



Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Acil Tıp Anabilim Dalı

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA AKUT ATAK VE STABİL  
DÖNEMDE ENDOCAN SEVİYESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Arş. Gör. Dr. Mücadeye DEMİREL

Acil Tıp Uzmanlık Tezi

Ankara, 2018



KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA AKUT ATAK VE STABİL  
DÖNEMDE ENDOCAN SEVİYESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Arş. Gör. Dr. Mücadeye DEMİREL

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Acil Tıp Anabilim Dalı

Acil Tıp Uzmanlık Tezi

Danışman  
Dr. Öğr. Üyesi Burak KATIPOĞLU

Ankara, 2018

## Kabul Onay



UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
Dr.Rıdvan Ege Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi (Hastanesi)  
27.06.2018 ANABİLİM / BİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

ADAYIN  
ADI : Mücahit  
SOYADI : DEMİREL  
ANABİLİM / BİLİM DALI : Acil Tıp Anabilim Dalı

Tıp Fakültesi ..... Acil Tıp ..... Anabilim Dalı/Bilim Dalı uzmanlık öğrencilerinden  
Dr. Mücahit DEMİREL tez değerlendirme jürisi toplandı, tez jüri üyeleri tarafından değerlendirildi ve sözlü  
savunması yapıldı.

Dr. Mücahit DEMİREL'in "Kronik Obstrüktif Akciğer  
Hastalığında Akut Atak ve Stabilizasyonunda  
Endokrin Değişimlerin Değerlendirilmesi" uzmanlık  
tezi jürimiz tarafından başarılı bulunmuştur.

Saygılarımızla.

TARİH  
27.06.2018

### JÜRİ ÜYESİ

Adı-Soyadı : Prof. Dr. Ayhan Korkmaz  
Anabilim Dalı : Acil Tıp Anabilim Dalı  
Tarih : 27/06/2018  
İmzası :

### JÜRİ ÜYESİ

Prof. Dr. Yunus ÇEVİK  
Acil Tıp  
27.06.2018

### JÜRİ ÜYESİ

UFUK ÜNİVERSİTESİ  
DR. RIDVAN EGE HASTANESİ  
Acil Tıp Anabilim Dalı  
Yrd. Doç. Dr. Burak KATIPOĞLU  
Dip. Tescil No: 149665

EKLER: Uzmanlık Tezi Değerlendirme formları

Ufuk Üniversitesi  
Dr. Ridvan Ege Hastanesi  
Prof. Dr. Ayhan KORKMAZ  
Tıp Fakültesi  
Dip.No:4623 Uzm İht No: 18797-25207

Prof. Dr. Yunus ÇEVİK  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Keçiören SUAM Acil Tıp  
Öğretim Üyesi  
Dip.Tes.No:89962

## BİLDİRİM

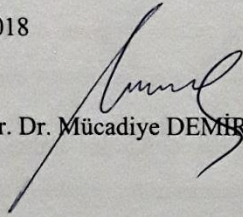
### BİLDİRİM

Hazırladığım tezi tamamen kendi çalışmam olduğunu ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi taahhüt eder, tezimin kâğıt ve elektronik kopyalarının Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi arşivlerinde aşağıda belirttiğim koşullarda saklanmasına izin verdiğimi onaylarım:

- Tezimin 5 süreyle erişime açılmasını istemiyorum. Bu sürenin sonunda uzatmak için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin tamamı her yerden erişime açılabilir.

27.06.2018

Arş. Gör. Dr. Mücadeye DEMİREL



## TEŞEKKÜR

Tüm eğitim hayatımın en güzel dönemlerinden birisini geçirdiğim ve asistanı olmaktan gurur duyduğum anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Atila KORKMAZ'a,

Bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım sayın hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Togay EVRİN ve Dr. Öğr. Üyesi Burak KATIPOĞLU'na,

Başta Dr. Öğr. Üyesi Nalan OGAN olmak üzere tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma ve ekibine,

Zamanını ve emeğini tezim için harcayan Dr. Öğr. Üyesi Tuba ÇANDAR ve tüm Biyokimya Anabilim Dalı ekibine,

Asistanlığımın son sürecinde bana her türlü yardımda bulunan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma ve hekim adayları kardeşlerime,

Birlikte zevkle çalıştığım tüm emektar sağlık personeline,

Asistanlığımın ilk dönemini geçirdiğim ve en zor zamanlarımda bile beni yalnız bırakmayan Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'nde çalışan hocalarıma, uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma ve tüm ekibe,

Bugün bulunduğum yere gelmemde büyük emekleri olan aileme,

Tanıdığım ilk günden beri desteğini her zaman hissettiğim ve bu tezin yazım aşamasında da desteğini esirgemeyen canım eşim ve yol arkadaşım Dr. Bulut DEMİREL'e ve hayatıma girdiği ilk andan itibaren her anımı daha kıymetli kılan biricik oğlum Toprak Evrim DEMİREL'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Arş. Gör. Dr. Mücadele DEMİREL. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Akut Atak Ve Stabil Dönemde Endocan Seviyesinin Değerlendirilmesi, Acil Tıp Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018.

### Giriş

KOAH Dünya çapında yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden ilerleyici bir hastalıktır. Bu nedenle KOAH'ın önlenmesi, tanısı ve tedavisi için büyük bir çaba sarf edilmektedir. Solunum fonksiyon testleri KOAH sınıflamasında bize yardımcı olsa da özellikle akut atak durumunda ve hastanın cihaza uyum sağlayamaması gibi nedenlerle her zaman kullanılmamaktadır. Endocan ise başta akciğerler olmak üzere vasküler yapılardan salgılanan bir proteoglikandır. Sepsis ve malignensi gibi durumlarla ilişkilendirilmiş olan endocanın KOAH hastalığının değişik evrelerinde ve atak veya stabil durumdaki düzeylerini belirlemek amacıyla bu çalışmayı planladık.

### Gereç ve Yöntem

Üçüncü basamak bir şehir hastanesi olan Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi'nin Acil servisine ve göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran KOAH tanısı almış ataktaki 66 hasta, KOAH tanısı almış ve stabil dönemde olan 39 hasta ve kontrol grubu olarak sağlıklı bireylerden 41 gönüllü çalışmaya alındı. Hastaların demografik verileri, GOLD sınıflamasındaki yerleri ve kan endocan düzeyleri kayıt altına alındı. Veriler SPSS for Windows 23.0 ile çalışıldı.

### Bulgular

KOAH atak ve stabil grup arasında demografik özellikler, SFT ve GOLD sınıflaması açısından farklılık bulunmamaktaydı. CRP, nötrofil sayısı, PaCO<sub>2</sub> ve laktat düzeyi KOAH atak grubunda yüksek bulundu (p değeri sırasıyla <0,001, 0,005, <0,001 ve 0,004) ve PaO<sub>2</sub>, pH ve sO<sub>2</sub> düzeyleri daha düşük idi (p değeri sırasıyla <0,001, 0,013 ve <0,001). Endocan düzeyleri ise KOAH atak grubunda diğer iki gruba göre anlamlı şekilde daha düşük idi (p=<0,001). GOLD sınıflaması temelinde bakıldığında ise Gold 3 ve 4

grubunda endocan seviyesi KOAH atak grubunda belirgin olarak daha düşük idi (sırasıyla p değeri <0,001 ve0,004).

### Sonuç

Endocanın başlıca salgılanma yeri akciğer olduğu ve KOAH'lı hastalarda akciğer dokusunun zarar görmesi nedeniyle normalden daha az salgılandığı teorik olarak doğrudur ve çalışmamızla da bu durum pratik olarak gösterilmiştir. Fakat çalışmamızda önerdiğimiz eşik değer için daha geniş çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** KOAH, Endocan, GOLD sınıflaması





## ABSTRACT

Dr. Mücadeyiye DEMİREL. Evaluation of Endocan Level in Acute Exacerbation and Stable Period of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Emergency Medicine Specialization Thesis, Ankara, 2018.

### Aim

COPD is a progressive disease with high mortality and morbidity and a healthcare problem worldwide. For this reason, great efforts are being made to prevent, diagnosis and treatment of COPD. Although pulmonary function tests help us in the classification of COPD, they are not always functional, especially in the cases of acute exacerbations and patients' cooperation to device. Endocan is a proteoglycan secreted from the vascular structure, especially in the lungs. We planned this study to determine the levels of endocan COPD at various stages and in exacerbation or stable period.

### Material and Method

Ufuk University Medical Faculty Ridvan Ege Hospital is a tertiary city hospital and patients admitted to emergency department and chest diseases outpatient were included in the study. 66 patients who were diagnosed with COPD and in exacerbation phase, 39 patients who were diagnosed with COPD and in stable phase and 41 healthy controls were included in the study. Patients' demographic data, GOLD classification locations and blood endocan levels were recorded. The datum were processed with SPSS for Windows 23.0.

### Results

There were no differences in terms of demographic characteristics, PFT and GOLD classification between COPD exacerbation and stabilization group. CRP, neutrophil count, PaCO<sub>2</sub> and lactate levels were higher (p values respectively <0.001, 0.005, <0.001 and <0.004) and PaO<sub>2</sub>, pH and sO<sub>2</sub> levels were lower (p values respectively <0.01, <0.013 and <0.001) in the COPD exacerbation group. Endocan levels were significantly higher in the COPD exacerbation group compared to the other two groups (p = <0.001). Based on the GOLD classification, the endocan levels in the Gold 3 and 4 groups were

significantly lower in the COPD exacerbation group (p value <0.001 and 0.004 respectively).

### Conclusion

Theoretically, the fact that Endocan is main secretion site is the lungs and so it is secreted less than normal due to damage of lung tissue in patients with COPD. This has also been demonstrated practically in our practice. In our study we recommended a threshold for endocan level to show COPD exacerbation, but more studies are needed to identify this threshold and mechanism.

**Key Words:** COPD, Endocan, GOLD classification



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
KISALTMALAR .....	x
TABLolar .....	xii
ŞEKİLLER.....	xiii
1. GİRİŞ .....	1
2. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ).....	2
2.1. GİRİŞ.....	2
2.2. KOAİ'İN TANISI VE DEĞERLENDİRİLMESİ .....	4
2.3. KOAİ'İN PREVALANSI.....	4
2.4. MORBİDİTE.....	5
2.5. MORTALİTE.....	5
2.6. KOAİ PATOFİZYOLOJİSİ .....	5
2.7. TANI .....	8
2.8. AYIRICI TANI .....	9
2.9. DEĞERLENDİRME .....	10
2.10. HAVAYOLU OBSTRÜKSİYONUNUN AĞIRLIĞININ SINIFLANDIRILMASI .....	11
2.11. SEMPTOMLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	11
2.12. TEDAVİ.....	13
3. ENDOCAN .....	14
3.1. GENEL BİLGİLER.....	14
3.1.1. Kimyasal Yapı ve Üretim .....	14
3.1.2. Bağlanma İşlevi .....	15
3.1.3. Patofizyolojik Önemi.....	15
3.1.4. Endocanın Solunum Sistemi ile İlişkisi .....	16
4. ÇALIŞMANIN AMACI .....	17

5. GEREÇ VE YÖNTEM .....	18
5.1. HASTA TOPLANMASI .....	18
5.2. HASTALARDAN ÖRNEK ALINMASI, SAKLANMASI VE ÇALIŞILMASI .....	19
5.3. HASTA SONLANIMLARI .....	19
5.4. İSTATİSTİKİ YÖNTEM .....	20
6. BULGULAR .....	21
7. TARTIŞMA .....	31
8. SONUÇ .....	36
9. KISITLILIKLAR .....	37
10. KAYNAKÇA .....	38
EKLER .....	49
Ek-1. Etik Kurul Örneği .....	49
Ek-2. Tez Danışmanlığına İlişkin Belge .....	50
Ek-3. Gönüllü Onam Formu .....	52
Ek-4. Hasta Takip Formu .....	54

## KISALTMALAR

<b>AATD</b>	: Alfa-1 Antitripsin Eksikliği
<b>ALI</b>	: Akut Akciğer Hasarı
<b>ARDS</b>	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
<b>AUC</b>	: Eğri Altında Kalan Alan
<b>CAM</b>	: Selüler Adezyon Molekülleri
<b>CATM</b>	: KOAH Değerlendirme Anketi
<b>CCQ</b>	: KOAH Kontrol Anketi
<b>CRP</b>	: C- Reaktif Protein
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DS</b>	: Dermatan Sülfat
<b>FEV1</b>	: Zorlu Ekspiratuar Volüm (1.saniyedeki)
<b>FVC</b>	: Zorlu Vital Kapasite
<b>GA</b>	: Güven Aralığı
<b>GAG</b>	: Glikozaminoglikan
<b>GOLD</b>	: Global Initiative for Obstructive Lung Disease
<b>hsCRP</b>	: Yüksek sensitif C- Reaktif Protein
<b>ICAM</b>	: İnterstisyel Adezyon Molekülü
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	: İnterferon gamma
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>kDa</b>	: Kilo Dalton
<b>KKY</b>	: Kronik Kalp Yetmezliği
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>LFA-1</b>	: Lenfosit Fonsiyonu İlişkili Antijen- 1

<b>MMP</b>	: Metalloproteinaz
<b>mMRC</b>	: Modified British Medical Research Council
<b>MPV</b>	: Ortalama Platelet Hacmi
<b>NPV</b>	: Negatif Prediktif Değer
<b>Ort.</b>	: Ortalama
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
<b>PaO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel Oksijen Basıncı
<b>PG</b>	: Proteoglikan
<b>Ph</b>	: Power of Hydrogen
<b>PPV</b>	: Pozitif Prediktif Değer
<b>ROC</b>	: Receiver Operating Characteristic
<b>SFT</b>	: Solunum Fonksiyon Testi
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for the Social Sciences
<b>Ss</b>	: Standart Sapma
<b>SVO</b>	: Serebro Vasküler Olay
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekroz Faktörü- alfa
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>WBC</b>	: Kandaki Beyaz Küre

## TABLÖLAR

<b>Tablo 1.</b> KOAH etiyojisi ve açıklamaları.....	3
<b>Tablo 2.</b> KOAH'ın diğer ayırıcı tanıları. ....	10
<b>Tablo 3.</b> Post-bronkodilatör FEV1'e göre havayolu kısıtlılığının değerlendirilerek GOLD sınıflandırması ile ayrılması .....	11
<b>Tablo 4.</b> KOAH gruplarının değerlendirilmesi .....	21
<b>Tablo 5.</b> KOAH gruplarının komorbiditeleri açısından değerlendirilmesi .....	21
<b>Tablo 6.</b> KOAH gruplarında hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	22
<b>Tablo 7.</b> KOAH atak, KOAH stabil ve Kontrol grubunun endocan ve hsCRP değerlerinin karşılaştırılması .....	23
<b>Tablo 8.</b> Endocan eşik değer 945.5 ng/mL kabul edildiğinde.....	27
<b>Tablo 9.</b> Endocan eşik değer 1271,35 ng/mL kabul edildiğinde.....	27
<b>Tablo 10.</b> SFT sonuçlarına göre GOLD sınıflamasına göre sınıflandırılan KOAH hastalarındaki endocan düzeyinin değerlendirilmesi .....	28
<b>Tablo 11.</b> KOAH atak ve KOAH stabil gruplarında hsCRP düzeylerinin durumu .....	29

## ŞEKİLLER

Şekil 1. KOAH etiyojisinden semptomlarına kadar ilerleyen süreç.....	2
Şekil 2. KOAH'ın patofizyolojisi .....	6
Şekil 3. KOAH'ın klinik sonuçlarının şematik görüntüsü.....	7
Şekil 4. KOAH'lı hastaların hava yollarının mukus ile tıkanması .....	8
Şekil 5. Modified British Medical Research Council (mMRC) Anketi .....	12
Şekil 6. COPD Assessment Test (CAT™)- KOAH değerlendirme testi.....	12
Şekil 7. COPD Control Questionnaire (The CCQ®)- KOAH kontrol anketi.....	13
Şekil 8. Endocanın şematik görüntüsü.....	15
Şekil 9. KOAH atak, KOAH stabil ve kontrol grubunda endocan değerinin box-blot grafiği.....	24
Şekil 10. KOAH atak, KOAH stabil ve kontrol grubunda hsCRP değerinin box-blot grafiği.....	25
Şekil 11. Endocan düzeyinin stabil KOAH ve atak ayrımındaki ROC eğrisi .....	26
Şekil 12. GOLD sınıflamasına göre KOAH hastalarının sınıflandırması ile endocan düzeylerinin ilişkisi.....	29
Şekil 13. GOLD sınıflamasına göre KOAH hastalarının sınıflandırması ile hsCRP düzeylerinin ilişkisi.....	30



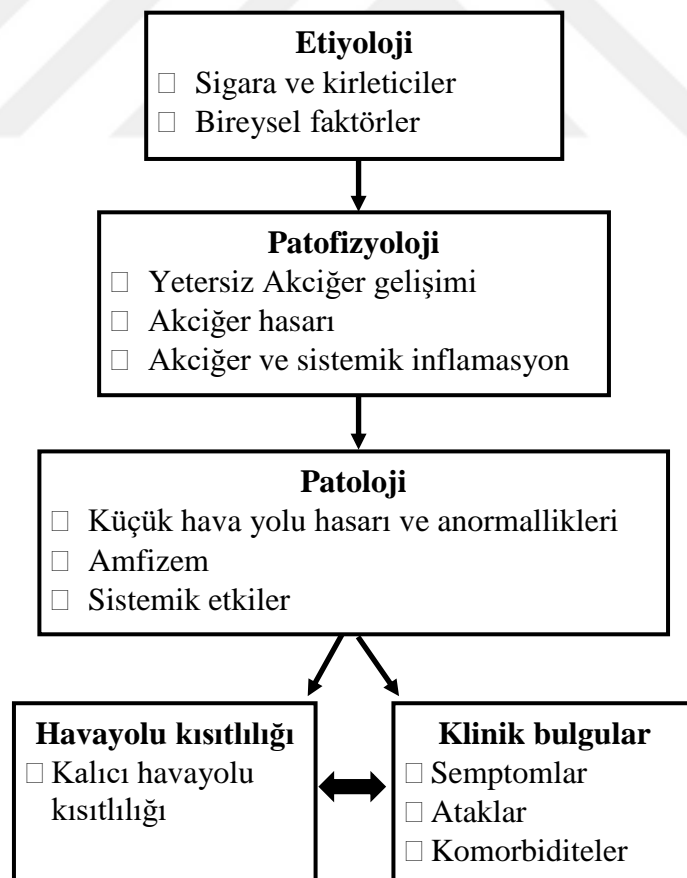
## 1. GİRİŞ

KOAH acil servise sık başvuru sebeplerinden ve aynı zamanda yüksek morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir. KOAH'ın kendisi ileri yaş hastalığı olması ve hem ileri yaştaki hastalarda komorbiditeler nedeniyle hem de KOAH'ın neden olduğu hastalıklar nedeniyle karmaşık bir patofizyolojik sürecin ürünüdür. Bu karmaşık patofizyolojik sürecin sonucunda nefes almakta zorlanan ve hayat kalitesi düşmüş olan hastalarla hastanelerde sıkça karşılaşmaktayız. KOAH'ın altın standart tanısı solunum fonksiyon testidir fakat bunun dışında muayene ve bazı biyo-belirteçler de tanıya yardımcı olabilmektedir. Akut atak sırasında da sıklıkla kullanılan belirli biyo-belirteçler bulunmaktadır. Endocan ise özellikle akciğerlerden salgılanan proteoglikan yapısında bir maddedir. Endocan sepsis, malignensi, huzursuz bacak sendromu gibi birçok durumda çalışılmasına rağmen esas salgılandığı yer olan akciğerin mortalite ve morbiditesi en yüksek hastalıklarından birisi olan KOAH'ta henüz çalışılmamıştır. Planladığımız bu çalışma ile hem akut atak hem de stabil durumda olan KOAH'ın değişik evrelerindeki hastalarda endocanın durumunu aydınlatmayı amaçladık.

## 2. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ)

### 2.1. GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) yüksek kronik morbidite ve mortalite oranına sahiptir ve dünya genelinde halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (1). Her ne kadar günümüzde ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada olsa da 2020 itibari ile üçüncü sıraya yükselmesi beklenmektedir (2). KOAİ tanım itibariyle genellikle belli partikül ya da gazlara maruziyet sonrası görülen havayolu ve/veya alveoler anormallikler nedeniyle ilerleyici solunum semptomlarına neden olan yaygın, korunulabilen ve tedavi edilebilen bir hastalıktır (3). Bireysel etkenlerin de etiolojide yer aldığı KOAİ, obstrüktif bronşiyolit gibi küçük hava yolları hastalığı ve amfizem gibi parenkimal hasarın birlikte görüldüğü bir hastalıktır. Şekil 1’de hastalığın etiolojisinden semptomlara kadar ilerleyen süreç açık şekilde görülmektedir.



Şekil 1. KOAİ etiolojisinden semptomlarına kadar ilerleyen süreç

KOAH'da en yaygın risk faktörü sigara kullanımıdır. Sigara olarak belirtilen ise tütün kullanımının değişik yollarıdır ki bunlar arasında nargile ve puro gibi tütün kullanımının diğer yöntemleri de bulunmaktadır (4-6). Bunlar dışında marihuana kullanımı, biyolojik yakıtlardan kaynaklı kapalı ortam ve dış ortam kirliliği de KOAH etiolojisinde bulunmaktadır. Bu nedenle sigara içmeyenlerde de KOAH görülebilmektedir ve bu durumda iş yerinde, evde ya da sokakta belli kirleticilere uzun süre ve kümülatif maruz kalan genetik yatkınlığı olan, solunum yolları hipersensitivitesi olan ve doğumdan itibaren akciğer gelişimi eksik olan kişilerin daha yatkın olduğu gösterilmiştir (7-10).

KOAH etiolojisi ve ilgili açıklamalar Tablo 1'de yer almaktadır.

**Tablo 1.** KOAH etiolojisi ve açıklamaları

Tütün kullanımı	Sigara, pipo, puro, nargile ve diğer tütün ürünlerinin kullanımının yanı sıra çevresel sigara dumanı maruziyeti
Kapalı alan kirliliği	Kötü havalandırılan yerlerde ısınma ya da pişirme nedeniyle biyoyakıt kullanılması
Açık alan kirliliği	KOAH oluşumuna etkisi az olsa da dış ortamda salınan partiküller
İş yeri maruziyeti	Duman, kimyasallar, organik ya da inorganik tozlar
Yaş ve cinsiyet	İleri yaş ve kadın cinsiyet risk faktörüdür
Genetik faktörler	Hereditör alfa-1 antitripsin eksikliği (AATD)
Sosyoekonomik durum	Sosyoekonomik durum ile ilgili her ne kadar sağlam veriler olsa da bu durumun nedeninin beslenme, kalabalık, kötü ortamda yaşama ve çalışma olduğu düşünülebilir
Akciğer gelişimi	Düşük doğum ağırlığı ve akciğer gelişiminin eksik kalması
Hava yolu hiperreaktivitesi	Astım ve diğer hava yolu hiperreaktivite durumları hava akımını etkileyerek KOAH gelişimine zemin hazırlamaktadır
Enfeksiyonlar	Çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyonların düşük akciğer kapasitesine neden olduğu böylelikle de KOAH gelişimine zemin hazırladığı gösterilmiştir
Kronik bronşit	KOAH oluşumunda ve alevlenmelerin sayısı ve ağırlığında etkilidir

## 2.2. KOAH'IN TANISI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dispne, kronik öksürük, kronik balgam ve/veya maruziyet öyküsü olanlarda KOAH'tan şüphelenilmelidir. Spirometri ise tanıda kullanılan esas yöntemdir; bronkodilatör sonrası FEV1/FVC <0.70 olması kalıcı havayolu kısıtlılığının bir göstergesidir. FEV1/FVC değerleri ile hastanın etkilenme durumu değerlendirilerek belli sınıflamalar kullanılarak tedavi düzenlenir. Bu risk sınıflamalarına göre giderek daha yoğun bir tedavi uygulayarak alevlenmeler, hastaneye yatışlar ve ölüm gibi olumsuz sonuçların engellenmesi amaçlanmaktadır. KOAH hastalarında sağlık hizmetine ulaşım zorluğu, hayat tarzı değişikliğine ve tedaviye uyumsuzluk, sosyal destek eksikliği ve diğer olumsuz etkenler nedeniyle hastalık kontrol edilemez hale gelebilir. Başta kontrolsüz hastalar olmak üzere tüm KOAH hastalarında kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, osteoporozis, depresyon, aksiyete ve akciğer kanseri gibi eşlik eden hastalıklar sıkça görülür. Mortalite ve hastane yatışlarına bu eşlik eden hastalıklar da hem KOAH ile ilişkili hem de bağımsız olarak etki etmektedir.

## 2.3. KOAH'IN PREVALANSI

KOAH'ın prevalansı çok değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenliğin temelinde ise kullanılan yöntemin farklılığı, analitik farklılıklar ve kullanılan tanı yöntemi yatmaktadır(2). Yapılan tüm çalışmalarda diğer bir sıkıntı ise spirometrenin semptomlar olmadan tek başına kullanılıyor olmasıdır(2). Ve bu durum KOAH tanısının var olanın çok altında olduğunu düşündürmektedir(11). Yapılan tüm çalışmalarda ise ortak noktaların başında sigara kullanan ya da bırakmış kişilerde, 40 yaş üstündekilerde ve erkeklerde prevalansın daha fazla olduğu(12). Latin Amerika'da yapılan metodolojisi en sağlam çalışmalarda %7,8 ile %19,7 oranında bir prevalans bulunmuştur ve KOAH'ın bölgesel olarak da değişebildiğini bize göstermektedir(13).

Ülkemizde ise erişkinlerde yapılan değişik çalışmalarda KOAH prevalansı araştırılmıştır. Denizli il merkezinde erkeklerde %15 kadınlarda %5,9, İzmir'de erkeklerde %13,3 kadınlarda %7,3, Zonguldak'ta %9,2, Adana'da ise %19,1 ve Malatya'da %18,1 olarak bulunmuştur(14-17). Bu bilgiler ışığında Türkiye'de bölgesel farklılıklar olmasına rağmen %15 civarında bir prevalansa sahip olduğu öngörülebilir(18).

## 2.4. MORBİDİTE

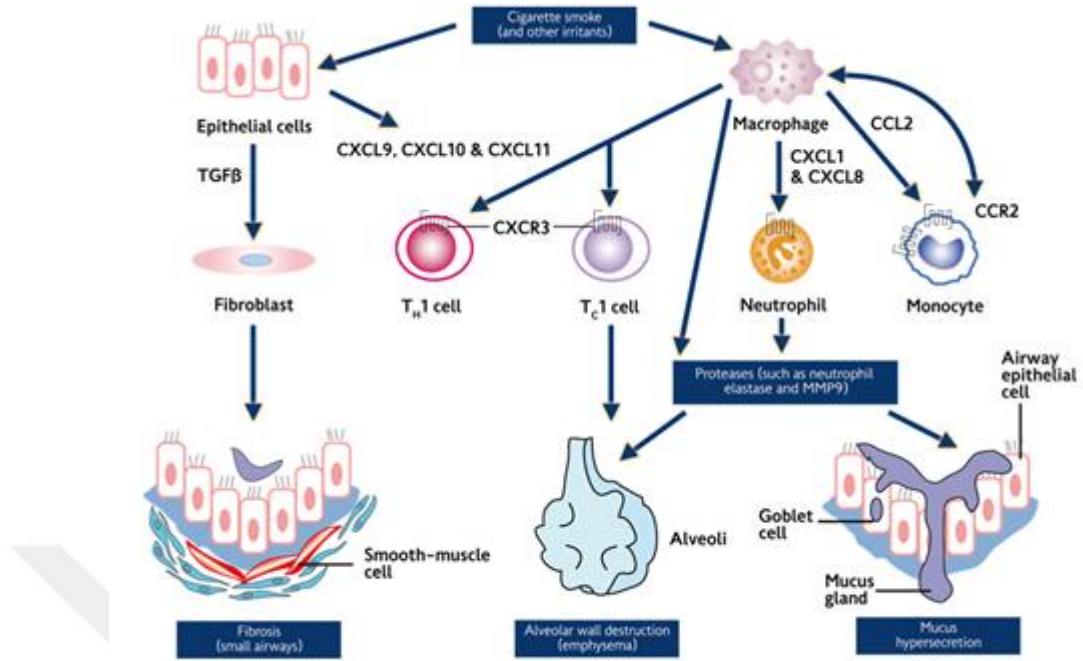
Morbidite genel anlamıyla hospitalizasyon, hekime başvuru ve acil başvurusu olarak değerlendirilmektedir. Morbidite KOAH hastalarında daha yüksek olduğu aşıkardır(19). Bu durumun başlıca nedeni KOAH olmasa bile tipik olarak KOAH'lı hastaların ileri yaşta olması nedeniyle komorbid durumları da olabilmektedir(20).

## 2.5. MORTALİTE

Dünya Sağlık Örgütü her ne kadar ölüm nedeni istatistiklerini sağlam tutsa da KOAH tanısının olduğundan daha düşük olarak belirtilmesi ve eşlik eden hastalıklarla karşılaştırılması nedeniyle güvenilir bulunmamaktadır(21). Fakat Amerika Birleşik Devletleri'nde üçüncü ölüm nedeni olarak KOAH gösterilmiştir ve KOAH'ın tetiklediği diğer hastalıklarla (iskemik kalp hastalığı ve enfeksiyöz hastalıklar gibi) bu oranın aslında daha fazla olduğu düşünülebilir (22, 23).

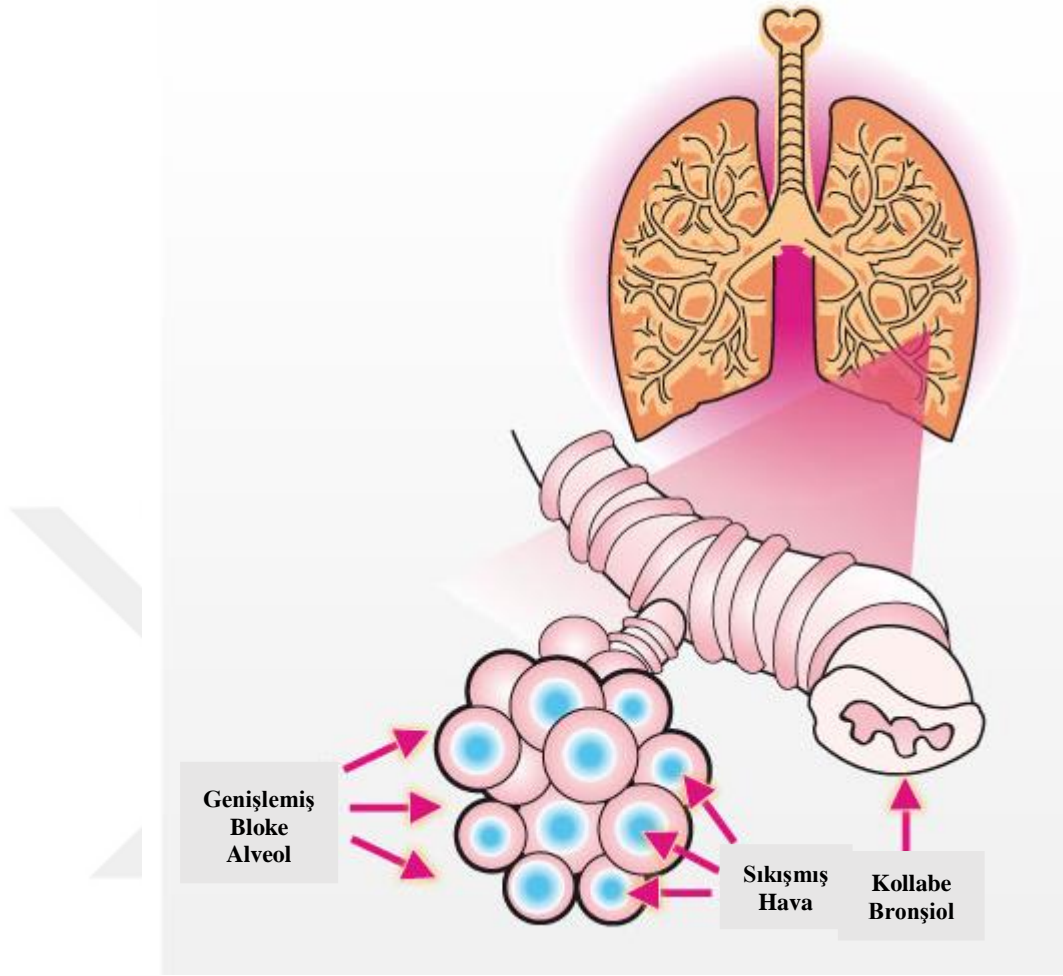
## 2.6. KOAH PATOFİZYOLOJİSİ

KOAH patofizyolojisinin temelinde daha önce bahsedilen (sigara gibi) iritanların neden olduğu havayolları, akciğer ve pulmoner kapillerdeki kronik inflamasyon yatmaktadır(24). Bu inflamasyon nötrofiller, CD8<sup>+</sup>, T-lenfositler, B hücreleri ve makrofajlar ile oluşur(25, 26). Aktive edildiğinde bu hücreler inflamasyon kaskadını çalıştırarak tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), matriks metalloproteinazları (MMP-6, MMP-9), fibrinojeni ve interlekinleri (IL-1, IL-6, IL-8) aktive eder(27). Bu inflamasyon doku hasarına neden olmasının yanında belli sistemik etkilere neden olur(24). Doku hasarı ve inflamasyon sonrasında ise KOAH'a neden olacak havayolu kısıtlılığına yol açar(27). Bu patofizyoloji Şekil 2'de gösterilmiştir.



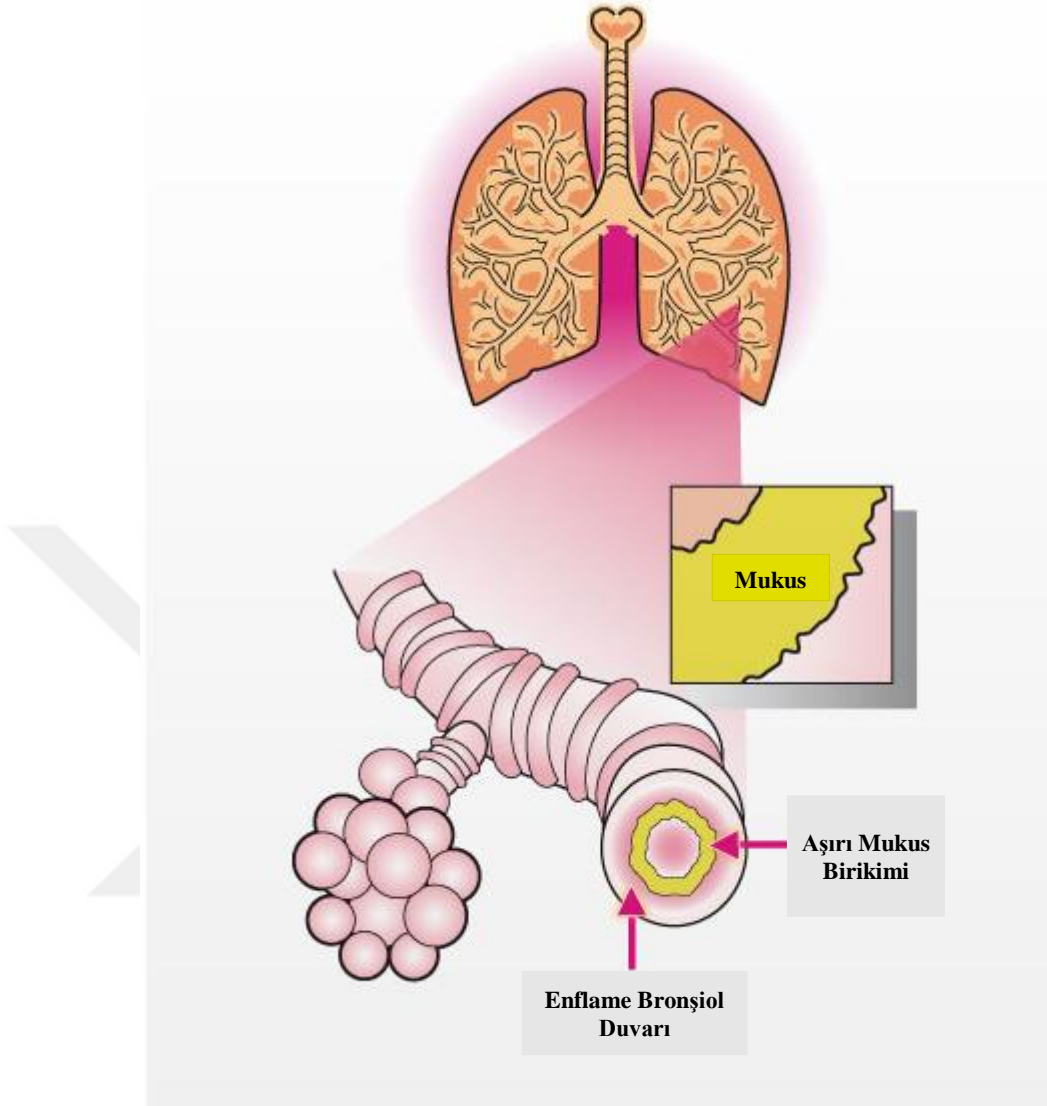
**Şekil 2.** KOAH'ın patofizyolojisi

Oluşan yapısal değişiklikler ise akciğer dokusunun fizyolojisinde değişikliklere neden olur. Bu yapı değişikliklerinin arasında elastikiyetin kaybolması ve alveolleri destekleyen ve besleyen yapıların kaybolması bulunmaktadır(27). Bunun klinik sonucu ise ekspirasyonda küçük hava yollarının kollapsı, havanın tutulumu ve akciğer kapasitesinin düşmesidir(25). Bu sonuçlar Şekil 3'de gösterilmiştir.



**Şekil 3.** KOAH'ın klinik sonuçlarının şematik görüntüsü

Sigara kullanımı (en sık KOAH nedeni) ve inflamasyon hava yollarındaki muköz bezlerin büyümesine neden olur(24). Bunun dışında metaplazi ile daha fazla mukus salgılayan hücre oluşur(25). Ek olarak KOAH patogenezinde yer alan inflamasyon mukosilier transport sistemini bozar(26). Bu etki sonucunda aşırı mukus salgılanması ile hava yolları tıkanır ve hava akımı bozulur(28). Şekil 4'de konu ile ilgili görsel bulunmaktadır.



**Şekil 4.** KOAH'lı hastaların hava yollarının mukus ile tıkanması

## 2.7. TANI

Dispne, kronik öksürük, kronik balgam ve/veya maruziyet öyküsü olanlara KOAH'tan şüphelenilmelidir. KOAH tanısı alan ya da KOAH'tan şüphelenilen her hastanın detaylı anamnezinin alınması ve tam fizik muayenesinin yapılması gereklidir. Tanı için gerekli olan araç spirometredir ve tek doz bronkodilatör sonrası spirometre ile elde edilen  $FEV1/FVC < 0.70$  değeri anlamlıdır(29). Spirometre ile havayolu kısıtlılığının kanıtlanması hem kolay hem noninvasiv hem de objektiftir.



Yukarıda belirtilen KOAH'tan şüphelenmemize neden olacak belirti ve bulguların varlığında bazı ek soruların sorulması bizi KOAH tanısına daha güçlü bir şekilde yönlendirir. Dispnenin zaman içinde ilerleyici olması, egzersiz ile kötüleşmesi ve kalıcı olması, kronik öksürüğün varlığı, balgam üretimi, tekrarlayan alt solunum yolları hastalığı, sigara kullanımı, kişinin kendi faktörleri (konjenital/kazanılmış anormallikler), diğer maruziyet kaynaklarının varlığı, düşük doğum ağırlığı, çocukken geçirilen solunum yolları enfeksiyonu ve aile hikayesinin varlığında 40 yaş üstü her hastadan spirometri istenmelidir (30, 31).

## **2.8. AYIRICI TANI**

En kafa karıştırıcı ayırıcı tanı astımdır. Özellikle kronik astım ile KOAH ayrımı şimdiki görüntüleme yöntemleri ve fizyolojik testlerle ayıramamaktadır; ancak her iki hastalığın da tedavisi benzerdir.

Diğer potansiyel ayırıcı tanıların ise ayrımı daha kolay yapılmaktadır. Tablo 2'de diğer ayırıcı tanıları yer almaktadır.

**Tablo 2.** KOAH'ın diğer ayırıcı tanıları.

Astım	Genellikle çocuklukta başlar Semptomlar günden güne değişir Semptomlar gece ilerleyen saatler ile sabahın ilk saatlerinde daha fazladır Alerji, rinit ve/veya egzema da eşlik eder Ailede astım hikayesi bulunabilir
Konjestif kalp yetmezliği	Akciğer grafisinde dilate kalp ve pulmoner ödem görülür Akciğer fonksiyon testlerinde havayolu kısıtlılığında daha ziyade hacim kısıtlaması görülür
Tüberküloz	Tüm yaşlarda görülebilir Akciğer grafisinde infiltrasyon görülür Mikrobiyolojik doğrulama yapılabilir Bölgedeki tüberküloz prevalansına bağlıdır
Bronşektazi	Yüksek miktarda pürülan balgam mevcuttur Sıklıkla bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkilidir Görüntüleme yöntemleri ile bronşiyal dilatasyon ve bronşiyal duvar kalınlaşması izlenebilir.
Obliteratif bronşiolit	Genç yaşlarda başlar ve sigara içmeyenlerde görülür Romatoid artrit öyküsü olabilir Akciğer ya da kemik iliği transplantasyonu ile ilişkilidir Ekpirasyondaki görüntülemelerde hipodens alanlar vardır
Diffüz pan bronşiolit	Daha çok Asya kökenlilerde mevcuttur Erkekler ve sigara içmeyenlerde daha yaygındır Hemen hepsinde kronik sinüzit mevcuttur Görüntüleme yöntemleri ile küçük ve yaygın sentrinodüler opasiteler ve hiperinflasyon izlenir

## 2.9. DEĞERLENDİRME

KOAH hastalarını değerlendirirken havayolu kısıtlılığının ağırlığı, bu durumun hasta üzerindeki etkisi (günlük hayatta olan etkisi kadar hastane yatışları, alevlenmeler ve ölüm de dahil) ve tedavinin düzenlenmesi/izlenmesi önceliklidir. Bu durumların birbiri ile karışmaması ve önemli konuların atlanmaması için dört basamaklı bir sistemle ilerlenmesi önerilmektedir. Bunlar: (1) spirometrik anormalliklerin varlığı ve yoğunluğu,

(2) hasta semptomlarının anlık durumu, (3) alevlenmelerin geçmişi ve gelecekteki öngörü ve (4) komorbid hastalıkların durumu şeklinde sıralanmaktadır.

## 2.10. HAVAYOLU OBSTRÜKSİYONUNUN AĞIRLIĞININ SINIFLANDIRILMASI

Havayolu obstrüksiyonunun sınıflandırılması için değişik sınıflandırmalar önerilmiştir. Fakat spirometri ile sınıflandırma yaptığı için daha sübjektif olan ve kendi önerdiği tedavi kılavuzu yaygın bir şekilde kabul görmesini sağlayan Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) sınıflaması bu sınıflamaların başında gelmektedir (32). GOLD KOAH sınıflamasının temelinde spirometrik ölçümle elde edilen değer yatmaktadır. Spirometri uygulanmadan önce ise uygun dozda en azından tek doz kısa etkili inhale bronkodilatör verilerek sapmalar engellenmeye çalışılır. Fakat bu sınıflamada da diğer sınıflamalar gibi eksikler vardır ve FEV1 ile semptomlar/hastanın durumu zayıf korelasyona sahiptir bu nedenle tam fiziksel değerlendirme gereklidir (33, 34). Tablo 3'te FEV1/FVC değeri 0.70'in altında olan yani KOAH tanısı alanların FEV1 değerine göre GOLD tarafından sınıflandırılması yer almaktadır.

**Tablo 3.** Post-bronkodilatör FEV1'e göre havayolu kısıtlılığının değerlendirilerek GOLD sınıflandırması ile ayrılması

GOLD 1	Hafif	$FEV1 \geq \%80$
GOLD 2	Orta	$\%50 \leq FEV1 < \%80$
GOLD 3	Ağır	$\%30 \leq FEV1 < \%50$
GOLD 4	Çok ağır	$FEV1 < \%30$

## 2.11. SEMPTOMLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Geçmişte KOAH yaygın bir şekilde nefes darlığı olarak görülüp değerlendiriliyordu. Bu nedenle Modified British Medical Research Council (mMRC) Anketi gibi anketlerle hastanın sağlık durumu ve gelecekteki mortalite riski anlaşılmaya çalışılıyordu (35, 36).

Şimdilerde ise KOAH'ın nefes darlığından öte bir durum olduğunun bilinmesi ile COPD Assessment Test (CAT™) ve COPD Control Questionnaire (The CCQ©) gibi değerlendirme anketlerinin kullanılması önerilmektedir (37). Bu nedenle hem spirometrik verilerin hem de semptom anketlerinin birlikte kullanıldığı kombine KOAH değerlendirmeleri de kullanılabilir (38-40). Bu anketler ve değerlendirme testleri aşağıdaki şekillerle gösterilmiştir.

Derece	Tanım
0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor.
1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor.
2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşıtıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum.
3	Düz yolda 100 metre ya da birkaç dakika yürüdüktan sonra nefesim daralıyor ve duruyorum.
4	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor.

**Şekil 5.** Modified British Medical Research Council (mMRC) Anketi

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

**Şekil 6.** COPD Assessment Test (CAT™)- KOAH değerlendirme testi

CLINICAL COPD QUESTIONNAIRE							
Please circle the number of the response that best describes how you have been feeling during the past week. (Only one response for each question).							
On average, during the past week, how often did you feel:	never	hardly ever	a few times	several times	Many Times	a great many times	almost all the time
1. Short of breath at rest?	0	1	2	3	4	5	6
2. Short of breath doing physical Activities?	0	1	2	3	4	5	6
3. Concerned about getting a cold or your breathing getting worse?	0	1	2	3	4	5	6
4. Depressed (down) because of your breathing problems?	0	1	2	3	4	5	6
In general, during the past week, how much of the time:							
5. Did you cough?	0	1	2	3	4	5	6
6. Did you produce phlegm?	0	1	2	3	4	5	6
On average, during the past week, how limited were you in these activities because of your breathing problems:	not limited at all	very slightly limited	slightly limited	moderately limited	very limited	extremely limited	totally limited /or unable to do
7. Strenuous physical activities (such as climbing stairs, hurrying, doing sports)?	0	1	2	3	4	5	6
8. Moderate physical activities (such as walking, housework, carrying things)?	0	1	2	3	4	5	6
9. Daily activities at home (such as dressing, washing yourself)?	0	1	2	3	4	5	6
10. Social activities (such as talking, being with children, visiting friends/ relatives)?	0	1	2	3	4	5	6

© The Clinical COPD Questionnaire is copyrighted. It may not be changed, translated or sold (paper or software) without permission of Thys van der Molen

Şekil 7. COPD Control Questionnaire (The CCQ<sup>©</sup>)- KOAH kontrol anketi

## 2.12. TEDAVİ

Tedavide öncelikle sigaranın bırakılması önerilir. Bunun dışında alevlenmelerin engellenmesi için aşılama gereklidir. KOAH'ın ilerlemesini yavaşlatmak ve hastanın genel sağlığını düzeltmek için çeşitli tedaviler kullanılmaktadır. Konumuzun dışında kaldığı için tedavi hakkında bilgi verilmeyecektir.

### 3. ENDOCAN

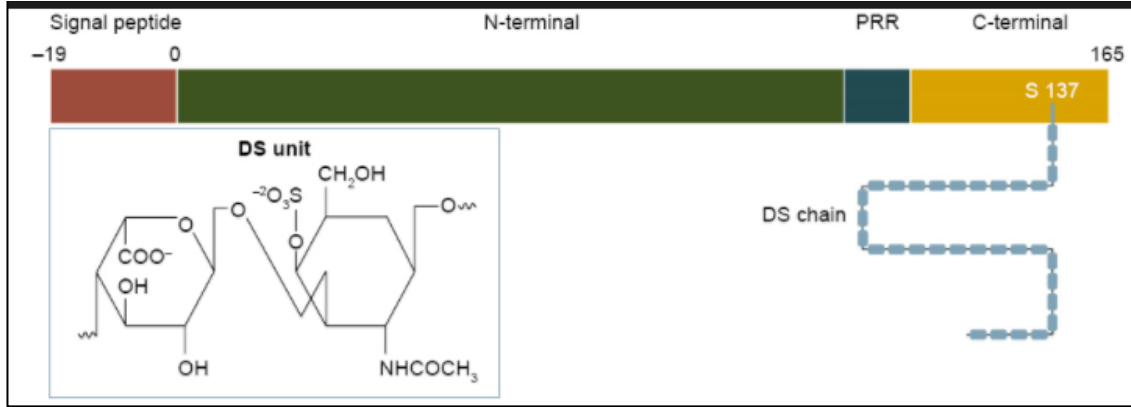
Daha önceleri endotel spesifik molekül-1 olarak isimlendirilmiş olan endocan proteoglikan yapısındadır ve vücutta daha çok böbrekler ve akciğerlerden salgılanır (41, 42). Salgılanmasında sitokinler; tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin (IL)-1 ile vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi proanjiyojenik faktörler rol oynamaktadır. Endocanın interselüler adezyon molekülleri ile etkileşimi sonucu lökositlerin vasküler endotele bağlanması inhibe edilir (43-45). Bu özelliklerinden kaynaklı endotelial disfonksiyon ve inflamasyonun bir göstergesi olarak görülen endocan aynı zamanda kanser anjiyogenezinin patogeneğinde de yer almaktadır (46, 47). Hem endotel disfonksiyonu gösterme özelliğinden hem de akciğerlerden salgılanan bir madde olması nedeniyle KOAH patogeneğinde rol oynadığı düşünülebilir; fakat bu çıkarıma varmadan önce endocanın daha detaylı incelenmesi gereklidir.

#### 3.1. GENEL BİLGİLER

##### 3.1.1. Kimyasal Yapı ve Üretim

Endocan ilk olarak 1996 yılında Lassale tarafından tanımlanmıştır. İlk defa insan umbilikal ven endotelinde karşılaşılmış olan endocanın kodlandığı gen (ESM-1 geni olarak da biliniyor) 5.kromozomda 5q11.2 pozisyonundadır (43). Yapısal olarak 50 kDa, çözülebilen dermatan sülfat (DS) proteoglikan (PG) yapısındadır ve protein bir merkezin kovalent bağla glikozaminoglikan (GAG) tip lineer polisakkarid zincire bağlanması ile oluşur (42, 44). Protein kısmı 165 amino asitten oluşur, bu bölgede endotelial büyüme faktörü benzeri bölge, fenilalaninden zengin bir alan bulunur. Posttranslasyonel modifikasyonla serin 137 aminoasiti ile GAG zinciri bağ yapar (48). Ekstraselüler matriks ya da hücre zarı ile ilişkili çoğu kondroitin/DS içeren proteoglikandan farklı olarak endocan yapı olarak diğerlerine benzemesine rağmen salgılanan sınırlı proteoglikanlardan birisidir (49). Endocan dışındaki diğer proteoglikanlar büyük maddelerdir ve diğerlerinden farklı olarak endocan tek zincirlidir (50). Glikozaminoglikan içerikleri endocan da dahil olmak üzere tüm proteoglikanların moleküler ilişkileri ve fizyolojik görevlerinde etkilidir fakat endocan'da sakkarin zincir

de esneklik sağlar ve yüksek sülfatlı uçlarla bağlanma özelliğini kazandırır (51). Kimyasal yapısının şematik görüntüsü Şekil 8’de yer almaktadır.



**Şekil 8.** Endocanın şematik görüntüsü

Daha önce bahsedildiği gibi endocan aktive endotelial hücrelerden salgılanır. Başlıca salgılandığı yerler ise öncelikle akciğerler ikincil olarak renal vasküler yapılardır. Yeni çalışmalarda bu bölgelerin dışında neogenезin olduğu yerlerde de salgılandığı gösterilmiştir (46, 52, 53).

### 3.1.2. Bağlanma İşlevi

Proteoglikanların çok işlevli durumu glikozaminoglikanları da içeren yapısı nedeniyle gerçekleşir. Sonralarda lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen-1 (LFA-1) olarak bilinen  $\beta 2$  integrin CD11a/CD18’ya bağlanır. LFA-1 lökositlerde üretilir ve enflamatuvar vasküler endoteliumdan selüler adezyon molekülleri (CAM) 1 ve 2’ye bağlanarak nötrofil, monosit ve lenfositlerin migrasyonunu sağlar. LFA-1 ile ilişkisi nedeniyle endocan LFA-1/interstisyel adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ile ilişkili lökosit adezyonunu inhibe eder.

### 3.1.3. Patofizyolojik Önemi

Düşük inflamasyon durumunda endocanın kan seviyesi hakkında bir fikir birliği bulunamamasına rağmen immün düşkün hastalardaki bakteriyel enfeksiyonlarda olduğu gibi septik durumlarda da aşırı yükselmesi görülmüştür. Bu seviyelerin klinik sonlanım ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir ve ICAM-1 ve P-selektin ile korelasyon izlenmiştir

(47, 54-57). Hipertansiyon ile endocanın ilişkisinin ise inflamasyon ve vasküler yapılar ile dolaşımdaki lökositlerin ilişkisi nedeniyle olduğu düşünülmektedir (58). Bunun dışında VEGF ile birlikteliği özellikle tip hücrelerinde (vasküler yapının geliştiği/uzadığı yer) gösterilmesi ile neoanjiyogenezin yüksek olduğu kanserlerde de endocan seviyesi bu duruma uygun şekilde yüksek olarak bulunmuştur (59-62).

### **3.1.4. Endocanın Solunum Sistemi ile İlişkisi**

Akciğer hastalıkları atopik astımdan kronik obstrüktif akciğer hastalığına (KOAH) kadar geniş bir yelpazede seyredebilir. Bunun dışında endotelial hasar, mikrovasküler inflamasyon ve neoanjiyogenezin değişik derecelerde görüldüğü akciğer kanserleri de giderek yaygınlaşan bir şekilde karşımıza çıkmaktadır (63, 64). Akciğer kanserlerinde lökosit trafiğini artıran ve endotele yapışmasını sağlayan ICAM-1 ve LFA-1'in önemli rol oynadığı düşünülmektedir (65-69). Direkt akciğer neoplazmlarını hedef alan çalışmalarda da bu durum gösterilmiştir (70, 71).

Akut akciğer hasarı (ALI) ve akut respiratuar distres sendromu (ARDS) hastalarında yaygın bir şekilde çalışılmış olan endocanın akciğer hasarının daha kötü olduğu durumlarda daha yüksek çıkma eğiliminde olduğu izlenmektedir (72-74). Bunun dışında sepsis kaynaklı akciğer hasarında da endocan üretiminin tetiklendiği görülmektedir (75).

Pnömoni hastalarında, obstrüktif uyku apnesi hastalarında ve pulmoner embolide çalışılmış olan endocan endotelial disfonksiyonun daha kötü olduğu daha ağır hastalarda yüksek çıkma eğilimindedir (76-78).



#### 4. ÇALIŞMANIN AMACI

KOAH tüm ülkelerde mortalite ve morbiditenin en belirgin nedenlerindedir. Bu nedenle KOAH'ın engellenmesi ve kontrol altına alınması için çok fazla emek sarf edilmektedir. Çalışmamızda ise özellikle akciğer dokusundan salgılanan bir proteoglikan olan endocanın KOAH'taki rolünü belirlemeyi amaçladık. Hipotezimize göre akciğer dokusunun harabiyeti ile KOAH'ın evresinin artması ile birlikte endocan seviyesi azalır ve her ne kadar inflamasyonda artan bir madde olsa da salgılanacağı doku belirgin bir şekilde zarar gördüğü için salgılanamayacak ve seviyesi azalacaktır.



## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesine başvuran hastalar ve sağlıklı kişiler alınmıştır. Çalışmamızın etik kurul onayı 16062016-5 numarası ile Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesinden alınmıştır ve Ek-1'de yer almaktadır. Çalışmamıza katılan hastalardan ve sağlıklı kişilerden çalışmamızla ilgili gönüllük onayı alınmıştır ve bu form Ek-2'de yer almaktadır. Hastaların verilerinin takip edilmesi için tezin sahibi tarafından çalışma takip formu kullanılmış ve bu takip formu Ek-3'te yer almaktadır.

### 5.1. HASTA TOPLANMASI

Hastaların tamamı Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi'ne 01.09.2016-01.09.2017 tarihleri arasında başvuran hastalardan oluşmaktadır. KOAH atak hasta grubu acil servise başvuran hastalardan alınmıştır. KOAH stabil hasta grubu ise Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran KOAH tanısı almış ve atakta olmayan takipli hastalardır. Kontrol grubu ise Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi'nin değişik branşlarına belirgin bir hastalığı olmayan sağlıklı olan kontrol amaçlı başvuran hastalardan alınmıştır.

Hastaların dışlanma kriterleri arasında aşağıda yazılan kriterler bulunmaktadır.

- 18 yaşının altındaki hastalar
- Aktif enfeksiyon durumu olanlar
- Kansere öyküsü olanlar
- Onam alınmayan hastalar (nörolojik ve psikolojik nedenlerle ya da entübe olan hastalar)
- Pulmoner emboli saptananlar
- SFT sonucu bulunmayanlar
- Aktif SVO'su bulunanlar

Bu durumun sonucunda KOAH atak grubuna 75 hasta, KOAH stabil grubuna 43 hasta ve kontrol grubuna 43 kişi alındı.

## **5.2. HASTALARDAN ÖRNEK ALINMASI, SAKLANMASI VE ÇALIŞILMASI**

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan hematolojik ve biyokimyasal parametreler için antekübital venlerden örnek alınmıştır. Kan gazı örnekleri ise önceden heparinize edilmiş tüplerle radial arterden alınmıştır. Hematolojik, biyokimyasal analizler ile kan gazı için alınan örneklerin analizi hastadan alındıktan sonra hemen yapılmıştır. Endocan ölçümü için ayrılan numuneler ise dolapta -80 santigrad derecede saklanmıştır. Ve endocan için alınan örnekler tekrar dondurulmadan 90 gün içinde çalışılmıştır. Hastalar KOAH tanılı oldukları için SFT ölçümleri hastanemizde yapılmıştır.

SFT ölçümü VMAX marka cihaz ile yapılmıştır.

Hematolojik ve biyokimyasal analizler Abbott Cell-dyne Ruby isimli cihaz ile çalışılmıştır.

Biyokimyasal analizler Abbott Architect c8000 isimli cihaz ile çalışılmıştır.

Kan gazı analizleri Abbott ABL800 Flex isimli cihaz ile yapılmıştır.

Hastaların endocan düzey ölçümü Human ESM1 (endothelial cell spesific molecule-1) ELISA kiti (SUNRED Biological Technology Company, Shangai, China) ile 2015 yılında ALGEN Diagnostik aracılığı ile alınan ELISA-Aureness marka chemwell 2900 model cihazda Sandwich tekniği kullanılarak yapılmıştır.

## **5.3. HASTA SONLANIMLARI**

KOAH atak grubundaki hastaların takibinde 2 hasta pulmoner emboli tanısı konulması, 1 hasta SVO ile yatırılması ve 6 hastanın kan numunelerinin çalışılmaması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı ve 66 hasta çalışmada sonlandırıldı. KOAH stabil grupta ise 4 hastanın numunesinin çalışılmaması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı ve 39 hasta

çalışmada sonlandırıldı. Kontrol grubunda yer alan 2 hastanın kan numunesi çalışılmadığı için çalışmadan çıkarıldı ve 41 kişi ile çalışma sonlandırıldı.

#### **5.4. İSTATİSTİKİ YÖNTEM**

Veriler SPSS for Windows 23.0 versiyonu ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma; kategorik değişkenler sayı ve yüzdeler ile ifade edildi. Kategorik değişkenler için gruplar arasındaki farkın anlamlılığı Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı One-Sample Kolmogrov Smirnov testi, histogram, skewness ve kurtosis ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen ikili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney-U testi kullanıldı, normal dağılanlarda Student's t testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin patolojiyi öngörmedeki değeri ROC eğrisi ile değerlendirilerek en uygun eşik değer hesaplaması sensitivite ve spesifisite toplamının en yüksek olduğu nokta olarak belirlendi. Bu noktanın eşik değer kabul edilmesi durumunda sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değer (NPV) hesaplandı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 6. BULGULAR

Çalışmamız ile ilgili bulgular aşağıda özetlenmiştir.

**Tablo 4.** KOAH gruplarının değerlendirilmesi

		KOAH (atak)	KOAH (stabil)	p
<b>Yaş (yıl); ort±ss</b>		71,3±8,7	70,2±8,3	0,525*
<b>Cinsiyet; n(%)</b>				0,214**
	Kadın	17 (%25,8)	6 (%15,4)	
	Erkek	49 (%74,2)	33 (%84,6)	
<b>SFT; n(%)</b>				0,358**
	Gold 1	10 (%15,2)	4 (%10,3)	
	Gold 2	19 (%28,8)	17 (%43,6)	
	Gold 3	20 (%30,3)	13 (%33,3)	
	Gold 4	17 (%25,8)	5 (%12,8)	

\*Student's t test; \*\*Ki-kare testi

Tablo 4'te görüldüğü üzere KOAH atak ve stabil grup yaşları benzerdi (p=0,525). Ayrıca her iki grup cinsiyet ve SFT sonuçlarına göre Gold sınıflaması yönünden benzerdi (p değeri sırasıyla 0,214 ve 0,358).

**Tablo 5.** KOAH gruplarının komorbiditeleri açısından değerlendirilmesi

		KOAH (atak)	KOAH (stabil)	Kontrol
<b>Ko-morbidite</b>				
	Hipertansiyon	41 (%62,1)	16 (%41)	18 (%42,9)
	KAH	26 (%39,4)	9 (%23,1)	4 (%9,5)
	KKY	14 (%21,2)	3 (%7,7)	1 (%2,4)
	DM	18 (%27,3)	8 (%20,5)	10 (%23,8)
	SVO	2 (%3)	-	1 (%2,4)
	Diğer	18 (%27,3)	4 (%10,3)	5 (%11,9)

Tablo 5'te yer alan verilere göre her üç grupta da en sık eşlik eden komorbid durum hipertansiyondur (sırasıyla%62,1, %41 ve %42,9). KOAH gruplarında ikinci komorbid durum olarak KAH karşımıza çıkarken (sırasıyla %39,4 ve %23,1) Kontrol grubunda ise diyabet (%23,8) ikinci sırada yer almaktadır.

**Tablo 6.** KOAH gruplarında hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	<b>KOAH (atak)</b>	<b>KOAH (stabil)</b>	<b>p</b>
<b>CRP (mg/dL)</b>	26,03±41,52	9,82±18,31	<b>&lt;0,001</b>
<b>WBC (10<sup>9</sup>/L)</b>	9,64±3,25	9,57±3,51	0,832
<b>Nötrofil (10<sup>9</sup>/L)</b>	70,2±13,15	62,42±13,99	<b>0,005</b>
<b>Hemoglobin (mg/dL)</b>	13,3±2,2	13,7±2,1	0,249
<b>Platelet (10<sup>9</sup>/L)</b>	253,2±82,2	289,1±87,1	0,114
<b>MPV (fL)</b>	7,44±1,38	7,61±1,15	0,490
<b>PaO<sub>2</sub></b>	53±12,6	67±6,9	<b>&lt;0,001</b>
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	53±14,6	37±7,6	<b>&lt;0,001</b>
<b>pH</b>	7,37±0,07	7,42±0,03	<b>0,013</b>
<b>sO<sub>2</sub></b>	84,4±7,8	92,4±4,2	<b>&lt;0,001</b>
<b>Laktat (mmol/L)</b>	1,83±0,83	1,04±0,34	<b>0,004</b>

\*Mann Whitney U test

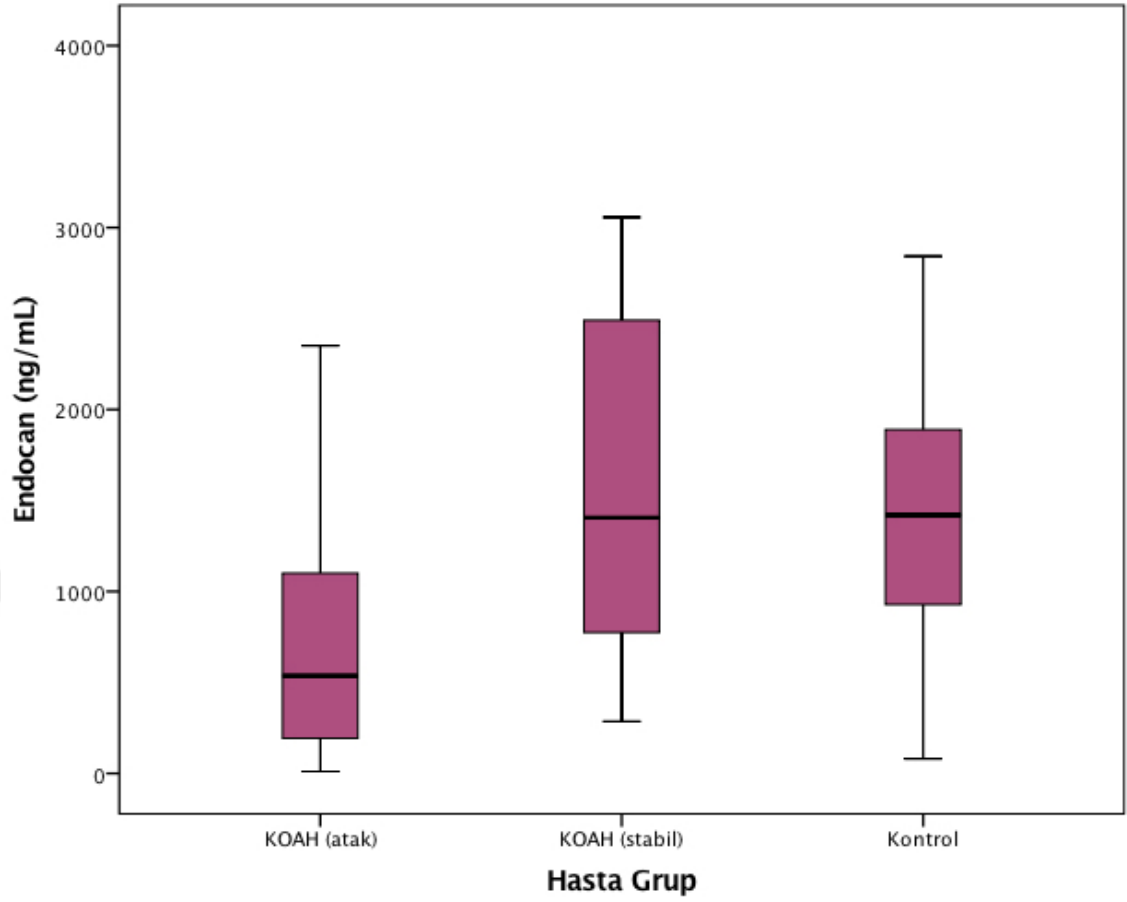
Tablo 6'da yer alan verilere göre CRP, nötrofil sayısı, PaCO<sub>2</sub> ve laktat düzeyi KOAH atak grubunda yüksek iken (p değeri sırasıyla <0,001, 0,005, <0,001ve 0,004) PaO<sub>2</sub>, pH ve sO<sub>2</sub> düzeyleri daha düşük idi (p değeri sırasıyla <0,001, 0,013 ve <0,001).

**Tablo 7.** KOAH atak, KOAH stabil ve Kontrol grubunun endocan ve hsCRP değerlerinin karşılaştırılması

	<b>KOAH (atak)</b>	<b>KOAH (stabil)</b>	<b>Kontrol</b>
<b>Endocan (ng/mL)</b>	686,4±577,7	1584,8±900,7	1423,7±732,2
<b>hsCRP (mg/L)</b>	3,64±4,11	0,63±1,03	0,49±1,07
	<b>p (ikili karşılaştırmalar)</b>		
	<i><b>KOAH (atak) - KOAH (stabil)</b></i>	<i><b>KOAH (atak) - Kontrol</b></i>	<i><b>KOAH (stabil) - Kontrol</b></i>
<b>Endocan (ng/mL)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,539
<b>hsCRP (mg/L)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,438

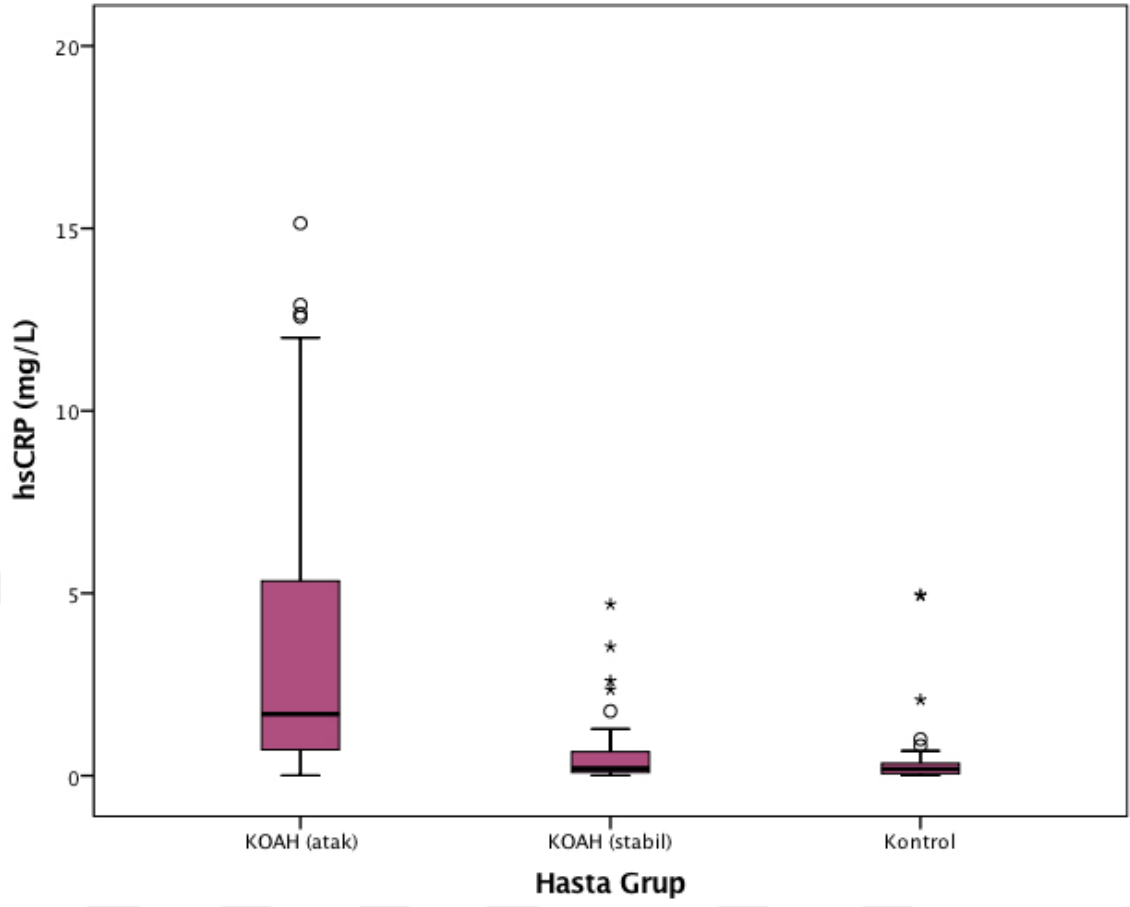
\*Mann Whitney U test

Tablo 7’de Endocan ve hsCRP d¼zeyleri her üç grupta birlikte verilmiştir. Endocan ve hsCRP d¼zeyleri KOAH stabil grup ile kontrol grubunda benzerken (p değeri sırasıyla 0,539 ve 0,438) KOAH atak grubunda hem KOAH stabil grubu hem de kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı idi (p değeri sırasıyla <0,001 ve <0,001). Endocan d¼zeyi KOAH atak grubunda diğer iki gruba göre daha d¼ř¼k iken hsCRP d¼zeyi daha y¼ksek idi. Yukarıdaki tablodaki veriler aşağıda box-blot grafiği olarak verildi.

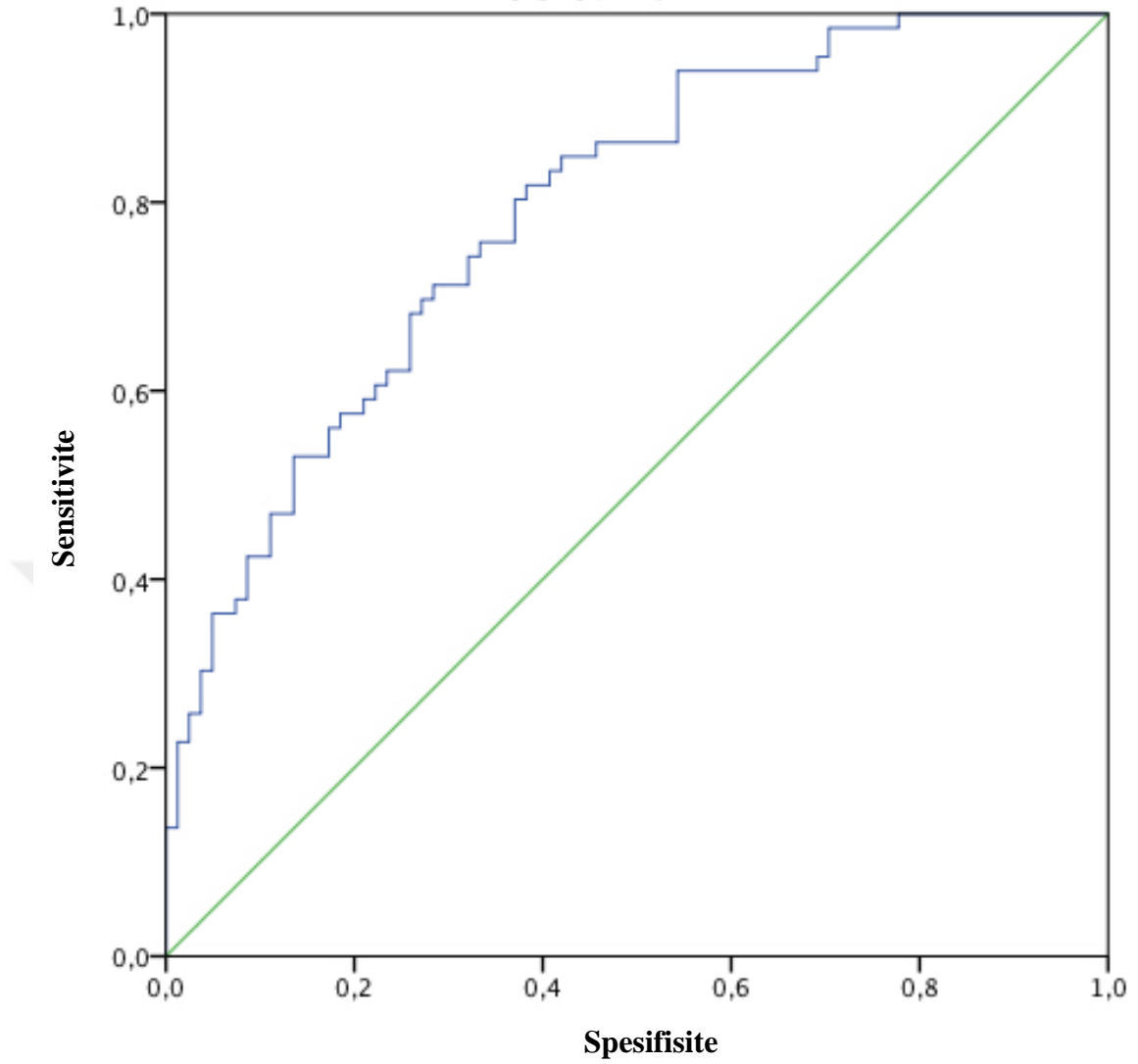


Şekil 9. KOAH atak, KOAH stabil ve kontrol grubunda endocan değerinin box-blot grafiği





Şekil 10. KOAH atak, KOAH stabil ve kontrol grubunda hsCRP değerinin box-blot grafiği



**Şekil 11.** Endocan düzeyinin stabil KOAH ve atak ayrımındaki ROC eğrisi

Endocan düzeyinin KOAH atak belirlemede değerini belirlemek için yapılan ROC eğrisinde p değeri  $<0,001$  ve eğri altında kalan alan (AUC) 0,791 (0-720-0,862 aralığında; %95 GA) idi. Eğri noktalarına göre sensitivite ve spesifisite değerleri toplandığında en yüksek değer olduğu iki noktaya göre sensitivite ve spesifisite değerleri Tablo 8 ve Tablo 9’da gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Endocan eşik değeri 945.5 ng/mL kabul edildiğinde

Endocan (ng/mL)	KOAH (atak)	KOAH (stabil)
≤945,5	47 (%71,2)	12 (%30,8)
>945,5	19 (%28,8)	27 (%69,2)
<b>945,5 eşik değeri kabul edildiğinde</b>		
Sensitivite	%71,21 (58,75-81,70)	
Spesifite	%69,23 (52,43-82,98)	
PPD	%79,66 (70,48-86,53)	
NPD	%58,70 (47,95-68,67)	

**Tablo 9.** Endocan eşik değeri 1271,35 ng/mL kabul edildiğinde

Endocan (ng/mL)	KOAH (atak)	KOAH (stabil)
≤1271,35	56 (%84,8)	16 (%41,0)
>1271,35	10 (%15,2)	23 (%59,0)
<b>1271,35 eşik değeri kabul edildiğinde</b>		
Sensitivite	%84,85 (73,90-92,49)	
Spesifite	%58,97 (42,10-74,43)	
PPD	%62,86 (52,88-72,09)	
NPD	%77,78 (70,33-83,79)	

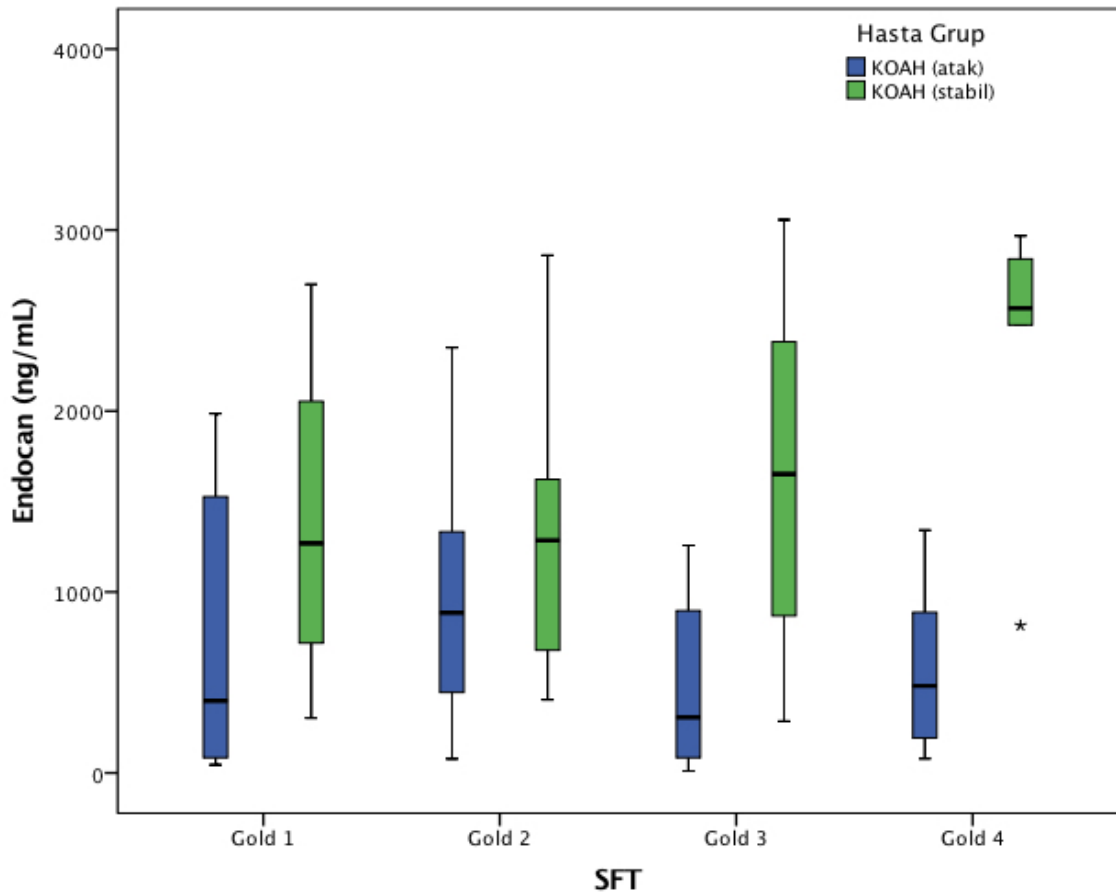
Endocan eşik değeri 945,5 ng/mL olarak kabul edildiğinde sensitivite %71,21 ve spesifisite %69,23 olmaktadır. Eşik değeri 1271,35 ng/mL olarak kabul edildiğinde ise sensitivite %84,85 ve spesifisite %58,97 olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 10.** SFT sonuçlarına göre GOLD sınıflamasına göre sınıflandırılan KOAH hastalarındaki endocan düzeyinin değerlendirilmesi

		Endocan (ng/mL)		p
		KOAH (atak)	KOAH (stabil)	
<b>SFT</b>				
	Gold 1	763,12±776,96	1385,18±993,51	0,322
	Gold 2	953,26±666,56	1367,5±817,74	0,110
	Gold 3	488,28±408,77	1642,64±927,56	<b>&lt;0,001</b>
	Gold 4	576,21±410,05	2333,1±871,81	<b>0,004</b>

\*Mann Whitney U test

Gold 1 ve 2 sınıfında KOAH atak ve stabil grupta endocan seviyesi benzerken (sırasıyla p değeri 0,322 ve 0,110) Gold 3 ve 4 grubunda endocan seviyesi KOAH atak grubunda belirgin olarak daha düşük idi (sırasıyla p değeri <0,001 ve 0,004). Şekil 12’de box-blot tablosu ile bu durum gösterilmiştir.



**Şekil 12.** GOLD sınıflamasına göre KOAH hastalarının sınıflandırması ile endocan düzeylerinin ilişkisi

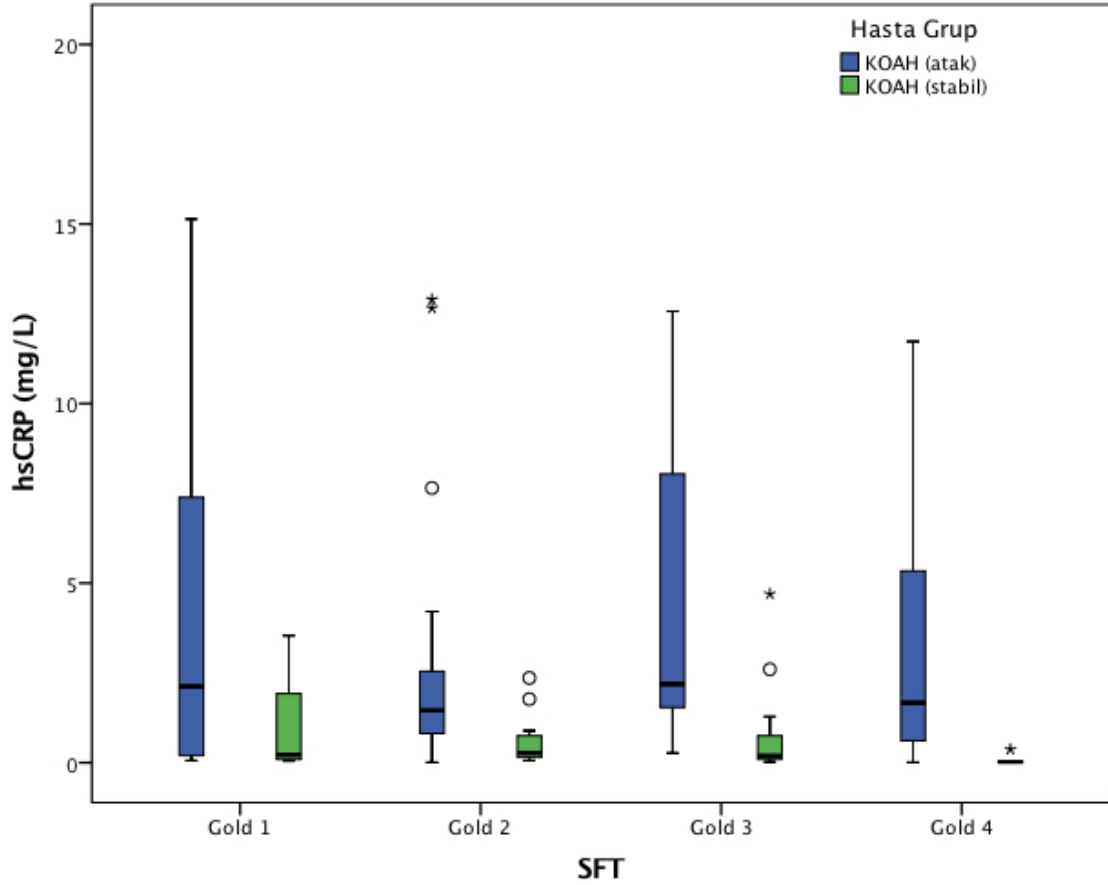
**Tablo 11.** KOAH atak ve KOAH stabil gruplarında hsCRP düzeylerinin durumu

	SFT	hsCRP (mg/L)		p
		KOAH (atak)	KOAH (stabil)	
	Gold 1	4,26±5,22	1,01±1,69	0,203
	Gold 2	2,92±3,89	0,53±0,64	<b>0,004</b>
	Gold 3	4,44±4,37	0,85±1,37	<b>&lt;0,001</b>
	Gold 4	3,14±3,44	0,09±0,16	<b>0,011</b>

\*Mann Whitney U test

Tablo 11’de görüldüğü gibi Gold 1 sınıfında KOAH atak ve stabil grupta hsCRP seviyesi benzerken (p= 0,203) Gold 2,3 ve 4 grubunda hsCRP seviyesi KOAH atak grubunda

belirgin olarak daha yüksek idi (sırasıyla p değeri 0,004, <0,001 ve 0,011). Şekil 13’de box-blot tablosu ile bu durum gösterilmiştir.



**Şekil 13.** GOLD sınıflamasına göre KOAH hastalarının sınıflandırması ile hsCRP düzeylerinin ilişkisi

## 7. TARTIŞMA

KOAH dünya çapında başlıca mortalite ve morbidite nedenlerinin arasında yer almaktadır (79). Bu nedenle KOAH'tan korunma ve KOAH'ın kontrol altına alınması için devletler, kurumlar ve kuruluşlar tarafından aşırı bir çaba sarf edilmektedir (80, 81). KOAH'lı hastaların bulunduğu durumu tıbbi olarak yönetmek hekimler ve bağlı buldukları kuruluşların esas amacıdır. Bu çalışmamız ile KOAH'lı hastaların buldukları durumları en iyi biçimde değerlendirmek ve en uygun tedavinin verilmesi için endocan isimli özellikle akciğer epitelinden salgılanan bir proteoglikan ile ilişkisini araştırdık.

Çalışmaya aldığımız KOAH atak ve KOAH stabil hastalarının yaş ortalaması  $71,3 \pm 8,7$  ve  $70,2 \pm 8,3$  idi. Bu yaş ortalaması her ne kadar ileri olarak değerlendirilse de KOAH'ın ilerleyişine, seyrine ve doğasına uygundur (29, 81). KOAH'a neden olan faktörlere maruz kalma kümülatif olarak yaşla birlikte artmakta ve ilerleyen yaşlarda daha sık karşılaşılmaktadır (14, 82). Özellikle 50 yaş üstünde prevalansı artan KOAH'lı hastalar uygun hayat tarzı değişiklikleri ve tedavi ile gün geçtikçe daha uzun ve kaliteli yaşamaktadır (83). Aynı zamanda KOAH'lı hastalarla yapılan diğer çalışmalarda da benzer yaş grubunun olduğu ve çalışma grubumuzun literatür ile uyumlu olduğu görülebilir (84-87).

Çalışmaya aldığımız KOAH atak ve KOAH stabil hastalarında GOLD 2 ve 3 hastaların oranı GOLD 1 ve 4 hastalardan daha fazla olduğu izlenmektedir. Bize göre bunun nedeni olarak GOLD 1 hastalarının hem semptomlarının hem de ataklarının daha nadir ve klinik olarak yüzeysel olduğu için takipte olmaması ve GOLD 4 hastaların ise KOAH ileri evresinden ya da komorbidite ve yaş gibi diğer faktörlerden vefat etmeleri nedeniyle daha az olması olabilir. Literatürde de GOLD 1 sınıflamasında olan KOAH'lı hastalar daha nadir olarak bulunmuştur (88). KOAH'lı hastaların asemptomatik ve tanısız olabildiği unutulmamalıdır (29).

KOAH atak ve KOAH stabil grupta en sık karşılaştığımız komorbidite hipertansiyondur. Sonrasında ise koroner arter hastalığı, kronik kalp yetmezliği ve kronik kalp yetmezliği yer almaktadır. Akciğerlerde olan bir patolojinin koroner patolojiler ile birliktelik

gösterdiği bilinmektedir (89-91). Aynı zamanda yapılan çalışmalarda KOAH'lı hastalarda başta kardiyovasküler semptomlar olmak üzere sistemik hastalıkların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (92-94). Çalışmamızda her grupta %20'den fazla oranla karşımıza çıkan komorbiditeler arasında diyabet bulunmaktadır ve literatür ile uyumlu sistemik hastalıklar arasındadır (90, 95).

KOAH atak ve KOAH stabil gruplarını karşılaştırdığımızda CRP ve nötrofil değerleri KOAH atak grubunda daha fazla oranda bulunmuştur. Literatürde de benzer şekilde KOAH'lı hastaların kontrol grubuna göre daha yüksek CRP ve nötrofil seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (96-99). Bunun dışında CRP değerinin klinik üzerindeki etkisi de bilinmektedir ve KOAH atak grubunda daha yüksek çıkması literatürle uyumludur (99-102). Aynı şekilde nötrofil sayısı da KOAH'lı hastaların durumlarını ve sonlanımını etkilemektedir ve literatürde de bizim verilerimize uygun şekilde veriler bulunmaktadır (97, 103-105).

KOAH'lı hasta grupları karşılaştırıldığında WBC oranları benzer bulunmuştur. WBC oranları bazı çalışmalarda atak grubunda daha yüksek bulunmuş olsa bile inflamatuvar yanıtı sadece belli belirteçlere göre ölçüp değerlendirebildiğimiz için sadece WBC ile bu yanıtın değerlendirmesi eksik kalmaktadır (106, 107). Benzer şekilde MPV değeri de bizim çalışmamızda her iki grupta benzer olarak bulunmuştur. MPV negatif inflamatuvar belirteç olarak görülmektedir ve KOAH hastalarında daha düşük bulunması durumunda atağın varlığını gösterdiği belirtilmesine rağmen KOAH patogenezindeki etiyoloji ve süreç henüz tam aydınlatılamamıştır. Bu nedenle de çalışmalarda farklılık göstermesi doğaldır ve sınırlı sayıda genel biyo-belirteçler ile karar vermek doğru değildir (108).

Kan gazı parametreleri incelendiğinde PaCO<sub>2</sub> değeri KOAH atak grubunda daha fazla bulunmuştur. PaO<sub>2</sub>, pH ve sO<sub>2</sub> değerleri ise KOAH atak grubunda daha azdır. Bu veriler tipik bir KOAH hastasının akut atak durumundaki kan gazı verileri ile uyumludur. KOAH'ta akciğer doku harabiyeti sonrası görülen hava ile kan arasındaki gaz değişiminin yetersizliği belli bulgularla kendisini göstermektedir (109). PaCO<sub>2</sub> değerinin yüksekliği kan ile havanın yeterli temasının olmaması sonrası görülür (110). Benzer bir durum sO<sub>2</sub> ve PaO<sub>2</sub> düşüklüğü için de geçerlidir (111). Bu kan gazı değişim bozuklukları sonrasında



ise respiratuar asidoz durumu olması kaçınılmazdır ve pH değeri bu nedenle düşmektedir (112, 113). Hastalarımızın verileri bu mekanizma ve sonuç ile uyumludur.

Laktat düzeyinin de KOAH ataklı hastalarda KOAH stabil hastalara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Laktat seviyesinin dolaşım bozukluğunun var olduğu miyokard enfarktüsü, sepsis, pnömoni ve travma gibi durumlarda yüksek olarak bulunduğu literatürde bildirilmiştir (114, 115). Benzer şekilde laktat seviyesi KOAH'lı hastaların atak döneminde de dolaşımın bozulduğu için yükselmektedir (116, 117). Daha da ötesi bu konuda yapılan çalışmalarda belli değerler hospitalizasyon önerileri için kullanılmaktadır (118). Hastalarımızda elde ettiğimiz sonuçların literatür ile uygun olduğu gözlenmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların hsCRP değerleri ele alındığı zaman KOAH atak-KOAH stabil grubu ve KOAH atak-kontrol grubu arasında belirgin bir fark olduğu gözlenmiştir. Bu durum da daha önce tartışılan CRP yüksekliği ile korelasyon göstermektedir. KOAH'lı hastalarda artmış hsCRP düzeyleri bozulmanın boyutunu göstermede yardımcı olabildiği gösterilmiştir. Bunun dışında sistemik inflamasyon ve KOAH atağın birbirini besleyen iki farklı durum olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (119, 120). Fakat her ne kadar stres ve inflamasyonun KOAH patogenez ve etiyolojisinde yer aldığı bilirse de çalışma hastalarımızda KOAH stabil ve kontrol grubu arasında hsCRP değerleri arasında belirgin bir farklılık saptanamamıştır (121). Bu durum bize etiyolojik açıdan farklı nedenlerle KOAH görülen hastaların arasında değerlerin de farklı olabileceğini düşündürmüştür. Genetik yatkınlık nedenli KOAH ile değişik etkilenmeler ya da olaylar sonucunda KOAH görülen bireylerdeki mekanizmanın farklı olduğu aşıkardır. Bu nedenle her ne kadar bazı çalışmalarda bu durum desteklense de genel geçer bir kaide olarak KOAH etiyolojisinde yer alamamaktadır.

Çalışmamızın esas konusu olan endocan ise KOAH atak grubunda KOAH stabil ve kontrol grubuna göre daha düşük ölçülmüştür ve KOAH stabil grup ile kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır. Bunun en büyük nedeninin endocanın vücut içerisinde üretim mekanizması ve üretim yeri olduğunu düşünmekteyiz. Endocan proteoglikan yapıda bir maddedir ve esas üretim yeri akciğerdir. İnflamasyon ve anjiyogenez mekanizmasında aktif rol oynadığı bilinen endocan aynı zamanda böbreklerden de

üretilebilmektedir (122, 123). Çalışma grubumuz olan KOAH'lı hastalarda ise değişik etiyolojilerin sonucunda akciğerde doku harabiyeti olduğu ve bu nedenle üretimin esas yeri olan akciğerlerde yeterli üretim olmadığı varsayılabilir. Aynı zamanda yapılan çalışmalarda zaten hasar görmüş olan akciğer dokusundaki onarım ve anjiyogenez mekanizmalarının bozuk olması ile endocan seviyesinin düşük olması açıklanabilir (124). KOAH stabil grup ile kontrol grubunun benzer seviyede endocana sahip olması ise atakta olmayan bir KOAH hastasında endocan mekanizmasının böbrek gibi diğer bölgelerle ya da sağlam kalan akciğer dokusu ile kompanse edilebilmesine bağlanabilir. Ataktaki bir KOAH hastasının zaten azalmış akciğer kapasitesi endocan seviyesini normal şekilde tutulamamasına ve etiyolojisinde en sık enfeksiyonlar ile karşılaşılan KOAH atakta bile yeterince üretilmemesine neden olduğunu düşünmekteyiz. Bu bile başlı başına KOAH'lı hastalardaki mortalite nedenleri arasında olabilir.

Endocan düzeyinin KOAH atak belirlemede değerini belirlemek için yapılan ROC eğrisinde en yüksek değere sahip olduğu noktalardaki endocan değeri 945,5 ng/mL ve 1271,35 ng/mL olarak bulundu. 945,5 ng/mL endocan değerinin KOAH atağı gösterme sensitivitesi %71,21 (58,75-81,70), spesitivitesi %69,23 (52,43-82,98), pozitif prediktif değeri %79,66 (70,48-86,53) ve negatif prediktif değeri %58,70 (47,95-68,67) olarak hesaplanmıştır. 1271,35 ng/mL endocan değeri eşik olarak alındığında ise bu değerler sırasıyla %84,85 (73,90-92,49), %58,97 (42,10-74,43), %62,86 (52,88-72,09) ve %77,78 (70,33-83,79)'dir. Bu değerler ışığında 945,5 ng/mL değerinin %70 civarında bir sensitivite ve spesifiteye sahip olması ve değerinin 1271,35 ng/mL düzeyine çıkarıldığında sensitivitenin bir anda %85 oranına çıkması fakat spesifitenin %60 civarına düşmesi umut vericidir. Çünkü bu çalışma KOAH ile endocanın ilişkisi hakkında yapılan ilk çalışma olmasına rağmen klinikte kullanılabilecek sonuçlar elde edilebilmiştir.

Ayrıca endocan seviyeleri KOAH atak ve KOAH stabil grup arasında SFT verilerine göre GOLD sınıflaması alt sınıfları ile karşılaştırıldığında GOLD 1 ve 2 hastalar arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir. Fakat GOLD 3 ve 4 hastalar arasında belirgin bir fark izlenmektedir. Endocan seviyeleri KOAH atak grubundaki GOLD 3 ve 4 hastalarda KOAH stabil GOLD 3 ve 4 hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Daha önce bahsettiğimiz mekanizma ile bu durum açıklanabilir. GOLD 1 ve 2 sınıfındaki hastalarda

GOLD 3 ve 4 sınıfına göre endocan üretiminin devamı için yeterli bir akciğer dokusu korunmuş olması bu sonucu açıklamaktadır.

Benzer bir durum hsCRP içinde geçerli görünmektedir. GOLD sınıflarına göre KOAH atak ve stabil hasta grupları karşılaştırıldığında GOLD 1 sınıfında belirgin bir fark gözlenmezken, GOLD 2, 3 ve 4 sınıflarında belirgin bir şekilde artmıştır. Bu durum ise KOAH atak grubunun sistemik yanıt vermekteki etkisinin KOAH ağırlaştıkça daha fazla olduğunu göstermektedir.

Endocan ve hsCRP verileri birlikte değerlendirildiğinde ise GOLD sınıflamasına göre ağır olgularda bariz akciğer harabiyeti ve yenilenme eksikliğinin endocan seviyesinin düşüklüğü ile kendini göstermesi ve atak durumunda ileri olguların sonlanımlarının daha kötü olması mortalitenin yüksekliği ve sistemik yanıtın etkisi hsCRP ve CRP'deki yükselme gözlenmesi ile açıklanabilir. Bu durum GOLD sınıflamasına daha ileri olguların mortalite ve mortalitesindeki yüksekliği açıklayacak bir mekanizmadır ve yaptığımız çalışma ile endocanın KOAH atağını belli bir sensitivite ve spesifisite ile gösterdiği değerler literatürde ilk defa elde edilmiştir.

## 8. SONUÇ

Bu çalışmada endocanın akciğerlerden salgılanan bir proteoglikan olması ve KOAH'lı hastalarda akciğer hasarının ön planda olması sonucunda teorik olarak düşük ölçülmesi gereken endocanın ölçümlerinin pratikte de benzer şekilde sonuçlandığı gösterilmiştir. Belli eşik değerlerle endocanın KOAH atak hastalarını kabul edilebilir sensitivite ve spesifisite ile gösterebileceği ortaya çıkmıştır. Ancak önerdiğimiz mekanizmanın ve eşik seviyelerinin doğrulanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



## 9. KISITLILIKLAR

Hasta sayısının azlığı bir kısıtlılık olarak kabul edilebilir fakat ilk defa yapılan bir çalışma olması ve bu kadar az sayıda bile endocan için belli eşik değerlerin elde edilmesi ile bu kısıtlılık bir parça anlaşılabilir ve hafifletilebilmiştir. Aynı zamanda endocanın rutin çalışılan bir parametre olmaması ve pahalı olması bu kısıtlılığın nedenleri arasındadır. Hasta takibinin olmaması ve sonlanımın belli olmaması da diğer bir kısıtlılıktır. Bu konu ile ilgili bir çalışma planlanması durumunda endocanın KOAH ile ilişkisi daha iyi aydınlatılabilir.



## 10. KAYNAKÇA

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS medicine*. 2006;3(11):e442.
3. Yawn BB, Thomashaw B, Mannino DM, Han MK, Kalhan R, Rennard S, et al. The 2017 update to the COPD foundation COPD pocket consultant guide. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*. 2017;4(3):177.
4. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, Irani J, Jaoude PA, Honeine R, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2011;139(4):764-74.
5. She J, Yang P, Wang Y, Qin X, Fan J, Wang Y, et al. Chinese water-pipe smoking and the risk of COPD. *Chest*. 2014;146(4):924-31.
6. Rodriguez J, Jiang R, Johnson WC, MacKenzie BA, Smith LJ, Barr RG. The association of pipe and cigar use with cotinine levels, lung function, and airflow obstruction: a cross-sectional study. *Annals of internal medicine*. 2010;152(4):201-10.
7. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *The lancet*. 2007;370(9589):758-64.
8. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(2):111-22.
9. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, et al. The Lung Health Study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1992;145(2):301-10.
10. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *The lancet*. 2009;374(9691):733-43.
11. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *The lancet*. 2007;370(9589):765-73.

12. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology*. 2016;21(1):14-23.
13. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *The lancet*. 2005;366(9500):1875-81.
14. Abul Y, Özlü T. Türkiye’de KOAH epidemiyolojisi. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2013;1(1):7-12.
15. Kocabas A, Turkyilmaz S, Unalan T. Under-diagnosis and undertreatment of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Eur Respir J*. 2006;28(Supp 50):446s.
16. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, Pehlivan E. Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. *European journal of internal medicine*. 2008;19(7):499-504.
17. Deveci F, Deveci SE, Türkoğlu S, Turgut T, Kirkil G, Rahman S, et al. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Elazig, Eastern Turkey. *European journal of internal medicine*. 2011;22(2):172-6.
18. Kocabaş A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi Ve Risk Faktörleri. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni*. 2010;1(2):105-13.
19. Huchon G, Vergnenegre A, Neukirch F, Brami G, Roche N, Preux P. Chronic bronchitis among French adults: high prevalence and underdiagnosis. *European Respiratory Journal*. 2002;20(4):806-12.
20. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Respiratory medicine*. 2015;3(8):631-9.
21. Bowen S, Zwi AB. Pathways to “evidence-informed” policy and practice: a framework for action. *PLoS medicine*. 2005;2(7):e166.
22. Siafakas N, Vermeire P, Pride Na, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *European Respiratory Journal*. 1995;8(8):1398-420.
23. Stein BD, Bautista A, Schumock GT, Lee TA, Charbeneau JT, Lauderdale DS, et al. The validity of International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification diagnosis codes for identifying patients hospitalized for COPD exacerbations. *Chest*. 2012;141(1):87-93.

24. Chung KF. The role of airway smooth muscle in the pathogenesis of airway wall remodeling in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005;2(4):347-54.
25. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(3):183.
26. Lapperre TS, Sont JK, van Schadewijk A, Gosman MM, Postma DS, Bajema IM, et al. Smoking cessation and bronchial epithelial remodelling in COPD: a cross-sectional study. *Respiratory research*. 2007;8(1):85.
27. Agusti A. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respiratory medicine*. 2005;99(6):670-82.
28. Danahay H, Jackson AD. Epithelial mucus-hypersecretion and respiratory disease. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*. 2005;4(6):651-64.
29. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *The lancet*. 2007;370(9589):741-50.
30. Falaschetti E, Swanney MP, Crapo RO, Hankinson JL, Jensen RL, Pedersen OF, et al. Diagnosis of COPD. *Thorax*. 2007;62(10):924-5.
31. Vestbo J, Hurd SS, Rodriguez-Roisin R. The 2011 revision of the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (GOLD)—why and what? *The clinical respiratory journal*. 2012;6(4):208-14.
32. Mittal R, Chhabra SK. GOLD classification of COPD: discordance in criteria for symptoms and exacerbation risk assessment. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017;14(1):1-6.
33. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, Dransfield MT, Washko GR, Regan EA, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *The lancet Respiratory medicine*. 2013;1(1):43-50.
34. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2009;6(1):59-63.
35. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Ställberg B, Montgomery S. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Primary Care Respiratory Journal*. 2012;21:295-301.
36. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121(5):1434-40.
37. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001;56(11):880-7.



38. Soriano JB, Lamprecht B, Ramírez AS, Martínez-Camblor P, Kaiser B, Alfageme I, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *The lancet Respiratory medicine*. 2015;3(6):443-50.
39. Goossens LM, Leimer I, Metzdorf N, Becker K, Rutten-van Mölken MP. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. *BMC pulmonary medicine*. 2014;14(1):163.
40. Kim J, Yoon HI, Oh Y-M, Lim SY, Lee J-H, Kim T-H, et al. Lung function decline rates according to GOLD group in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2015;10:1819.
41. Bécharard D, Scherpereel A, Hammad H, Gentina T, Tsicopoulos A, Aumercier M, et al. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *The Journal of Immunology*. 2001;167(6):3099-106.
42. Delehedde M, Devenyns L, Maurage C-A, Vivès RR. Endocan in cancers: a lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan. *International journal of cell biology*. 2013;2013.
43. Lassalle P, Molet S, Janin A, Van der Heyden J, Tavernier J, Fiers W, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(34):20458-64.
44. Bécharard D, Gentina T, Delehedde M, Scherpereel A, Lyon M, Aumercier M, et al. Endocan is a novel chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycan that promotes hepatocyte growth factor/scatter factor mitogenic activity. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(51):48341-9.
45. Sarrazin S, Lyon M, Deakin JA, Guerrini M, Lassalle P, Delehedde M, et al. Characterization and binding activity of the chondroitin/dermatan sulfate chain from Endocan, a soluble endothelial proteoglycan. *Glycobiology*. 2010;20(11):1380-8.
46. Wellner M, Herse F, Janke J, Gorzelniak K, Engeli S, Bechart D, et al. Endothelial cell specific molecule-1-a newly identified protein in adipocytes. *Hormone and metabolic research*. 2003;35(04):217-21.
47. Paulus P, Jennewein C, Zacharowski K. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis? *Biomarkers*. 2011;16(sup1):S11-S21.
48. Bishop JR, Schuksz M, Esko JD. Heparan sulphate proteoglycans fine-tune mammalian physiology. *Nature*. 2007;446(7139):1030.

49. Iozzo RV. Matrix proteoglycans: from molecular design to cellular function. Annual Reviews 4139 El Camino Way, PO Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA; 1998.
50. Iozzo RV, Schaefer L. Proteoglycan form and function: a comprehensive nomenclature of proteoglycans. *Matrix Biology*. 2015;42:11-55.
51. Casu B, Petitou M, Provasoli M, Sinay P. Conformational flexibility: a new concept for explaining binding and biological properties of iduronic acid-containing glycosaminoglycans. *Trends in biochemical sciences*. 1988;13(6):221-5.
52. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Feldpausch M, Heintze U, Böhnke J, et al. Adipose tissue and circulating endothelial cell specific molecule-1 in human obesity. *Hormone and metabolic research*. 2006;38(01):28-33.
53. Zhang S, Zuo L, Zhou Q, Gui S, Shi R, Wu Q, et al. Expression and distribution of endocan in human tissues. *Biotechnic & Histochemistry*. 2012;87(3):172-8.
54. Bechard D, Meignin V, Scherpereel A, Oudin S, Kervoaze G, Bertheau P, et al. Characterization of the secreted form of endothelial-cell-specific molecule 1 by specific monoclonal antibodies. *Journal of vascular research*. 2000;37(5):417-25.
55. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, Cavestri B, Tscopoulos A, Gentina T, et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Critical care medicine*. 2006;34(2):532-7.
56. Kayal S, Jaïs J-p, Aguni N, Chaudiere J, Labrousse J. Elevated circulating E-selectin, intercellular adhesion molecule 1, and von Willebrand factor in patients with severe infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;157(3):776-84.
57. Sessler CN, Windsor AC, Schwartz M, Watson L, Fisher BJ, Sugerman HJ, et al. Circulating ICAM-1 is increased in septic shock. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995;151(5):1420-7.
58. Tadzic R, Mihalj M, Vcev A, Ennen J, Tadzic A, Drenjancevic-Peric I. The effects of arterial blood pressure reduction on endocan and soluble endothelial cell adhesion molecules (CAMs) and CAMs ligands expression in hypertensive patients on Ca-channel blocker therapy. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2013;37(2-3):103-15.
59. Kim JH, Park MY, Kim CN, Kim KH, Kang HB, Kim KD, et al. Expression of endothelial cell-specific molecule-1 regulated by hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  in human colon carcinoma: impact of ESM-1 on prognosis and its correlation with clinicopathological features. *Oncology reports*. 2012;28(5):1701-8.

60. Chen L, Liu X, Wang S, Qin C. Over-expression of the Endocan gene in endothelial cells from hepatocellular carcinoma is associated with angiogenesis and tumour invasion. *Journal of International Medical Research*. 2010;38(2):498-510.
61. Huang G-W, Tao Y-M, Ding X. Endocan expression correlated with poor survival in human hepatocellular carcinoma. *Digestive diseases and sciences*. 2009;54(2):389-94.
62. Maurage C-A, Adam E, Minéo J-F, Sarrazin S, Debunne M, Siminski R-M, et al. Endocan expression and localization in human glioblastomas. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2009;68(6):633-41.
63. Jiang Z, Woda BA, Savas L, Fraire AE. Expression of ICAM-1, VCAM-1, and LFA-1 in adenocarcinoma of the lung with observations on the expression of these adhesion molecules in non-neoplastic lung tissue. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1998;11(12):1189-92.
64. Lopez-Campos JL, Calero C, Arellano-Orden E, Marquez-Martín E, Cejudo-Ramos P, Ortega Ruiz F, et al. Increased levels of soluble ICAM-1 in chronic obstructive pulmonary disease and resistant smokers are related to active smoking. *Biomarkers in medicine*. 2012;6(6):805-11.
65. Popper HH, Pailer S, Wurzinger G, Feldner H, Hesse C, Eber E. Expression of adhesion molecules in allergic lung diseases. *Virchows Archiv*. 2002;440(2):172-80.
66. Jahnz-Rozyk K, Chciałowski A, Pirożyńska E, Rogalewska A. Expression of adhesion molecules LFA-1 (CD11a and ICAM-1 (CD54) on lymphocytes and chemokines IL-8 and MCP-1 concentrations in bronchoalveolar lavage of patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2000;9(52):649-52.
67. Di Stefano A, Maestrelli P, Roggeri A, Turato G, Calabro S, Potena A, et al. Upregulation of adhesion molecules in the bronchial mucosa of subjects with chronic obstructive bronchitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1994;149(3):803-10.
68. Vignola AM, Campbell AM, Chanez P, Bousquet J, Paul-Lacoste P, Michel F-B, et al. HLA-DR and ICAM-1 expression on bronchial epithelial cells in asthma and chronic bronchitis. *American Review of Respiratory Disease*. 1993;148:689-.
69. Tsoutsou PG, Gourgoulanis KI, Petinaki E, Mpaka M, Efremidou S, Maniatis A, et al. ICAM-1, ICAM-2 and ICAM-3 in the sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Inflammation*. 2004;28(6):359-64.

70. Grigoriu BD, Depontieu F, Scherpereel A, Gourcerol D, Devos P, Ouatas T, et al. Endocan Expression and Relationship with Survival in Human Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical cancer research*. 2006;12(15):4575-82.
71. Papaioannou AI, Kostikas K, Kollia P, Gourgoulisanis KI. Clinical implications for vascular endothelial growth factor in the lung: friend or foe? *Respiratory research*. 2006;7(1):128.
72. Lassalle P. Methods and kits for predicting the risk of respiratory failure, renal failure or thrombopenia in a septic patient by measuring endocan levels in blood. Google Patents; 2014.
73. Calfee CS, Eisner MD, Ware LB, Thompson BT, Parsons PE, Wheeler AP, et al. Trauma-associated lung injury differs clinically and biologically from acute lung injury due to other clinical disorders. *Critical care medicine*. 2007;35(10):2243.
74. Mikkelsen ME, Shah CV, Scherpereel A, Lanken PN, Lassalle P, Bellamy SL, et al. Lower serum endocan levels are associated with the development of acute lung injury after major trauma. *Journal of critical care*. 2012;27(5):522. e11-. e17.
75. Atabai K, Matthay M. The pulmonary physician in critical care• 5: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology. *Thorax*. 2002;57(5):452-8.
76. Kao S-J, Chuang C-Y, Tang C-H, Lin C-H, Bien M-Y, Yu M-C, et al. Plasma endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1) in management of community-acquired pneumonia. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2014;52(3):445-51.
77. Altintas N, Mutlu LC, Akkoyun DC, Aydin M, Bilir B, Yilmaz A, et al. Effect of CPAP on new endothelial dysfunction marker, endocan, in people with obstructive sleep apnea. *Angiology*. 2016;67(4):364-74.
78. Güzel A, Duran L, Köksal N, Torun AÇ, Alaçam H, Ekiz BC, et al. Evaluation of serum endothelial cell specific molecule-1 (endocan) levels as a biomarker in patients with pulmonary thromboembolism. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2014;25(3):272-6.
79. Hurd S. The impact of COPD on lung health worldwide: epidemiology and incidence. *Chest*. 2000;117(2):1S-4S.
80. Fabbri LM, Hurd S. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: 2003 update. *Eur Respiratory Soc*; 2003.
81. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;176(6):532-55.

82. Foreman MG, DeMeo DL, Hersh CP, Reilly JJ, Silverman EK. Clinical determinants of exacerbations in severe, early-onset COPD. *European Respiratory Journal*. 2007;30(6):1124-30.
83. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1997;155(4):1283-9.
84. Williams M, Cafarella P, Olds T, Petkov J, Frith P. The language of breathlessness differentiates between patients with COPD and age-matched adults. *Chest*. 2008;134(3):489-96.
85. Maltais F, Simard A-A, Simard C, Jobin J, Desgagnés P, LeBlanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1996;153(1):288-93.
86. Donohue JF, Van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest*. 2002;122(1):47-55.
87. Curkendall SM, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E, She D. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada: cardiovascular disease in COPD patients. *Annals of epidemiology*. 2006;16(1):63-70.
88. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009.
89. Bakakos P, Kostikas K, Loukides S. COPD and comorbidities. *Pneumon*. 2010;23(1):24-7.
90. Barnes P, Celli B. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal*. 2009;33(5):1165-85.
91. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*. 2010;thx. 2009.128082.
92. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti A. Mortality in COPD: role of comorbidities. *European Respiratory Journal*. 2006;28(6):1245-57.
93. Fabbri L, Luppi F, Beghé B, Rabe K. Complex chronic comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal*. 2008;31(1):204-12.
94. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest*. 2005;128(4).

95. Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, et al. Comorbidities of COPD. *European Respiratory Review*. 2013;22(130):454-75.
96. Dev D, Wallace E, Sankaran R, Cunniffe J, Govan J, Wathen C, et al. Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine*. 1998;92(4):664-7.
97. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000;117(6):1638-45.
98. AlAhmari A, Kowlessar B, Patel A, Mackay A, Singh R, Brill S, et al. B23 WHEN I GET HOME: CONFRONTING THE CHALLENGES OF COPD EXACERBATION: Effect Systemic Inflammation At Exacerbation On Daily Activity During Exacerbation Recovery. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191:1.
99. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2007;131(4):1058-67.
100. De Torres J, Cordoba-Lanus E, Lopez-Aguilar C, de Fuentes MM, De Garcini AM, Aguirre-Jaime A, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *European Respiratory Journal*. 2006;27(5):902-7.
101. Tam S, Li Y, Zarzycki M, Ferguson N, Hollander Z, Ng R, et al. C-Reactive Protein and N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide as Blood Biomarkers for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:A2928.
102. Tanrıverdi H, Örnek T, Erboy F, Altınsoy B, Uygur F, Atalay F, et al. Comparison of diagnostic values of procalcitonin, C-reactive protein and blood neutrophil/lymphocyte ratio levels in predicting bacterial infection in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2015;127(19-20):756-63.
103. Patel I, Seemungal T, Wilks M, Lloyd-Owen S, Donaldson G, Wedzicha J. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax*. 2002;57(9):759-64.
104. Stockley RA. Neutrophils and the pathogenesis of COPD. *Chest*. 2002;121(5):151S-5S.
105. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;173(10):1114-21.
106. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, Hadnadjev M, Hromis S, Markovic M, et al. A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. *Chest*. 2009;136(2):376-80.

107. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS one*. 2012;7(5):e37483.
108. Ulasli SS, Ozyurek BA, Yilmaz EB, Ulubay G. Mean platelet volume as an inflammatory marker in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122(6):284-90.
109. Bourdin A, Burgel P, Chanez P, Garcia G, Perez T, Roche N. Recent advances in COPD: pathophysiology, respiratory physiology and clinical aspects, including comorbidities. *European Respiratory Review*. 2009;18(114):198-212.
110. O'donnell D, Parker C. COPD exacerbations: 3: pathophysiology. *Thorax*. 2006;61(4):354-61.
111. Mulloy E, McNicholas WT. Ventilation and gas exchange during sleep and exercise in severe COPD. *Chest*. 1996;109(2):387-94.
112. McKeever TM, Hearson G, Housley G, Reynolds C, Kinnear W, Harrison TW, et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. *Thorax*. 2015:thoraxjnl-2015-207573.
113. Zamarron-deLucas E, Oliver P, Buño A, Alvarez-Sala R, Fernandez-Calle P, Alcaide MJ, et al. Economic impact of point-of-care blood gas analysis in COPD patients. *Eur Respiratory Soc*; 2015.
114. Sauser K, Alkhawam L, Pierchala L, Pang PS. Lactate levels as a marker of tissue hypoperfusion in acute heart failure patients seen in the emergency department: a pilot study. *Emergency Care Journal*. 2016;1(1).
115. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent J-L. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *The American journal of surgery*. 1996;171(2):221-6.
116. MacDonald M, Polkinghorne K, Laska I, Qiu M, Barberi A, MacDonald C, et al. B42 COPD: BIOMARKERS: Lactate Is A Routinely Available Biomarker In COPD Exacerbation Of Prognostic And Therapeutic Significance. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;193:1.

117. MacDonald MI, Polkinghorne K, Laska I, Qiu M, Barberi A, MacDonald C, et al. Lactate Is A Routinely Available Biomarker In COPD Exacerbation Of Prognostic And Therapeutic Significance. B42 COPD: BIOMARKERS: American Thoracic Society; 2016. p. A3486-A.
118. Durmuş U, Doğan NÖ, Pekdemir M, Yılmaz S, Yaka E, Karadaş A, et al. The value of lactate clearance in admission decisions of patients with acute exacerbation of COPD. *The American journal of emergency medicine*. 2017.
119. Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;185(10):1065-72.
120. 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.
121. Stanojkovic I, Kotur-Stevuljevic J, Milenkovic B, Spasic S, Vujic T, Stefanovic A, et al. Pulmonary function, oxidative stress and inflammatory markers in severe COPD exacerbation. *Respiratory medicine*. 2011;105:S31-S7.
122. Filep JG. Endocan or endothelial cell-specific molecule-1: a novel prognostic marker of sepsis? *Critical care medicine*. 2006;34(2):574-5.
123. Celik T, Balta S, Karaman M, Ahmet Ay S, Demirkol S, Ozturk C, et al. Endocan, a novel marker of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension: comparative effects of amlodipine and valsartan. *Blood pressure*. 2015;24(1):55-60.
124. Chung K, Adcock I. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *European Respiratory Journal*. 2008;31(6):1334-56.



## EKLER

## Ek-1. Etik Kurul Örneği

**UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMA**  
**DEĞERLENDİRME KOMİSYONU ONAY FORMU**

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROJE BAŞVURU TARİHİ /SAYI▶	16062016-5
	ARAŞTIRMANIN ADI	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Akut Atak ve Stabil Dönemde Endocan Seviyesinin Değerlendirilmesi
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI	Yard. Doç. Dr. Togay Evrin
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	X
	GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU	X
	OLGU RAPOR FORMU	
	ARAŞTIRMANIN BÜTÇESİ	
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ (varsa)	
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	Değerlendirme amacıyla Fakültemiz Acil Tıp Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yard. Doç. Dr. Togay Evrin sorumluluğunda Dr. Mücediye Yörük'n uzmanlık tezi olarak tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler 16/06/2016 tarihinde Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Değerlendirme Komisyonun' nda çalışma esasları doğrultusunda ve araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş araştırma etiğine uygun tasarlanmış olmasından dolayı onay verilmesine karar verilmiştir.	

**KOMİSYON BİLGİLERİ****ÜYELER**

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	E/ K	İlişki*	Kabılım**	İmza
Prof.Dr. Dikmen ARIBAL	Genel Cerrahi	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Ferit PEHLİVAN	Biyofizik	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. Halil DEĞERTEKİN	İç Hastalıkları	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Recai PABUÇCU	Kadın Hastalıkları ve Doğum	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. Selda DEMİRTAŞ	Biyokimya	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Arzu PAMPAL	Çocuk Cerrahisi	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç.Dr. Berrin YÜKSEL	Tıbbi Genetik	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç.Dr. Handan DOĞAN	Patoloji	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Yrd.Doç.Dr.Şahika GÜNER	Tıbbi Farmakoloji	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz. Nilgün SÜER	Eczacı	UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

E/K: Cinsiyeti; \*Araştırmayla ilişki; \*\* Toplantıda bulunma

## Ek-2. Tez Danışmanlığına İlişkin Belge



**T.C.**  
**UFUK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**



**Birim: Acil Tıp anabilim Dalı**

**Sayı: 77824751/ 145**

**02.04.2018**

**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Üniversitemiz Acil Tıp Anabilim Dalında çalışmakta olan Araştırma Görevlisi Dr. Mücadekiye DEMİREL'in daha önce etik kurul başvurusunda bulunduğumuz uzmanlık tez konusu 'KOA ve ENDOKAN İLİŞKİSİ'dir. Bu tezin Etik kurul başvurusunda danışman olarak Doktor Öğretim Üyesi Togay EVRİN'i belirtmiştik. Doktor Öğretim Üyesi Burak KATIPOĞLU'nun bu tez çalışmasında danışman olarak, Doktor Öğretim Üyesi Togay EVRİN'in yerine görevlendirilmesi hususu Akademik Kurul Toplantısında görüşülmüş ve onaylanmıştır. Kararın bir suretinde ekte sunulmuştur.

Gereğinin yapılmasını bilgilerinize arz ederiz. Saygılarımızla.

**Prof.Dr. Atila KORKMAZ**  
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı

**Prof.Dr. Gürhüz ERDOĞAN**  
Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanı

**Prof.Dr. Fikri UÇLU**  
Tıp Fakültesi Dekanı

**ADRES:** Ufuk Üniversitesi, Mevlana Bulvarı No:86-88 (Konya Yolu) 06520 Balgat ANKARA

**Prof. Dr. L. K. Arıbal**  
Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Tel: (0 312) 204 40 00-01 Faks : (0 312) 287 23 90

D.p.No: 2556 Uzm.No: 10006/1/214

**WEB:** [www.ufuk.edu.tr](http://www.ufuk.edu.tr) **e-mail:** [ufukuni@ufuk.edu.tr](mailto:ufukuni@ufuk.edu.tr)

25

## KARAR

Karar Sıra No	Karara esas olan evrakın			Mevzuun mahiyeti ve hülasası
	Tarih	No.	Nereden gönderildiği	
	28/03/2018	25		
Başkanın adı ve soyadı: Prof. Dr. Atilla Kalkan				Toplantı tarihi: .....
Azaların adı ve soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Papatya Ervin, Dr. Öğr. Üyesi Burak Kattıoğlu				
KARARIN METNİ				
<p>1) Atil Tip AD a Tis emarı kayanarak jöhene baslanmak için basvuran Anıptuna jörevlisi Dr. Erkan Öztürk'ün 16/03/2018 tarihli itirazıyla jörevine baslanmasın. Değerlendirilmesine.</p> <p>2) Atil Tip AD Anıptuna jörevlisi Dr. Mica Sıye Demirelin Tez konusunun olan "KOH ve ENOAKAN ilişkisi" baslanık tezinin daha önce jörevli olarak Etil Kurul'a bildirile Dr. Öğr. Üyesi Papatya Ervin yene jörevli Anıptamacı olan Dr. Öğr. Üyesi Burak Kattıoğlu'nun jörevlendirilmesine ve Etil Kurul'a bildirilmesine oylaralığı ile karar verildi.</p>				
<p>Prof. Dr. Atilla Kalkan, Dr. Öğr. Üyesi Papatya Ervin, Dr. Öğr. Üyesi Burak Kattıoğlu</p>				

### Ek-3. Gönüllü Onam Formu

## ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

### (KOAŞ STABİL GRUP, KOAŞ ATAK GRUBU VE KONTROL GRUBU)

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

**Çalışmanın Başlığı;** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Akut Atak ve Stabil Dönemde Endocan Seviyesinin Değerlendirilmesi

Bir bilimsel çalışmaya davet edilmektesiniz. Kararınızı vermeden önce bu çalışmada neler yapıldığını ve nedenini iyice anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki açıklamaları dikkatlice okuyunuz. Açık olmayan hususlar varsa veya daha fazla açıklama istiyorsanız bize sorunuz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararı için etraflıca düşünün.

KOAŞ (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı); akciğerlerin havayollarında sürekli tıkanıklık oluşturan bir hastalıktır. Akciğerlere giren ve çıkan havayı nefes darlığına sebep olacak derecede kısıtlayabilmektedir. İlerleyici özelliği nedeniyle hayat kalitesini etkilemekte ve eğer tedavi edilmezse ciddi sıkıntılara yol açabilmektedir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı oluşumu ve seyri itibari ile akciğer dokusunda fonksiyon kaybı oluşmaktadır. Buna bağlı olarak akciğerlerin işlevi azalmakta ve yeterli oksijeni kana verememektedir. Düşen oksijen seviyesine yanıt olarak tetkik edeceğimiz kan endocan seviyesinde de farklılıklar beklemekteyiz.

Çalışmada kan endocan seviyesinin KOAŞ atak döneminde stabil döneme ve kontrol grubuna göre daha farklı çıkmasını beklemekteyiz. **Bu araştırmanın amacı KOAŞ sınıflamalarında kullanılabilecek yeni parametreler geliştirebilmektedir.**

**Bu çalışmaya sizi davet etmemizin nedeni KOAŞ hastalığınızın bulunması (akut ya da stabil dönemde) ya da sağlıklı bir birey olmanızdır.** Bu çalışmaya dahil olmanız durumunda özgeçmişiniz, fizik muayene bulgularınız, laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerinizin sonuçları araştırmacı tarafından temin edilecektir. Araştırmacı hiçbir şekilde tedavinize müdahil olmayacak ve hekiminizi yönlendirmeyecektir.

Bu çalışmada sizden talep edilen hekiminizin uygun gördüğü kan tetkiklerinizin alımı sırasında endocan tetkikinin de yapılabilmesini sağlamaktır. Tedavi veya tanı için açılan damar yolundan kan alma işlemi gerçekleştirileceği için acı, ağrı ya da istenmeyen bir etki ile karşılaşmayacaksınız. Sizden tetkik için alınacak kan 2 ml'den fazla olmayacaktır.

**Siz bu çalışmanın hiçbir konudan sorumlu değilsiniz. Size geri dönecek maddi bir sorumluluk bulunmamaktadır. Çalışmaya katıldığınız için size bir ödeme yapılmayacaktır. Sizin de çalışmacılara ödeme yapmanız gerekmeyecektir. Bu çalışmadaki her türlü kişisel bilgileriniz gizli tutulacaktır ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlar gerekli olduğunda inceleyebilecektir.**

Bu çalışma etik kurul onayı ile planlanmıştır. Çalışma hakkında daha fazla bilgi almak için Arş. Gör. Dr. **Mücadekiye DEMİREL** ile doğrudan 0312 204 42 03 numaralı telefondan görüşebilirsiniz.

<b>Gönüllü Numarası;</b>	<b>Gönüllünün Adının Baş Harfleri;</b>
--------------------------	--

Yukarıdaki çalışma ile ilgili olarak bilgilendirmeyi okudum. Aklıma takılan soruları sorabildim. Bu çalışmaya katılmanın gönüllülük esasına göre olduğunu anladım. İstedğim takdirde herhangi bir neden göstermeksizin bu çalışmadan çekilme kararı verebilirim. Bana ait tıbbi kayıtların sağlık otoritelerince incelenebileceğini anladım ve bu kişilere izin veriyorum. Bu koşullarla söz konusu çalışmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum. Bu formun bir kopyası gereği halinde okumam ve bilgi almam için tarafıma verilmiştir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

	<b>Katılımcı</b>	<b>Görüşme Tanığı</b>	<b>Katılımcı ile GÖRÜŞEN</b>
<b>Adı, Soyadı</b>			
<b>Telefonu;</b>			
<b>İmzası;</b>			

**Ek-4. Hasta Takip Formu****KOAH ENDOCAN İLİŞKİSİ  
Hasta Takip Formu**

İSİM:

PROTOKOL:

TARİH:

YAŞ:

CİNSİYET: E K 

MUAYENE BULGULARI:

ATAK STABİL SAĞLIKLI 

TA:

ATEŞ:

NB:

ÖZGEÇMİŞ:

GEÇİRİLMİŞ AMELİYATLAR:

KULLANDIĞI İLAÇLAR:

Endocan:

hsCRP:

CRP:

WBC:

Nötrofil:

Hbg:

Platelet:

MPV:

Albumin:

Kan Gazı: Pao2:

paco2:

Ph:

sao2:

laktat:

SFT:

HOSPİTALİZASYON SÜRESİ:

Not: Hastalardan bir adet fazla biyokimya tüpü alınacak. Üstüne hasta barkodu yanı sıra laboratuvara verilirken Mücadeye Yörük yazılacak