötrofil, makrofaj gibi immün sistem hücrelerinin savunma mekanizması için gerekli olsa da serbest radikallerin fazla üretimi, doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır (85).



Şekil 3: Poliansatüre Yağ Asitinden MDA'nın Oluşumu (89).

Oksidan ürünlere karşı akciğerleri koruyan antioksidan sistem enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar diye 2'ye ayrılır: Enzimatik antioksidanlar; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, selenyum bağımlı glutatyon peroksidaz, glutatyon-S-transferaz ve glutatyon redüktazdır. Enzimatik olmayan antioksidanlar; A, C, E vitaminleri, seruloplazmin, transferin, laktoferrin, ferritin, oksipurinol, flavonoidler, melatonin, ürik asit, albümin, haptoglobulin, sistein, bilirubin, mannitol, lipoik asit, hemopeksin ve ubikinondur (koenzim Q₁₀) (16). Genel olarak enzimatik antioksidanlar hücre içinde, enzimatik olmayan antioksidanlar ise hücre dışında daha fazla etkilidir. Oksidatif stres, reaktif oksijen radikallerinin üretimi, antioksidan savunmadan daha fazla olduğu zaman gerçekleşir (90). Antioksidanlar, oksidatif strese karşı etkilerini dört şekilde gösterir. α-tokoferol, lipid peroksidasyonu gibi serbest radikal üreten basamaklara etki ederek reaksiyonları kırar. Glutatyon gibi antioksidan moleküller ise direkt olarak ROP konsantrasyonunu azaltır. SOD gibi antioksidanlar ise serbest radikal üretimini başlatan ilk radikali etkisiz hale getirir. Bazı antioksidanlar ise geçiş metalleri ile şelat oluşturarak etkilerini gösterir (91).

3.7. Fizyopatoloji

KOAH'da farklı patogenetik mekanizmalar, mukus hipersekresyonu ve silier fonksiyon bozukluğu, hava akımı kısıtlanması ve hava hapsi, akciğer hiperinflasyonu ve gaz değişim anormallikleri, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gibi patolojik değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur (92).

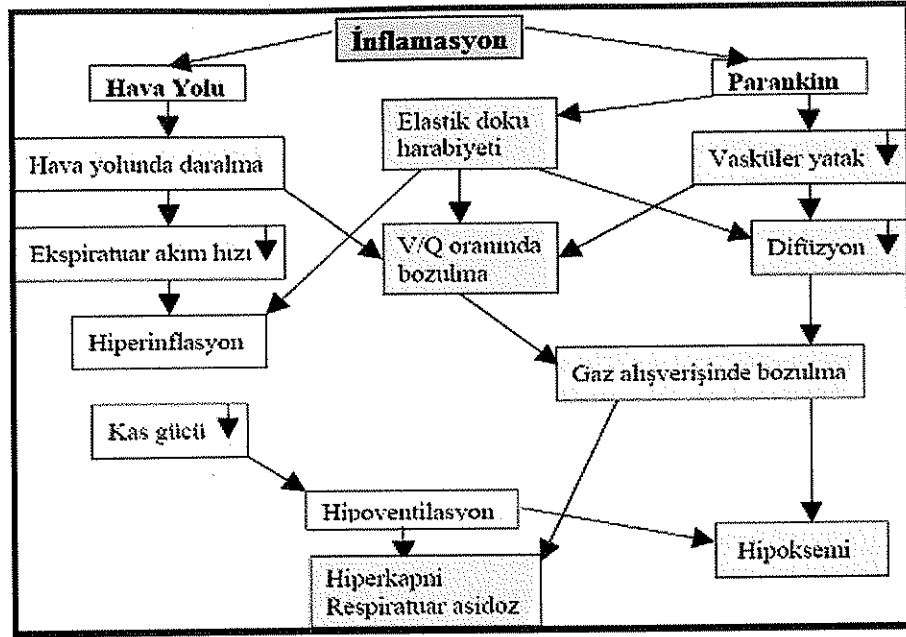
KOAH'da gelişen ilk fizyolojik anormallikler, mukus hipersekresyonu ve siliyer fonksiyon bozukluğudur. KOAH'ta mediatörlerin etkisiyle mukus salgılayan bezlerde hiperplazi ve goblet hücrelerinde sayısal artış meydana gelir

(92). Epidermal büyüme faktörünün, mukus hücre hiperplazisi üzerinde önemli rol oynadığı ayrıca mukus sekresyonunu arttıran sigara dumanı gibi uyarıcıların etkilerini düzenlediği tespit edilmiştir (93).

Hava akımı kısıtlanması KOAH'da tespit edilen en temel fizyopatolojik değişikliktir (54). Hava akımı kısıtlanmasının esas yeri küçük hava yolları olup büyük oranda hava yolundaki yapısal değişikliğe (fibrozis ve daralma) bağlıdır. Toplam havayolu direncinin %10-20'sini oluşturan küçük havayollarındaki direnç KOAH'lı hastalarda %50'lere çıkmaktadır. Mukoza inflamasyonu ve ödem, hava yollarında yeniden yapılanma, hava yolu direncinin artması ve elastik yapının parçalanması ile hava yollarını açık tutan alveoler desteğin yıkılıp ekspirasyon akımı için gerekli itici basıncın azalması sonucunda ekspiratuar hava akım kısıtlılığı ortaya çıkar (94) (Şekil 4).

Hava yolu darlığı, elastik geri çekim basıncında (elastik recoil) ve ekspiratuar itici güçte azalma hava hapsine neden olur. KOAH'lı hastalarda erken dönemde gelişen hava hapsi, solunum frekansının arttığı durumlarda daha belirgin hale gelir (95).

KOAH'ın ileri aşamasında ortaya çıkan gaz değişim anormallikleri, hiperkapninin eşlik ettiği veya etmediği arteriyel hipoksemi ile karakterizedir. Gaz transferi hastalık ilerledikçe kötüleşir (77). KOAH'lı hastalarda oluşan pulmoner hiperinflasyon, fonksiyonel rezidüel kapasitenin normalin, hatta total akciğer kapasitesi düzeyinin üzerine çıkması olarak tanımlanır (92). Özellikle ağır KOAH olgularında görülen sistemik etkiler, akciğer fonksiyonlarından bağımsız olarak hastalarda egzersiz kapasitesinin sınırlanmasına ve prognozun kötüleşmesine katkıda bulunur (96).



Şekil 4: KOAH'da Fizyopatolojik Değişiklikler (92)

3.8. KOAH' da Klinik

3.8.1. Tanı Yöntemleri

Hastalıkla ilgili risk faktörlerine maruz kalma öyküsü olan, öksürük, balgam çıkarma ve dispnesi bulunan bir hastada KOAH tanısı düşünülmelidir. Hasta, hastalık bulgularının düzeyine, spirometrik anormalliğine ve solunum ya da sağ kalp yetmezliği gibi komplikasyonların varlığına göre değerlendirilir (2).

3.8.1.1. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)

SFT, hava akımı kısıtlılığının ölçülmesinde kullanılan tekrarlanabilir, ucuz, kolay ve en önemli yöntemdir. KOAH erken tanısı için, dispne şikâyeti olmasa bile risk faktörlerine maruz kalmış, öksürük ve balgamı olan hastalara mutlaka spirometri uygulanmalıdır. SFT hastalığın tanısı için olduğu kadar takibi ve şiddetini değerlendirmede de önemlidir (97). Spirometrik incelemelerle

ekspiratuar akım hızlarındaki azalma gösterilebilir. Spirometride, maksimum inspirasyondan sonra zorlu bir nefes vermeyle çıkarılan hava hacmi (FVC) ve bu hareketin ilk saniyesinde çıkarılan hava hacmi (FEV_1) ölçülmeli ve bu iki ölçümün oranı (FEV_1/FVC) hesaplanarak yaş, boy, cinsiyet ve ırka uygun referans değerleri ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir (2). Hava akımı kısıtlanması, bronkodilatör testi sonrası $FEV_1/FVC < 0,70$ olması şeklinde tanımlanır. KOAH'ın şiddeti, postbronkodilatör (pb) $\%FEV_1$ düzeyine göre sınıflandırılır (Tablo 4). Bronkodilatasyon (reversibilite) testi stabil dönemdeki KOAH'lı hastaların kısa etkili bronkodilatör kullanımına verdikleri akciğer yanıtını ölçmek amacı ile kullanılır. Test öncesinde hastaların kullandıkları bronkodilatörler uygun sürelerle kesilir. Daha sonra bazal değerleri ölçmek amacı ile standart spirometrik ölçüm yapılır. Bu ölçümü takiben, hastaya kısa etkili bir bronkodilatör kullanılır. 15-45 dakika sonra spirometrik inceleme tekrar yapılarak FEV_1 değerindeki değişim ölçülür (98). KOAH'lı hastaların yalnızca $\%10-30$ kadarında bronkodilatör yanıt tespit edilmiştir (99).

a) Zorlu Vital Kapasite (FVC)

Maksimum inspirasyondan sonra yapılan maksimal, hızlı ve zorlu nefes vermeyle çıkarılan gaz hacmi olup zamanla ilişkilendirilerek değerlendirilir ve ml veya lt cinsinden ifade edilir. KOAH'ın erken döneminde korunmuş olarak bulunur ancak KOAH'ın ilerleyen dönemlerinde özellikle rezidüel volümdeki (RV: Zorlu ekspirasyonun bitiminde akciğerlerde kalan gaz volümü) artış ile birlikte vital kapasite azalmış bulunabilir. Ayrıca KOAH'da solunum kaslarının güçsüzlüğünden de kaynaklanan vital kapasite azalması görülebilir (97).

b) Zorlu Ekspiratuar Volüm 1. Saniye (FEV₁)

Zorlu nefes vermenin birinci saniyesinde akciğerlerden atılan gaz hacmidir. Hava yolu obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde ölçümünün kolaylığı ve değişkenliğinin fazla olmaması nedeniyle en yaygın olarak kullanılan parametredir. FEV₁' in azalması KOAH'ın erken evreleri için hassas olmayabilir. Çünkü FEV₁' in azalması genellikle büyük hava yollarındaki değişimleri yansıtır (97).

Tablo 4: Spirometrik Sınıflandırma (97)

Şiddeti	Bronkodilatör sonrası FEV ₁ /FVC	Beklenene göre FEV ₁ (%)
Evre I: Hafif	≤ 0.70	≥ 80
Evre II: Orta	≤ 0.70	50-80
Evre III: Ağır	≤ 0.70	30-50
Evre IV: Çok ağır	≤ 0.70	<30 veya <50 + kronik solunum yetmezliği

c) FEV₁/FVC

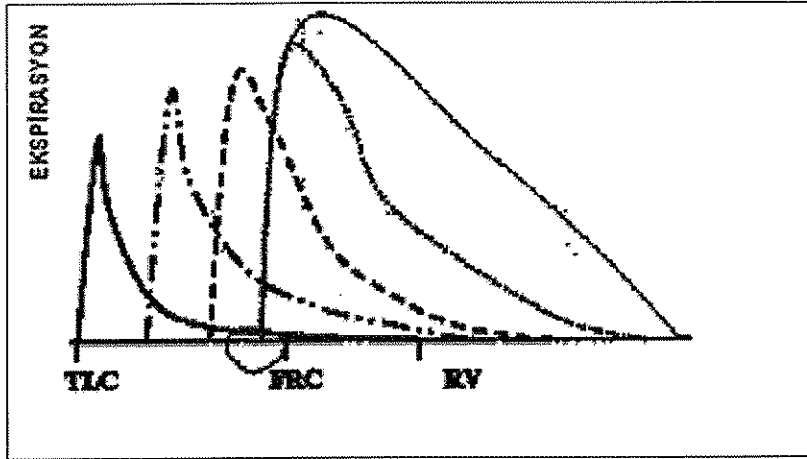
FEV₁/FVC, hastanın kendi vital kapasitesinin ne kadarını bir saniyede çıkardığını gösteren ve erken dönemde obstrüksiyonun saptanmasında anahtar rol oynayan bir parametredir (100).

d) Zorlu Ekspiryum Ortası Akım Hızı (FEF₂₅₋₇₅)

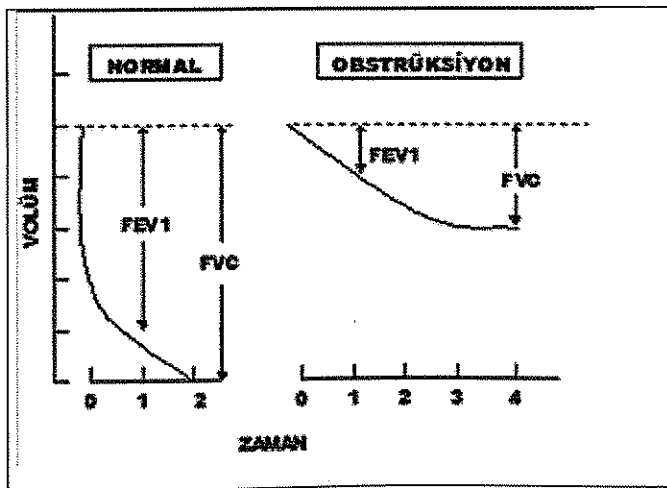
FVC manevrasının orta porsiyonundaki ortalama akım hızını yansıtır. Efordan çok etkilenmediği ve küçük hava yollarının durumunu yansıttığı kabul edilmektedir. Ekspirasyon süresinin kısalmasından dolayı ağır obstrüksiyonu olan olgularda FEF₂₅₋₇₅ olduğundan yüksek bulunabilir (101).

e) Akım-Volüm Halkası

Akım-volüm halkası, zorlu inspirasyondan sonra maksimal zorlu ekspirasyon ve tekrar maksimal inspirasyon yapılarak akım ve volüm değişiklikleri arasındaki ilişkinin grafiksel olarak ifadesidir. Ekspiratuar akım hızları akım-volüm halkası aracılığıyla da ayrıntılı olarak değerlendirilebilir. KOAH'lı hastalarda obstrüksiyon arttıkça eğrinin distal bölümü uzar ve konkavlaşır (Şekil 5). Obstrüktif hastaların volüm-zaman eğrisinde FEV₁ ve FVC azalır (97) (Şekil 6).



Şekil 5: Akım-Volüm Halkası (97).



Şekil 6: KOAH' da Volüm-Zaman Eğrisi (97)

3.8.1.2. Arter Kan Gazları (AKG)

Arter kan gazı analizi invaziv bir yöntem olmasından dolayı $FEV_1 < \%50$ olan olgularda ve solunum veya sağ kalp yetmezliği saptanan hastalarda uygulanması önerilir. Arter kan gazı analizi ile hipoksemi, hiperkapni ve pH düzeyleri ayrıntılı olarak değerlendirilir. Sağlıklı bir değerlendirme için örneklerin oda havasında alınması gerekir. Oksijen alan hastalarda oksijen uygulamasına en az 20- 30 dakika ara verilmesi gereklidir (97).

3.8.1.3. Akciğer Görüntüleme Teknikleri

Standart grafi hastalığın tanısı için çok yardımcı değildir. Fakat ileri KOAH olgularında kronik öksürük ve nefes darlığına sebep olan diğer hastalıkların ayırımı için kullanılabilecek bir yöntemdir (98).

3.8.1.4. Difüzyon Kapasitesi (DLCO)

Difüzyon kapasitesi, birim zaman içinde (1 dakika), belirli bir basınç (1 mmHg) altında yüksek basınçtan alçak basınca doğru alveolokapiller membrandan geçen gaz miktarıdır (ml) ve ml/dk/mmHg ile ifade edilir. DLCO'de kullanılan gaz karbonmonoksittir ve alveollerdeki CO ile alveoler kapillerdeki hemoglobinin bağlanma hız/oranını gösterir. DLCO amfizemi diğer obstrüktif hastalıklardan ayırmak için kullanılır (98).

3.8.1.5. Laboratuvar Testleri

Kan testleri, şiddetli KOAH'ı olan ve polisitemi (hematokrit yüksekliği) gelişen hastaların belirlenmesi için önemlidir. Polisiteminin tersi olan anemi bulgusunun KOAH' da görülmesinin mortalite ile ilgili olabileceği öne sürülmektedir. Özellikle bakteriyel enfeksiyona bağlı atak dönemlerde kan sayımında

lökosit sayısında artış görülür, viral enfeksiyonlara bağlı atak dönemlerde ise lökosit sayısı normal veya hafif yüksek olabilir (98).

3.8.1.6. EKG ve EKO

İleri KOAH'lı olgularda, KP veya sağ kalp yetmezliğinin saptanmasında kullanılan önemli yöntemlerdir (98).

3.8.1.7. Egzersiz Testleri

Egzersiz testleri arasında en sık kullanılanı 6-dakika yürüme testidir. Yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyine bakılmaksızın uygulanabilen, performansın objektif değerlendirildiği güvenilir bir testtir. Egzersizden etkilenen solunum sistemi, periferik dolaşım, kan- kas metabolizması, kardiovasküler ve nöromusküler sistem hakkında bilgiler verir (102).

3.9. Pulmoner Hipertansiyon (PH)

Pulmoner dolaşım, sağ sol kalp arasına yerleşmiş, asıl görevi gaz alışverişi, ana pompası sağ ventrikül olan, yüksek akım ve kompliyansa sahip, düşük basınç ve rezistanslı, genişleme yeteneği fazla olan pasif bir dolaşımdır. Pulmoner dolaşımdaki basınçlar sistemik dolaşımdaki basınçlardan 5-7 kat daha düşüktür. Bu özellik pulmoner dolaşımın özgün davranışını sağlamaktadır. Pulmoner dolaşımdaki normal basınç değerleri değişkendir. Normal bireylerde çok fazla pulmoner arter basıncı (PAB) ölçülemediğinden değerler kesin değildir. İstirahat halinde PA sistolik basınç 18-25 mmHg, PA diastolik basınç 5-12 mmHg, PA ortalama basınç 16-18 mmHg'dir. Pulmoner dolaşımdaki basınçlar sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülür. Ortalama PAB' in, dinlenme konumunda 25, egzersiz konumunda ise 30 mmHg'nin üzerine çıkması durumunda PH' dan

bahsedilir (103). PH birçok klinik durumda gelişebilen hemodinamik ve fizyopatolojik bir durumdur. Son yıllarda hastalığın fizyopatolojisi hakkında büyük gelişme kaydedilerek hastalığın sınıflaması değişmiş, tanı ve tedavisinde ilerleme sağlanmıştır. 2008 yılında yapılan Dana Point sınıflaması, PH'ın en son klinik sınıflamasıdır (Tablo 5) (104).

KOAH'a bağlı olarak gelişen PH genellikle hafif-orta derecededir (ortalama PAB 25 mmHg civarında) ve yavaş ilerler (~1 mmHg/yıl). KOAH prognozunda PAB önemli bir belirleyicidir. KOAH'da görülen PH prekapiller tiptedir. KOAH'ta PH'nın gerçek prevalansının bilinmeme sebebi, etik nedenlerden dolayı sağ kalp kateterizasyonunun yaygın olarak kullanılmamasıdır. KOAH'lı hastalarda hava hapsinden dolayı iyi görüntü elde edilememesi sadece ekokardiyografiye bakılarak yapılan PAB ölçümlerinin güvenilirliğini azaltmaktadır. Fakat indirekt bulgular, KOAH'ta PH prevalansının yüksek olduğunu göstermektedir(105).

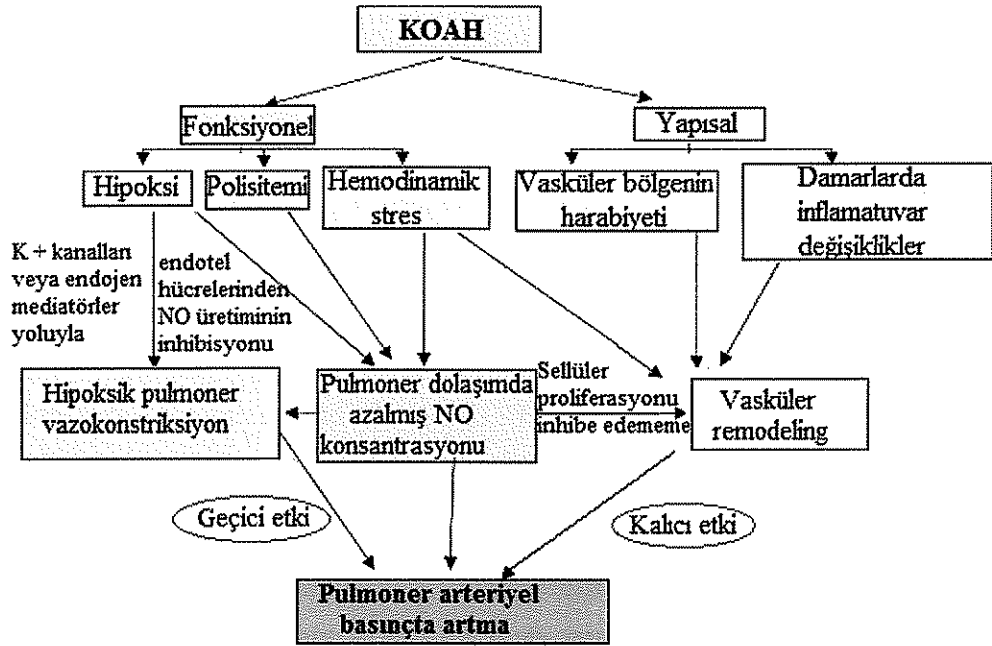
Tablo 5: Pulmoner Hipertansiyonun Hemodinamik Tanımı (104).

Tanım	Özellikler	Grup(lar)
Pulmoner hipertansiyon	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg	Tümü
Prekapiller PTH	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg PKB ≤ 15 mmHg KD normal veya azalmış ^a	1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon 3. Akciğer hastalıklarına bağlı PHT 4. Kronik tromboembolik PHT 5. Mekanizması açık olmayan ve/veya çok faktörlü olan PHT
Postkapiller PTH	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg PKB > 15 mmHg KD normal veya azalmış ^a	2. Sol kalp hastalıklarına bağlı PHT
Pasif Reaktif (orantısız)	TBG ≤ 12 mmHg TBG > 12 mmHg	

Tüm değerler istirahat sırasında ölçülmüştür. ^aSistemikten pulmonere şant (yalnızca pulmoner dolaşımında), anemi, hipertiroidi vb. hiperkinetik durumların varlığında yüksek KD mevcut olabilir. KD = kalp debisi; PAB = pulmoner arteriyel basınç; PHT = pulmoner hipertansiyon; PKB = pulmoner kama basıncı; TBG = transpulmoner basınç gradyanı (ortalama PAB – ortalama PKB).

KOAH'ta PH gelişimine yol açan temel mekanizmalar; pulmoner vasküler remodeling, pulmoner damar kaybı ve pulmoner trombozistir (106). Bu mekanizmalardan en iyi araştırılmış olanı pulmoner arter ve arteriyollerdeki vasküler remodelingdir. Vasküler remodeling, orta büyüklükteki vasküler, arter ve arteriyolleri içeren, intimal proliferasyonu, medial hipertrofisi ve adventisyal kalınlaşması olarak tanımlanabilir (105). Pulmoner vasküler duvarın tüm hücre ve matriksinde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelmektedir. KOAH'ta pulmoner vasküler direnç (PVR) artışına neden olduğu düşünülen en önemli faktör alveoler hipoksidir. Kronik hipoksi, endotel hücrelerinden endotelin sentez

ve salınımını artırarak hipoksinin potasyum kanalları üzerindeki etkisini güçlendirir ve uzatır. Endotel hücreleri tarafından sentez edilen NO ve prostasiklin kronik hipoksiden etkilenmektedir. Bunun sonucunda vasküler duvardaki hücrelerin proliferatif durumu lehine dengesizlik oluşur ve pulmoner vasküler kasılma artar (106) (Şekil 7).



Şekil 7: KOAH' da Pulmoner Hipertansiyon Gelişimi (106)

3.10. Kor Pulmonale (KP)

KP, akciğer hastalıklarına bağlı olarak PH sonucunda gelişen, sağ kalp yetmezliğidir. PH, KP gelişiminde ilk basamaktır. Akciğerin obstrüktif ve restriktif hastalıkları PH' ya neden olarak KP' ye giden olayları başlatır (107).

PH hastalarında sağ ventrikül yetersizliğini değerlendirmek ve izlemek amacı ile kullanılan biyokimyasal belirteçler; ürik asit, BNP, atriyal natriüretik

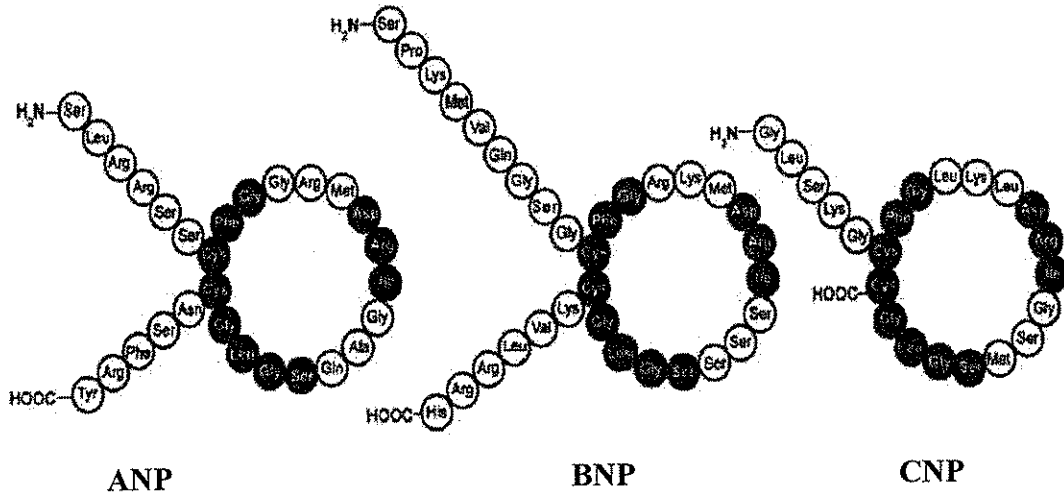
peptit, NT-pro-BNP, troponin I ve troponin T 'dir (108). Atriyum ve ventrikül duvarındaki gerilimin artması sonucunda salınan BNP, KOAH hastalarında PH'nın tanımlanmasında iyi bir özgüllük ve duyarlılığa sahiptir (105).

3.11. Beyin Natriüretik Peptid (BNP)

Natriüretik peptidler kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü düzenleyen bir hormon sınıfıdır. BNP, atrial natriüretik peptid (ANP), C tip natriüretik peptid (CNP) ve dendroapsis natriüretik peptid (DNP)'in dahil olduğu natriüretik peptidler ailesinin bir üyesidir (109).

Kalbin, böbreklerden su ve sodyum atılmasında (natriüretik) etkili endokrin bir organ olduğu bildirilmiştir. Bu etkinin atriumların gerilmesi sonucu oluştuğu, etkin maddenin bir peptid olduğu tespit edilmiş ve hormon karakterdeki bu madde "ANP" olarak adlandırılmıştır (110). 1988 yılında Sudoh ve arkadaşları domuz beyinde ANP benzeri bir natriüretik peptidin varlığını tespit ederek buna "BNP" ismini vermişlerdir. Daha sonra yine domuz ve ratların kalp dokularından izole edilen (111) BNP' nin ANP ile aynı periferik reseptörleri paylaştığı, kardiyak kökenli olduğu ve ventrikül myokard hücrelerinde sentez edildiği bildirilmiştir (112). ANP ve BNP' nin öncü peptid geni 1. kromozomda lokalizedir (113). Endotel hücreleri tarafından "shear stress" sonucu salgılanan diğer natriüretik peptid ise CNP'dir (114). 2. kromozom üzerinde olan CNP' nin kardiyak fonksiyonlar üzerine farklı bir mekanizma ile çok az etkili olduğu düşünülmektedir (112). ANP ve BNP benzeri etkileri olan, gen kodlaması henüz açıklanamamış, insan fizyoloji ve patofizyolojisi üzerine olan tesiri tam olarak bilinmeyen DNP ise yılan zehirinde bulunmuştur (115).

Amino ve karboksil uçları birbirinden farklı olan bu peptidlerin hepsi iki sistein kalıntısı arasında disülfid köprüsünden oluşan, 17 aminoasitli halka yapısına sahiptir (113) (Şekil 8).



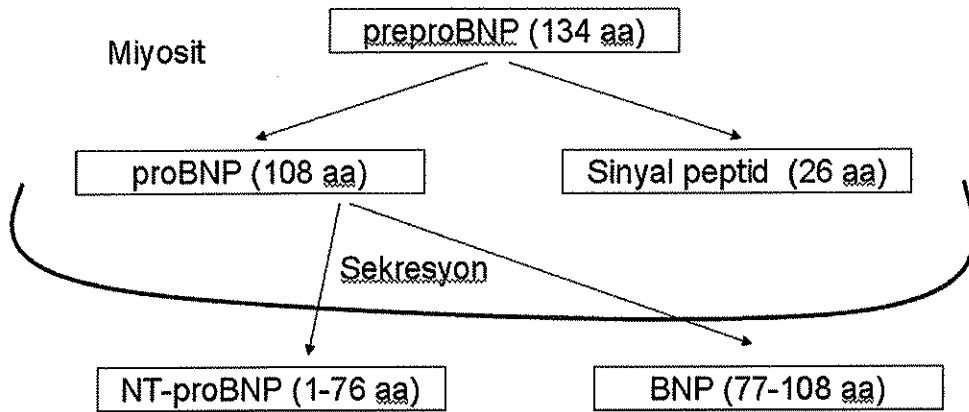
Şekil 8: Natriüretik Peptitlerin Yapısı (116)

İnsan BNP'si üç ekson ve iki intron içerecek şekilde tek kopya gen halinde kodlanmıştır. mRNA'sı, translate edilmemiş 3' bölgesinde dört adet AUUUA tekrarlayan zinciri varlığıyla karakterizedir. BNP regülasyonu gen ekspresyonu ile olurken, ANP regülasyonu depo granüllerinin salınımı seviyesinde meydana gelir (117). ANP granüllerde depolandığı için küçük bir etki sonucunda önemli düzeyde kana peptid salınımı gerçekleşebilir. BNP ise granüllerde çok az depolandığı için gerçek bir uyarı geldiğinde hızlı dönüşümlü TATTTAT nükleik asit dizilimine sahip gen sayesinde, basınç ve volüm yüküyle orantılı olarak kısa sürede patlayıcı tarzda yüksek miktarda sentezlenir (114). İki sistein kalıntısı arasında bir disülfid bağı ile kapanmış halka yapısında olan 32 aminoasit içeren dolaşımdaki BNP'nin, 9 aminoasitten oluşan amino ucu ve 6 aminoasitten oluşan

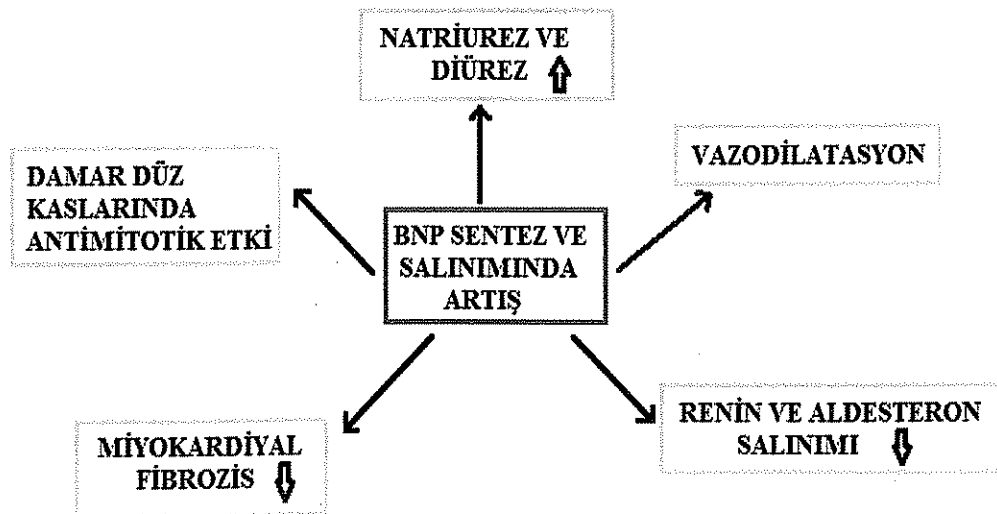
karboksil ucu vardır (118). BNP, miyositlerde basınç ve volüm yükünün oluşturduğu gerilim sonucunda preprohormon şeklinde sentezlenir. Ayrıca glukokortikoidler, tiroid hormonlar, endotelin 1, anjiyotensin-II (119) ve çeşitli nörohormonlar BNP üretimini uyarabilir (120). 134 aminoasitten oluşan preproBNP'den 26 aminoasit içeren sinyal peptidinin ayrılmasıyla 108 aminoasitten oluşan proBNP oluşur. Kardiyak miyositte sentezlenen proBNP'nin parçalanması miyosit içinde mi yoksa plazmada mı olduğu kesinlik kazanmamıştır. Parçalanmanın transmembran serin proteinazı korin tarafından gerçekleştirildiği düşünülmektedir. proBNP 'nin parçalanması sonucu biyolojik aktif form BNP (C-terminal, 32 aminoasit) ile inaktif form N-terminal proBNP (NT-proBNP, 76 aminoasit) oluşur. BNP, biyolojik fonksiyonlarının büyük bir bölümünü natriüretik peptid reseptör-A'ya bağlanıp, cGMP' yi ikincil mesajcı olarak kullanarak gerçekleştirir. BNP, nötral peptidazlar ve reseptör aracılıklı endositoz yolu ile dolaşımdan uzaklaştırılırken, NT-ProBNP' nin dolaşımdan uzaklaşması renal yolla gerçekleşir. BNP'nin yarılanma ömrü 22 dk iken, BNP'den daha kararlı olan NT-proBNP' nin yarılanma ömrü 120 dk'dır (119) ve kanda seviyesinin tesbiti daha kolaydır (110) (Şekil 9).

BNP, diüretik ve natriüretik etki göstermektedir. BNP'nin vasküler düz kas üzerine gevşeme etkisi arteriyel ve venöz dilatasyona neden olur. Bu sayede kardiyak ön ve ard yük azalır. Ayrıca renin ve aldosteron salınımını önleyerek sıvı ve elektrolit dengesini düzenler. Miyokardiyal dokuda fibrotik ve proliferatif süreci önler. Vasküler düz kas hücrelerinde antimitojenik etkisi ile proliferasyona engel olarak vasküler patoloji gelişmesini azaltır (Şekil 10) (119). Plazma BNP düzeyleri yaş ile birlikte artış gösterir ve bayanlarda erkeklere göre daha yüksektir

(121). Plazma BNP düzeyi, ölçümde kullanılan yöntem, yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksine bağlı olarak değişebilir (122). Atriyum ve ventrikülde depolanan ANP' den farklı olarak BNP'nin ana kaynağı ventriküllerdir. Bundan dolayı BNP, diğer natriüretik peptidlere göre ventrikül bozukluklarının belirlenmesinde daha duyarlı ve özgüdür (123).



Şekil 9: . Brain natriüretik peptidin (BNP) Kalp Kası Hücresinden Sekresyonu.
aa= aminoasit, NTproBNP= N-terminal proBNP (118)



Şekil 10: BNP'nin Biyokimyasal Etkileri (119)

3.11.1. KOAH'da BNP

Kronik hipokseminin etkisiyle gelişen PH, KOAH'ın morbidite ve mortalitesinde önemli rol oynar. Bundan dolayı KOAH'lı olgularda PH'nın tespiti, tedavi ve prognoz belirlenmesinde çok önemlidir. KOAH'lı hastalarda mortaliteye önemli katkı sağlayan sağ kalp yetmezliğinde hastalığın varlığını ve şiddetini göstermek için noninvaziv belirteçlere ihtiyaç vardır. Plazma BNP düzeyi tespiti daha az invaziv olan pek çok yöntemden biridir. KOAH'lı hastalarda akciğerlerdeki havalanma artışı ve hipoksemi kalbin yükünü daha da arttırmaktadır (124). BNP kalp yetmezliğinde, sistemik hipertansiyonda, kronik böbrek yetmezliğinde ve KOAH alevlenmelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur (125).

3.12. YKL-40 (Chitinase 3 like-1 protein, CH13L1)

Beta-(1-4) poli-N-asetil-D-glukozamin'in tekrarlayan ünitelerinden yapılan bir polimer olan kitin, selülozdan sonra doğada en bol bulunan 2. polisakkarittir. Kitin, bakterilerin ve mantarların hücre duvarlarında, kabukluların, böceklerin dış iskeletinde, parazitik nematotların kılıfında ve birçok böceğin sindirim sisteminde bulunur. Kitin, çevrelerindeki zorlu şartlara ve antiparazit/patojen immün cevaplara karşı korunmak için kitin içeren mikroorganizmalar tarafından kullanılır. Bu nedenle kitinin yokluğu patojenin ölümüne yol açabilir. Her yerde bulunmasına rağmen kitin çevrede birikmez. Çünkü kitinolitik bakteriler ya da saprofitler doğadaki kitinin çoğunu geri dönüştürür. İlkel canlılarda kitin depolanması biyosentez ve yıkım dengesiyle düzenlenir. Endo- beta- 1,4-N-asetilglukozamidazlar olan kitinazlar anahtar yıkıcı

enzimlerdir. Kitinazlar kitin içeren organizmalar ile enfeksiyona karşı bir savunma olarak konakçı tarafından önemli miktarlarda üretilir. Enfekte organizmanın kitin tabakasının zarar görmesine yönelik bu durum doğal immun cevabın bir parçasıdır (126). Bir grup Japon araştırmacı kitinin ya da kitin türevlerinin nonspesifik immun sistemi tetikleyici fonksiyonunu tanımlamıştır. Bu araştırmacılar kitin ya da türevlerinin H_2O_2 üretmek üzere makrofajları uyarma kabiliyetine sahip olduklarını böylece bakteriyel ya da viral enfeksiyonlara nonspesifik konakçı direnci ve antitümör aktivitesi kazandırdığını göstermiştir (127). Kitin ayrıca IL-1 beta, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör ve interferon gama gibi in vivo inflamatuvar sitokinleri uyarır. Kitinazlar gliko-18 parçası içerir ve 18 glikozil hidrolaz ailesinin özelliklerini gösterir. 18 kitinazlar ailesi memelileri de içeren prokaryotlardan ökaryotlara kadar geniş bir dağılım gösterir. Kitin bu enzimler için bildirilen tek substrattır ve ilkel canlılarda bulunur. Günümüzde 18 kitinazlar ve kitinaz benzeri protein (CLPs) ailesinin 7'den fazla üyesi (asidik memeli kitinazı, kitotriosidaz (kitinaz 1), oviduktin, YKL-40/HcGP-39 , YKL-39, Stabilin 1-iliskili kitinaz benzeri protein ve kitinaz parçası içeren 1 gibi) fare ve insanlarda tanımlanmıştır. Bunlar 2 büyük kategoride incelenir. İlk kategori gerçek kitinazları içerir. Bunlar asidik memeli kitinazı ve kitotriosidaz'dır. Geri kalanlarının tümü kitolektinler olarak da isimlendirilen CLPs'dir. CLPs'nin, büyük oranda korunmuş enzim bölgelerindeki mutasyonlar nedeniyle kitinaz aktivitesi bulunmamaktadır (126).

YKL-40, karakteristik kitinaz aktivitesi eksik olmasına rağmen, inflamasyon (T hepler 2 hücre aracılığı ile), remodeling ve anjiogeneizde rol oynayan bir glikoproteindir (128). Yeni kemik proteinlerinin araştırılması

sırasında insan osteosarkom hücre kültürü MG63 tarafından büyük miktarda in vitro olarak salgılanan bir protein tanımlanmış ve YKL-40 olarak isimlendirilmiştir. Bu isim, NH₂-terminal uçta tirozin (Y), lizin (K) ve lösin (L) amino asitlerini içermesi ile moleküler ağırlığının 40 kDa olmasından ileri gelir. Fare, domuz, rat, kobay ve inek gibi bazı memelilerin YKL-40 gen dizilimleri bilinmektedir. Gen dizilimine göre YKL-40, glikozil hidrolaz ailesine ait olup bakteriyel kitinazlara ve 6 tane memeli kitinaz benzeri proteine amino asit dizilimi yönünden önemli ölçüde benzerlik gösterir. Kitinazlardaki katalitik aktivite için esansiyel amino asitler asparajin, glutamat ve aspartat'dır. İnsan YKL-40'ındaki ilgili amino asitler Asp¹¹⁵, Leu¹¹⁹ ve Asp¹⁸⁶ dir. YKL-40'daki glutamatın lösin mutasyonu onun bir glikolitik enzim olma özelliğini ortadan kaldırır. YKL-40 glukozaminin çoğunun N-bağılı kompleks oligosakkaritlere birleşik olduğu bir glikoproteindir. YKL-40'da glikolizasyonun 2 muhtemel bölgesi bulunmuştur. Fakat sadece NH₂-terminal beta (1-4) bağı aracılığıyla N-asetil glukozaminin 2 ünitesiyle glikolizedir. İnsan YKL-40'ına kısa ya da uzun oligosakkaritlerin bağlanması muhtemeldir. Uzun ve kısa oligosakkaritler için seçici ilgili 2 farklı bağlanma bölgesinin varlığı YKL-40'ın 2 hedefe karşılıklı bağlanmayla fonksiyon yapabileceğini düşündürür. YKL-40, heparini bağlar ve amino asit dizi analizinde YKL-40'ın bir heparin bağlayan bölgesi ve katlanmış proteinin eksternal yüzünde bulunan 2 hyaluronan bağlayan bölgesi olduğu tespit edilmiştir. Varsayılan heparin bağlayan bölge bir yüzey lobunda yerleşmiştir. Heparan sülfatın YKL-40 açısından iyi bir bağ olduğu ve heparan sülfatın sülfatlanmamış parçaları YKL-40'ın bağlantı oyuğuna uyumlu olabileceği öne sürülmüştür (129). YKL-40 makrofaj, nötrofil, osteoblastlar, kondrositler ve epitel

hücreleri gibi çeşitli hücre tipleri tarafından salgılanmaktadır (130) ve sistemik inflamasyonda seviyesi artmaktadır (131). YKL-40 bazı solid tümörlerden (göğüs, kolon, akciğer, böbrek, ovaryum, prostat, uterus, pankreas, osteosarkom, tiroid, oligodendroglioma, glioblastoma ve germ hücre tümörleri) ve malign olmayan insan hücrelerinden salınım gösterir (129). Küçük hücreli akciğer kanserinde peritümöral makrofajlardan, sarkoid lezyonlarda dev hücrelerden, karaciğer sirozunun fibrotik bölgelerinde vasküler düz kas hücrelerinden ve karaciğer hücreleri ile benign plevral effüzyonunda mezoteryal hücrelerden de YKL-40 salınımı olmaktadır (131). YKL-40'ın çeşitli hastalıklarda düzenlenmesinin bozulduğu, adaptif Th2 inflamasyonu ve fibrozise katkıda bulunduğu, oksidanın uyardığı akciğer hasarını önlediği düşünülmektedir (126).

3.12.1. YKL-40 ve KOAH

Sistemik inflamasyonda seviyesi artan YKL-40 (131), özellikle KOAH'ın alevlenme dönemindeki inflamasyonu değerlendirmede kullanılabilecek bir biyobelirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. KOAH'ın şekillenmesinde ve ilerlemesinde kitinazların rol oynadıkları düşünülmektedir. Hava yolları tıkanıklığının artmasıyla makrofaj ve nötrofil sayısının arttığı ve sonuç olarak YKL-40 seviyesinin yükseldiği görülmüştür. Özellikle sigara içen KOAH'lı hastalarda YKL-40'ın, akciğer inflamasyonu ve amfizematöz değişikliklerde rol aldığı düşünülmektedir (5). YKL-40'ın, KOAH hastalığının ağırlaşması ile ilişkili olduğu ve KOAH patogenezinde önemli bir rol oynamaya aday protein olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (7, 128).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Hasta Seçimi

Fırat Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde KOAH akut atak tanısı ile takip edilen 37 hasta çalışmaya alındı. KOAH akut atak tanısı "stabil seyreden bir olguda nefes darlığında artış ve günlük performansında azalma, balgam miktarı ve renginde değişiklik, öksürükte şiddetlenme, yüksek ateş ve/veya mental durumda bozulma ile karakterize, akut başlangıçlı ve olağan ilaç tedavisinde değişiklik gerektirebilen durum" şeklinde tanımlandı. Olguların yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve sigara öyküleri sorgulandı, kilo ve boyları ölçülerek vücut kitle indeksleri hesaplandı.

Sistemik, alerjik, neoplastik veya immünolojik hastalıkların varlığı, solunum fonksiyonlarında reversibilite saptanması, KOAH'a eşlik eden diğer akciğer hastalıklarının varlığı çalışmadan dışlanma kriteri olarak kabul edildi. KOAH'lı olgular ile aynı yaş grubunda ve cinsiyette, herhangi bir akciğer ve sistemik hastalığı bulunmayan, akciğer fonksiyonları spirometrik olarak normal olan, son 1 ay içinde herhangi bir enfeksiyon öyküsü ve düzenli ilaç kullanımı olmayan 21 olgu rastgele seçilerek kontrol grubu oluşturuldu.

KOAH'lı hastalardan akut dönem (1.gün) ile tedavi sonrası 15. gündeki dönem olmak üzere 2 kez, sağlıklı kontrol grubundan 1 kez 5 ml kan alındı ve serum hs-CRP, YKL-40, NT-proBNP, NO³, TAS, TOS ve MDA düzeyleri Fırat Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı'nda çalışıldı. KOAH'lı hastalar ile sağlıklı kontrol grubundan venöz kan örnekleri 10 saat açlığı takiben saat 8:30-9:30 arası jelli biyokimya tüplerine alındı ve 4000 rpm'de 5 dk. sentrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar porsiyonlara ayrılarak -80°C' de analiz gününe kadar

saklandı. Örnekler derin dondurucudan çıkarıldıktan sonra oda ısısına getirilerek çalışıldı.

Çalışma için; Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığına başvuru yapılmıştır. İlgili etik kurulun 05.09.2013 tarih ve 13/03 sayılı kararı ile çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna dair izin alınmıştır. Tez çalışmasına dahil edilen her birey çalışma hakkında bilgilendirilerek onay formu düzenlenmiştir. Tez çalışması için gerekli maddi destek Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon birimince TF 13.56 no'lu proje ile desteklenmiştir.

4.2. Yöntemler

4.2.1. NO Düzeylerinin Ölçümü

NO düzeyleri, Human nitric oxide (NO) ELISA kiti (EASTBIOPHARM, Cat No:CK-E11333, Hazngzhou Eastbiopharm Co., Ltd.) kullanılarak kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Standart ve örneklerin absorbansları 450 nm'de okutuldu. Sonuçlar $\mu\text{mol/ml}$ olarak belirtildi. Kitin ölçüm aralığı 2-600 $\mu\text{mol/ml}$, sensitivitesi 1,02 $\mu\text{mol/ml}$ idi.

4.2.2. YKL-40 Düzeylerinin Ölçümü

YKL-40 düzeyleri, Human Chitinase 3-like 1/YKL-40 PicoKine-ELISA kiti (Boster Biological Technology Co., Ltd, Cat No: EK0974) kullanılarak kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Standart ve örneklerin absorbansları 450 nm'de okutuldu. Sonuçlar pg/ml olarak belirtildi. Kitin ölçüm aralığı 62,5-4000 pg/ml , sensitivitesi <10 pg/ml idi.

4.2.3. Serum High Sensitive C- Reactive Protein (hs-CRP) Ölçümü

hs-CRP ölçümleri, CRP, HS (C-Reaktif Protein) ELISA kiti (Cat. No: EIA-3954, DRG International, USA) kullanılarak kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Standart ve örnekler 450 nm'de okutuldu. Sonuçlar mg/L olarak belirtildi. Kitin ölçüm aralığı 0,1-10 mg/L, sensitivitesi 0,1 mg/L (ölçümler arası %CV<%20) idi.

4.2.4. NT-ProBNP Düzeylerinin Ölçümü

Human NT-ProBNP ELISA kiti (SunRed Biotechnology Company, Cat No: 201-12-1240 kullanılarak kit içeriğine uygun olarak çalışıldı. Kitin sensitivitesi 1,117 pg/ml, ölçüm aralığı 2-360 pg/ml idi. Standart ve örnekler 450 nm'de okutuldu ve sonuçlar pg/ml olarak belirtildi.

ELISA çalışmalarında Biotek marka ELx50 otomatik plate yıkayıcı ve ELx800 plate okuyucu (BioTek Instruments, USA) kullanıldı.

4.2.5. TAS Düzeylerinin Ölçümü

TAS düzeyleri Fırat Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda otoanalizörle (Siemens Advia 2400 Chemistry System, Siemens, Tokyo, Japonya) Rel Assay Total Antioxidant Status Test Kiti (Cat No: RL0017, Rel Assay Diagnostics, Turkey) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar mmolTrolox Equiv./L olarak belirtildi.

4.2.6. TOS Düzeylerinin Ölçümü

TOS düzeyleri Fırat Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda otoanalizörle (Siemens Advia 2400 Chemistry System, Siemens, Tokyo, Japonya) Rel Assay Total Oxidant Status Test Kiti (Cat No: RL0024, Rel Assay

Diagnostics, Turkey) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}$ olarak belirtildi.

4.2.7. MDA Düzeylerinin Ölçümü

Lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile MDA kiti (Immuchrom GmbH şirketi, Hessen, Almanya) kullanılarak MDA düzeyleri analiz edildi. Bir türevleştirme maddesi ile floresans ürünler haline dönüştürülen MDA reaksiyon çözeltisine ilave edildi. Floresans oluşturulan MDA spektrofotometrik detektör ile 553 nm'de (emisyon) ve 515 nm'de (eksitasyon) bir izokratik HPLC sistemi (Schimadzu Prominence, Japonya) ile ölçüldü. Örneklerin MDA düzeyleri nmol/mL olarak verildi.

4.3. Solunum Fonksiyon Testlerinin Ölçümü

Solunum fonksiyon testi, Fırat Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde bulunan Medgraphics "Ultima series CPX 790705-209" cihazı ile oda ısısında, oturur pozisyonda, burun tıkacı kullanılarak en az üç ölçüm yapılarak en iyi sonuçlar değerlendirmeye alınarak yapıldı. FEV₁, FVC değerleri ve FEV₁/FVC oranı ölçülerek kaydedildi. Veriler Avrupa Solunum Derneği'nin tahmini değerlerine göre yorumlandı.

4.4. Vücut Kitle İndeksinin (VKİ) Hesaplanması

$\text{VKİ} = \text{ağırlık (kg)} / \text{boy (m}^2\text{)}$ formülü ile hesaplandı.

4. 5. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm istatistiksel analizler SPSS 22,0 istatistiksel paket yazılımı ile (Fırat Üniversitesi Lisans No: 42021148f00141a304ab) gerçekleştirildi. Sonuçlar

ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve ardından çoklu karşılaştırma yöntemlerinden LSD testi kullanıldı. $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışma grubunun tamamı erkek olup, 37 KOAH alevlenmesi döneminde olan hasta ve 21 sağlıklı kontrolden oluşturuldu. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş ortalamaları bakımından istatistiksel bir fark yoktu. Yine her iki grubun VKİ değerleri arasında da istatistiksel bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). Çalışma grubunun demografik özellikleri Tablo 6' de gösterilmiştir.

Tablo 6: Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri

	Kontrol Grubu	KOAH Grubu
Olgu	21	37
Yaş (yıl)	60,00± 5,59	61,59± 5,91
Cinsiyet (E/K)	21/0	37/0
VKİ (kg/m ²)	23,00±2,09	21,97±3,12

KOAH hasta grubu (1, 15. gün ve toplam) ile kontrol grubunun solunum fonksiyon parametreleri karşılaştırıldığında KOAH hasta grubunun (1, 15. gün ve toplam) ortalama FEV₁, FVC ve FEV₁/FVC değerlerinin kontrol grubuna göre oldukça düşük olduğu görüldü (üç parametre için de $p<0,001$). KOAH hasta grubunun (1, 15. gün ve toplam) hs-CRP ve MDA düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseliş saptandı ($p<0,001$ her ikisi için). Aynı grupların YKL-40 ve TOS düzeyleri karşılaştırıldığında KOAH hasta grubunda (1, 15. gün ve toplam) anlamlı bir yükseliş saptandı (her iki parametre için; $p<0,001$ KOAH 1. gün ve toplam, $p<0,05$ KOAH 15.gün). KOAH hasta grubunun (1. gün ve toplam) NT-proBNP ve NO⁻ düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir yükseliş saptanırken ($p<0,001$ NT-proBNP için, $p<0,05$ NO⁻ için), KOAH 15. gün düzeyindeki yükseliş kontrol grubuna göre

anlamli değildi ($p>0,05$). KOAH hasta grubu (1. gün ve toplam) TAS düzeyinin kontrol grubu düzeyi ile karşılaştırılması sonucunda KOAH hasta grubu (1. gün ve toplam) TAS düzeyinde anlamli bir düşüş tespit edilirken ($p<0,001$ KOAH 1. gün, $p<0,05$ KOAH toplam), KOAH 15. gündeki TAS düzeyinin düşüklüğü kontrolle göre anlamli değildi ($p>0,05$). KOAH hasta grubu (1, 15. gün ve toplam) ve kontrol grubunun solunum fonksiyon testi parametreleri ile serum hs-CRP, YKL-40, NT-ProBNP, MDA, NO $\cdot$, TAS ve TOS düzeyleri tablo 7' de gösterilmiştir.

Tablo 7: KOAH Hasta Grubu (1, 15. gün ve toplam) ve Kontrol Grubunun Solunum Fonksiyon Testi Parametreleri ile Serum hs-CRP, YKL-40, NT-ProBNP, MDA, NO $\cdot$, TAS ve TOS Düzeyleri

	Kontrol Grubu	KOAH Grubu (1. Gün)	KOAH Grubu (15. gün)	KOAH Grubu (Toplam)
FEV $_1$ (%pred)	87,38 $\pm$ 4,82	31,05 $\pm$ 11,08*	38,00 $\pm$ 13,18 ^{*a}	34,22 $\pm$ 12,77*
FVC (%pred)	87,24 $\pm$ 4,76	47,32 $\pm$ 12,87*	56,26 $\pm$ 16,93 ^{*a}	51,39 $\pm$ 15,41*
FEV $_1$ /FVC	88,24 $\pm$ 5,62	47,54 $\pm$ 9,89*	49,03 $\pm$ 10,89*	48,22 $\pm$ 10,31*
hs-CRP (mg/L)	2,19 $\pm$ 1,38	24,36 $\pm$ 7,41*	11,71 $\pm$ 9,53 ^{*o}	18,60 $\pm$ 10,51*
YKL-40 (pg/ml)	1249,39 $\pm$ 315,82	1861,98 $\pm$ 524,01*	1482,15 $\pm$ 286,73 ^{**a}	1688,82 $\pm$ 469,76*
NT-proBNP (pg/ml)	71,50 $\pm$ 36,32	180,98 $\pm$ 126,54*	110,51 $\pm$ 88,63 ^a	148,85 $\pm$ 115,63 ^{**}
MDA (nmol/ml)	0,65 $\pm$ 0,22	1,61 $\pm$ 0,24*	1,36 $\pm$ 0,23 ^{*o}	1,50 $\pm$ 0,27*
NO $\cdot$ (μ mol/L)	28,31 $\pm$ 16,23	54,93 $\pm$ 49,40 ^{**}	45,87 $\pm$ 24,16	50,79 $\pm$ 39,92 ^{**}
TAS(mmolTrolo x Equiv./L)	1,89 $\pm$ 0,22	1,55 $\pm$ 0,29*	1,83 $\pm$ 0,32 ^o	1,68 $\pm$ 0,33 ^{**}
TOS (μ mol H $_2$ O $_2$ Equiv./L)	22,23 $\pm$ 6,68	42,82 $\pm$ 22,66*	32,41 $\pm$ 14,63 ^{**a}	38,07 $\pm$ 19,98*

* $p<0,001$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ** $p<0,05$ kontrol ile karşılaştırıldığında ^a $p<0,05$ KOAH 1. gün grubu ile karşılaştırıldığında, ^o $p<0,001$ KOAH 1. gün grubu ile karşılaştırıldığında

KOAH atak hastaları 15 gün tedavi aldıktan sonra tekrar SFT yapıldı, serumda hs-CRP, YKL-40, NT-proBNP, MDA, NO $\cdot$, TAS ve TOS düzeylerine bakıldı. Hastaların 1 ve 15. gündeki FEV $_1$, FVC, FEV $_1$ /FVC düzeyleri

karşılaştırıldığında tedavi sonrasında FEV₁ ve FVC düzeylerinde anlamlı bir artış görülürken ($p<0,05$, her ikisi için), FEV₁/FVC değerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). 15 günlük tedavi sonrası hs-CRP, YKL-40, NT-proBNP, MDA ve TOS düzeyleri 1. gün değerleriyle karşılaştırıldığında anlamlı düşüş saptanırken ($p<0,001$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,001$, $p<0,05$; sırasıyla), NO⁻ düzeylerindeki düşüş ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Aynı grupların TAS düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası anlamlı bir artış tespit edildi ($p<0,001$). KOAH atak tanılı hastaların tedavinin 1. ve 15. günlerinde bakılan SFT parametreleri ile serum hs-CRP, YKL-40, NT-proBNP, MDA, NO⁻, TAS ve TOS düzeyleri Tablo 8' de gösterilmiştir.

Tablo 8: KOAH Hastalarının Tedavinin 1. ve 15. Günündeki SFT Parametreleri ile Serum hs-CRP, YKL-40, NT-proBNP, MDA, NO⁻, TAS ve TOS Düzeyleri

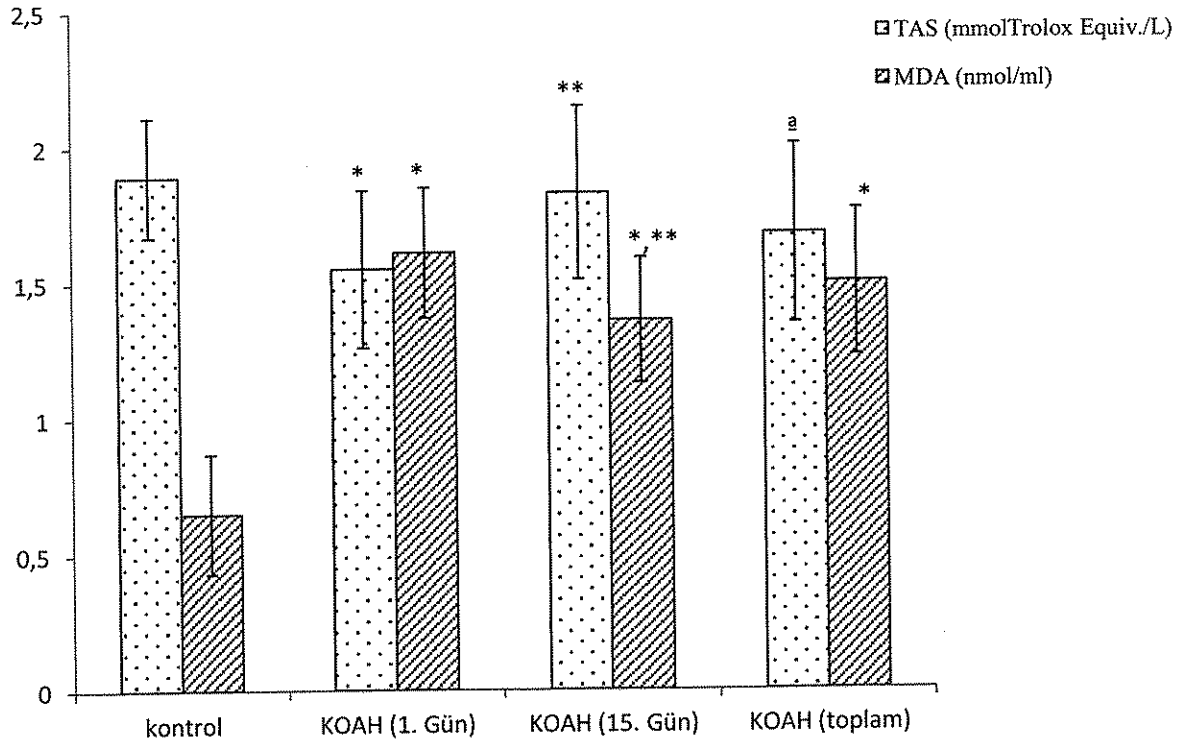
	KOAH (1. gün)	KOAH (15. gün)
FEV ₁ (%pred)	31,05±11,08	38,00±13,18*
FVC (%pred)	47,32±12,87	56,26±16,93*
FEV ₁ /FVC	47,54±9,89	49,03±10,89
hs-CRP (mg/L)	24,36±7,41	11,71±9,53**
YKL-40 (pg/ml)	1861,98±524,01	1482,15±286,73*
NT-proBNP(pg/ml)	180,98±126,54	110,51±88,63*
MDA (nmol/ml)	1,61±0,24	1,36±0,23**
NO ⁻ (μmol/L)	54,93±49,40	45,87±24,16
TAS (mmolTrolox Equiv./L)	1,55±0,29	1,83±0,32**
TOS (μmol H ₂ O ₂ Equiv./L)	42,82±22,66	32,41±14,63*

* $p<0,05$; KOAH 1. gün ile karşılaştırıldığında ** $p<0,001$; KOAH 1. gün ile karşılaştırıldığında

5.1. Serum TAS ve MDA Düzeyleri

Serum TAS düzeyleri KOAH atak grubunda (1,55±0,29 mmolTrolox Equiv./L) kontrol grubuna göre (1,89±0,22 mmolTrolox Equiv./L) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük tespit edildi ($p<0,001$). KOAH atak grubu ile tedavi sonrası (1,83±0,32 mmolTrolox Equiv./L) grubu karşılaştırıldığında TAS

düzeylerinde istatistiksel anlamlı artış görüldü ($p<0,001$). Kontrol grubuna göre KOAH 1., 15. gün ve toplam grubunun istatistiksel olarak anlamlı yüksek serum MDA düzeyleri vardı ($p<0,001$, tüm grup karşılaştırmalarında). KOAH tedavi grubu atak grubu ile karşılaştırıldığında ise anlamlı düşüşler tespit edildi ($p<0,001$) (Şekil 11).

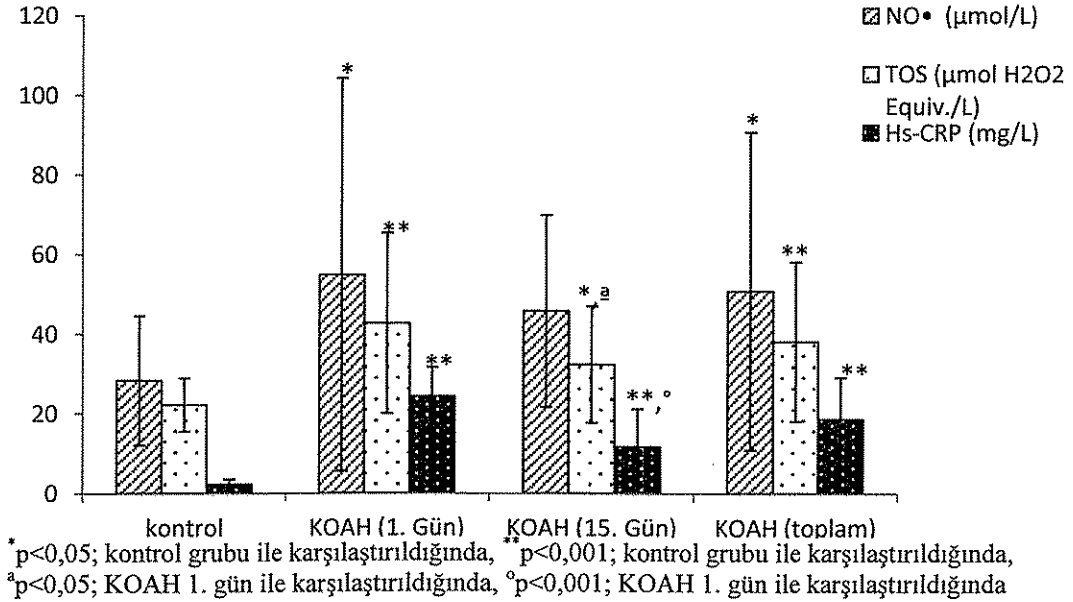


* $p<0,001$; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ** $p<0,001$; KOAH 1. gün ile karşılaştırıldığında, ^a $p<0,05$; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Şekil 11: Gruplara Ait Serum TAS ve MDA Düzeyleri

5.2. Serum NO[•], TOS ve CRP Düzeyleri

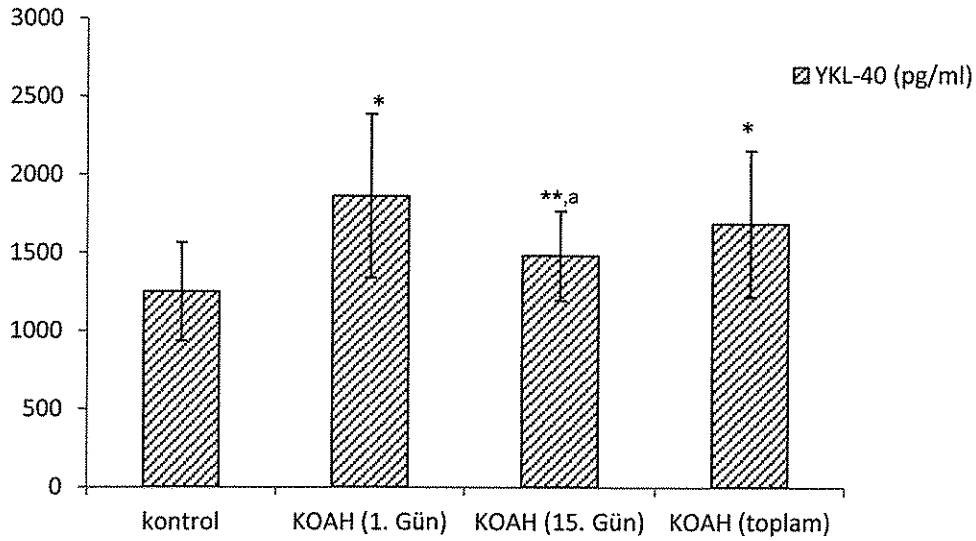
Serum NO[•] düzeyleri KOAH atak grubunda ($54,93 \pm 49,40$ $\mu\text{mol/L}$) kontrol grubuna göre ($28,31 \pm 16,23$ $\mu\text{mol/L}$) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek tespit edildi ($p < 0,05$). KOAH atak (1. gün) grubu ile tedavi sonrası (15.gün) grup ($45,87 \pm 24,16$) karşılaştırılmasındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). KOAH atak grubunda ($42,82 \pm 22,66$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L) serum TOS düzeylerinin kontrol grubuna ($22,23 \pm 6,68$) göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0,001$). KOAH atak grubu ile tedavi sonrası grup ($32,41 \pm 14,63$) karşılaştırıldığında tedavi sonrası grupta anlamlı bir düşüş görüldü ($p < 0,05$). Kontrol grubuna göre KOAH 1, 15. gün ve toplam grubunun anlamlı yüksek serum hs-CRP düzeyleri vardı ($p < 0,001$ tüm grup karşılaştırmalarında). KOAH tedavi sonrası grup, atak grup ile karşılaştırıldığında hs-CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu görüldü ($p < 0,001$) (Şekil 12).



Şekil 12: Gruplara Ait Serum NO[•], TOS ve hs-CRP Düzeyleri

5.3. Serum YKL-40 Düzeyleri

Serum YKL-40 düzeyleri KOAH atak grubunda ($1861,98 \pm 524,01$ pg/ml) kontrol grubuna ($1249,39 \pm 315,82$ pg/ml) göre anlamlı yükseklik saptandı ($p < 0,001$). KOAH tedavi sonrası grup ($1482,15 \pm 286,73$ pg/ml) düzeyi KOAH atak grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). KOAH toplam grubu ($1688,82 \pm 469,76$ pg/ml) düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir yükseklik saptandı ($p < 0,001$) (Şekil 13).

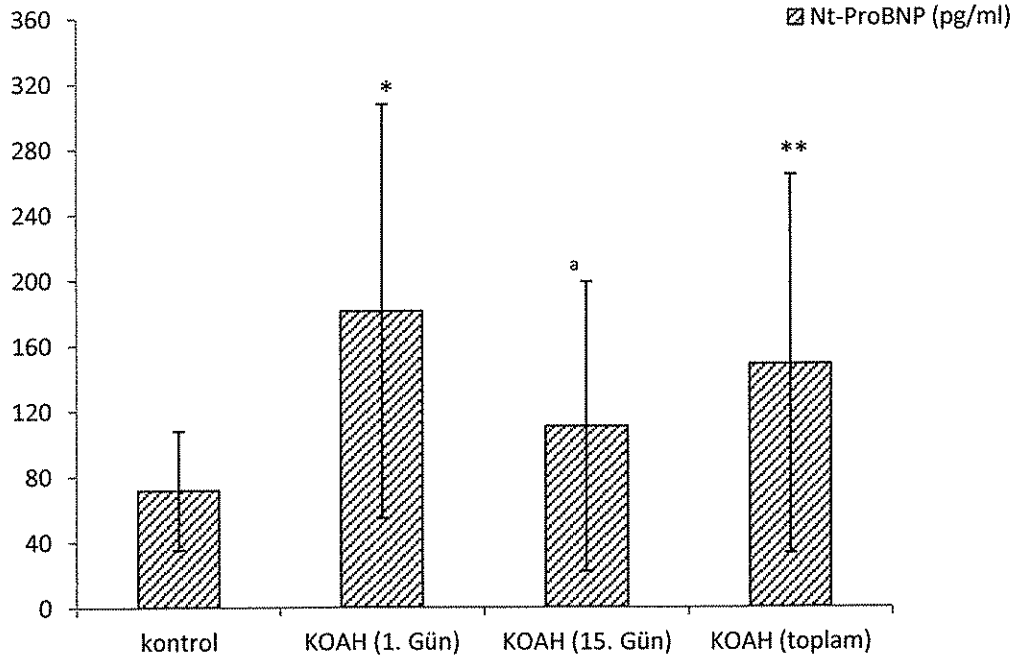


* $p < 0,001$; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ** $p < 0,05$; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ^a $p < 0,05$; KOAH 1. gün ile karşılaştırıldığında

Şekil 13: Gruplara Ait Serum YKL-40 Düzeyleri

5.4. Serum NT-proBNP Düzeyleri

Serum NT-proBNP düzeyleri KOAH atak ($180,98 \pm 126,54$ pg/ml) grubunda kontrol grubuna ($71,50 \pm 36,32$ pg/ml) göre anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ($p < 0,001$). KOAH tedavi sonrası grup ($110,51 \pm 88,63$ pg/ml) ile KOAH atak grubu karşılaştırıldığında KOAH tedavi sonrası grup NT-proBNP düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu tespit edildi ($p < 0,05$) (Şekil 14).



* $p < 0,001$; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ** $p < 0,05$; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ^a $p < 0,05$; KOAH 1. gün ile karşılaştırıldığında

Şekil 14: Gruplara Ait Serum NT-proBNP Düzeyleri

6. TARTIŞMA

KOAH hastalarında artan sistemik inflamasyonun oksidan-antioksidan dengenin bozulmasıyla ilişkili olabileceği ve sistemik inflamasyon ile oksidatif stresin KOAH patogeneğinde önemli rol oynayabileceği bildirilmiştir (132). Ayrıca KOAH' da gelişen kardiovasküler hastalıkların mortalite ve morbiditede önemli rol oynadığı düşünülmektedir (124).

Mevcut çalışmada, KOAH mortalitesi ve morbiditesinde önemli rol oynayan kardiovasküler hastalıkların ve KOAH atak döneminde inflamasyonun, tanı ve tedavisinde etkili bir parametre olabileceğini düşündüğümüz YKL-40 ile NT-proBNP düzeylerini araştırdık. Ayrıca, bu parametreler ile KOAH'daki oksidan durum arasındaki ilişkiyi inceledik. Bu amaçla, KOAH hastalarının SFT ile serum hs-CRP, YKL-40, TAS, TOS, MDA, NO⁻ ve NT-proBNP düzeyleri tespit edildi ve tüm bu parametreler kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Broekhuizen ve ark. (133) klinik açıdan stabil 102 KOAH'lı hastada yaptıkları bir çalışmada 48 hastada yüksek CRP düzeyleri tespit etmişlerdir. CRP düzeyleri yüksek olan hastalarda da bronkodilatör sonrası düşük FEV₁ değerleri bildirmişlerdir. Shaadan ve ark. (134) yaptıkları çalışmada, CRP düzeyindeki ilerleyen artışa FEV₁ değerindeki azalmanın eşlik ettiğini göstermişlerdir. Piehl-Aulin K ve ark. (135) da çalışmalarında hafif KOAH'da bile hs-CRP'nin seviyesinin arttığını ve erken inflamasyon belirtici olabileceğini bildirmişlerdir.

Bizim yaptığımız çalışmada da KOAH'lı hasta grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında serum hs-CRP düzeyi KOAH'lı hasta grubunda daha yüksek ve tedavi sonrası 15. gündeki hs-CRP düzeyinin atak döneme göre düşük olduğu fakat kontrol grubu seviyesine düşmediği saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda hs-

CRP'nin yüksek olduğu hastalarda FEV₁ değerinin de düşük olduğu görülmüştür. Bu veriler doğrultusunda akut faz reaktanı ve inflamatuvar bir biyobelirteç olan hs-CRP'nin kronik inflamatuvar bir hastalık olan KOAH'ta ki bu artışı hem KOAH patogenezi hem de SFT değerlerindeki azalmaların sorumlusu olarak gösterilebilir.

KOAH'lı hastalarda hava yolu ve sistemik inflamatuvar belirteçlerinin artmasının hastaların yaşam kalitesi, semptomlar ve mortalite üzerine olumsuz etkiye sahip olduğu belirtilmektedir (136). Aynı zamanda, KOAH'lı hastalarda sistemik oksidan-antioksidan dengenin bozulduğu ve sistemik inflamasyon ile oksidatif stresin KOAH patogenezinde önemli rol oynayabileceği bildirilmiştir (132,137). Stanojkovic ve ark.'nın (138) şiddetli KOAH hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda, pulmoner fonksiyon, oksidatif stres ve inflamatuvar belirteçlerini karşılaştırdıkları bir çalışmada; KOAH'lı hastalar 2 gruba ayrılmış, hastaların hastaneye giriş yaptıkları gün ve klinik olarak stabil kabul ettikleri 7-10 gün sonrası parametreleri değerlendirilmiştir. Hastaların hastanede kaldıkları sürede O₂⁻, MDA, protein oksidasyon ürünü (AOPP) ve TOS düzeylerinin arttığı belirlenmiştir. SOD aktivitesinin ve TAS düzeyinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki KOAH'lı grupta da önemli derecede azaldığı bildirilmiştir. hs-CRP ve nötrofil sayısı da hastaneden taburcu olanlar ile karşılaştırıldığında KOAH 1. günde önemli derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca, prooksidatif- antioksidatif denge ve hs-CRP arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Diğer bir çalışmada (139) akut KOAH ataklı hastalarda hs-CRP düzeyleri ile glutasyon peroksidaz aktivitesi ve FEV₁ düzeyleri arasında ters orantılı, FEV₁

ile GPx arasında da doğru orantılı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stres ve inflamasyon KOAH' ın en önemli özellikleridir (140). Bir başka çalışmada KOAH'lı hastaların akciğer kompartmanlarında oksidatif stres ve inflamasyon parametreleri arasında yakın bir ilişki tanımlanmıştır (141). Gerritsen ve ark. (142) KOAH atak hastalarında ekshale havadaki artan H_2O_2 düzeylerinin serum IL-8 düzeyindeki artışla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Böylece sistemik dolaşımdaki inflamatuvar sitokinler ile akciğerlerdeki oksidatif stres belirteçleri arasında bir ilişkinin olduğu ortaya konulmuştur.

Erdem ve ark.(143) yaptıkları çalışmada NO' düzeyinde atak KOAH ve stabil KOAH hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma tespit etmişlerdir. Evliyaoğlu ve ark. (144) ise KOAH hastalarında NO' ve total antioksidan kapasite düzeylerini incelemişler ve stabil KOAH hastalarının serum NO' düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0,001$) bir şekilde yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca total antioksidan kapasiteyi KOAH hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptamışlardır. Bu durumu antioksidan düzeyinin savunma cevabı olarak yorumlamışlardır. Bizim çalışmamızda da oksidatif stres belirteçlerinden NO' düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KOAH hasta gruplarında daha yüksek bulunmuştur. Literatürlerdeki farklı NO' düzeylerinin en önemli sebebi metodolojik farklılıklardır. Ayrıca, NO' labil bir molekül olduğundan gerçek düzeylerinin tespiti oldukça zordur. Hem artan hem de azalan NO' düzeyleri hasar artışına işaret etmektedir.

Çalışmamızda, serum TAS düzeyinin KOAH atak hastalarda (KOAH 1. gün) kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düştüğü ve stabil KOAH

hastalarında (KOAİ 15. gün) ise KOAH atak hastalarına göre yükseldiği tespit edilmiştir. Serum TAS düzeyindeki bu artış kontrol grubu seviyesine kadar ulaşamamıştır fakat bu iki grup (KOAİ 15. gün ve kontrol grubu) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). MDA düzeyinin de her iki KOAH grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğunu gözlemlenmiştir. TOS düzeyinde KOAH atak hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseliş gözlemlenmiştir. Tedavi sonrası 15. gündeki TOS seviyesi KOAH atak grubuna göre azalma göstermesine rağmen kontrol grubu seviyesine düşmemiştir. hs-CRP düzeyinin ise KOAH gruplarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar birçok çalışmada da olduğu gibi, hs-CRP düzeyindeki artışın oksidan-antioksidan dengenin bozulmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

YKL-40 sistemik inflamasyonda artmaktadır (131). Özellikle KOAH'ın alevlenme döneminde artan serum YKL-40 düzeyi inflamasyonu değerlendirmede kullanılabilecek bir biyobelirteç olarak karşımıza çıkmaktadır (5). Gümüş ve ark. (131) KOAH'lı hastalarda 6 dakika yürüme testi yapmışlar ve serum YKL-40 düzeyi ile FEV₁ düzeyi arasında ciddi bir korelasyon tespit etmişlerdir. Ayrıca bu araştırmacılar serum YKL-40 düzeyi ile parsiyel arteryel oksijen basıncı (PaO₂) arasında önemli bir korelasyon olduğunu tespit etmişler ve YKL-40 seviyesindeki artışı KOAH'lı hastalardaki hipoksiye bağlamışlardır. Sonuç olarak YKL-40'ın KOAH'lı hastalarda sistemik inflamasyonun bir belirtici olduğu ifade edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada (7) KOAH'ın şiddetinin artması ile YKL-40 düzeyinin arttığı, FEV₁ düzeyinin de düştüğü gösterilmiş ve YKL-40 düzeyi ile FEV₁ arasında negatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Letuve ve ark. (128)

serumdaki YKL-40 seviyesini hava akışının kısıtlanması ve engellenmiş akciğer difüzyon kapasitesi ile ilişkilendirmişler ve KOAH'da YKL-40 seviyesinin arttığı sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda YKL-40 düzeylerinde, her iki KOAH grubunda da kontrole göre anlamlı bir yükseliş tespit edilmiştir. Tedavi sonrası 15. gündeki YKL-40 seviyesi KOAH 1. güne göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur, fakat bu azalışın kontrol grubu seviyesine ulaşamadığı belirlenmiştir. KOAH hasta gruplarında YKL-40 seviyesindeki yükselişe FEV₁, FVC ve FEV₁/FVC düzeylerindeki düşüklük eşlik etmiştir. YKL-40'ın fizyolojik düzeyinin oksidan hasarı tamir ettiği, azalan düzeyinin oksidan hasarı arttırdığı ve çok yükselen düzeyinin de inflamasyon, remodeling ve malignant transformasyon oluşturabileceği düşünülmektedir (126). Bizim çalışmamızda da KOAH'lı hasta gruplarında TOS, NO⁻ ve MDA düzeylerinin artması, TAS düzeyinin azalması, YKL-40 seviyesinin yükselmesiyle birliktedir. Bulgularımız, oksidan seviyesinin yükselmesine bağlı olarak artan akciğer hasarının YKL-40'ın artış sebebi olabileceğini düşündürmektedir.

KOAH tüm dünyada en önemli ölüm nedenlerinden biri olmasıyla beraber hastaların çoğunda (yaklaşık üçte ikisinde) ölümlerin kardiovasküler ve akciğer kanserine bağlı olduğu görülmüştür (9). Bu yüzden KOAH'lı hastalarda PH'nın tespiti, tedavi ve prognoz açısından çok önemlidir. Kardiak volüm veya basınç yüklenmesi sonucunda büyük ölçüde ventriküllerden sentezlenen ve buradan salınan natriüretik bir peptid olan NT-proBNP, KOAH'da KP tayini için kullanılabilecek bir belirteçtir (10).

Bozkanat ve ark. plazma BNP düzeyinin KOAH hastalarında klinik kor pulmonaleyi saptamadaki özgüllüğünün %75, duyarlılığının %89 olduğunu bildirmişlerdir. BNP düzeylerini, KP'si olan KOAH'lı olgularda KP'si olmayan

KOAH'lılara ve sağlıklı gruba göre daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışma, KOAH'lı olgularda BNP düzeyi ile sistolik PAB, PaO₂, FEV₁ ve FVC arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (11). Yine bir çalışmada, KP varlığındaki KOAH'lı olgularda BNP düzeyleri, KP gelişmemiş KOAH'lı olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (145). Aynı çalışmada BNP düzeylerinin hipokseminin şiddetiyle paralel olarak arttığı gösterilmiş, bu durumun sağ kalpteki volüm ve basınç artışıyla ilişkili olduğu açıklanmıştır. Lang ve ark. plazma BNP seviyesinin KOAH 'lı hastalarda sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (146). Yetkin ve ark. (125) yaptıkları çalışmada kalp yetmezliği olan hastalarda serum BNP düzeylerini, KOAH ve pulmoner emboli olan hasta gruplarına göre yüksek saptamışlardır. KOAH+ KP hasta grubunda sadece KOAH'lı hastalara göre daha yüksek olan BNP düzeyleri tespit etmişlerdir. Bunun sebebini KP sonucu sağ ventrikülün etkilenmesine bağlamışlardır. Bu sebepten KOAH'lı olgularda kor pulmonale olup olmadığının değerlendirmesinde BNP düzeylerinin önemli bir belirteç olabileceğini düşünmüşlerdir. KOAH'da sistemik inflamasyonun PH'nın gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (147). Yapılan bir çalışmada pulmoner arteriyel hipertansiyonun şiddetine göre YKL-40 seviyesi yüksek hastalarda düşük kardiyak indeks, yüksek PVR ve daha yüksek NT-proBNP düzeyleri tespit edilmiş, YKL-40 düzeyleri yaş ve NT-proBNP ile pozitif korelasyonlu, kardiyak indeks ile negatif ilişkili bulunmuştur (148). Harutyunyan ve ark. kalp yetmezliği olan hastalarda inflamatuvar biomarker olan YKL-40'ın yalnız başına ya da hs-CRP ve/veya NT-proBNP ile kombine olduğu durumların mortalitenin yeni bir belirteci olup olmadığını araştırmışlar ve serum YKL-40'ın kronik kalp yetmezliği olan hastalarda mortalite ile ilişkili bir marker olabileceği sonucuna varmışlardır (149). Bilim ve ark. yaptıkları çalışmada kronik kalp yetmezliği olan hastalarda serum

YKL-40 ve BNP düzeylerini pozitif ilişkili bulmuşlardır. BNP'nin, kronik kalp yetmezliği olan hastalarda ventriküler fonksiyon bozukluğunun belirlenmesinde bir marker olarak kullanılabileceği ve YKL-40'ın da teşhisde ikincil bir belirteç olabileceğini bildirmişlerdir (150).

Biz de çalışmamızda NT-proBNP düzeylerini KOAH atak hastalarında, KOAH stabil ve kontrol grubuna göre daha yüksek düzeylerde olduğunu belirledik. Tedavi sonrası 15. gün (stabil KOAH) KOAH hastalarında ise NTpro-BNP düzeyinin KOAH atak düzeyine göre düşük olduğunu fakat kontrol grubu seviyesine kadar düşmediğini tespit ettik. Bu verilere göre KOAH tanısı konulan hastaların NT-proBNP düzeylerindeki yükselmenin kor pulmonalenin gelişiminin bir göstergesi olabileceği ve düşük BNP düzeyine sahip KOAH olgularında sağ ventrikülün etkilenmediği düşünülebilmektedir.

Mevcut çalışmamızda, KOAH hastalarında YKL-40 ve NT-proBNP seviyelerindeki birlikte artışın akciğerlerdeki oksidatif stresin, inflamasyonun ve hastalarda KP gelişiminin bir göstergesi olabileceği sonucuna varılmıştır. Böylelikle her iki parametrenin de KOAH hastalığını ve hastalığın şiddetini belirlemek için birer belirteç olarak kullanılabileceği görülmektedir. Yapılan bu çalışmanın ileride daha farklı hasta gruplarında yapılacak diğer çalışmalara öncülük edebileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Kronik Hava Yolu Hastalıklarını (Astım-KOAH) Önleme ve Kontrol Programı (2009-2013) Eylem Planı, Anıl Matbaacılık, Ankara, 2009; 21-27.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2006.
3. 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: 574-580.
4. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. Chest 2005; 128: 1995-2004.
5. Duru S, Yücege M, Ardiç S. Chitinases and lung diseases. Tüberk toraks 2013 61(1): 71-75.
6. Bleau G, Massicotte F, Merlen Y, Boisvert C. Mammalian chitinase- like proteins. EXS 1999; 87:211-221.
7. Sakazaki Y, Hoshino T, Takei S, et al. Overexpression of Chitinase 3-Like 1/YKL-40 in Lung- Specific IL-18-Transgenic Mice, Smokers and COPD. PLoS ONE 2011; 6(9): e24177.
8. Weitzenblum E. Chronic Cor Pulmonale. Heart 2003; 89: 225-230.
9. Gürgün A, Gürgün C. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kardiyovasküler sistem. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2008; 56(4): 464-471.
10. Anar C, Yıldırım E, Büyüksirin M, Halilçolar H. Diagnostic Value of N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels In Patients With COPD. Anatol J Clin Investig 2012; 6(2): 86-91.
11. Bozkanat E, Tozkoparan E, Baysan O, et al. The Significance of Elevated Brain Natriuretic Peptide Levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Journal of International Medical Research 2005; 33: 537-544.
12. Owen CA. Proteinases and Oxidants as Targets in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proc Am Thorac Soc 2005; 2: 373-385.
13. Gülbay BE, Acıcan T. Patogenez ve İnflamasyon. Saryal SB, Acıcan T (Editör), "Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı" Bilimsel Tıp Yayınevi 2003; 21-33.
14. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: Molecular and cellular mechanisms. Eur Respir J 2003; 22: 672-688.
15. Majo J, Ghezzi H, Cosio MG. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. Eur Resp J 2001; 17: 946-953.

16. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. Oxford University Press New York USA, 2000; 107-208.
17. Mirici A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Tanımlama ve Ayırıcı Tanı. Karadağ M, Bilgiç H. (Editör), Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Özgün Ofset, Bursa, 2008; 1-9.
18. Ciba Quest symposium Report. Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. Thorax 1959; 286-299.
19. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). AM J Respir Crit Care Med 1995; 152: 57-120.
20. Tatlıcıoğlu T. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) ve Geleceği. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2007; 55(3): 303-318.
21. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. Lancet 1997; 349: 1498-1504.
22. Mannino DM, Holguin F. Epidemiology and global impact of chronic obstructive pulmonary disease. Respiratory Medicine (COPD Update) 2006; 1: 114-120
23. Edwin K. Genetic epidemiology of COPD. Chest 2002; 121(3): 1-6.
24. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States 1971-2000, MMWR Surveill Summ 2002; 51: 1-16.
25. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple case coding analysis, Eur Respir J 2003; 22: 809-814.
26. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and cost of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2006; 27: 188-207.
27. Kocabaş A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı epidemiyolojisi ve risk faktörleri. Türk Toraks Derneği Toraks Cerrahisi Bülteni, 2010; 1(2):105-113.
28. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic Obstructive Pulmonary disease in five Latin American cities (The PLATINO study): a prevalence study. Lancet 2005; 366:1875-1881.
29. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, et al. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. Eur Respir J 2002; 20: 1117-1122.
30. Hnizdo E, Glindmeyer HW, Petsonk EL, et al. Case definitions for chronic obstructive pulmonary disease. COPD 2006; 3: 95-100.
31. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systemic review and meta-analysis. Eur Respir J 2006; 28: 523-532.
32. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): Rationale and Design. COPD 2005; 2: 277-283.
33. Vieg G, Pistelli F, Sherrill DL, et al. KOA'ın tanımı, epidemiyolojisi ve doğal seyri. Ambrosin N, Goldstein R. (Editors) Seriler: Son Dönem KOA'ın Kapsamlı Yönetimi. Eur Respir J 2007; 3(1); 30: 993-1013.

34. Samurkaşoğlu B. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Saryal SB, Acıcan T. (Editör), Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Bilimsel Tıp Kitabevi 2003; 12-32.
35. Jindal SK, Aggarwal AN, Chaudhry K, et al. A multicenter study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. Indian J Chest Dis Allied Sci 2006; 48: 23-29.
36. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. Lancet 2005; 366: 104-106.
37. Annesi-Maesano I. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Mon 2006; 38: 41-70.
38. Soriano JB, Maier WC, Egger P, et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. Thorax 2000; 55: 789-794.
39. Sanjay S. Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. Chest 2000; 117: 286-291.
40. Prescott E, Godtfredsen N, Vestbo J, Osler M. Social position and mortality from respiratory disease in males and females. Eur respir j 2003; 21: 821-826.
41. Watson L, Margetts B, Howarth P, et al. The association between diet and chronic obstructive pulmonary disease in subjects selected from general practice. Eur Respir j 2002; 20: 313-318.
42. Vestbo J, Hansen EF. Airway hyperresponsiveness and COPD mortality. Thorax 2001; 56: 115-145.
43. Svanes C, Omenaas E, Heuch JM, et al. Birth characteristic and asthma symptoms in young adults, results from a population-based cohort study in Norway. Eur Respir J 1998; 12: 1366-1370.
44. KOAH Çalışma Grubu, Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi, Toraks Dergisi, 2000; 1(2): 4-22.
45. Saetta M, Timens W, Jeffery PK. Pathology. In; Postma DS, Siafakas NM (editors), Management of Chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Monograph 1998; 92-101.
46. Yıldırım N. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı patogenezi. Karadağ M, Bilgiç H. (Editör), Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Özgün Ofset, 2008, 36-59.
47. Bohadana H, Teculescu D, Martinet Y. Mechanisms of chronic obstruction in smokers. Respir Med 2004; 98: 139-151.
48. Kocabaş A. KOAH'da Doğal Gelişim. Umut S, Yıldırım N. (Editör), Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH). Turgut Yayıncılık 2005; 10-27.
49. Hodge S, Hodge G, Holmes M, et al. Increased airway epithelial and T-cell apoptosis in COPD remains despite smoking cessation. Eur Respir J 2005; 25: 447-454.
50. Górska K, Maskey-Warzechowska M, Krenke R. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında hava yolları yangısı. Current Opinion in Pulmonary Medicine TÜRKÇE BASKI 2010; 4(2): 82-91

51. Tatlıcıoğlu T. Tanım ve ayırıcı tanı. Umut S, Erdinç E (Editör), Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. 2000; 1-7.
52. Barnes N, Qiu Y-S, Pavord ID, et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 736-743.
53. Demedts IK, Demoor T, Bracke KR, Joos GF, Brusselle GG. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. *Respiratory Research* 2006; 7: 1-10.
54. Başyigit İ. KOAH Patogenezi ve fizyopatolojisi. TTD Toraks Cerrahisi Bülteni. Publisher yayınevi 2010; 1(2): 11-118.
55. Barnes PJ. The Citokine Network In COPD. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 41: 631-638.
56. Barnes PJ. Mediators of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 515-548.
57. Agusti A, Thomas A. Neff lecture, Chronic obstructive pulmonary disease: a systemic disease, *Pro Am Thorac Soc* 2006; 3: 478-481.
58. Wouters EF. Local and systemic inflammation in COPD. *Pro Am Thorac Soc* 2005; 2: 26-33.
59. Hoshino S, Yoshida M, Inoue K, et al. Cigarette smoke extract induces endothelial cell injury via JNK pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 329: 58-63.
60. Zhang J, Liu Y, Shi J, et al. Side-stream cigarette smoke induces dose-response in systemic inflammatory cytokine production and oxidative stress. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002; 227: 823-829.
61. Sin DD, Wu L, Man SFP. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality, A population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127: 115-126.
62. Mannino DM, Watt G, Hole D, et al. The nature history of COPD. *Eur Respir J* 2006; 27: 627-643.
63. Barreiro E, Puente B, Minguella J, et al. Oxidatif stres and respiratory muscle disfunction in severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1116-1124.
64. Dinarello CA. The acut phase response. *Cecil Textbook of medicine* 1992; 286: 1571-1573.
65. Ay M, Gürbilek M, Vatansev H. Akut faz proteinleri. *Genel Tıp Derg* 1998; 8(3): 125-132.
66. Steel DM, Whitehead AS. The Major Acute Phase Reactans: C Reactive Protein, Serum Amyloid P Component And Serum Amyloid A Protein. *Immunol Today* 1994; 15: 81-83.
67. Tillett WS, Francis T Jr. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52: 561-571.
68. Şişman AR, Küme T, Akan P, Tuncel P. C-Reaktif Protein: Klinik önlem, ölçüm yöntemlerindeki gelişmeler, preanalitik ve analitik değişkenlikler. *Türk klinik biyokimya derg* 2007; 5(1): 33-41.

69. Castell JV, Gomez-lechon MJ, David M, et al. Acute-phase response of human hepatocytes: Regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990; 12: 1179-1186.
70. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein, in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91: 1351-1357.
71. Hutchinson WL, Koe GW, Frochlich M, et al. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: Age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46: 34-38.
72. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Absence of diurnal variation of c-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47: 426-430.
73. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999; 17: 1019-1025.
74. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999; 45: 2136-2141.
75. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of creactive protein across the full range of framingham risk scores. *Circulation* 2004; 109: 1955-1959.
76. Köktürk O, Çiftçi Ulukavak T, Mollarecep E, Çiftçi B. Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patient with obstructive sleep apnea syndrome. *Int Heart J* 2005; 46: 801-809.
77. Erdiñç E, Polatlı M, Kocabaş A, ve ark. Patogenez, patoloji ve fizyopatoloji. Umut S, Saryal SB. (Editör) *Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu*. 2010; 11(1): 16-21.
78. Yıldırım N. KOAH Patogenezi. Umut S, Yıldırım N. (Editör) *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. 2005; 4: 41-57.
79. Erdoğan Y. KOAH'da pulmoner hipertansiyon tedavisi-II. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2001; 49(3): 405-411.
80. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84.
81. Özkan M, Yüksekol İ. Nitrik oksit ve akciğerler. *Toraks Dergisi*, 2003; 4(1): 88-94.
82. Radi R, Beckman JS, Bush KM, Freeman BA. Peroxynitrite oxidation of sulfhydryls. The cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *J Biol Chem*. 1991; 266:4244-4250.
83. Halliwell B. Drug antioxidant effects. *Drugs* 1991; 42(4): 569-605.
84. Mccord J.M. Oxygen Derived Free Radicals in Postischemic Tissue Injury. *New Engl J Med*, 1985; 17: 159-163.
85. Fentoğlu Ö, Koçak H, Sütçü R, Kızıoğlu FY. Periodontal hastalıklı ve hiperlipidemili bireylerde salya malondialdehit, süperoksit dismutaz, glutatyon ve glutatyon peroksidaz seviyelerinin değerlendirilmesi. *SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2010; 1(2): 69-81.
86. Okutan H, Savaş C, Delibaş N. The antioxidant effect of melatonin in lung injury after aortic occlusion-reperfusion. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004; 3: 519-522.

87. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi/ Office journal of the Turkish Nephrology, Association 1997; 3(4): 92-95.
88. Akkus İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Basım-Yayım ve Dağıtım, Konya (1995).
89. Grotto D, Santa Maria L, Valentini J, et al. Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects for malondialdehyde Quantification. Quim, Nova 2009; 32(1): 169-174.
90. MacNee W. Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonar Disease. Proc Am Thorac Soc 2005; 2: 258-266.
91. Çaylak E. Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. Tıp Araştırmaları Dergisi 2011; 9(1): 73-83.
92. Saryal SB. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı fizyopatolojisi. Karadağ M, Bilgiç H. (Editör), Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Özgün Ofset 2008; 60-72.
93. Takayama K, Dabbagh K, Lee HM, et al. Epidermal growth factor system regulates mucin production in airways. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 3081-3086.
94. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 180-184.
95. Yıldırım N. KOAH fizyopatolojisi. Umut S, Yıldırım N(Editör), Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); 2005: 58-70.
96. Celli BR, MacNee W. Standarts for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23: 932-946.
97. Saryal SB. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında solunum fonksiyon testleri. Karadağ M, Bilgiç H. (Editör), Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Özgün Ofset, Bursa, 2008; 93-106.
98. Günen H. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Klinik Bulgular ve Tanısal Yaklaşım. Karadağ M, Bilgiç H. (Editör), Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Özgün Ofset, Bursa, 2008; Sayfa 83-91.
99. Başoğlu ÖK, Erdinç E. Reversibilite Testi ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığındaki Yeri. Toraks Dergisi 2002; 3(3): 321-328.
100. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), ERS Consensus Statement. Eur Respir 1995; 8: 1398-1402.
101. McFadden ER J. Pulmonary structure, physiology, and clinical correlates in asthma. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, et al (Editors). Allergy: Principles and Practice, 4 th ed, st, Louis, mosby, 1993: 672-693.
102. America Thoracic Society, ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 111-117.

103. Karabıyıkoglu G. Pulmoner hipertansiyonda patogenezi. *Solunum*, 1998; 21: 31-43.
104. Galie N, Hooper MM, Humbert M, et al. Pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2009; 3-7.
105. Kırall N. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Pulmoner Hipertansiyon. *Solunum*, 2010; 12(3): 101-111.
106. Cömert SŞ, Çağlayan B. Akciğer hastalığı veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon ve tedavisi. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2010; 10: Özel Sayı 2; 47-55.
107. Channick RN. Pulmonary hypertension: pathogenesis and etiology. In: Bordow RA, Mose KM. (Editors) *Manuel of clinical problems in pulmonary medicine*. Boston: Brown and company 1996; 304-312.
108. Öngen G. Pulmoner hipertansiyon. Arseven O. (Editör) *Temel akciğer sağlığı ve hastalıkları ders kitabı*. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul, 2011; 27: 227-234.
109. Han B, Hasin Y. Cardiovascular Effects of natriuretic peptides and their interrelation with Endothelin 1. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2003; 14: 99-112.
110. Wei CM, Heublein DM, Perella MA, et al. Natriuretic peptide system in heart failure. *Circulation* 1993; 88: 1004-1009.
111. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78-81.
112. Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992; 130: 229-239.
113. Uçar F, Turhan S. Natriüretik Peptidler. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2005; 62: 49-54.
114. Çam N, Vural N. Kalp yetersizliği tanı, tedavi ve prognozunun belirlenmesinde B-tipi natriüretik peptidin yeri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003; 31: 458-465.
115. Schweitz H, Vigne P, Moinier D et al. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem* 1992; 267: 13928-13932.
116. Azzazy Hassan ME, Christenson RH. B-Type Natriuretic Peptide: Physiologic Role and Assay Characteristics. *Heart Failure Reviews* 2003; 8: 315-320.
117. Yandle TG. Biochemistry of natriuretic peptides. *Intern Med* 1994; 135: 561-576.
118. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol*, 2004; 29: 707-769.
119. Can M ve ark. Kalp Yetmezliğinin Belirlenmesinde Biyokimyasal Bir Belirteç: B Tipi Natriüretik Peptid (BNP). *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2008; 20: 17-22.
120. Yasue H, Yashimura M, Sumida H et, al. Localization and mechanism of secretion of B type natriuretic peptide in comparison with those of A type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203.
121. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002; 90: 254-258.

122. Raymond, I, Groenning BA, Hildebrandt PR, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89(7): 745-751.
123. Lunhner A, Stevens TL, Borgeson DD, et al. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol* 1998; 274: 1684-1689.
124. Teke T, Maden E, Kıyıcı A, ve ark. Hiperkapnik Solunum Yetmezliği Gelişen KOAH'lı Hastalarda Non-İnvaziv Ventilasyonun Plazma Brain Natriüretik Peptid (BNP) ve Troponin Üzerine Etkisi. *Selçuk Üniv Tıp Derg* 2011; 27(3): 142-145.
125. Yetkin Ö, Aksoy Y, Turhan H, ve ark. Akciğer ve kalp hastalıklarında plazma BNP düzeyinin prognostik değeri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007; 55(3): 225-230.
126. Lee CG, Da Silva CA, Dela Cruz CS, et al. Role of Chitin and Chitinase/Chitinase-Like Proteins in Inflammation, Tissue Remodeling, and Injury. *Annu. Rev. Physiol* 2011; 73: 479-501.
127. Suzuki K, Okawa Y, Hashimoto K, Suzuki S, Suzuki M. Protecting effect of chitin and chitosan on experimentally induced murine candidiasis. *Microbiol, Immunol*, 1984; 28: 903-912.
128. Letuve S, Kozhich A, Arouche N, et al. YKL-40 Is Elevated in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Activates Alveolar Macrophages. *The Journal of Immunology* 2008; 181: 5167-5173.
129. Johansen JS, Jensen BV, Roslind A, Nielsen D, Price PA. Serum YKL-40, A New Prognostic Biomarker in Cancer Patients? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 194-202.
130. Lee CG, Hartl D, Lee GR, et al. Role of breast regression protein 39 (BRP-39)/chitinase 3-like-1 in Th2 and IL-13-induced tissue response and apoptosis. *J Exp Med* 2009; 206: 1149-1166.
131. Gümüş A, Kayhan S, Cınarka H, et al. High Serum YKL-40 Level in Patients with COPD Is Related to Hypoxemia and Disease Severity. *Tohoku J Exp Med* 2013; 229(2): 163-170.
132. Koechlin C, Couillard A, Cristol JP, et al. Does systemic inflammation trigger local exercise-induced oxidativestress in COPD? *Eur Respir J* 2004; 23: 538-544.
133. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61(1): 17-22.
134. Shaaban R, Kony S, Driss F, et al. Change in C-reactive protein levels and FEV₁ decline: A longitudinal population-based study. *Respir Med* 2006; 100:2112-2120.
135. Piehl-Aulin K, Jones I, Lindvall B, Manguson AD, Abdel-Halim SM. Increased serum inflammatory markers in the absence of clinical and skeletal muscle inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2009; 78: 191-196.
136. Bozbaş SŞ, Ulubay G, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Sistemik Etkileri. *Türkiye Klinikleri Arch Lung* 2010; 11(2): 47-58.

137. Nadeem A, Raj HG, Chhabra SK. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease. *Inflammation* 2005; 29: 23-32.
138. Stanojkovic I, Kotur-Stevuljevic J, Milenkovic B, et al. Pulmonary function, oxidative stress and inflammatory markers in severe COPD exacerbation. *Respiratory Medicine* 2011; 105(1): 31-37.
139. Tkacova R, Kluchova Z, Joppa P, Petrasova D, Molcanyiova A. Systemic inflammation and systemic oxidative stress in patients with acute exacerbations of COPD. *Respiratory Medicine* 2007; 101: 1670-1676.
140. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 2005; 43(1): 167-188.
141. Kostikas K, Papatheodorou G, Psathakis K, Panagou P, Loukides S. Oxidative stress in expired breath condensate of patients with COPD. *Chest* 2003; 124:1373-1380.
142. Gerritsen WBM, Asin J, Zanen P, Bosch JMM, Haas FJLM. Markers of inflammation and oxidative stress in exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med* 2005; 99: 84-90.
143. Erdem SS, Kanat F, Ünlü A. Akut atak, stabil KOAH ve kor pulmonale hastalarında ADMA, arjinin ve NO düzeylerinin belirlenmesi. *Selçuk TıpDerg* 2010; 26(1): 9-13.
144. Evliyaoğlu O, Kaya H, Tanrikulu AÇ ve ark. KOAH ' da nitrik oksit ve total antioksidan kapasite düzeylerinin ölçümü. *İzmir Göğüs Hastanesi Derg* 2011; 25(1): 21-25.
145. Bando M, Ishii Y, Sugiyama Y, Kitamura S. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale. *Respir Med* 1999; 93: 507-514.
146. Lang CC, Coutie WJ, Sthurders AD, et al. Elevated levels of BNP in in acute hypoxemic COPD. *Clin Sci* 1992; 83: 529-533.
147. Eddahibi S, Chaouat A, Tu L, et al. Interleukin-6 gene polymorphism confers susceptibility to pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thome Soc* 2006; 3: 475-476.
148. Chen G, Yang T, Gu Q, et al. Elevated plasma YKL-40 as a prognostic indicator in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Respirology* 2014; 19: 608-615.
149. Harutyunyan M, Christiansenb M, Johansenc JS, et al. The inflammatory biomarker YKL-40 as a new prognostic marker for all-cause mortality in patients with heart failure. *Immunobiology* 2012; 217: 652- 656.
150. Bilim O, Takeishi Y, Kitahara T, et al. Serum YKL-40 predicts adverse clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2010; 16: 873-879.

8. ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Elazığ' ın Keban ilçesinde doğdum. 1992 yılında liseden mezun olduktan sonra aynı yıl Fırat Üniversitesi Fen- Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünde yüksek öğrenimime başladım ve 1996 yılında mezun oldum. Halen Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda çalışmaktayım. Evli ve bir çocuk annesiyim.

YAYINLAR

- 1- Canatan H, Halifeoğlu İ, Gürsu MF, Ardıçoğlu A, Dinçoğlu D, Bakan İ, Serum Leptin Düzeylerinin Prostat Kanseri ve Benign Prostat Hiperplazili Hastalarda ve Sağlıklı Kontrollerde (Genç-Yaşlı) Saptanması, Fırat Tıp Dergisi 2004; 9(4): 112-115.
- 2- Koruk ST, Özardalı İ, Dinçoğlu D, Güldür ME, Çalışır C. Can the Presence of C-Kit-Positive Hepatic Progenitor Cells in Chronic Hepatitis C Have a Role in the Follow-Up of the Disease? Erciyes Med J 2012; 34(2): 44-49.
- 3- Koruk ST, Özardalı İ, Dinçoğlu D, Bitiren M. Increased liver mast cells in patients with chronic hepatitis C. Indian J Pathol Microbiol 2011; 54: 736-740.
- 4- Guneş A, Ozmen O, Saygın M, Asıcı H, Tok L, Tok O and Dincoglu D, Lens and cornea lesions of rats fed corn syrup and the protective effects of alpha lipoic acid, Cutan Ocul Toxicol, 2015; Feb 2: 1-5.