

TC
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



KOAH'DA FENOTİPLERE GÖRE KANDA VE İDRARDA
BİYOBELİRTEÇLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Oylum HÜNEREL

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Pınar MUTLU

Çanakkale, 2018

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Dr. Nihal Arzu MİRİCİ'ye,

Tezimin planlanma aşamasından yazım aşamasına kadar her konuda ilgi ve desteklerini esirgemeyen, eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Pınar MUTLU'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, Sayın Prof. Dr. Uğur GÖNLÜGÜR'e, eğitimime katkılarından dolayı Uzm. Dr. İskan ZENCİR'e, Uzm. Dr. Muammer YILDIZ'a,

Tezimin laboratuvar aşamasında verdiği destekten dolayı Doç. Dr .Dilek Ülker ÇAKIR'a ,Dr. Öğretim görevlisi Hakan TÜRKON'a , Dr. Hasan GÜL'e ve tezimin istatistik aşamasındaki değerli katkılarından dolayı Dr.Mehmet ARSLAN'a,

Beraber çalışmaktan son derece zevk aldığım benden yardımını hiç esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarım Merve İlçin GÜVEN'e, Ali ZÖHRA'ya Merve YILMAZ'a, Ayçan ALKAN'a, solunum laboratuvarı aşamasında yardımlarından dolayı Hemşire Nezahat BIÇAK'a, çalışmaya katılmayı kabul eden ve bana hiç zorluk çıkarmayan hastalara,

Her zaman yanımda olan ve tezimin gerek yazım gerekse de kontrol aşamalarında hep klavye başında olan sevgili eşim Dr. Sinan HÜNEREL'e, hayatım boyu her zaman desteğini esirgemeyen anneme, babama, benim çalışmama elinden geldiğince izin veren çok sevdiğim canım oğlum Rüzgarıma,

Tezime maddi destek sağlayan Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine sonsuz teşekkürler ederim.

TC
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOAH'DA FENOTİPLERE GÖRE KANDA VE İDRARDA
BİYOBELİRTEÇLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Oylum HÜNEREL

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Pınar MUTLU

Çanakkale, 2018

Bu araştırma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi tarafından Proje ID:1269 sayı ile desteklenmiştir.

ÖZET

Amaç: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), ülkemiz ve tüm dünya ülkelerinde önemli mortalite ve morbidite nedeni olan bir hastalıktır. Biyomarker ölçümleri KOAH'ın değerlendirilmesinde giderek daha önemli bir hal almaktadır. Çalışmamızın amacı, biyomarker düzeylerinin KOAH fenotipleri arasında anlamlı farklılık gösterip göstermediğini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmamıza 1 Ocak 2017- 31 Aralık 2017 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran, KOAH tanılı veya GOLD kılavuzuna göre KOAH tanısı konulan 85 hasta alınmıştır. Hastalar, CAT ve mMRC anketleri doldürmüştür. Amfizem, sık alevlenenler, kronik bronşit ve AKOS olmak üzere dört fenotipe ayrılmıştır. Hastalardan venöz kan örneği ve idrar örneği alınmıştır. CRP, desmozin, eotaksin, fibronektin ve IL-2 biyobelirteç düzeyleri belirlenmiştir.

Bulgular: Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması 64,56'dır. Örneklemin %92,9'u kadındır. Toplam 85 hastanın 43'ü amfizem, 13'ü sık alevlenen, 15'i kronik bronşit, 14'ü AKOS fenotipindedir. Kan fibronektin, eotaksin ve idrar desmozin düzeyi AKOS fenotipindeki hastalarda diğer fenotiplerin tümünden anlamlı derecede düşüktür. Sık Alevlenen fenotipindeki hastalarda CRP düzeyi diğer fenotiplerin tümünden anlamlı derecede yüksektir. Fenotipler arasında, IL-2 düzeyi ortalamaları açısından fark yoktur.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda KOAH fenotipleri arasında biyobelirteç düzeyleri açısından anlamlı farklılıklar bulunmuş olup, çalışmamızın bu konuda yapılacak daha kapsamlı araştırmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: KOAH, fenotip, biyobelirteç

ABSTRACT

Background: COPD is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. Biomarkers are being recognized as an important tool when evaluating chronic obstructive pulmonary disease patients. We aimed to analyse some biomarkers according to different COPD phenotypes.

Methods: Between 1 January 2017 - 31 December 2017, 85 COPD patients which are newly or previously diagnosed were resort to Chest Diseases Outpatient Clinic of Canakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine Hospital. After patient evaluation, physical examination patients divided into four phenotypes as emphysema, chronic bronchitis, frequent exacerbations and asthma COPD overlap syndrome. CRP, desmosine, fibronectin, eotaxin and IL-2 level were analyzed according to the phenotypes.

Results: The average age of the patients participating in the study is 64.56. 92.9% of the sample is female. Of 85 patients in total, 43 were emphysematous, 13 were frequently exacerbated, 15 were chronic bronchitis and 14 were ACOS phenotypes. Blood fibronectin, eotaxin and urine desmosine levels are significantly lower in patients with ACOS phenotype than in all other phenotypes. In patients with the frequent exacerbation phenotype, the level of CRP is significantly higher than that of the entire other phenotypes. There is no difference between phenotypes in terms of IL-2 level.

Conclusions: As a result of our study, there were significant differences in terms of biomarker levels among COPD phenotypes, and we believe our study will shed light on more extensive research to be done in this regard.

Key words: COPD, phenotype, biomarker

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	v
KISALTIMA ve SİMGELER.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
3. GEREÇ ve YÖNTEM	19
3.1. Evren-Örneklem:.....	19
3.2. İncelemeler	19
3.2.1. Antropometrik ölçümler	19
3.2.2. Dispne düzeyleri (fonksiyonel):.....	20
3.2.3. Solunum fonksiyon testleri	21
3.2.4. Yüksek Rezolüsyonlu Akciğer Tomografisi	21
3.2.5. Biyokimyasal ve Hormonal İncelemeler	21
3.3. İstatistiksel Analiz:	22
3.4. Etik İlkeler:.....	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	31
5.1. CRP.....	31
5.2. DESMOZİN	35
5.3. FİBRONEKTİN	37
5.4. EOTAKSİN	40
5.5. IL-2	41

6.	SONUÇ.....	43
7.	KAYNAKLAR.....	45
8.	EKLER.....	61



KISALTMA ve SİMGELER

KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
GOLD	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı için Küresel Girişim
AKOS	: Astım - KOAH Ortak Sendromu
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
PLATINO	: Obstrüktif Akciğer Hastalığının Araştırılması için Latin Amerika Projesi
BOLD	: Obstrüktif Akciğer Hastalığı Yüğü
GBD	: Global Burden of Disease (Küresel Hastalık Yüğü)
DALY	: Disability Adjusted Life Years (Yeti Yitimine Uyarlanmış Yaşam Yılı)
CAT	: KOAH Değerlendirme Anketi
mMRC	: Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi (mMRC)
CCQ	: KOAH Kontrol Anketi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Gold 2011 evreleme.....	10
Şekil 2: Gold 2017 birleşik evreleme.....	10
Şekil 3: Türk Toraks Derneği KOAH Birleşik Değerlendirme Şeması.....	11



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Hastaların tanıtıcı özellikleri.....	24
Tablo 2: Fenotiplere göre fibronektin düzeyleri.....	25
Tablo 3: Fibronektin düzeyine göre arasında fark olan gruplar.....	25
Tablo 4: Fenotiplere göre CRP düzeyleri.....	26
Tablo 5: CRP düzeyine göre arasında fark olan gruplar.....	26
Tablo 6: Fenotiplere göre IL-2 düzeyleri.....	27
Tablo 7: Fenotiplere göre eotaksin düzeyleri.....	27
Tablo 8: Eotaksin düzeyine göre arasında fark olan gruplar.....	28
Tablo 9: Fenotiplere göre desmozin düzeyleri.....	29
Tablo 10: Desmozin düzeyine göre arasında fark olan gruplar.....	29
Tablo 11 Fenotiplere göre biyobelirteç düzeyleri.....	30

1. GİRİŞ

TANIM:

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveoler anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlarla karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır.

KOAH'ın karakteristik özelliği olan kronik hava akımı kısıtlanması, her birinin göreceli katkısı kişiden kişiye değişen küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ve parankim yıkımının (amfizem) birlikteliği sonucu gelişir. Bu patolojiler her zaman birlikte olmaz, fakat zaman içinde değişik oranlarda gelişir. Kronik inflamasyon küçük hava yollarını daraltan ve akciğer parankimini harap eden yapısal değişikliklere neden olur. Küçük hava yollarının kaybı da hava akımı kısıtlanması ve mukosilyer fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunur (1).

EPİDEMİYOLOJİ:

KOAH, tüm dünyada önemli ve giderek artan düzeyde ekonomik ve sosyal yük oluşturan, morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. (2, 3).

KOAH prevalansı, morbidite ve mortalite düzeyi; ülkeler arasında olduğu gibi ülkeler içindeki farklı gruplar arasında bile değişmektedir. KOAH, zararlı gazlara ve partiküllere uzun süreli kümülatif maruziyet gibi çeşitli ana faktörlerin yanı sıra genetik, hava yolu aşırı duyarlılığı ve çocukluk döneminde zayıf akciğer gelişimi gibi karmaşık bir etkileşimin sonucudur (4, 5, 6).

KOAH risk faktörlerine maruziyet ve dünya nüfusunun yaşlanmaya devam etmesi nedeniyle KOAH'ın prevalansı ve yükünün önümüzdeki yıllarda artması beklenmektedir. İnsan ömrü arttıkça daha fazla kişide KOAH risk faktörlerine uzun süre maruz kalmanın etkileri gözlenecektir (7).

Prevalans

KOAH prevalansı genellikle doğrudan tütün kullanımının yaygınlığı ile ilişkilidir. Bununla birlikte birçok ülkede dış mekan, iç ortam ve mesleki hava kirliliği (odun ve diğer biyokütle yakıtlarının yakılmasından kaynaklanan) en büyük KOAH risk faktörleri arasındadır (8, 9).

Mevcut KOAH prevalans verileri; tarama yöntemleri, tanı kriterleri ve analitik yaklaşımlardaki farklılıklardan dolayı büyük değişim göstermektedir (7).

Daha da önemlisi, çalışmalar çoğunlukla KOAH'ı semptom ve spirometri kombinasyonu ile değil, tek başına spirometri ile tanımlamıştır. En düşük prevalansın tahminleri, hekimlerin KOAH tanısını kendiliğinden raporlamasına dayananlardır. Örneğin, çoğu ulusal veri, yetişkin nüfusun <% 6'sının, KOAH'lı olduğunu söylemiştir (10).

Karmaşıklıklara rağmen, KOAH prevalansının daha doğru tahminlerini sağlayan veriler ortaya çıkmaktadır. 1990 ve 2004 yılları arasında 28 ülkede yapılan çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde; sigara içenlerde ve eski-sigara içicilerde, sigara içmeyenlere; 40 yaşın üzerinde olanlarda, 40 yaşın altında olanlara; erkeklerde, kadınlara kıyasla KOAH prevalansının kayda değer şekilde daha yüksek olduğuna dair kanıt sağlanmıştır (10).

The Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease (PLATINO), Brezilya, Şili, Meksika, Uruguay ve Venezüella olmak üzere beş Latin Amerika ülkesinin her birinde >40 yaş insanlar arasında bronkodilatör sonrası hava akımı kısıtlama (post-bronchodilator airflow limitation) prevalansını incelemiştir (11).

Her ülkede, KOAH prevalansının yaşla birlikte artmakta olduğu ve >60 yaş grubunda en yüksek yaygınlığa sahip olduğu görülmüştür. Toplam nüfustaki yaygınlık, Meksika'nın Mexico City kentinde % 7.8 gibi düşük bir oranda iken, Montevideo-Uruguay 'da % 19.7 gibi yüksek bir orana sahiptir. Her beş şehirde de, erkeklerdeki prevalansın kadınlardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir

(11). Bu sonuç Salzburg, Avusturya gibi Avrupa şehirlerinden elde edilen bulgularla çelişmektedir (12).

Burden of Obstructive Lung Diseases (BOLD) programı, 40 yaş ve üzerindeki kişilerde KOAH prevalansı ve risk faktörlerini değerlendirmek için anketler ve bronkodilatör öncesi ve sonrası spirometri içeren standart bir metodoloji kullanmıştır. Anketler 29 ülkede tamamlanmıştır; dokuz ülkede devam etmektedir.

BOLD, son çalışmada daha önceki çalışmalara göre daha kötü akciğer fonksiyonu düzeylerine sahip olduğunu rapor etmiştir; Bu sonuçlar içerisinde genel olarak KOAH evre 2 ve üzeri % 10.1 (SE 4.8), erkeklerde % 11.8 (SE 7.9), kadınlarda % 8.5 (SE 5.8), hiç sigara içmeyenler içinde ise %3-11 arasında değişmektedir (13).

BOLD ve diğer büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalara dayanarak, 2010 yılında KOAH vaka sayısının 384 milyon olduğu, küresel yaygınlığın ise % 11.7 olduğu tahmin edilmektedir (% 95 güven aralığı % 8.4 -% 15.0) (14). KOAH küresel olarak yılda üç milyon ölüme neden olmaktadır (15). Gelişmekte olan ülkelerde sigara içme oranının artması ve şiddetli enfeksiyonların azalmasından dolayı diğer ölüm hızlarının düşmesine bağlı olarak, yüksek gelir düzeyindeki ülkelerde yaşanan nüfusla birlikte, önümüzdeki 30 yıl boyunca KOAH prevalansının artması ve 2030 yılında KOAH nedeni ölümlerin 4.5 milyon üzerinde olması beklenmektedir (16, 17).

Morbidite

Morbidite hesaplamaları geleneksel olarak doktor ziyaretleri, acil servis ziyaretleri ve hastaneye yatışları içerir. KOAH için morbidite verileri mortalite verilerine kıyasla daha az güvenilir olsa da güncel çalışmalar yaşla beraber morbiditenin de arttığını göstermektedir (10, 11, 18). KOAH morbiditesi; sigara kullanma, yaşlanma ve KOAH ile ilişkili eşlik eden diğer kronik rahatsızlıklardan (örn; kardiyovasküler hastalık, kas-iskelet sistemi bozukluğu, diabetes mellitus vb.) etkilenebilmektedir (19). Bu kronik durumlar, KOAH'lı hastalar için

hastaneye yatışları ve maliyetleri arttırabilir, KOAH kontrolünü zorlaştırabilir ve hastanın sağlık durumunu önemli ölçüde bozabilir (20).

Mortalite

KOAH çoğu ülkede en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Örneğin, 2011'de, ABD 'de KOAH üçüncü ölüm sebebi olarak gösterilmiştir (21).

KOAH nedenli mortalite daha çok sigarayla artmakla beraber, iskemik kalp hastalıkları ve enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölümlerin azalması ve dünya nüfusunun giderek yaşlanmasından da etkilenmektedir. KOAH' ın mortalitesinde önümüzdeki yıllarda önemli bir artış beklenmekte olup, Dünya Bankası ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan bir araştırmada, KOAH; 1990'da tüm dünyada en sık 6. ölüm nedeniyken, 2020'de 3.sıraya yükselmesi beklenmektedir (22).

Ekonomik yük

KOAH önemli bir ekonomik yük teşkil etmektedir. Avrupa Birliği'nde, solunum hastalıkları maliyetinin, toplam sağlık hizmetleri bütçesinin yaklaşık % 6'sı olacağı tahmin edilmektedir. KOAH, solunum yolu hastalığının maliyetinin % 56'sını (38.6 milyar Euro) oluşturmaktadır (23). Amerika Birleşik Devletleri'nde tahmin edilen doğrudan KOAH maliyeti 32 milyar dolar ve dolaylı maliyet 20.4 milyar dolardır (24).

Sosyal yük

Mortalite verileri hastalığın topluma olan etkisi göstermekte yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle Global Burden of Disease (GBD) çalışması tarafından, Yeti Yitimine Ayarlanmış Yaşam Yılı (Disability Adjusted Life Years; DALY) kavramı sunulmuştur (25).

DALY, yeti yitiminin ortaya çıkmasından itibaren geçen yıllar ile erken yaşta meydana gelen ölümlere bağlı kaybedilen süreyi bir ölçütte bir araya getirerek göstermektedir (26).

DALY, erken ölüm ve sakatlık yaşam süreleri nedeniyle kaybedilen yılların toplamıdır. GBD Çalışması, KOAH'ın dünyadaki engelli ve ölüm yüzdelerine artan bir oranda katkıda bulunduğunu göstermektedir. 2005'te KOAH, dünya genelinde kaybolan DALY'lerin sekizinci önde gelen nedeniyken, 2013'de beşinci neden olarak sıralanmıştır (27).

Amerika Birleşik Devletleri'nde KOAH, azalmış DALY'lerin ikinci en önemli nedeni olup, iskemik kalp hastalığını takip etmektedir (28).

Sigara içme alışkanlığı ve iç ortam hava kirliliği gibi risk faktörlerinin oluça yaygın olduğu Türkiye'de, KOAH'ın yüküne yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır. Son beş yılda yapılan iki çalışma, ülkemizde KOAH'ın yüküne yönelik önemli verileri elde edilmesini sağlamıştır. Bunlardan ilki Sağlık Bakanlığınca yürütülen Ulusal Hastalık Yüğü çalışması, ikincisi ise Adana ilinde yapılan BOLD-Türkiye çalışmasıdır. Ülkemizde, Aralık 2003–Ocak 2004 yıllarında Adana'da yapılan BOLD çalışmasında, 40 yaş üstü nüfustaki KOAH prevalansının %20 civarında olduğunu gösterilmiştir (29). Sağlık Bakanlığınca Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Study) metodunu kullanarak Türkiye'de ölüm nedenlerini tahmin etmeyi hedefleyen çalışmada, en sık görülen ölüm nedenleri arasında KOAH'ın üçüncü ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir. Sağlık Bakanlığı Ulusal Hastalık Yüğü Çalışmasında KOAH, önde gelen hastalık yüğü (DALY) nedenleri içinde 8. sırada yer almaktadır. Dünyanın farklı bölgelerinde değişmekle beraber KOAH, %5 ile %20 sıklığında görülmektedir. KOAH Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada en sık öldüren 4. hastalıktır ve 2020'de 3. hastalık olması beklenmektedir (30, 31, 32, 33).

2. GENEL BİLGİLER

PATOGENEZ:

Sigara dumanı veya biyokütle yakıtlarından gelen duman gibi zararlı parçacıkların solunması, akciğerde inflamasyona neden olur. Bu kronik inflamatuvar yanıt, parankimal doku yıkımını bozarak amfizem ile normal tamir ve savunma mekanizmalarını bozarak küçük hava yolu fibrozuyla sonuçlanır. Bu patolojik değişiklikler, hava hapsine ve ilerleyici hava akımı kısıtlanmasına yol açar (1).

KOAH hastalarının solunum yollarında gözlenen inflamasyon, solunum yolunun sigara dumanı gibi kronik iritanlara normal inflamatuvar cevabın bir modifikasyonu olarak görülebilir. Bu artmış inflamatuvar yanıt mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır, ancak kısmen genetik yönü bulunmaktadır. Ayrıca inflamasyon, proteaz/antiproteaz ve oksidan/antioksidan dengesini bozarak da KOAH patogenezine katkıda bulunmaktadır. Oksidan stres ve proteaz/ antiproteaz dengesizliği tümüyle inflamasyon nedeniyle olabileceği gibi sigaranın içerisindeki oksidan maddeler nedeniyle oksidatif aktivitenin artışı veya alfa-1 antitripsin eksikliği gibi genetik nedenlerle antiproteaz aktivitenin azalması da bu süreçlerin gelişimini etkileyebilir (34, 35).

Bazı hastalar sigara içmeden KOAH geliştirmesine rağmen, bu hastalarda inflamatuvar yanıtın doğası henüz bilinmemektedir. Oksidatif stres ve akciğerdeki fazla proteinazın akciğerdeki inflamasyonu daha da güçlendirmesi muhtemeldir. Bu mekanizmalar KOAH'da karakteristik patolojik değişikliklere yol açabilir. Bilinmeyen mekanizmalarla sigara bırakma sonrası da akciğer inflamasyonu devam etmektedir (36, 37).

KOAH patogenezinde inflamasyon:

Son yıllarda inflamasyonun, havayolları, parankim ve pulmoner damarlar gibi sadece akciğere sınırlı olmayıp sistemik olarak da çizgili kaslarda, sistemik damarlarda ve periferik kanda varolduğu gösterilmiştir. KOAH'da santral ve periferik hava yollarının tümünde; başlıca makrofaj, nötrofil ve T-lenfositlerin

(özellikle CD8 +) bulunduğu karakteristik bir inflamasyon mevcuttur. Nötrofiller daha çok hava yolu lümeninde, makrofajlar lümeninde, bronş duvarında ve parankimde, lenfositler ise parankimde ve bronş duvarında artmıştır. Aslında bu hücrelerinin hangilerinin ne ölçüde patogeneze katkıda bulunduğu tam olarak bilinmemektedir. Ancak bu hücrelerin ve bunlardan salgılanan çeşitli mediyatörlerin arasında belirgin bir etkileşim bulunduğu açıktır. Makrofajların, gerek nötrofil kemotaktik faktörler ve mediyatörler (interlökin-8, tümör nekroz faktör-alfa, lökotrien-B4 gibi), gerekse de proteolitik enzimler (matriks metalloprotei-nazlar) üreterek, KOAH'daki inflamatuvar süreci yönlendirdiği düşünülmektedir (34). Kemotaktik faktörlerce hava yollarına çekilen nötrofiller; nötrofil elastaz ve diğer proteazları salgılayarak parankim harabiyetine katkıda bulunmakta, çeşitli sitokinlerin salınımını artırmakta ve mukus sekresyonunda artışa neden olmaktadır. T lenfositlerin salgıladıkları enzimler ve sitokinler ile (perforin, garanzim, tümör nekroz faktör-alfa) hücre hasarına katkıda buldukları ve inflamasyonun devamlılığında sorumlu oldukları düşünülmektedir. Astımda temel rol oynayan eozinofillerin ise KOAH patogenezindeki rolleri tam olarak ortaya konamamıştır; fakat atak sırasında hava yollarında eozinofil aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. KOAH'da ayrıca hava yolu epitel hücrelerinin de doğal bronkodilatör (nitrik oksit ve prostasiklin E2 gibi) salgılamalarının azaldığı, bronkokonstrüktörlerin salınımını artırarak ve hava yoluna inflamatuvar hücre göçünü sağlayacak sitokinleri (interlökin-2 ve 8) serbestleştirerek hava akımı kısıtlanmasına ve hücre hasarına katkıda buldukları düşünülmektedir (35).

Oksidatif stres: KOAH'da önemli bir amplifikasyon mekanizması olabilir (38, 39). KOAH'lı hastaların ekshale edilmiş nefeste, balgamda ve sistemik dolaşımda oksidatif stresin biyobelirteçleri (örneğin; hidrojen peroksit, 8-izoprostan) artmaktadır. Oksidatif stres, alevlenmelerde daha da artar. Oksitleyiciler, hem sigara dumanı ve diğer inhale partiküllerden hem de makrofajlar ve nötrofiller gibi aktif inflamatuvar hücrelerden salınır. KOAH hastalarında, birçok antioksidan genini düzenleyen transkripsiyon faktörü Nrf2'nin seviyelerindeki azalmanın bir sonucu olarak endojen antioksidanlarda da bir azalma olabilir (40, 41).

Proteaz-antiproteaz dengesizliği: KOAH hastalarının akciğerlerinde, bağ dokusu yıkımında görev alan proteaz ve bunu dengeleyen antiproteazlar arasındaki dengenin bozulduğuna dair kesin kanıtlar vardır (42). KOAH hastalarında, inflamatuvar hücreler ve epitel hücreler kaynaklı çeşitli proteazların artmış seviyeleri gözlenmiştir. Bu proteazların birbiriyle etkileşime girebileceğine dair kanıtlar artmaktadır. Hem inflamasyonun ve oksidatif stresin etkisi ile, hem de başta nötrofiller olmak üzere aktive olmuş inflamatuvar hücrelerden salgılanan proteolitik etkili enzimler nedeni ile proteaz aktivite artmıştır. Buna karşılık başta alfa-1 antitripsin olmak üzere alfa-2 makroglobulin, SLPI, elafin ve doku matriks metalloproteaz inhibitörü (TIMP) gibi antiproteazların aktivitesinde azalma mevcuttur (35, 42, 43). Akciğer parankiminde majör bağ dokusu bileşeni olan elastinin, başta nötrofil elastaz olmak üzere pek çok proteaz aracılığıyla yıkımı, amfizem gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (44). KOAH'da tespit edilen diğer proteazlar arasında nötrofil kaynaklı katepsin G, makrofaj kaynaklı elastaz, katepsin S, katepsin L ve lenfosit kaynaklı garanzim ve perforinler sayılabilir (35, 42, 43).

Inflamatuvar hücreler: KOAH, periferik hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlardaki artan makrofaj sayıları, artmış aktif nötrofiller ve artmış Tc1, Th1, Th17 gibi lenfositlerle karakterizedir. Bazı hastalarda, özellikle astım ile klinik çakışma olduğunda eozinofillerde, Th2 veya ILC2 hücrelerinde artış olabilir. Epitel hücreleri ve diğer yapısal hücreler ile birlikte bu inflamatuvar hücreler inflamatuvar mediatörü salgılar (38). Güncel bir çalışma, lokal IgA eksikliğinin bakteriyel translokasyon, küçük hava yolu inflamasyonu ve hava yolu yeniden yapılanması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (45).

Inflamatuvar medyatörler: KOAH'lı hastalarda artmış olduğu gösterilmiş olan inflamatuvar medyatörlerin geniş çeşitliliği, dolaşımdan (kemotaktik faktörler) inflamatuvar hücreleri çeker, inflamatuvar süreci (proinflamatuvar sitokinler) çoğaltır ve yapısal değişiklikleri (büyüme faktörlerini) indükler (46).

Peribronşial ve interstisyel fibrozis: KOAH'lı asemptomatik sigara içen hastalarda peribronşial fibrozis ve interstisyel opasiteler bildirilmiştir. Enflamasyon ve hava yolu duvarının tekrarlanan hasarları, kas ve fibröz dokuların aşırı üretimine neden olur (47). Sigara içenlerde veya KOAH'ı olan hava yolu inflamasyonu olanlarda aşırı miktarda büyüme faktörleri tespit edilmiştir (48). Bunlar, küçük hava yolları kısıtlanmasının ve sonuç olarak amfizemin gelişmesine katkıda bulunan faktörlerdir (49).

Patoloji

KOAH; havayolları, akciğer parankimi ve akciğer vasküler dolaşımında patolojik değişikliklere neden olur (50). KOAH'da gözlenen patolojik değişiklikler, akciğerin farklı bölgelerinde artan sayıda spesifik inflamatuvar hücrelerini, tekrarlayan hasar ve onarımdan kaynaklanan yapısal değişiklikleri temel alan kronik bir inflamasyondur. Genel olarak, solunum yollarındaki inflamatuvar ve yapısal değişiklikler hastalık şiddeti ile artar ve sigara bırakıldığında devam eder. Bunun yanında sistemik bir inflamasyon da olabilir ve KOAH hastalarında izlenen çoklu komorbiditenin sebebi olabilir (38).

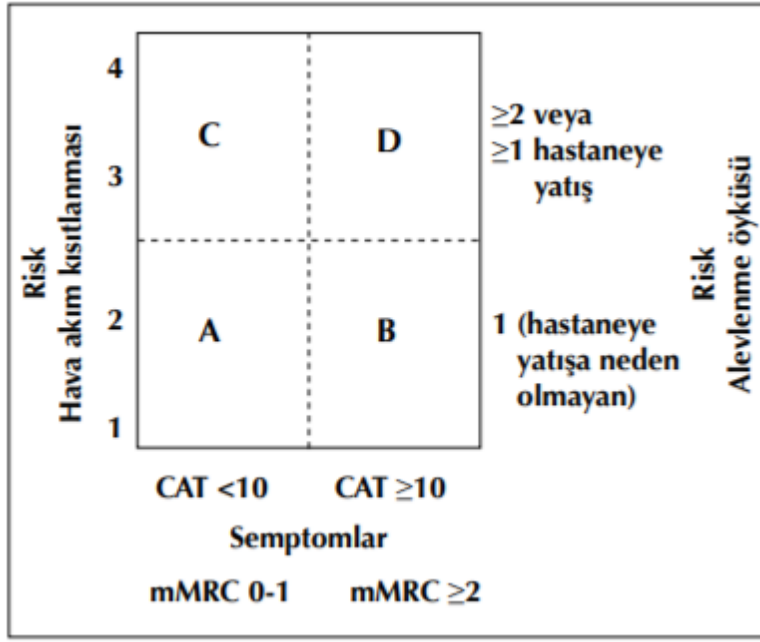
EVRELEME:

GOLD 2017 raporunda GOLD 2011'de oluşturulan birleşik değerlendirme sistemi güncellenmiştir. 2011 öncesi FEV1 ölçümüne dayalı evreleme sistemi ile 2017 de değerlendirilen birleşik evreleme sistemi karşılaştırıldığında, birleşik indeksin mortaliteyi öngörme açısından bir avantajı gösterilememiştir (51, 52).

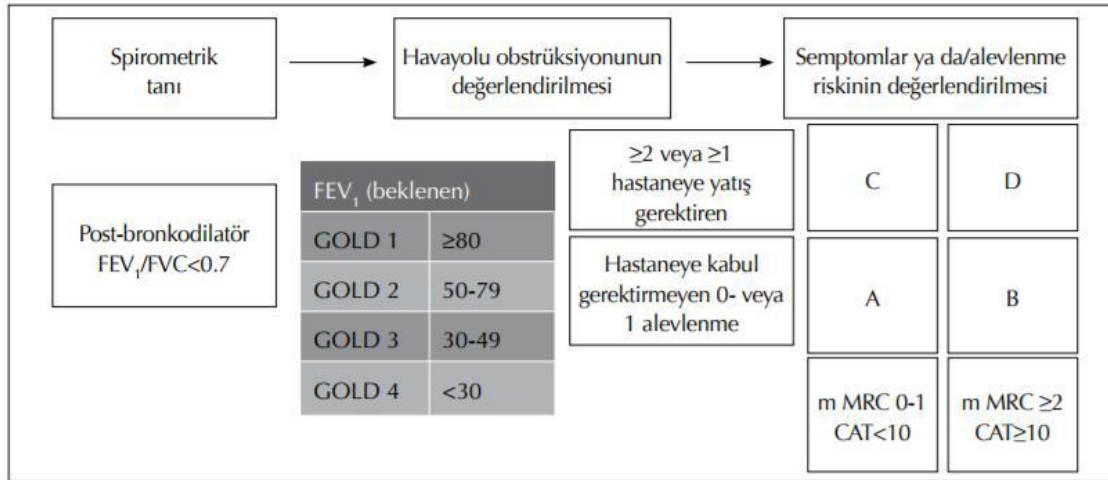
Gold 2011'de evreleme önerisi şekil 1'de verilmiştir.

Gold 2017'de güncellenen evreleme önerisi şekil 2' de verilmiştir.

Gold 2017 değerlendirilmesinde modifiye medical research council (mMRC) ya da KOAH değerlendirme anketi (CAT)'nin kullanılması önerilmekte, KOAH kontrol anketi (CCQ) günlük kullanımda pratik olmadığından dolayı 2017'deki değerlendirmeye alınmamıştır.

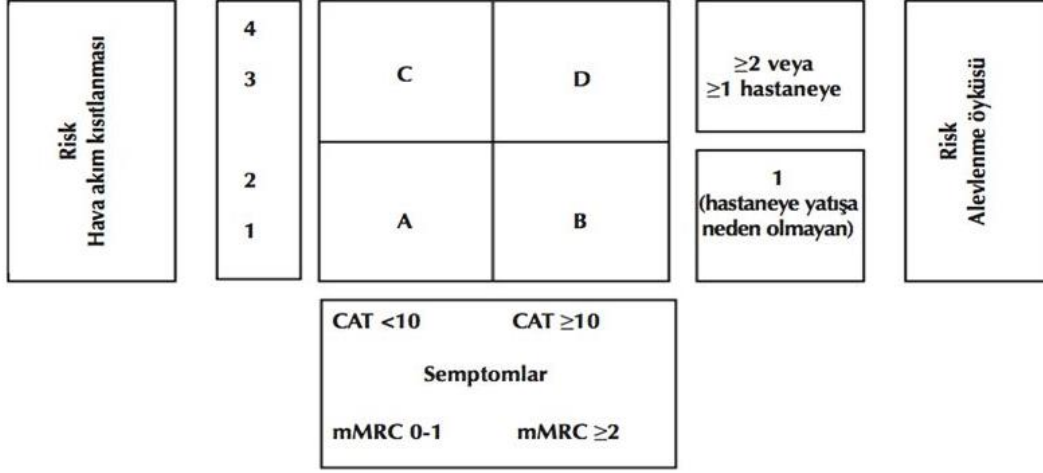


Şekil 1. Gold 2011 evreleme



Şekil 2. Gold 2017 birleşik evreleme

KOAH Birleşik Değerlendirme Şeması



Şekil 3. Türk Toraks Derneği KOAH Birleşik Değerlendirme Şeması

“A grubu”: Düşük Risk, Az Semptom

- GOLD 1 veya 2 (hafif veya orta derecede hava akım kısıtlanması), ve/veya 0-1 alevlenme /yıl ve alevlenmeye bağlı hastaneye yatış yok, CAT <10 veya mMRC 0-1

“B grubu”: Düşük Risk, Fazla Semptom

- GOLD 1 veya 2 (hafif veya orta derecede hava akım kısıtlanması), ve/veya 0-1 alevlenme /yıl veya hastaneye yatışa neden olan alevlenme yok, CAT ≥10 veya mMRC≥2

“C grubu”: Yüksek Risk, Az Semptom

- GOLD 3 veya 4 (ağır veya çok ağır hava akım kısıtlanması), ve/veya ≥2 alevlenme yıl veya ≥1 hastaneye yatışa neden olan alevlenme, CAT <10 veya mMRC 0-1.

“D grubu”: Yüksek Risk, Fazla Semptom

- GOLD 3 veya 4 (ağır veya çok ağır hava akım kısıtlanması), ve/veya ≥ 2 alevlenme yıl veya ≥ 1 hastaneye yatışa neden olan alevlenme, CAT ≥ 10 veya mMRC ≥ 2

KOAH FENOTİPLERİ:

Güncel bilgilerimiz hücrelerin yaşlandıkça oluşan hasarları biriktirme eğiliminde olduğunu düşündürmektedir. Yaşlanma ile birlikte karmaşık birçok mekanizmanın yer aldığı, kişiden kişiye farklı düzeyde gelişen, çeşitli progresif ve yaygın fonksiyonel bozulma durumlarının temelinde, organizmanın genetik kompozisyonunun çevresel faktörlerle etkileşimi yatmaktadır. Bu hasar aslında nitelik olarak rastlantısaldir ve birikim hızı, gelişim ve onarıma yönelik genetik mekanizmaları yöneten genetik kompozisyon (*genotip*) tarafından belirlenir. Ortaya çıkan hastalık karakteri de *fenotip* olarak bilinir (53). Bazı hastalıklarda fenotipik özellikler daha çok genotip tarafından belirlenirken, bazılarında da çevresel faktörler belirleyicidir. KOAH ise, hem genetik yapı ve hem de çevresel faktörlerin etkileşiminin önemli olduğu tipik bir örnektir. Bu nedenle semptomlar, alevlenmeler, tedaviye yanıt, hastalık progresyon hızı veya mortalite gibi birçok farklı klinik sonuçla ilişkili bireysel farklılıkları tanımlayan özelliklerin KOAH'ın fenotipini oluşturduğu kabul edilebilir. Bu sonuçların dikkate alınmasıyla yapılacak fenotipik bir sınıflama, farklı özellikleri olan hastaları ayırmada veya benzer prognoz ve tedavi yanıtı veren hastaları belirlemede önemli ipuçları verebilir. Böyle bir yaklaşım, tedavi sonuçları ve prognozu ön görmemizin yanı sıra hastalık sürecini daha iyi anlamamızı da sağlayabilir. KOAH çalışmalarına bakıldığında ise dikkati çeken diğer bir nokta, hasta seçim kriterlerinin gerçek yaşamdaki hastaların çoğunu dışlamasıdır ki, bu durum elde edilen verilere göre sunulan tedavi seçeneklerinin tüm hastalara uygulanabilirliğini tartışmalı duruma getirmektedir (54).

Günümüzde KOAH teriminin bir şemsiye tanımlama olduğu, hastalığın klinik, fizyopatolojik ve radyolojik olarak çok farklı fenotiplere sahip olduğu düşünülmektedir (53). Bu fenotiplerden bazıları, bazı tedavilere yanıt verirken, diğerlerinden benzer yanıt alınamamaktadır. Bu nedenle KOAH tedavisinde kullanılan tedavinin etkinliğini değerlendirmede yalnızca spirometrik ölçütlerin değil, semptomlarda iyileşme, dispne ölçeği, egzersiz kapasitesi (6 dakika yürüme testi), vücut kitle indeksi, alevlenme sayısı, yaşam kalitesi, hastalık progresyon hızı ve mortalite gibi birçok parametrenin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Bazı hastalarda tedavi ile belli başlı parametreler düzelirken, diğerlerinde bu etkilenmenin görülmemesi nedeniyle tedavi bireysel düzeyde düzenlenmelidir (55).

- 1. AMFİZEM:** “Amfizem” fenotipi; klinik, radyolojik, fonksiyonel olarak amfizem tanısı konulan, başlıca yakınmaları nefes darlığı ve efor kısıtlanması olan hastalardır. Amfizemli hastaların beden kitle indeksi düşüktür. Amfizem fenotipinde, kronik bronşit fenotipine göre daha az alevlenme olabilir, ancak hastalığın ileri evrelerinde sık alevlenme geçiren hastalar görülmektedir. Ağır amfizemli hastalarda yıllık FEV1 kaybı daha fazla olmakta ve prognozu olumsuz yönde etkilemektedir (56).
- 2. SIK ALEVLENENLER:** İkinci bir fenotip olan sık alevlenmeler (yılıda > 2 kez), yaşam kalitesinin düşmesine, mortalitenin artmasına ve akciğer fonksiyonlarında daha fazla azalmaya neden olmaktadır. Bu fenotip aynı zamanda gastroözofageal reflü hastalığı için artmış risk oranı ve yine artmış beyaz küre sayısı ile ilişkilidir. Ortalama olarak sık alevlenmeler, daha seyrek görülen alevlenmelere kıyasla, modifiye edilmiş Tıbbi Araştırma Konseyi dispne ölçeği ve artmış Beden kitle indeksi, hava yolu Obstrüksiyonu, Dispne ve Egzersiz (BODE) indeksi için belirgin olarak daha yüksek hava yolu obstrüksiyonuna sahiptirler (57, 58).

3. KRONİK BRONŞİT: “Kronik bronşit” fenotipi, kronik bronşit tanımlamasına uygun olarak birbirini izleyen iki yıl ve özellikle kış aylarında üç ay ya da daha fazla süreyle balgam çıkarma ve öksürüğü olan hastaları tanımlamaktadır. KOAH’da mukus hipersekresyonu daha yoğun hava yolu inflamasyonu ve solunum yolu infeksiyonlarında artmaya yol açmaktadır. Bu nedenle kronik bronşit fenotipinde daha fazla alevlenme görülmektedir (59).

4. AKOS: “KOAH-Astım birlikteliği” olan fenotip, tamamen geri dönüşümlü

olmayan havayolu obstrüksiyonu ile birlikte reverzibiliteye ait semptom veya bulguların eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır. Bazı rehberlerde KOAH’lı hastalarda belirgin olarak astım bileşenin bulunması veya KOAH ile komplike olan astım olarak da tanımlanmaktadır. Bu fenotipin tanımı için 3 majör ve 3 minör kriter belirlenmiş ve tanı konulması için 2 majör kriterin veya 1 majör ve 2 minör kriterin olması önerilmiştir. Majör kriterler; 1.bronkodilatör testiyle yüksek pozitiflik olması (FEV1’de >%15 ve >400 mL artış olması), 2.balgamda eozinofili, 3. astım öyküsü olmasıdır. Minör kriterler; 1.yüksek total Ig E düzeyleri, 2.atopi öyküsü, 3.iki farklı zamanda yapılan bronkodilatör testinin pozitif olmasıdır (FEV1’de >%12 ve >200 mL artış olması); ancak bu kriterlerin geçerliliğinin gösterilmesi gerekmektedir (60).

KOAH VE BİYOMARKERLAR

Tanımlanmış biyobelirteçlerin varlığı KOAH immunopatogenezinin anlaşılmasına yardımcı olabilir. Biyobelirteçler hastalığın progresinin öngörülmesini de sağlayarak tanıda kullanılabilir. Literatürde KOAH hastalarının kan, bronkoalveoler lavaj, indükte balgam ve akciğer dokularında sitokinler, kemokinler, proteazlar, akut faz proteinleri ve diğer mediatörler başta olmak üzere birçok biyobelirteç düzeyleri ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmaların sonuçları tek bir belirteçle hastalığın tamamının anlaşılmasının mümkün olmadığını göstermiştir (61).

Her ne kadar kan biyobelirteçlerinin maliyet etkinliği ve rutin olarak kullanılan tekniklerle kolaylıkla ölçülebileceği gözlemi bu yaklaşımı cazip hale getiriyor gözükse de, akciğer hastalıkları dışındaki hastalıklar biyomarker konsantrasyonlarını değiştirebileceğinden, ölçümlerde daha ileri kıyaslama ve dikkat gerektiğini vurgulamak önemlidir (62).

KAN

CRP: CRP bu adı Streptococcus Pneumoniae'nın C-polisakkaridini presipite edebildiği için almıştır. KOAH'da akciğerler ve hava yollarındaki enflamasyonun yanısıra, mekanizması kesin olmamakla birlikte düşük şiddetli sistemik bir enflamasyon geliştiği de kanıtlanmıştır. Akciğer periferindeki enflamasyon TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinlerin sistemik dolaşıma dökülmesine yol açarak C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A ve sürfaktan protein D gibi akut faz proteinlerinin artmasına neden olmaktadır. Alevlenmeler sırasında bu artış daha da belirgindir. CRP; infeksiyonun, travmanın, inflamatuvar, romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren testtir. Kandaki CRP düzeyleriyle, hava akımı kısıtlanması ve hastalık şiddeti (FEV1, FVC, IC/TLC, GOLD evreleri, BODE indeksi) arasında korelasyon bulunmaktadır (63).

CRP, dairesel pentamerik disk şeklindeki proteinlerden oluşan pentaksin grubunun bir üyesidir; öncelikli olarak hepatositlerden bir akut faz reaktanı olarak üretilir, akciğer inflamasyonunda önemli olan inflamatuvar sitokin ve kemokinlerinin üretimini ve adezyon moleküllerinin up-regulasyonunu uyandır. Ancak, halen CRP'nin inflamasyon yoğunluğunun göstergesi mi, yoksa inflamasyonun bizzat bir parçası mı olduğu net değildir. Bununla birlikte kandaki CRP düzeyinin KOAH mortalite ve morbiditesi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (61).

FİBRONEKTİN: Fibronektin, kollajen salgılayan hücrelerden salınır ve çökmekte olan prokollajen liflerine bağlanarak perisellüler matrikste fibril oluşumunun kinetiğini değiştirir. Esasen ekstrasellüler matrikste ve hücre yüzeyinde kollajen, proteoglikanlar gibi birçok maddede, fibronektine bağlı olarak bulunur. Kan fibronektinin birçok fonksiyonu olmasına rağmen, birincil rolü hasar veya enfeksiyonun ardından hücresel adezyon, motilite, differansiasyon, apoptoz ve hemostazise aracılık ederek ve retiküloendotelial sistemi uyararak yara onarımını desteklemektir (64, 65).

Fibrinojen, karaciğerden sentez edilen bir akut faz reaktanı ve pıhtılaşma faktörüdür. Dolaşımdaki IL-6'nın hepatositleri uyarmasıyla salınır. KOAH alevlenmede düzeyi artar; alevlenmenin düzelmesiyle düşer. Yapılan çalışmalar fibrinojen düzeyinin takibiyle alevlenme sıklığının öngörülebileceği lehine sonuçlar ortaya çıkarmıştır (66).

IL-2: T hücresi büyüme faktörü de denilen (TCGF) interlökin-2, T lenfositlerinin hücre siklusunun G1 fazından S fazına ilerlemesinden sorumlu olan sitokindir. KOAH'da hava yolu epitel hücrelerinin doğal bronkodilatör salgılamalarını azalttığı, bronkokonstrüktörlerin salınımını arttırarak ve hava yoluna inflamatuvar hücre göçünü sağlayacak sitokinleri (interlökin-2 ve 8) serbestleştirerek hava akımı kısıtlanmasına ve hücre hasarına katkıda buldukları düşünülmektedir (62, 63).

IL-8 aktive bronş epitel hücreleri, makrofajlar ve nötrofiller tarafından üretilir; akciğerde nötrofil ve monositler için kemoatraktandır. KOAH hastalarının indükte balgamında IL-8 arttığı ve bekleneceği üzere bu artışın nötrofil oranıyla bağlantılı olduğu gösterilmiştir, ayrıca alevlenmelerde balgamda IL-8'in arttığı da bilinmektedir (61).

IL-6 temel olarak makrofajlardan salınan proinflamatuvar bir sitokindir. Akciğer epitel hücreleri ve lökositleri aktive ederek inflamatuvar sürece katkıda bulunur. IL-6 akut faz yanıtının bir parçasıdır ve karaciğerden CRP üretimini uyarır. Alevlenme sırasında KOAH hastalarında indükte balgam, bronkoalveoler lavaj ve kanda IL-6 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (61).

Th1 tipi CD4+ T hücreleri inhibe etmesi nedeniyle antiinflamatuvar bir sitokindir. Barcelo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada KOAH'lı hastaların bronkoalveoler lavajlarında, sağlıklı sigara içen ve sigara içmemiş kontrollere göre artmış düzeyde CD8+ hücreleri tespit etmiştir (67).

CD8+ T hücreleri IL-10 üretir, bu hücrelerin KOAH'daki rolü belirsiz olsa da proinflamatuvar sitokin aktivasyonunun neden olduğu inflamasyona bağlı doku hasarını azaltıyor olabilirler. Yapılan çalışmalarda kanda IL-10 yüzeyi yüksekliği ile KOAH hastalık şiddeti arasında ilişki bulunmuştur (61).

EOTAKSİN-1: İn hale edilen sigara dumanı ve diğer iritanlar, epitel hücrelerini ve makrofajları uyarırlar. Bu uyarım sonrası makrofajlar çeşitli kemotaktik faktörler salgırlarlar. Kemotaktik faktörler arasında olan CC kemokin ligand 2 (CCL2), periferik monositleri CC-kemokin reseptör 2 (CCR2) reseptörleri aracılığı ile ortama çeker. Bu monositler ortamda doku makrofajlarına differansiye olurlar. Diğer makrofaj kaynaklı mediatörler olan CXC kemokin ligand 1 (CXCL1) ve CXC kemokin ligand 8 (CXCL8 veya IL-8, CCR2) reseptörleri aracılığı ile nötrofilleri ortama çekerler. İritan inhalasyonu ile uyarılan epitelden ve makrofajdan CXCL9 (MIG), CXCL10 ve CXCL11 (eotaksin 1) salgılanır. Bu mediatörler CXCR3 reseptörleri aracılığı ile Th1 ve Tc1 hücrelerini ortama çeker. Ortama gelen Tc1 hücreler interferon gamma (IFN- γ) salgılayarak CXCL9 ve 10 salgılanımını stimüle ederler. Ortama toplanan enflamatuvar hücrelerden nötrofil elastaz ya da matriks metal-loproteaz 9 (MMP9) gibi proteazlar salgılanır. Bu moleküller elastin degradasyonu ve alveoler duvar destrüksiyonu ile amfizeme; goblet hücrelerinde ve submukozal bezlerde salgı artışı ile de kronik bronşite neden olurlar (63, 68).

İDRAR:

DESMOZİN VE İZODESMOZİN: Elastin, elastik bağ dokunun en önemli fibriler skleroproteinidir. Elastinin yıkılımı, elastaz vasıtasıyla gerçekleştirilir. Elastaz, özellikle elastin için proteolitik bir proteazdır; valin ve alanin gibi alifatik yan zincirli amino asitlerin karboksil ucundan molekülü parçalar; desmozin ve izodesmozin içeren çapraz bağlı peptitler oluşturur. Proteinaz aracılığıyla

akciğer parankimi konnektif dokusunun en önemli komponenti olan elastin yıkımı amfizemin en önemli özelliğidir ve muhtemelen geri dönüşümsüzdür. Elastin sentez ve onarımındaki anormalliklerin amfizem patogenezinde yeri olabileceğine dair bazı kanıtlar vardır. Önceki araştırmalar, hiç sigara içmeyen veya hava yolu obstruksiyonsuz sigara içen KOAH'lı hastaların tümünde üriner desmozinin yükseldiğini ortaya koymuştur. İdrar desmozini, akciğer elastin katabolizmasına duyarlı bir biyolojik işarettir. Şiddetli amfizemli hastalarda görülen nispeten düşük idrar desmozini, akciğer elastin kütlesinin azalmasına bağlı olarak elastin katabolizmasının azalması nedeniyle olabilir. Üriner desmozini, amfizem gelişme riski taşıyan kişileri belirlemek ve terapötik müdahalelerin etkinliğini değerlendirmek için kullanılabilir (69).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Evren - Örneklem:

Bu çalışmaya 1 Ocak 2017- 31 Aralık 2017 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran, daha önceden KOAH tanılı veya klinik olarak KOAH düşünülen ve solunum fonksiyon testi ile GOLD kılavuzuna göre KOAH tanısı konulan 85 hasta alınmıştır.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan yazılı onam alınmıştır (Ek 1). Hastaların olağan poliklinik muayenelerine ek olarak hastalara CAT ve mMRC anketleri doldurtulmuş (Ek 2, Ek 3) ve hastalar fenotiplere ayrılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri (yaş, yaşadıkları yer, sigara kullanım süreleri), antropometrik ölçümleri (boy, kilo), son 1 yılda akut atakla hastaneye başvuru sayısı, son 1 yılda servise ve yoğun bakıma yatış sayıları sorgulandı ve kaydedildi.

Kanser (karsinoma in situ veya bazal hücreli cilt kanseri hariç), miyokard enfarktüsü (son 3 ay içinde), anjina, kalp yetmezliği, inme (son 3 ay içinde), böbrek yetmezliği, insülin gerektiren diabetes mellitus, siroz veya diğer ciddi karaciğer hastalıkları, pulmoner emboli, santral sinir sistemi bozuklukları, dar açılı glokom veya takibi zorlaştıracak majör başka bir hastalık öyküsü olanlar, çalışmamıza dahil edilmedi.

Biyomarker düzeylerini değerlendirmek amacıyla, 10 cc periferik venöz kan örneği alınarak fibronektin, CRP, IL-2, Eotaksin-1, ve 5 ml idrar örneği alınarak desmozin değerlerini içeren biyokimyasal analiz yapıldı.

3.2. İncelemeler

3.2.1. Antropometrik ölçümler

Boy-ağırlık ölçümleri: Ölçümler oda giysileri içinde, aç karnına ve ayakta gerçekleştirildi. Ağırlık ölçümü hafif sportif kıyafetler ile tartı üzerine çıkılarak,

boy ölçümü ise çıplak ayakla, ayakta dik dururken derin inspirasyon sırasında başa temas eden zemine paralel ince çubuk ile ayak tabanı ve başın en üst noktası arası mesafe 0,5 cm hassasiyetinde ölçüldü.

3.2.2. Dispne düzeyleri (fonksiyonel):

mMRC (Modified Medical Research Council) Dispne Skalası

Hastalarda dispne derecesini değerlendirmek amacıyla ilk kez Fletcher (1952) tarafından tanımlanan orjinal MRC 'Medical Research Council' dispne skalası daha sonra geliştirilerek günümüzde "Modified Medical Research Council" dispne skalası (mMRC) olarak kullanılmaktadır. MRC 1-5 arasında derecelendirme şeklinde iken, mMRC'de puanlama 0-4 arasında dispne algısını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Hem MRC hem de mMRC nefes darlığı hissi meydana getiren çeşitli fiziksel aktiviteler temel alınarak oluşturulmuş benzer ölçekler olup, hastalar solunum sıkıntılarını tanımlayan en uygun dereceyi beş madde üzerinden işaretlemektedir (70, 71).

CAT (COPD Assessment Test)-KOAİ değerlendirme testi:

CAT (COPD Assessment Test), KOAİ'ta sağlık durumunu ölçen sekiz sorulu bir ölçek CAT, sekiz maddelik kısa, klinik pratikte uygulaması kolay bir testtir. Bu test öksürük, balgam, solunum semptomları, yorgunluk ve evden ayrılmada güveni içeren KOAİ'nin etkilerini geniş bir çerçevede incelemektedir. mMRC'den farklı olarak hastayı sadece dispne odaklı değil yaşam kalitesine etkileri üzerinden de değerlendirme sağlar. Dünya genelinde pek çok dilde geçerlilik ve güvenilirliği sağlanarak kullanılan bu anketin ülkemizde Yorgancıoğlu ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları geçerlilik güvenilirlik testlerinde, CAT güvenilirlik analizinde cronbach alfa katsayısı 0.9116, madde-toplam puan korelasyon katsayıları 0.62 - 0.79 arasında bulunmuştur ve tümü istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir ($p < 0.0001$). Ölçeğin iki hafta sonra uygulanan yeniden test sonucunun ilk değer ile korelasyonu 0.96 ($p < 0.0001$) olarak elde edilmiştir (72, 73).

3.2.3. Solunum fonksiyon testleri

Hastalara ATS kriterlerine uygun olarak Viasys marka spirometri cihazı ile ÇOMÜ Göğüs Hastalıkları Anabilim dalı bünyesindeki solunum fonksiyon laboratuvarında solunum fonksiyon testi iki kez yapıldıktan sonra en iyi test kaydedildi. Bronkodilatasyon testinde ise hava haznesi ile 4 puf salbutamol (400 µgr) inhalasyonunu takiben 15 dakika sonra FEV1/FVC (%), FEV1 (%), FVC (%), It) değerleri ölçüldü. GOLD 2017'ye göre KOAH evrelendirmesi yapıldı.

3.2.4. Yüksek Rezolüsyonlu Akciğer Tomografisi

Çalışmamız HRCT çekimleri Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Radyoloji Anabilim dalı bünyesindeki 4 dedektörlü Toshiba Asteion (Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan) tomografi cihazı ile ardışık 1mm ve 10mm aralıklı kesitler alınarak elde edilmiştir.

3.2.5. Biyokimyasal ve Hormonal İncelemeler

Kan:

CRP:Kan örnekleri tüpe alınarak Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Biyokimya Anabilim dalı bünyesindeki biyokimya laboratuvarında beklenmeden nefelometrik metod ile Beckman Coulter İmmage 800 cihazında çalışıldı.

IL-2:Kan örnekleri tüpe alınarak en geç 30 dakika içinde santrifüje (15 dakika 4000 devir/dakikada) edildikten sonra elde edilen serumlar -80 °C'de saklandı ve IL-2 düzeylerine çalışmanın sonunda toplu halde bakıldı. IL-2 seviyeleri "ELISA" (enzyme linked immunosorbent assay) yöntemi ile " Biotek ELx808 "ELISA" okuyucu marka cihaz ile çalışıldı, sonuçlar mikropate reader'dan elde edildi.

Fibronektin: Kan örnekleri tüpe alınarak en geç 30 dakika içinde santrifüje (15 dakika 4000 devir/dakikada) edildikten sonra elde edilen serumlar -80 °C'de saklandı ve fibronektin düzeylerine çalışmanın sonunda toplu halde bakıldı.

Fibronektin seviyeleri "ELISA" (enzyme linked immunosorbent assay) yöntemi ile " Biotek ELx808 "ELISA"okuyucu marka cihaz ile çalışıldı, sonuçlar mikropate reader'dan elde edildi.

Eotaksin 1: Kan örnekleri tüpe alınarak en geç 30 dakika içinde santrifüje (15 dakika 4000 devir/dakikada) edildikten sonra elde edilen serumlar -80 °C'de saklandı ve eotaksin-1 düzeylerine çalışmanın sonunda toplu halde bakıldı. Eotaksin-1 seviyeleri "ELISA" (enzyme linked immunosorbent assay) yöntemi ile " Biotek ELx808 "ELISA"okuyucu marka cihaz ile çalışıldı, sonuçlar mikropate reader'dan elde edildi.

İdrar:

Desmozin: İdrar örnekleri tüpe alınarak en geç 30 dakika içinde santrifüje (20 dakika 4000 devir/dakikada) edildikten sonra elde edilen örnekler -80 °C'de saklandı ve desmozin düzeylerine çalışmanın sonunda toplu halde bakıldı. Desmozin seviyeleri "ELISA" (enzyme linked immunosorbent assay) yöntemi ile " Biotek ELx808 "ELISA"okuyucu marka cihaz ile çalışıldı, sonuçlar mikropate reader'dan elde edildi.

3.3. İstatistiksel Analiz:

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilks ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında independent samples-t testi; sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenler bakımından üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlanıyor ise tek yönlü varyans analizi; sağlanmıyor ise Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Tek

yönlü varyans analizinde gruplar arasında fark bulunduğunda grupların ikişerli karşılaştırılması çoklu karşılaştırma yöntemlerinden Tukey Testi ile; Kruskal-Wallis varyans analizinde alt grupların ikişerli karşılaştırılması ise Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

3.4. Etik İlkeler:

Çalışma için gerekli etik kurul onayı Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (15.02.2017 tarih, 2017.03 sayılı onay, Ek 4). Araştırmanın ÇOMÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göğüs hastalıkları kliniğinde yürütülebilmesi için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'ndan yazılı izin alınmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan yazılı onam alınmıştır (Ek 1).

4. BULGULAR

Tablo 1: Hastaların tanıtıcı özellikleri

	Fenotipler				Örneklem Toplamı
	Amfizem (n=43)	Sık Alevlenen (n=13)	Kronik Bronşit (n=15)	AKOS (n=14)	
Yaş ort.	63,44 ± 7,42	68,15 ± 11,13	65,20 ± 9,01	64,00 ± 9,10	64,56 ± 8,62
Cinsiyet					
Erkek	40 (%93)	12 (%92,3)	14 (%93,3)	13 (%92,9)	79 (%92,9)
Kadın	3 (%7)	1 (%7,7)	1 (%6,7)	1 (%7,1)	6 (%7,1)
Sigara (paket/yıl)	37,67 ± 12,27	35,00 ± 14,14	29,40 ± 10,27	33,07 ± 15,55	35,05 ± 12,99
KOAH Evre					
Evre 1	14 (%32,6)	1 (%7,7)	5 (%33,3)	7 (%50)	27 (%31,8)
Evre 2	15 (%34,9)	6 (%46,2)	4 (%26,7)	3 (%21,4)	28 (%32,9)
Evre 3	11 (%25,6)	3 (%23,1)	6 (%40)	4 (%28,6)	24 (%28,2)
Evre 4	3 (%7)	3 (%23,1)	0 (%0)	0 (%0)	6 (%7,1)
mMRC Evresi					
mMRC 0-1	37 (%86)	7 (%53,8)	13 (%86,7)	14 (%100)	71 (%83,5)
mMRC ≥2	6 (%14)	6 (%46,2)	2 (%13,3)	0 (%0)	14 (%16,5)
CAT Evresi					
<10	13 (%30,2)	2 (%15,4)	5 (%33,3)	7 (%50)	27 (%31,8)
≥10	30 (%69,8)	11 (%84,6)	10 (%66,7)	7 (%50)	58 (%68,2)

n: Hasta sayısı

Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması 64,56'dır. Örneklem %92,9'u kadındır. Hastaların sigara kullanma durumu ortalama 35,05 paket/yıldır. %31,8'i KOAH birinci evre, %32,9'u ikinci evre, %28,2'si üçüncü evre, %7,1'i ise ikinci evredir. mMRC Evresi olarak %83,5'i sıfır veya birinci evre, %16,5'i ise ikinci veya daha üzeri evrelerde bulunmaktadır. %31,8'i CAT 10. evreden düşük, %68,2'si 10. ve üzeri evrededir. Örneklem değişkenlerinin fenotiplere göre dağılımı Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 2: Fenotiplere göre fibronektin düzeyleri

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma	X ²	p
Amfizem	43	31	88	52,93	14,97	15,926*	0,001
Sık Alevlenen	13	40	74	55,15	10,53		
Kronik Bronşit	15	42	67	53,80	6,81		
AKOS	14	36	50	42,07	3,73		

n: Hasta sayısı x²: Ki-kare test değeri. (*): 0,01 düzeyinde anlamlı p: Anlamlılık düzeyi

Tablo 3: Fibronektin düzeyine göre arasında fark olan gruplar

Fenotipler	Test değerleri	Amfizem	Sık Alevlenen	Kronik Bronşit	AKOS
Amfizem	U p	-	224,500 0,285	251,500 0,207	161,000* 0,009
Sık Alevlenen	U p		-	69,500 0,964	20,000* <0,001
Kronik Bronşit	U p			-	11,000* <0,001
AKOS	U p				-

U: Mann Whitney U test değeri p: Anlamlılık düzeyi (*): 0,01 düzeyinde anlamlı

Fibronektin düzeyinin fenotiplere göre dağılımı Tablo 2’de verilmiştir. Fibronektin düzeyi ortalaması Amfizem fenotipinde 52,93, Sık Alevlenen fenotipinde 55,15, Kronik Bronşit fenotipinde 53,80, AKOS fenotipinde 42,07’dir. Fenotipler arasında, fibronektin düzeyi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (X²=15,92; p<0,01).

Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için yapılan testte, AKOS fenotipindeki hastalarda fibronektin düzeyinin diğer fenotiplerin tümünden anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür (p<0,01). Diğer fenotipler arasında anlamlı bir farklılık yoktur.

Tablo 4: Fenotiplere göre CRP düzeyleri

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma	X ²	p
Amfizem	43	0,10	1,90	0,59	0,41		
Sık Alevlenen	13	1,20	13,00	3,23	3,41	26,758*	<0,001
Kronik Bronşit	15	0,10	1,70	0,51	0,40		
AKOS	14	0,10	4,10	1,04	1,23		

n: Hasta sayısı x²: Ki-kare test değeri (*): 0,01 düzeyinde anlamlı p: Anlamlılık düzeyi

Tablo 5: CRP düzeyine göre arasında fark olan gruplar

Fenotipler	Test değerleri	Amfizem	Sık Alevlenen	Kronik Bronşit	AKOS
Amfizem	U p	-	15,500* <0,001	283,500 0,486	288,000 0,809
Sık Alevlenen	U p		-	4,000* <0,001	31,500* 0,003
Kronik Bronşit	U p			-	92,000 0,591
AKOS	U p				-

U: Mann Whitney U test değeri p: Anlamlılık düzeyi (*): 0,01 düzeyinde anlamlı

CRP düzeyinin fenotiplere göre dağılımı Tablo 4'de verilmiştir. CRP düzeyi ortalaması Amfizem fenotipinde 0,59, Sık Alevlenen fenotipinde 3,23, Kronik Bronşit fenotipinde 0,51, AKOS fenotipinde 1,04'tür. Fenotipler arasında, CRP düzeyi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (X²=26,75; p<0,01).

Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için yapılan testte, Sık Alevlenen fenotipindeki hastalarda CRP düzeyinin diğer fenotiplerin tümünden anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (p<0,01). Diğer fenotipler arasında anlamlı bir farklılık yoktur.

Tablo 6: Fenotiplere göre IL-2 düzeyleri

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma	X ²	p
Amfizem	43	5,00	21,00	14,23	3,49	7,097	0,069
Sık Alevlenen	13	0,13	39,00	15,78	8,62		
Kronik Bronşit	15	9,00	25,00	15,13	4,66		
AKOS	14	0,15	17,00	10,94	4,47		

n: Hasta sayısı

x²: Ki-kare test değeri

p: Anlamlılık düzeyi

IL-2 düzeyinin fenotiplere göre dağılımı Tablo 6'da verilmiştir. IL-2 düzeyi ortalaması Amfizem fenotipinde 14,23, Sık Alevlenen fenotipinde 15,78, Kronik Bronşit fenotipinde 15,13, AKOS fenotipinde 10,94'tür. Fenotipler arasında, IL-2 düzeyi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (X²=7,09; p>0,05).

Tablo 7: Fenotiplere göre eotaksin düzeyleri

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma	X ²	p
Amfizem	43	349,00	964,00	587,40	147,96	17,988*	<0,001
Sık Alevlenen	13	434,00	776,00	594,46	102,61		
Kronik Bronşit	15	1053,00	1349,00	1205,73	102,19		
AKOS	14	371,00	583,00	468,79	53,96		

n: Hasta sayısı

x²: Ki-kare test değeri.

(*): 0,01 düzeyinde anlamlı

p: Anlamlılık düzeyi

Tablo 8: Eotaksin düzeyine göre arasında fark olan gruplar

Fenotipler	Test değerleri	Amfizem	Sık Alevlenen	Kronik Bronşit	AKOS
Amfizem	U p		246,500 0,522	227,000 0,090	134,500* 0,002
Sık Alevlenen	U p			85,000 0,586	28,500* 0,002
Kronik Bronşit	U p				8,000* <0,001
AKOS	U p				

U: Mann Whitney U test değeri p: Anlamlılık düzeyi (*): 0,01 düzeyinde anlamlı

Eotaksin düzeyinin fenotiplere göre dağılımı Tablo 7’de verilmiştir. Eotaksin düzeyi ortalaması Amfizem fenotipinde 587,40, Sık Alevlenen fenotipinde 594,46, Kronik Bronşit fenotipinde 1205,73, AKOS fenotipinde 468,79’dir. Fenotipler arasında, eotaksin düzeyi ortalamaları açısından, istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($X^2=17,99$; $p<0,01$).

Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için yapılan testte, AKOS fenotipindeki hastalarda eotaksin düzeyinin diğer fenotiplerin tümünden anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür ($p<0,01$). Diğer fenotipler arasında anlamlı farklılık yoktur.

Tablo 9: Fenotiplere göre desmozin düzeyleri

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma	X ²	p
Amfizem	43	569,00	2281,00	1278,14	351,13		
Sık Alevlenen	13	1032,00	1821,00	1290,23	235,63	10,432*	0,015
Kronik Bronşit	15	1053,00	1349,00	1205,73	102,19		
AKOS	14	948,00	1165,00	1053,07	59,33		

n: Hasta sayısı x²: Ki-kare test değeri (*): 0,05 düzeyinde anlamlı p: Anlamlılık düzeyi

Tablo 10: Desmozin düzeyine göre arasında fark olan gruplar

Fenotipler	Test değerleri	Amfizem	Sık Alevlenen	Kronik Bronşit	AKOS
Amfizem	U p		258,000 0,676	290,500 0,570	186,500* 0,034
Sık Alevlenen	U p			85,000 0,586	26,000* 0,001
Kronik Bronşit	U p				17,000* <0,001
AKOS	U p				

U: Mann Whitney U test değeri p: Anlamlılık düzeyi (*): 0,05 düzeyinde anlamlı

Desmozin düzeyinin fenotiplere göre dağılımı Tablo 9’da verilmiştir. Desmozin düzeyi ortalaması Amfizem fenotipinde 1278,14, Sık Alevlenen fenotipinde 1290,23, Kronik Bronşit fenotipinde 1205,73, AKOS fenotipinde 1053,07’dir. Fenotipler arasında, desmozin düzeyi ortalamaları açısından, istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (X²=10,432; p<0,05).

Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için yapılan testte, AKOS fenotipindeki hastalarda desmozin düzeyinin diğer fenotiplerin tümünden anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür (p<0,05). Diğer fenotipler arasında anlamlı farklılık yoktur.

Tablo 11 Fenotiplere göre biyobelirteç düzeyleri

Fenotip	Ortalama ± Standart Sapma					
	n	Fibronektin	CRP	IL-2	Eotaksin	Desmozin
Amfizem	43	52,93±14,97	0,59±0,41	14,23±3,49	587,40±147,96	1278,14±351,13
Sık Alevlenen	13	55,15±10,53	3,23±3,41**	15,78±8,62	594,46±102,61	1290,23±235,63
Kronik Bronşit	15	53,80±6,81	0,51±0,40	15,13±4,66	1205,73±102,19	1205,73±102,19
AKOS	14	42,07±3,73*	1,04±1,23	10,94±4,47	468,79±53,96*	1053,07±59,33*
		p=0,001	p<0,001	p=0,069	p<0,001	p=0,015

n: Hasta sayısı

*:diğer fenotiplerden anlamlı düzeyde düşük düzey ,

** :diğer fenotiplerden anlamlı düzeyde yüksek düzey

Biyobelirteçlerin tüm fenotiplerdeki düzeylerinin karşılaştırılmasına yönelik sonuçlar tablo x de özetlenmiştir. Bu tabloya göre AKOS fenotipinde fibronektin, Eotaksin ve Desmozin düzeyi diğer fenotiplerden anlamlı derecede düşük, sık alevlenen fenotipinde ise CRP düzeyi diğer fenotiplerden anlamlı derecede yüksektir (p<0,05).

5. TARTIŞMA

5.1. CRP

CRP bu ismi, Streptococcus Pneumoniae'nın C-polisakkaridini presipite edebildiği için almıştır. CRP, bir akut faz reaktandır. Enfeksiyonlarda, romatizmaya bağlı rahatsızlıklarda, malignitelerde, travmada değeri yükselir (74).

CRP ölçümü özgül olmayan inflamasyonu gösteren bir test olmasına karşın, bazı hastalıkların tanısında, riskin belirlenmesinde ve izlenmesinde çok önemlidir. Karaciğerden salınır ve bu durum sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile gerçekleşir. CRP kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksektir. Sağlıklı bireylerin % 90'ında CRP <3,0 mg/L olarak saptanır (75). CRP inflamasyonun en iyi göstergesidir. İnflamasyondan sonra kısa sürede yükselmeye başlayıp, 6 saat sonra CRP düzeyi 5 mg/L ve 48 saatte en yüksek değere ulaşır. CRP'nin yarı ömrü 19 saat kadardır (76). Hastalıklı ve sağlıklı kişilerde CRP'nin yarı ömrü değişmez. Bu nedenle CRP yüksek olan bir kişide, ertesı gün CRP düzeyinde değişiklik olmazsa, "CRP'nin yükselmesine yol açan inflamatuvar durumda değişiklik olmamıştır" şeklinde yorum yapılabilir. İnflamatuvar neden ortadan kalktığında CRP düzeyinde, diğer akut faz proteinlerinden daha hızlı bir azalma olur. CRP yaşla birlikte bir miktar yükselmektedir. Ancak akut inflamatuvar hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkan yükselmeler hariç tutulacak olursa, CRP düzeyleri genel olarak stabildir. CRP'de mevsimsel değişiklik, diurnal varyasyon olmaz; toklukla düzeyi değişmez. Ayrıca CRP'nin ölçümü eritrositlerin şekil ve sayısından, immunoglobulin seviyelerinden, renal fonksiyondan etkilenmez. Ancak karaciğerden sentezlendiğinden, karaciğer yetmezliği olanlarda beklenenden daha az yükselebilir (77). Tek yumurta ikizlerinde benzer CRP düzeyleri saptanmaktadır. Bu nedenle sağlıklı bireyler arasında CRP düzeylerinde görülen farkların genetik yapı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (78).

KOAH inflamatuvar bir hastalıktır (79). Sistemik inflamasyon belirteçleri olarak kabul edilen CRP, fibrinojen, IL-6 düzeylerinin kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında KOAH hastalarında artış olduğu gösterilmiştir (80, 81, 82,

83, 84). Bunun yanı sıra çeşitli araştırmalarda CRP, fibrinojen ve IL-6'nın KOAH alevlenmelerinde de artış gösterdiği belirtilmektedir (85, 86, 87, 88). Benzer şekilde Hurst ve arkadaşları da CCL18, adiponektin, CRP ve IL-6 düzeylerinin KOAH alevlenmeleri sırasında arttığını raporlamıştır (89).

CRP düzeyinin sigara içmeyen ve sigara içen sağlıklılarla karşılaştırıldığında birçok çalışmada KOAH'lılarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (80, 90, 91, 92, 93, 94).

157 KOAH hastası ile yapılan araştırmada CRP düzeyi KOAH'ın klinik şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (95). Bu KOAH'ın başlıca akciğerleri etkilemekle beraber sistemik inflamasyon bir hastalık olduğunu doğrulamaktadır (84, 96, 97, 98). GOLD evresi, CAT skoru ve mMRC dispne skoru CRP ile birlikte artış göstermektedir (99, 100, 101, 102).

Çeşitli araştırmalarda, KOAH ataklarında sistemik inflamasyon düzeyinin belirlenmesinde CRP düzeyine bakılması önerilmektedir (80, 95, 99, 103).

CRP sistemik inflamasyon belirteci olmakla beraber KOAH hastalarında FEV1, alevlenmeler, komorbiditeler, hastane yatış ve mortalite ile ilişkilidir (89, 104, 105, 106). CRP akut faz yanıtının güçlü bir belirteçidir ve ağır havayolu obstrüksiyonunda 2.74 kat yükselir. Hafif ve orta şiddetteki stabil KOAH'lı olgularda CRP düzeyi mortalite ile ilişkili bulunmuştur (91). KOAH'lılarda genellikle CRP düzeyi hospitalizasyon ve mortalite ile ilişkili bulunur iken, başka bir çalışmada ise böyle bir ilişki bulunmamıştır (90). CRP/fibronektin oranının mortalite ile ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (107).

1843 KOAH hastasının 3 yıl takip edildiği ECLIPSE kohortundan köken alan bir çalışmada, CRP sistemik inflamasyon belirteci olarak değerlendirilmiş, başlangıçta aynı akciğer kapasitesinde olsalar bile sistemik inflamasyon izlenen grupta altı kat daha yüksek mortalite ve iki kat daha fazla alevlenme izlenmiştir. Çalışma sonucunda "sistemik inflamasyon izlenen" olarak ayrı bir fenotip önerilmiştir (108).

İnflamatuvar biyomarkerların mortalite öngörüsü yönünden değerlendirildiği ECLIPSE'den köken alan başka bir çalışmada da CRP düzeyi ile mortalite ilişkili bulunmuştur (94).

CRP çeşitli çalışmalarda akut alevlenmenin (109) yanı sıra hastane başvurusu ve mortalitenin (110) de bir göstergesi olarak gösterilmiştir. Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi KOAH'da da sistemik inflamasyon markerları artmış bulunmaktadır ve sistemik inflamasyon ateroskleroza tetikler, kardiyovasküler hastalığa yol açabilir (84), yükselmiş CRP, artmış kardiyovasküler morbidite, hospitalizasyon riski ve mortaliteyi arttırır (91, 111). KOAH'da var olan sistemik inflamasyon komorbiditelerin oluşumunda da önemlidir. Artmış inflamasyon belirteçleri komorbidite gelişme riski ile ilişkili olabilir. Thomsen ve arkadaşları 8656 KOAH'lı hastayı 5 yıl boyunca komorbiditeler açısından takip etmişlerdir. Çalışmanın başlangıcında hastaların CRP, fibrinojen ve lökosit düzeyleri ölçülmüş ve sonuç olarak her 3 belirtecin yüksek olduğu hastalarda major komorbidite gelişim oranının daha yüksek olduğunu ve bu belirteçlerin komorbidite tahmininde klinisyenlere yardımcı olabileceğini göstermişlerdir (112).

Bir çalışmada KAOH atağı ile başvuran hastaların %84'ünde CRP yüksek düzeyde iken stabil KOAH hastalarında normal sınırlarda bulunmuştur. Alevlenme ile başvuran bu hastalarda alınan balgam kültürlerinde bakteriyel bir etken tespit edilmesinden bağımsız olarak tüm alevlenme hastalarında CRP'nin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada balgam kültürüne göre enfeksiyon varlığı değerlendirilmiş olması nedeniyle yetersiz balgam örneği, uygunsuz analiz veya boyama tekniği ihtimali veya viral enfeksiyonlar gibi birtakım sınırlılıklar olduğu belirtilmiştir. Bunun yanı sıra bazı hastalarda kronik kolonizasyonun bulunabileceği de vurgulanmıştır (113). Daha da önemlisi bakteriyel enfeksiyon tespit edilen ve edilmeyen grupta klinik iyileşme ile paralel olarak CRP düzeyinde düşüş izlenmiştir. Sonuç olarak enfeksiyondan bağımsız olarak KOAH hastalarında alevlenmelerin etkin, ucuz, erken, hızlı tespitinde ve alevlenmelerde tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde CRP'nin kullanılabileceği belirtilmiştir (109).

Valipour ve arkadaşları, akut alevlenmelerde serum CRP düzeyinin evreden ve yaştan bağımsız olarak stabil KAOH hastarından ve sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir (114). Man ve arkadaşları CRP düzeyinin KAOH hastalarında, yüksek mortalite riski olan hastaların tespitinde faydalı olabileceğini ortaya koymuştur (93).

Nordestgaard ve arkadaşlarının yaptığı KAOH hastalarının 8 yıl takip edildiği bir çalışmada bazal CRP düzeyinin 3'ün üzerinde olmasının yüksek hastane yatışı ve mortalite göstergesi olduğu belirtilmiştir (115). Pahuja ve arkadaşları da akut alevlenme ile başvuran hastalarda 17.5 mg/dL'in üzerindeki CRP'nin kötü prognostik gösterge olduğunu ortaya koymuşlardır (116). Aynı çalışmada CRP değeri ve yoğun bakım yatışı arasında korelasyon gösterilmiş, CPR düzeyinin yoğun bakım yatış kriteri olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir (116).

Diaz ve arkadaşların yaptığı çalışmada 133 KAOH'lı hasta grubu; 31 hiç sigara içmemiş, 32 halen sigara içenlerden oluşan kontrol grubunda ultrasensitif CRP düzeyi ölçülmüştür. Ayrıca hastaların vücut kitle indeksleri (BMI), yağ (FM) and yağsız (FFM) kitle indeksleri, FEV1 değerleri, arteriyel oksijen basıncı (PaO₂), 6 dakika yürüme testi, yüksek rezolüsyonlu tomografi ile tespit edilmiş olan amfizem ve sağ uyluk kası kesit alanı verileri değerlendirilmiştir. Serum CRP düzeyleri KAOH'lı grupta kontrol grubundan daha yüksek bulunmuş, sigara içiciliğinin CRP düzeyini etkilemediği gösterilmiştir. CRP düzeyi ile yağsız kitle düzeyi (FM), BMI ve son bir yıldaki atak sayısı ile arasında pozitif korelasyon; FEV1 ve PaO₂ ile de negatif korelasyon saptanmıştır (117). Bu çalışmanın sonucunda CRP düzeyinin son bir yıldaki atak sayısı ile pozitif yönde ilişkili olması, bizim çalışma sonucumuz ile uyumludur. Çalışmamızda "sık alevlenen" fenotipindeki hastaların CRP düzeyleri, diğer fenotipteki hastalardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının tanısında anamnezin önemi büyüktür. Anamnez alınırken hastanın geçmişi iyice sorgulanmalıdır. Daha önce hastaneye yatışının olup olmadığı, kaç kez ve hangi sıklıkta yattığı, daha önce geçirilmiş hastalıkları sorgulanmalıdır. Bireyin sigara kullanma durumu, mesleki

açından herhangi bir kimyasal maddeye maruziyetinin olup olmadığı mutlaka sorulmalıdır (118). Literatür bilgilerinin işaret ettiği doğrultuda, bizim çalışmamızda da CRP yüksekliği ve KOAH alevlenmesi yakın ilişki göstermektedir. “Sık alevlenen” fenotipindeki hastalardan öykü alma zorluğu göz önünde bulundurulduğunda, bu güçlü ilişkinin “Sık alevlenen” fenotipindeki hastaların tespitinde faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

5.2. DESMOZİN

KOAH'da akciğerde elastin yıkımı olmaktadır. Elastin yıkımı desmozin miktarını artırır (119).

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KOAH hastalarında idrar desmozin miktarının anlamlı düzeyde yüksek olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (120, 121, 122). Yapılan bazı çalışmalarda KOAH hastası olanlar ile olmayanlar arasında idarda totalde fark olmadığı bulunmuştur (123, 124).

24 saatlik idrar desmozine miktarı ve HRCT ile tespit edilen amfizem düzeyi arasında ters korelasyon saptanmıştır. Amfizem izlenmeyen veya hafif amfizem gözlenen hastaların desmozin miktarı orta ve ciddi amfizem hastalarından anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu durum ileri amfizemde toplam elastin kitlesinin azalmasına bağlı yıkımının da azalmasıyla açıklanmıştır (125). Coxson ve arkadaşlarının BT akciğer dansitometri ile yaptığı analizlerde akciğer kitlesinin ileri amfizem hastalarında kontrol ve hafif amfizemli gruba göre anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir (126) .

ECLIPS verilerini kullanan bir çalışmada KOAH'lı ve sağlıklı kontrol grubunda idrar desmozin miktarına etki eden faktörler izlenmiştir. Çalışma sonucunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KOAH hastalarında anlamlı düzeyde yüksek olmakla beraber; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) ve sigara içme durumunun da idrar desmozinine etki ettiği belirtilmiştir. Yaş, cinsiyet ve VKİ düzeltilmesinden sonra hem sağlıklı grupta hem de KOAH grubunda sigara içenlerde daha yüksek düzeyde desmozin saptanmıştır.

Akciğer fonksiyonlarının hızlı/yavaş kötüleşmesi öngörme açısından yararsız bulunmuştur (127).

Daha önceki çalışmalarda da sigara içenlerde daha yüksek desmozin düzeyi saptanmış fakat istatistiksel düzeyde anlamlı olmadığı görülmüştür (121, 122, 128). Lindberg ve arkadaşları ise 349 kişiyle yaptığı araştırmada yaş, cinsiyet ve VKİ değişkenleri standardize edildiğinde sigara içmenin idrar desmozin ve izodesmozin düzeyini anlamlı düzeyde arttırdığını saptamıştır (129).

Plazma ve idrar desmozin düzeyi ile akciğer kapasitesi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada, yaş, kadın cinsiyet, VKİ, sigara içiciliğinin idrar desmozin düzeyini arttırdığı tespit edilmiştir. Yaş, cinsiyet, boy, VKİ ve sigara içiciliği faktörleriyle yapılan istatistiksel düzeltme sonrasında idrar desmozine ile tüm akciğer fonksiyon ölçümleri arasında korelasyon saptanmıştır (129).

Aktif sigara içiciliği idrarda desmozin miktarını artırmaktadır (120). KOAH'lı hastalarda sigarayı bıraktıktan sonra bile serum desmozin ve izodesmozin miktarı yüksek kalmaktadır. Bu durum KOAH'daki akciğer inflamasyonu süreciyle uyumludur (130, 131).

Plazma ve idrar desmozininin KOAH biyobelirteci olarak geçerliliğine ilişkin 390 katılımcı ile yapılan bir çalışmada; sağlıklı gönüllüler, stabil astım hastaları, stabil ve atak KOAH hastaları incelenmiştir. Sağlıklı, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında KOAH hastalarında kan ve idrar desmozin düzeyi daha yüksek bulunmuştur; Astım hastaları veya sigara içen sağlıklılarla fark bulunmamıştır. Kan ve idrar desmozini KOAH'a özgüdür, astımlılar veya sigara içenlere spesifik değildir. İdrar desmozininin artışı KOAH alevlenmesi ile ilişkili bulunmuştur. KOAH hastalarının atak durumundan bağımsız olarak %40'ında kan desmozini de yüksek bulunmuştur. Karbonmonoksit difüzyon testi ile beraber değerlendirildiğinde bu hastalarda artmış elastin yıkımı olduğu söylenmiştir. Kan desmozin düzeyi yaşla pozitif yönde kuvvetli derecede ilişkili, karbonmonoksit difüzyon kapasitesiyle de negatif yönde ilişkilidir. İdrar

desmozin düzeyi KOAH ataklarda yükselir, fakat kan desmozin düzeyi akciğer kapasitesinin azaldığı stabil KOAH'lı hastalarda yükselir (132).

KOAH-Astım birlikte olan hastalar için GOLD 2014'de "Astım KOAH Overlap Sendromu" adıyla ilk bilgilere yer verilmiştir. Çalışmamızda bu hastalar "AKOS" fenotipi grubunda değerlendirilmiştir. AKOS, hem astım hem KOAH'ın bazı özelliklerini taşıyan bir sendromdur. AKOS'un, astımın KOAH özellikleri kazanması sonucu mu oluştuğu, KOAH'da astım özelliklerinin de bulunması mı olduğu veya AKOS'un en başından itibaren AKOS olarak mı ortaya çıktığı gibi konular tartışılmaktadır (133). Yapılan bir çalışmanın sonucunda KOAH hastalarında desmozin miktarının yükselmesine rağmen, astım hastaları ile arasında fark bulunmamıştır. Her iki grupta da desmozinin yükselme düzeyleri benzerdir (132). Çalışmamızın sonucunda, literatür ile uyumlu olarak, idrar desmozin düzeyi patofizyolojik olarak astımla benzerlik gösteren AKOS fenotipindeki hastalarda diğer fenotipteki hastalara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

5.3. FİBRONEKTİN

Fibronektin akciğer gelişiminde morforegulator rol oynar. Bu protein erişkin hayatta da doku hasarı ve inflamasyondan sonra değişim gösterir. Hücre yapışması, göçü ve değişimini düzenler (134).

Onarım sisteminin olası kan biyobelirteçlerinden biri olan fibronektin, vücutta kandaki çözünür form ve çözünmeyen ekstraselüler matriks izomeri olarak iki ana izomer şeklinde bulunan, yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir (135). Kan fibronektinin bir çok fonksiyonu olmasına rağmen, birincil rolü hasar veya enfeksiyonun ardından hücrel adezyon, motilite, diferansiasyon, apoptoz ve hemostazise aracılık ederek ve retikuloendotelial sistemi uyararak yara onarımını desteklemektir (136). Bu da KOAH'da, hem CRP hem de fibronektini hesaba katan ölçülebilir bileşik bir biyobelirteç kümesinin yalnız CRP veya fibronektinden daha iyi sonuç verme olasılığını artırmaktadır (107).

Hafif-orta derecede kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan iyi tanımlanmış geniş bir hasta kohortunda, fibronektin/C-reaktif protein oranı 7 yıldan daha uzun bir izlem sonrasında mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Ancak ne CRP ne de fibronektinin akciğere spesifik olmadığı açıktır; bu nedenle kandaki seviyelerinin akciğerlerde ne olup bittiği ile korele olmayabileceği belirtilmiştir (107).

KOAH hastalarında fibronektinin akciğerde lokal ekspresyonu genellikle artarken (137), sistemik dolaşımdaki seviyeleri paradoksal olarak azalmaktadır (138). Düşük seviyeler semptomlarda ve hastalık şiddetinde artma ile ilişkilidir (138). Sistemik seviyelerin düşük olması dolaşımdaki fibronektinin lokal hasar bölgelerine ekstraselülünü ve kronik inflamasyon nedeniyle döngünün artmış olmasını yansıtıyor olabilir (139). KOAH'ın temel nedeni olan sigara içimi lokal üretimi inhibe ederek fibronektin seviyelerini daha fazla düşürebilir (140).

Havayolu ve damarların remodelingi KOAH'ın önemli özelliklerinden biridir. Bir çalışmada immünohistokimyasal analiz yöntemleri kullanılarak, kollagen, fibronektin, laminin, beta-2 gibi çeşitli ekstraselüler matrix komponentlerinin üretim paternleri KOAH hastalığı olan ve olmayanlarda incelenmiştir (141). KOAH'ın bu komponentlerin bronşiyal depolanması ile ilişkili olduğu görülmüştür (141, 142).

Vasküler düzeyde fibronektin düzeyinin artması intimal vasküler fibroza neden olur. FEV1 değerleri bronş damarlarındaki fibronektin ile negatif korelasyon göstermektedir (141).

26 KOAH hastası; 26 sigara içen sağlıklı ve 16 sigara içmeyen sağlıklı kontrol grubunun ekstraselüler matrix bileşenlerinin incelendiği bir çalışmada; Elastin, TİPI,III,IV kollajen, versican decorin biglycan lumican fibronektin ve tenascin, büyük ve küçük hava yolları ve akciğer parankiminde bakılmıştır. Sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında KOAH hastalarında küçük havayollarında daha fazla fibronektin olduğu görülmüş ve KOAH hastalarında akciğer fonksiyon parametreleri ile fibronektin ve elastik lifler arasında ilişki bulunmuştur (143). KOAH'da küçük hava yollarının iç tabakasında, müköler

tabakada ve dış tabakasında daha yüksek düzeyde fibronektine rastlanmış, büyük havayolları ve parankimde ise fark gözlenmemiştir (143).

Tenascin ve fibronektin, matrix metalloproteinaz aktivitesini artırarak doku hasarının devam etmesine katkıda bulunur (134). Bu da fibronektin ile akciğer fonksiyonu arasındaki ters korelasyon bulgusunu destekler (143).

KOAH hastalarında sağlık risklerini değerlendirirken hem inflamatuvar hem de onarım yolları göz önüne alınmalıdır. CRP ve fibronektin KOAH'ın progresyonu ile bağlantılıdır ancak progresyonun temel lokomotifi değildir. İnflamasyon ve onarımın diğer belirteçlerinin aksine CRP ve fibronektin, KOAH hastalarındaki risk katmanlarının belirlenmesinde faydalı olan yegane biyobelirteçlerdir; çünkü uzun süre boyunca stabil kalmakta, az miktarda diurnal değişiklik göstermekte ve mevcut ticari yöntemlerle görece olarak ucuz bir şekilde ölçülebilmektedirler (144, 145).

Kicic ve arkadaşları 536 astım hastası, 523 sağlıklı atopik ve 553 sağlıklı nonatopik birey ile yaptıkları çalışmada; havayolu epitel hücreleri tarafından anormal ekstrasellüler matriks üretimi ve depolanmasının astım patolojisindeki rolünü incelemişlerdir. Bronşiyal fırçalama ile alınan epitelyel hücreler kültürde üretilip microarray, gen ekspresyonu ve silencing, transkripsiyon regülasyon analizi ve mekanik yaraları kapatma yetenekleri araştırılmıştır. Astımlı hastalarda gen ekspresyonu düşük olan tek ekstrasellüler komponent fibronektin olarak bulunmuş, hücre hasarı, sitokin ve büyüme faktörü ile yapılan uyarılara fibronektin üretim cevabı alınamamıştır. Çalışma sonuç olarak solunum yolu epitelyal hücrelerinin azalmış fibronektin üretme kapasitesini, astımdaki bozulmuş hücre tamirinin nedenlerinden biri olarak göstermektedir (146).

Çalışmamızda fibronektin düzeyi "AKOS fenotipindeki" hastalarda diğer gruplardan anlamlı derecede düşük çıkmıştır. AKOS klinik ve patofizyolojik olarak astımla olan benzerliği ile, KOAH'ın diğer fenotiplerinden farklılaşmaktadır. Kicic ve arkadaşlarının tespit etmiş olduğu astım hastalarında görülen düşük fibronektin üretimi, tespit ettiğimiz bu farktan sorumlu tutulabilir.

5.4. EOTAKSİN

Eozinofiller kemik iliği kökenli, iki lob nükleuslu, sitoplazmasında asidik boyalarla kırmızı boyanan granüller içeren, dolaşımdaki lökositlerin yaklaşık %1-3'ünü oluşturan hücrelerdir. Hematopoetik kök hücrelerden farklılaşırlar. Eozinofiller doku hasarı ve disfonksiyonu yaratma yeteneğine sahip sitotoksik granül proteinleri salgırlar. Çok çeşitli sitokin ve kemokinleri de üretebilirler (147).

Allerjik inflamasyon bölgesinden salınan çeşitli kemokinler eozinofil göçünde önemli rol oynar. Bunlar eotaksin ve RANTES molekülleridir. Eotaksin kemotaksisini indükleyerek eozinofil göçüne pozitif bir katkıda bulunur (148, 149). Eotaksin, eozinofillerin degranülasyonu ve birikiminde tamamlayıcı bir rol üstlenmektedir (150). Eozinofillerin aktivasyonuna ve bir araya toplanmasına neden olur (151).

Birçok çalışmada KOAH hastalarında eotaksin düzeyinin bronkoalveolar lavaj, balgam ve plazmada artış gösterdiği görülmüştür (152, 153, 154, 155, 156).

Stabil KOAH'lı ve sağlıklı kontrol grubuyla yapılan çalışmada eotaksin KOAH hastalarında anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ve eotaksin ile FEV1 arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon tespit edilmiştir (157). D'Armiento JM ve arkadaşları yüksek eotaksin KOAH'ın hızlı ilerlemesiyle ilişkili bulmuştur (158). Aynı zamanda sigara tüketimi ve eotaksin arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Krisiukeniene ve arkadaşları da eotaksin düzeyini sigara içen astım hastalarında içmeyenlere göre daha yüksek bulmuştur (159).

Stabil ve alevlenme dönemindeki KOAH hastaları ve sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada, KOAH alevlenme hastalarının eotaksin düzeyi, stabil KOAH ve sağlıklı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Stabil KOAH hastalarında da daha az olmakla beraber kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek eotaksin düzeyi saptanmıştır (160).

Stabil astım hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun 3 ay takip edilip inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta agonist tedavinin plazma eotaksin ve leukotrien B4 üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmada; inhale tedavi alan astım hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında eotaksin düzeyi açısından fark bulunmamıştır (161).

Çalışmamızda literatürden farklı olarak AKOS fenotipinde eotaksin düzeyi diğer fenotipteki hastalardan anlamlı düzeyde düşük çıkmıştır. Örneğimizde hastaların mevcut inhale kortikosteroid ve beta agonist tedavileri kesilmemiş olup, elde ettiğimiz farklı sonuç inhale kortikosteroidlerin özellikle astım hastalarında gösterilmiş olan eotaksin baskılayıcı etkilerinden kaynaklanmış olabilir.

5.5. IL-2

IL-2 Th1 kaynaklı CD4+ ve CD8+ lenfositlerin proliferasyon ve aktivasyonunda önemli bir sitokindir. Birçok çalışmada T lenfositlerin KOAH patogenezi (162, 163) ve KOAH'ın ilerlemesiyle (164, 165) ilişkili bulunmakla birlikte, hastalıktaki rolü tam olarak aydınlatılmamıştır. Bir çalışmada son 6 ayda stabil seyreden KOAH hastalarında IL-2 düzeyi anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (158).

Yapılan bir çalışmanın sonucuna göre stabil KOAH hastaları, hızlı ilerleyen KOAH hastalarından daha yüksek IL-2 düzeyine sahiptir. Yine de bu hastalar sağlıklı kontrol grubundan daha düşük eotaksin düzeyine sahiptir (158).

IL-2, virüse özel CD4+ ve CD8+ T-hücre cevabını arttıracak viral enfeksiyon nedeni atakları ve akciğer hasarını engelliyor olabilir (166). Gine domuzlarında akciğerde latent adenovirüs enfeksiyonunun CD+8 hücre artışına yol açtığı gösterilmiştir (167). Bu artış aktif viral enfeksiyonları baskılayarak akciğer inflamasyonunu azaltmada rol oynayabilir (168). Respiratuvar sinsital virüs CD8+ hücrelerin aktivitesini baskılamakta ve CD8+ Memory T hücrelerinin oluşmasını engellemektedir (169). Bu etki IL-2 ile durdurulabilir (170) ve tekrarlayan RSV enfeksiyonları engellenir (171, 172). Virüs dışında, CD4+

hücreler tarafından koordine edilen sitotoksik lenfosit cevabı H.influenza enfeksiyonuna karşı önemli rol almaktadır (173). KOAH'da artmış IL-2 düzeyi T hücre cevabını arttırarak bakteriyel ve viral akciğer enfeksiyonları engelleyip hastalık seyrini yavaşlatmakta rol alıyor olabilir (174).

IL-2'nin diğer bir etki yöntemi T-hücre ömrünü düzenleme üzerindeki etkisidir (175). IL-2 apoptozisi engelleyen bir protein olan Bcl-2 üretimini arttırarak T hücrelerin ömrünü uzatır (176, 177).

T hücre apoptozisi KOAH hastalarının hem kan (178) hem de akciğer (179) lavajlarında artmıştır. Bu T hücre kaybı, kişiyi akciğer enfeksiyonlarına karşı hassas kılmakta (180, 181), aynı zamanda hastalık progresyonunda önemli bir rolü olan alevlenmelerin sıklığını arttırmaktadır (182).

Çalışmamızda KOAH fenotipleri arasında IL-2 düzeyi açısından fark bulunmamıştır. Bu sonuca göre, IL-2'ye ilişkin yolların tüm fenotiplerde benzer şekilde çalıştığı yorumu yapılabilir.

6. SONUÇ

Tıpta biyobelirteçlerin kullanımı hastalıkların tespit edilmesi, tanı ve tedavi kararlarının desteklenmesinde yer almaktadır. Yeni araştırmalar yapıldıkça, günlük klinik uygulamada kullanıma uygun çok sayıda yeni biyobelirteç olabileceği görülmektedir. Tanımlanmış biyobelirteçlerin varlığı, KOAH immunopatogenezinin anlaşılmasına yardımcı olabilir. Biyobelirteçler tanıda kullanılabilir, hastalığın progresinin öngörülmesini sağlayabilir. Tek bir belirteçle hastalığın tamamının anlaşılması mümkün değildir. Aynı zamanda KOAH'ın farklı fenotiplere sahip olma özelliği patofizyolojisi ve prognozu açısından oldukça önemlidir. Fenotipik sınıflama, farklı özellikleri olan hastaları ayırmak veya benzer prognoz ve tedavi yanıtı veren hastaları belirleyebilmenin yanı sıra, hastalık sürecinin daha iyi anlaşılmasını da sağlayabilmektedir. KOAH'ın fenotiplerinin belirlenmesi hastalığın etkin yönetiminde önemli görülmektedir. Bu çalışmada farklı KOAH fenotipindeki hastaların bazı biyobelirteç düzeyleri açısından farklılık gösterip göstermedikleri araştırılmıştır.

Yapılan analizler sonucunda AKOS fenotipindeki hastalarda **fibronektin** düzeyinin diğer fenotiplerin tümünden anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Bu sonucun, astım hastalarında görülen düşük fibronektin üretiminden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

AKOS fenotipindeki hastalarda **eotaksin** düzeyinin diğer fenotiplerin tümünden anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Örneğimizde, hastaların mevcut inhale kortikosteroid ve beta agonist tedavileri kesilmediği için, elde ettiğimiz sonucun inhale kortikosteroidlerin özellikle astım hastalarında gösterilmiş olan eotaksin baskılayıcı etkilerinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

AKOS fenotipindeki hastalarda **desmozin** düzeyinin diğer fenotiplerin tümünden anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Bu sonucun mevcut astım patogenezinin kaynaklandığı düşünülmüştür.

Sık Alevlenen fenotipindeki hastalarda **CRP** düzeyinin diğer fenotiplerin tümünden anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. CRP yüksekliği ve KOAH alevlenmesi yakın ilişki göstermektedir. "Sık alevlenen" fenotipindeki

hastalardan öykü alma zorluğu göz önünde bulundurulduğunda, bu güçlü ilişkinin “Sık alevlenen” fenotipindeki hastaların tespitinde faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Fenotipler arasında **IL-2** düzeyi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Bu sonucun, IL-2'ye ilişkin yolakların tüm fenotiplerde benzer şekilde çalışmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Literatürde KOAH fenotipleri arasında biyobelirteç düzeylerinin farklılığına yönelik bir araştırma olmadığı için çalışmamız yeni bir bakış açısı getirmektedir. Bununla beraber hedef alınan 200 kişilik örnekleme ulaşılamamış olması araştırmamızın kısıtlılığıdır. İleride, daha büyük hasta gruplarında KOAH fenotipleri arasında aynı biyobelirteç düzeylerini belirlemeye yönelik olarak yapılacak çalışmalar, sonuçlarımızın genellenebilmesine katkıda bulunacaktır. Bunun dışında, fenotipler arasında diğer serum biyobelirteç düzeylerinin ne tür farklılıklar gösterdiğine yönelik çalışmalar yapılmasını öneririz.

7. KAYNAKLAR

- 1- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2018 Report.
- 2- Lozano R, Naghavi M, Foreman K. 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. *Lancet* 2012; 380(9859): 2095-128.
- 3- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2163-96.
- 4- Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 111-22.
- 5- 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. *Lancet* 2007; 370(9589): 758-64.
- 6- Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, et al. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. The Lung Health Study Research Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(2 Pt 1): 301-10.
- 7- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11):442.
- 8- Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(5): 693-718.
- 9- Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374(9691): 733-43.
- 10- Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28(3): 523-32.
- 11- Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366(9500): 1875-81.
- 12- Schirnhöfer L, Lamprecht B, Vollmer WM. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007; 131(1): 29-36.

- 13- Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM. COPD in never smokers: results from the population- based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; 139(4): 752-63.
- 14- Adeloye D, Chua S, Lee C. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *Journal of global health* 2015; 5(2): 020415.
- 15- Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385(9963): 117-71.
- 16- Lopez AD, Shibuya K, Rao C. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27(2): 397-412.
- 17- World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030.
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/
- 18- Quach A, Giovannelli J, Cherot-Kornobis N. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011-2013. *Respir Med* 2015; 109(12): 1553-61.
- 19- 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.
- 20- Mannino DM, Higuchi K, Yu TC. Economic Burden of COPD in the Presence of Comorbidities. *Chest* 2015; 148(1): 138-50.
- 21- Hoyert DL, Xu JQ. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 2011; 61(6): 1-65.
- 22- Pawwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004; 364: 613–20.
- 23- American Thoracic Society Foundation. The Global Burden of Lung Disease. 2014. <http://foundation.thoracic.org/news/global-burden.php>
- 24- Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *ClinicoEconomics and outcomes research* : CEOR 2013; 5: 235-45.
- 25- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349(9064): 1498-504.

- 26- Erbaydar NP. Hastalık Yüğü Kavramı ve Hesaplanmasında Kullanılan Ölçütler ve Daly Kavramına Kısa Bakış , Toplum Hekimliği Bülteni, Cilt 28, Sayı 1, Ocak-Nisan 2009.
- 27- DALYs GBD, Collaborators H, Murray CJ, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990- 2013: quantifying the epidemiological transition. Lancet 2015; 386(10009): 2145-91.
- 28- Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. JAMA 2013; 310(6): 591-608.
- 29- Kocabaş A. KOAH 'da doğal gelişim. Umut S.Yıldırım N (eds) Kronik obstrüktif akciğer Hastalığı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD kitapları dizisi, 2005; s: 10-27.
- 30- Çetinkaya F, Gülmez İ, Aydın T, Öztürk Y, Özemsı M, Demir R. Prevalence of chronic bronchitis and associated risk factors in a rural area of Kayseri, Central Anatolia. Monaldi Arch Chest Dis 2000; 55: 189-93.
- 31- SB Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü: Türkiye Kronik Havayolu Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı, Ankara 2009.
- 32- Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey Burden of Disease Study 2004. Ankara, Turkey, 2006.
- 33- Celli B, Snider GL, Heffner JE. Definitions, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and staging. Am J Resp Crit Care Med 1995; 152: 78-121.
- 34- Gülbay BE, Acıcan T. Patogenez ve inflamasyon. In Saryal S, Acıcan T. editors. Güncel bilgiler ışığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ankara: Bilimsel Tıp;2003.
- 35- Yıldırım N. KOAH patogenezi. In Umut S, Yıldırım N. ed. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); 2005: 41-57.
- 36- Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M. Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 2015; 192(4): 438-45.
- 37- Lee SH, Goswami S, Grudo A. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. Nature medicine 2007; 13(5): 567-9.
- 38- Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol 2016; 138(1): 16-27.

- 39- Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD-implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 1207-24.
- 40- Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R.. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007; 30(6): 1180-5.
- 41- Malhotra D, Thimmulappa R, Vij N.. Heightened endoplasmic reticulum stress in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of Nrf2-regulated proteasomal activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(12): 1196-207.
- 42- Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(5 Pt 2):49-52.
- 43- Rahman I, MacNee W. Oxidant/antioxidant imbalance in smokers and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 348-50.
- 44- Johnson SR. Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone. *Thorax* 2016; 71(2): 105-6.
- 45- Polosukhin VV, Richmond BW, Du RH. Secretory IgA Deficiency in Individual Small Airways Is Associated with Persistent Inflammation and Remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(8): 1010-21.
- 46- Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014; 35(1): 71-86.
- 47- Rennard SI, Wachenfeldt K. Rationale and emerging approaches for targeting lung repair and regeneration in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8(4): 368-75.
- 48- Churg A, Tai H, Coulthard T, Wang R, Wright JL. Cigarette smoke drives small airway remodeling by induction of growth factors in the airway wall. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(12): 1327-34.
- 49- Hogg JC, McDonough JE, Gosselink JV, Hayashi S. What drives the peripheral lung-remodeling process in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6(8): 668-72.
- 50- Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annual review of pathology* 2009; 4: 435-59.
- 51- Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, Martinez-Cambor P, Kaiser B, Almagro P, Casanova C, Esteban C. 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):443-450.

52- Kim, JH, Yoon HI, Oh YM, Lim SY Lee J, Kim T. 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.

53- Friedlander AL, Lynch D, Dyar LA, Bowler RP. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD. Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2007; 4:355-384.

54- Han MK, Agausti A, Calverley P. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:598-604.

55- Ulubay G, Yıldız Ö. Kronik obstruktif akciğer hastalığı. 1. Baskı. Ankara: Bil-Net Matbaacılık, 2013

56- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. *Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol* 2012; 48: 247-57.

57- Lee SJ, Lee SH, Kim YE. Clinical features according to the frequency of acute exacerbation in COPD. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2012; 72(4): 367–373.

58- Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med*. 2013; 11: 181.

59- Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol* 2012; 48(3): 86–98.

60- Bujarski S, Parulekar AD, Sharafkhaneh A, Hanania NA. The Asthma COPD overlap syndrome (ACOS) *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15: 6-10.

61- Kim V, Rogers TJ, Criner GJ. New concepts in the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Thorac Soc* 2008;5: 478-485.

62- Dahl M, Nordestgaard BG. Markers of early disease and prognosis in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 157-167.

63- Leung JM, Sin DD. Biomarkers in airway diseases. *Can Respir J* 2013; 20: 180-182.

64- Dickens JA, Miller BE, Edwards LD, Silverman EK, Lomas DA, Tal-Singer R. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Surrogate Endpoints

(ECLIPSE) study investigators. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2011; 12: 146-155.

65- Duvoix A, Dickens J, Haq I, Mannino D, Miller B, Tal-Singer R, Lomas DA. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2013; 68: 670-676.

66- Rosenberg S, Kalhan R. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Translational Research* 2012; 159:228-239.

67- Barcelo B, Pons J, Fuster A, Sauleda J. Intracellular cytokine profile of T lymphocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Immunol* 2006; 145:474-479.

68- Dasgupta A, Nair P. When are biomarkers useful in the management of airway diseases? *Pol Arch Med Wewn* 2013; 123: 183-188.

69- Viglio S, Zanaboni G, Luisetti M. Micellarelectrokineticchromatography for the determination of urinary desmosine and isodesmosine in patients affected by chronic obstructive pulmonary disease. *J Chromatogr B* 1998; 714: 87-89.

70- Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council(MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581-586.

71- Özalevli S, Uçan ES. Farklı dispne skalalarının kronik obstrüktif akciğer hastalığında karşılaştırılması. *Türk Toraks Dergisi* 2004; 5(2): 90-94.

72- Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34: 648-54.

73- Yorgancıoğlu A, Polatlı M, Aydemir Ö. KOAH Değerlendirme Testinin Türkçe Geçerlilik Ve Güvenilirliği. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2012; 60(4): 314-320

74- Dinarello CA. The acute phase response. *Cecil Textbook of Medicine*. 1992; 286:1571-1573 .

75- Hutchinson WL, Koe GW, Frochlich M. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: Age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46:34-38.

76- Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein, in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91:1351-1357.

- 77- Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N. Absence of diurnal variation of CRP concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47:426-430.
- 78- Mac Gregor AJ, Galimore JR. Genetic effect on baseline values of C-reactive protein and serum amyloid-A protein: A comparison of monozygotic and dizygotic twins. *Clin Chem* 2004; 50:130-134.
- 79- MacNee W: Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:258-266.
- 80- Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, Celli BR. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006; 61:23-28.
- 81- Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Meade TW. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000; 84:210-215.
- 82- Karadag F, Karul AB, Cildag O, Yilmaz M, Ozcan H. Biomarkers of systemic inflammation in stable and exacerbation phases of COPD. *Lung* 2008; 186:403-409.
- 83- Garcia-Rio F, Miravittles M, Soriano JB, Munoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, Sobradillo V, Ancochea J, EPISCAN steering committee. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population based study. *Respir Res* 2010, 11:63.
- 84- Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59:574-80.
- 85- Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:71-78.
- 86- Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, Sapsford RJ, Mullerova H, Donaldson GC, Wedzicha JA. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007; 29:527-534.
- 87- Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, MacCallum P, Meade TW, Jeffries DJ, Johnston SL, Wedzicha JA. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1618-1623.

- 88- Eagan TM, Ueland T, Wagner PD, Hardie JA, Mollnes TE, Damas JK, Aukrust P, Bakke PS. Systemic inflammatory markers in COPD: results from the Bergen COPD cohort study. *Eur Respir J* 2010; 35:540-548.
- 89- Hurst J, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW, Vessey RS, Wedzicha JA. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 174:867-874.
- 90- De Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, Mullerova H, Co'rdoba-Lanu's E, Muros de Fuentes M, Aguirre-Jaime A, Celli BR. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest* 2008; 133:1336–1343.
- 91- Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175: 250–255.
- 92- Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61:17–22.
- 93- Man SF, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61:849–853.
- 94- Bartolome R. Celli, Nicholas Locantore, Julie Yates. Inflammatory Biomarkers Improve Clinical Prediction of Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(10):1065–1072.
- 95- Nena Milačić, Bojan Milačić, Maja Milojković. Correlation of C-Reactive Protein and COPD Severity. *Acta Clin Croat* 2016; 55:41-48
- 96- De Torres JP, Cordoba-Lanus E, Lopez-Aguilar C, Muros De Fuentes M, Montejo De Garsini A, Aguirre-Jaime A, Celli BR, Casanova C. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006;27:902-7.
- 97- Lee TM, Lin MS, Chang NC. Usefulness of C-reactive protein and interleukin-6 as predictors of outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving pravastatin. *Am J Cardiol.* 2008;101:530-5.
- 98- Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J.* 2003; 22:672-88.
- 99- Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, Jones PW, Hurst JR, Wedzicha JA. Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to

evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(11):1218-24.

100- Greenberg SB, Allen MA, Wilson J, Atmar RL. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:167-73.

101- Allegra L, Blasti, De Bernardi B, Cosentini R, Tarsia P. Antibiotic treatment and baseline severity of disease in acute exacerbations of chronic bronchitis: a reevaluation of previously published data of placebo controlled randomized study. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14:149-55.

102- Saches AP, Koeter GH, Gronier KH, Van Der Waaij D, Schiphuis J, Meyboom-De Jong B. Changes in symptoms, peak expiratory flow, and sputum flora during treatment with antibiotics of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Thorax* 1995; 50:758-63.

103- Piehl-Aulin K, Jones I, Lindvall B. Increased serum inflammatory markers in the absence of clinical and skeletal muscle inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2009; 78:191-6.

104- Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005; 294:1799-809.

105- Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med* 2003; 114: 758-62.

106- Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 132-40.

107- Man SF, Xing L, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Zhang X, Vessey R, Walker TG, Celli BR. Circulating fibronectin to C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32:1451–1457.

108- Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PloS One* 2012; 7:374-83.

109- Dev D, Wallace E, Sankaran R. Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998;92: 664–7.

110- Cano NJ, Pichard C, Roth H. C-reactive protein and body mass index predict outcome in end-stage respiratory failure. *Chest* 2004;126: 540–6.

- 111- Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*.2003;107: 1514–9.
- 112- Thomsen M, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186(10):982-8
- 113- Woods DE. Bacterial colonisation of the respiratory tract: clinical significance. In: *Respiratory Infections. Diagnosis and Management*, 2nd edition. New York:Raven Press, 1988.
- 114- Valipour A, Schreder M, Wolzt M, Saliba S, Kapiotis S, Eickhoff P. Circulating vascular endothelial growth factor and systemic inflammatory markers in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)*. 2008; 115(7): 225–32.
- 115- Nordestgaard BG. C-Reactive Protein is a Strong Predictor of COPD Outcomes. 2007; 12(3). [www.pulmonary reviews.com/archives.2007.html](http://www.pulmonaryreviews.com/archives.2007.html) (Son erişim tarihi Haziran 2018).
- 116- Pahuja S, Yadav P, Gautam AK. Study of serum C-reactive protein levels in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease patients. *International Journal of Medical Science and Public Health* 2016; Vol 5.(4):694-699.
- 117- Díaz O, Parada A, Ramos C, Klaassen J, Díaz JC, Andresen M, Lisboa C, Saldías F. C-Reactive protein levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Med Chil*. 2012; 140(5):569-78.
- 118- Singh SJ, Jones P, Evans R, Morgan M. Minimum clinically important improvement for the incremental shuttle walking test. *Thorax*. 2008; 63(9):775-7.
- 119- Osman M, Keller S, Hosannah Y. Impairment of elastin resynthesis in the lungs of hamsters with experimental emphysema induced by sequential administration of elastase and trypsin. *J Lab Clin Med* 1985; 105:254–258.
- 120- Stone PJ, Gottlieb DJ, O'Connor GT. Elastin and collagen degradation products in urine of smokers with and without chronic obstructive pulmonary diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:952–959.
- 121- Viglio S, Iadarola P, Lupi A. MECK of desmosine and isodesmosine in urine of chronic destructive lung disease patients. *Eur Respir J* 2000; 15: 1039–1045.

- 122- Cocci F, Miniati M, Monti S, Cavarra E, Gambelli F, Battolla L, Lucattelli M, Lungarella G. *Int. J. Biochem. Cell Biol* 2002; 34: 594–604.
- 123- Bode DC, Pagan ED, Cuminskey R. Comparison of urinary desmosine excretion in patients with chronic obstructive disease or cystic fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther* 2000; 13: 175–180.
- 124- Starcher B, Green M, Scott M. Measurement of urinary desmosine as an indicator of acute pulmonary disease. *Respiration* 1995; 62: 252–257.
- 125- Cardoso, W.V, Sekhon HS, Hyde DM, Thurlbek WM, Collagen and elastin in human pulmonary emphysema, *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 975–981.
- 126- Coxson HO, Rogers RM, Whittall KP, D'yachkova Y, Paré PD, Sciurba FC, Hogg JC. A quantification of the lung surface area in emphysema using computed tomography, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999: 159; 851–856.
- 127- Ongay S, Sikma M, Horvatovich P, Hermans F. Free Urinary Desmosine and Isodesmosine as COPD Biomarkers: The Relevance of Confounding Factors *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2016; 3(2): 560–569. doi:10.15326/jcopdf.3.2.2015.0159
- 128- Huang JTJ, Chaudhuri R, Albarbarawi O, Barton A, Grierson C, Rauchhaus P. Clinical validity of plasma and urinary desmosine as biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2012;67(6):502-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200279>
- 129- Lindberg CA, Engstrom G, de Verdier MG. Total desmosines in plasma and urine correlate with lung function. *Eur Respir J.* 2012;39(4):839-845. doi: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00064611>
- 130- Snider GL. Understanding inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the process begins. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1045–1049.
- 131- Vernooij JH, Kucukaycan M, Jacobs JA. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1218–1224.
- 132- Huang JTJ, Chaudhuri R, Albarbarawi O. Clinical validity of plasma and urinary desmosine as biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012;67:502-508. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200279
- 133- Şen E, Oğuzülgen K, Bavbek S, Günen H, Kıyan E, Türктаş H, Yorgancıoğlu A, Polatlı M, Yıldız F, Çelik G, Demir T, Gemicioğlu B, Mungan D, Saryal S, Sayiner A, Yıldırım N. Astım-KOAH overlap sendromu, *Tuberk Toraks* 2015; 63(4): 265-277.

- 134- Jones FS, Jones PL. The tenascin family of ECM glycoproteins: structure, function, and regulation during embryonic development and tissue remodelling. *Dev Dyn* 2000; 218: 235–259.
- 135- Limper AH, Roman J. Fibronectin. A versatile matrix protein with roles in thoracic development, repair and infection. *Chest* 1992; 101: 1663-1673.
- 136- Mosesson MW, Amrani DL. The structure and biologic activities of plasma fibronectin. *Blood* 1980; 56: 145-158.
- 137- Kranenburg AR, Willems-Widyastuti A, Mooi WJ. Enhanced bronchial expression of extracellular matrix proteins in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Clin Pathol* 2006; 126: 725-735.
- 138- Dong BR. Clinical significance of fibronectin and protease inhibitors in chronic obstructive pulmonary diseases. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 1989; 12: 343-346.
- 139- Ding YH, Lu YQ, Cheng JG. Molecular degradation forms of plasma fibronectin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 1994; 17:305-307.
- 140- Wang H, Liu X, Umino T. Cigarette smoke inhibits human bronchial epithelial cell repair processes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25:772-779.
- 141- Kranenburg AR, Willems-Widyastuti A, Mooi WJ. Enhanced Bronchial Expression of Extracellular Matrix Proteins in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Clin Pathol* 2006; 126:725-735.
- 142- Voelkel NF, Cool C, Taraceviene-Stewart L. Janus face of vascular endothelial growth factor: the obligatory survival factor for lung vascular endothelium controls precapillary artery remodeling in severe pulmonary hypertension. *Crit Care Med*. 2002;30(5 suppl):251-256.
- 143- Annoni R, Lanca T, Tanigawa RY. Extracellular matrix composition in COPD *Eur Respir J* 2012; 40:1362–1373.
- 144- Brubaker DB, Blick KE, Romine M. Four immunoassay methods and standards compared for measuring fibronectin. *Clin Chem* 1987; 33:126-129.
- 145- Kimberly MM, Vesper HW, Caudill SP. Standardization of immunoassays for measurement of high-sensitivity C-reactive protein. Phase I: evaluation of secondary reference materials. *Clin Chem* 2003; 49:611-616.
- 146- Kicic A, Hallstrand T S, Sutanto E N, Stevens P T. Decreased Fibronectin Production Significantly Contributes to Dysregulated Repair of Asthmatic Epithelium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:889–898.

- 147- Jacobsen EA, Taranova AG, Lee NA, Lee JL. Eosinophils: Singularly destructive effector cells or purveyors of immunoregulation. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1313-1320.
- 148- Palframan RT, Collins PD, Williams TJ, Rankin SM. Eotaxin induces a rapid release of eosinophils and their progenitors from the bone marrow. *Blood* 1998; 91:2240-8.
- 149- Elsner J, Kapp A. Regulation and modulation of eosinophil effector functions. *Allergy* 1999;54: 15-26.
- 150 -Desreumaux P, Bloget F, Seguy D. Interleukin 3, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interleukin 5 in eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterology* 1996; 110:768-74.
- 151- Chehade M, Aceves SS. Food allergy and eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10:231-7.
- 152- Tateno H, Nakamura H, Minematsu N, Nakajima T, Takahashi S, Nakamura M. Plasma eotaxin level and severity of asthma treated with corticosteroid. *Respir Med* 2004; 98:782-90.
- 153- Lamkhioued B, Renzi PM, Abi-Younes S, Garcia-Zepada EA, Allakhverdi Z, Ghaffar O. Increased expression of eotaxin in bronchoalveolar lavage and airways of asthmatics contributes to the chemotaxis of eosinophils to the site of inflammation. *J Immunol* 1997; 159:4593-601.
- 154- Yamada H, Yamaguchi M, Yamamoto K, Nakajima T, Hirai K, Morita Y. Eotaxin in induced sputum of asthmatics: Relationship with eosinophils and eosinophil cationic protein in sputum. *Allergy* 2000; 55:392-7.
- 155- Lilly CM, Woodruff PG, Camargo CA Jr, Nakamura H, Drazen JM, Nadel ES. Elevated plasma eotaxin levels in patients with acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:786-90.
- 156- Nakamura H, Weiss ST, Israel E, Luster AD, Drazen JM, Lilly CM. Eotaxin and impaired lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1952-6.
- 157- Bade G, Khan MA, Srivastava AK, Khare P. Serum cytokine profiling and enrichment analysis reveal the involvement of immunological and inflammatory pathways in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD* 2014; 9:759–773.
- 158- D'Armiento JM, Scharf SM, Roth MD. Eosinophil and T cell markers predict functional decline in COPD patients. *Respir Res*. 2009; 10:113.

- 159- Krisiukeniene A, Babusyte A, Stravinskaite K, Lotvall J, Sakalauskas R, Sitkauskiene B. Smoking affects eotaxin levels in asthma patients. *J Asthma*. 2009;46(5):470–476.
- 160- Adnan AM, Ammar AZ, Khalil K. Role of Eotaxin in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 21(1), Jul – Aug 2013; 03, 10-14.
- 161- Alzoghaibi MA, BaHammam AS. Circulating LTB₄ and Eotaxin-1 in stable asthmatics on inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists. *Ann Thorac Med* 2006; 1:67-70
- 162- Tzanakis N, Chrysofakis G, Tsoumakidou M, Kyriakou D, Tsiligianni J, Bouros D, Siafakas NM. Induced sputum CD8+ T-lymphocyte subpopulations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2004;98(1):57-65.
- 163- Saetta M, Baraldo S, Corbino L, Turato G, Braccioni F, Rea F, Cavallese G, Tropeano G, Mapp CE, Maestrelli P. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(2):711-717.
- 164- O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV₁. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(3):852-857.
- 165- Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3 Pt1):822-826.
- 166- Doherty PC, Topham DJ, Tripp RA, Cardin RD, Brooks JW, Stevenson PG. Effector CD4+ and CD8+ T-cell mechanisms in the control of respiratory virus infections. *Immunol Rev* 1997; 159:105-117.
- 167- Meshi B, Vitalis TZ, Ionescu D, Elliott WM, Liu C, Wang XD, Hayashi S, Hogg JC: Emphysematous lung destruction by cigarette smoke. The effects of latent adenoviral infection on the lung inflammatory response. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26(1):52-57.
- 168- Chakrabarti S, Mautner V, Osman H, Collingham KE, Fegan CD, Klapper PE, Moss PA, Milligan DW: Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery. *Blood* 2002;100(5):1619-1627.
- 169- Chang J, Braciale TJ. Respiratory syncytial virus infection suppresses lung CD8+ T-cell effector activity and peripheral CD8+ T-cell memory in the respiratory tract. *Nat Med* 2002;8(1):54-60.

- 170- Chang J, Choi SY, Jin HT, Sung YC, Braciale TJ. Improved effector activity and memory CD8 T cell development by IL-2 expression during experimental respiratory syncytial virus infection. *J Immunol* 2004;172(1):503-508.
- 171- Rohde G, Wiethage A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A, Bufe A, Schultze-Werninghaus G. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 2003;58(1):37-42.
- 172- Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, Maccallum P, Meade TW, Jeffries DJ, Johnston SL. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(9):1618-1623.
- 173- King PT, Ngui J, Farmer MW, Hutchinson P, Holmes PW, Holdsworth SR. Cytotoxic T lymphocyte and natural killer cell responses to non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Clin Exp Immunol* 2008;152(3):542-551.
- 174- Robbins CS, Franco F, Mouded M, Cernadas M, Shapiro SD. Cigarette smoke exposure impairs dendritic cell maturation and T cell proliferation in thoracic lymph nodes of mice. *J Immunol* 2008;180(10):6623-6628.
- 175- Nelson BH, Willerford DM. Biology of the interleukin-2 receptor. *Adv Immunol* 1998; 70:1-81.
- 176- Mor F, Cohen IR. IL-2 rescues antigen-specific T cells from radiation or dexamethasone-induced apoptosis. Correlation with induction of Bcl-2. *J Immunol* 1996;156(2):515-522.
- 177- Mueller DL, Seiffert S, Fang W, Behrens TW. Differential regulation of bcl-2 and bcl-x by CD3, CD28, and the IL-2 receptor in cloned CD4+ helper T cells. A model for the long-term survival of memory cells. *J Immunol* 1996; 156(5):1764-1771.
- 178- Hodge S, Hodge G, Holmes M, Reynolds PN. Increased peripheral blood T-cell apoptosis and decreased Bcl-2 in chronic obstructive pulmonary disease. *Immunol Cell Biol* 2005a;83(2):160-166.
- 179- Hodge S, Hodge G, Holmes M, Reynolds PN. Increased airway epithelial and T-cell apoptosis in COPD remains despite smoking cessation. *Eur Respir J* 2005b;25(3):447-454.
- 180- de Bree GJ, Heidema J, van Leeuwen EM, van Bleek GM, Jonkers RE, Jansen HM, van Lier RA, Out TA. Respiratory syncytial virus specific CD8+

memory T cell responses in elderly persons. *J Infect Dis* 2005;191(10):1710-1718.

181- Robbins CS, Dawe DE, Goncharova SI, Pouladi MA, Drannik AG, Swirski FK, Cox G, Stampfli MR. Cigarette smoke decreases pulmonary dendritic cells and impacts antiviral immune responsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 30(2):202-211.

182- Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, Fabbri LM, Johnston SL. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(10):1114-1121.



8. EKLER

Ek-1: Gönüllü Bilgilendirme Formu



ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU					
Doküman:	Form-11	Revizyon No:	02	Revizyon Tarihi:	23 / 01 / 2012

1. Çalışmanın adı: **KOAH'DA FENOTİPLERE GÖRE KANDA VE İDRARDA BİYOBELİRTEÇLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**
2. Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.
Araştırma Görevlisi Dr.Oylum Hünerel (1402,4014)
3. Yard. Doç. Dr. Pınar Mutlu
4. Araştırmanın amacı ve kısa özeti:
Bu çalışmada KOAH tanılı hastalardan kan ve idrar örneği alıp bu örneklerde bazı maddelerin düzeyini ölçerek hastalığın ilerlemesi hakkında bilgi sahibi olmaya çalışacağız.
5. Bu araştırma için neden siz seçildiniz?
Çünkü KOAH tanısı ile takip ediliyorsunuz.
6. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?
İstediğiniz zaman çalışmadan ayrılabilirsiniz.
7. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacak?
Ayrıntılı muayene yapılacaktır
2 adet kısa anket doldurulacaktır
Solunum fonksiyon testi yaptırılacaktır
Bir yemek kaşığı idrar ve iki yemek kaşığı kan örneğiniz alınacaktır.
8. Araştırmaya katılmak size bir zarar verecek mi? Sizin için olumsuz yönleri/riskleri olacak mı?
Hayır
9. Araştırmaya katılmanın size olası yararları nelerdir? Araştırmaya katılmak size bir fayda/üstünlük sağlayacak mı?
Fayda sağlayacaktır KOAH ile ilgili ayrıntılı muayene yapılacaktır ve hastalığınızın gidişi ile ilgili bilgi sahibi olacaksınız
10. Araştırma için masrafım olacak mı? Araştırmanın benim için maddi bedeli var mı?
Hayır
11. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?
İmlik bilgileriniz kullanılmayacaktır, diğer verileriniz ise bilgisayar ortamında saklanacaktır.
12. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?
Evet, sonuçlar alındıktan sonra size geri bildirim yapılacaktır

13. Araştırma sonuçlarına ne olacak?

Tez olarak yayımlanacak.

14. Daha ayrıntılı bilgi için,

15. Teşekkür:

Araştırmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.

BU BİLGİLENDİRME FORMU SİZDE KALACAKTIR. ARAŞTIRMAYA KATILMAK İSTERSENİZ AŞAĞIDA YER ALAN ONAM FORMUNU İMZALAMANIZ GEREKMEKTEDİR.

ONAM FORMU (D²)

Araştırmanın Adı:		
	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?		
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?		
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?		
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?		
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?		
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?		
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?		
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? <i>Lütfen ismini yazınız.</i>		

İmza:

Adı / Soyadı:

Tarih:

Ek-2: KOAH Değerlendirme Testi

Değerlendirilen parametreler	Derecelendirme	Değerlendirilen parametreler
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 durumu nedeniyle evimden çıkmaya çekiniyorum
Rahat uyuyorum	0 1 2 3 4 5	Rahat uyuyamıyorum
Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum
	Toplam skor	



Ek-3: mMRC Nefes Darlığı Skalası

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 yaşlarıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum
3	Düz yolda 100 metre ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum
4	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor



EK-4: Etik Kurul Onayı



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı :18920478-050.01.04/E.20378
Konu :Başvuru İncelemesi

16.02.2017

Sayın Yrd.Doç.Dr. Pınar MUTLU

Yürütücülüğünü yapmış olduğunuz "Koah'da Fenotiplere Göre Kanda ve İdrarda Biyobelirteçlerin Karşılaştırılması" başlıklı 2011-KAEK-27/2016-E.146787 nolu projeniz ile ilgili olarak Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun almış olduğu 15/02/2017 tarih ve 03-01 nolu kararı aşağıdadır.

Bilgilerinize rica ederim.

Karar Tarihi :15.02.2017 13:30
Karar No :2017-03

Karar-01)2011-KAEK-27/2016-E.146787 no'lu araştırma ile ilgili olarak, proje yürütücüsü Yrd. Doç. Dr. Pınar MUTLU'nun çalışması Etik Kurul tarafından değerlendirilmiş olup; yapılan oylamada "**ETİK KURUL ONAYINI ALIR**" kararı verilmiştir.

 e-imzalıdır

Prof. Dr. Öztürk ÖZDEMİR
Başkan

Not: 5070 sayılı elektronik imza kanunu gereği bu belge elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bilgi için:Faize OTURAN
Sekreter