



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIKLI
BİREYLERDE SURFAKTAN A, B, C, D PROTEİNLERİNİN
ATAKLAR VE SOLUNUM FONKSİYONLARI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. CİHAN YÜCEL
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. AHMET İLVAN

MERSİN – 2012



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIKLI
BİREYLERDE SURFAKTAN A, B, C, D PROTEİNLERİNİN
ATAKLAR VE SOLUNUM FONKSİYONLARI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. CİHAN YÜCEL
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. AHMET İLVAN

Bu tez, **BAP-TF DTB (CY) 2010-5 TU** protokol no'lu proje olarak Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

MERSİN - 2012

TEŞEKKÜR

Eğitimimde ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında; çalışma suresince ve yazım aşamasında sabrını, hoşgorusunu, bilgisini, yapıcı ve bilimsel eleştirilerini esirgemeyen hocam Prof.Dr. Ahmet İlvan'a asistanlık eğitimim boyunca ilgisi ve sevgisini sürekli yüreğimde hissettiğim hocalarım Prof.Dr. Sibel Naycı, Prof.Dr. Mukadder alıkoğlu, Prof.Dr. Bahar Ulubaş, Doç.Dr. Cengiz zge, Yrd.Doç.Dr. Eylem zgr'e rotasyonlarım sırasında eğitimime katkılarından dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Radyoloji Anabilim Dalı, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasına olan katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı ğretim yesi Doç.Dr. Necati Muşlu, Arş.Gör.Dr. Yener Yeşiltepe'ye teşekkrmu sunarım.

Asistanlık hayatım boyunca pek çok acı-tatlı olayı birlikte yaşadığım sevgili asistan arkadaşlarıma, teşekkür ederim.

Özveri kaynağı annem, babam ve kardeşime teşekkürü borç bilirim.

Dr. Cihan Yücel

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV-V
ÖZET.....	VI-VII
ABSTRACT.....	VIII-IX
ÖNSÖZ.....	
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Risk Faktörleri.....	4
2.1.4. Patoloji	5
2.1.5. Patogenez.....	7
2.1.6. Büyük Hava Yolları.....	8
2.1.7. Küçük Hava Yolları.....	8
2.1.8. Akciğer Parankimi.....	8
2.1.9. Akciğer Damarları.....	9.
2.1.9.1. Oksitatif Stres.....	9
2.1.9.2. Proteaz/Antiproteaz Dengesizliği.....	10
2.1.9.3.Fizyopatoloji.....	10
2.1.10. Tanı.....	12
2.2. KOAH Sistemik İnflamasyonu	13
2.2.1. Akut Faz Proteinleri.....	15
2.2.1.1. C Reaktif Protein (CRP).....	15
2.2.1.2. Fibronejen.....	16

2.2.1.3. Serum Amiloid A (SA-A).....	16
2.2.1.4. Surfaktan Protein A, B, C, D.....	16
2.2.2. İnflamatuar Sitokinler	19
2.2.2.1. TNF Alfa (Koşektin).....	19
2.2.2.2. İnterlökin 6 (IL-6).....	19
2.2.2.3. İnterlökin 1 β (IL-1 β).....	19
2.2.2.4. İnterlökin 8 (IL-8).....	20
2.2.2.5. Sistemik İnflamasyon - Lokal İnflamasyon İlişkisi.....	20
2.3. KOAH Atak.....	22
2.3.1. KOAH Atakta Klinik Değerlendirme.....	22
2.3.2. Öykü ve Fizik Muayene.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	25
3.1. İncelemeler.....	26
3.1.1. Solunum Fonksiyonları Testi.....	26
3.1.2. Arter Kan Gazları Ölçümü	26
3.1.3. Surfaktan Ölçümü.....	26
3.1.4. CRP Ölçümü.....	27
3.2. İstatistiksel metod.....	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	33
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	39
KAYNAKLAR.....	40
KISALTMALAR DİZİNİ.....	47
TABLO LİSTESİ.....	49

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIKLI BİREYLERDE SURFAKTAN A, B, C, D PROTEİNLERİNİN ATAKLAR VE SOLUNUM FONKSİYONLARI İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Son yıllarda kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) sistemik inflamasyon ve akciğer fonksiyonları konusunda giderek artan yayınlar mevcuttur. İnflamatuar süreçte surfaktan proteinlerinin (SP) seviyesinde artış olmaktadır. SP'lerin, kapsüllü bakterilerin bağlanması, alveolar makrofajların antibakteriyel etkisinin kuvvetlendirilmesi, virusların opsonizasyonu ve inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde de etkileri bulunmaktadır.

Bu tez çalışmasında, SP'lerinin KOAH'da değişimini göstermek, ataklar ve solunum fonksiyonları ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmamıza; Kasım 2010 - Kasım 2011 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran KOAH atak tanısı konan 30 hasta alınmıştır. Bu hastaların anamnez, fizik muayene, SFT, AKG'ları, rutin biyokimyasal testleri, SP-A, B, C, D düzeyleri, son 1 yıldaki atak sayıları ve atak şiddetleri değerlendirilmiştir.

Hastaların KOAH atağı için gerekli tedavileri yeterli süre uygulandıktan sonra şikayet, belirti ve bulguları atak öncesi dönem seviyesi elde edilince SFT, AKG'ları tekrar değerlendirilmiş ve SP'ler için tekrar kan alınmıştır.

Hastaların stabil dönem SP-A, C, D değeri, kontrol grubu olgularına göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla p değerleri <0.001, =0.014, <0.001). Hastaların atak döneminde elde edilen SP düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulundu (p <0.001).

Hastaların atak dönemi SP değerlerinin stabil döneme göre anlamlı artış gösterdiği saptandı (p <0.001).

Hastaların stabil ve atak dönemleri CRP değerleri kontrol grubuna göre (sırasıyla p=0.037 ve p<0.001), atak dönemi CRP değeri de stabil döneme göre (p <0.001) anlamlı olarak yüksekti.

SP'lerin hastalık şiddeti ve atak şiddeti ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Stabil dönem spirometri değerleri ile SP'lerinin hiçbirisi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Atak dönemi FEF_{25-75} değeri ile SP-B değeri arasında negatif korelasyon saptandı (p:0.029). Atak ve stabil dönem SFT değerleri birleştirilip SP'ler ile korelasyonu değerlendirildiğinde; sadece SP-C ile negatif yönde zayıf (r:-0.27) ve anlamlı (p:0.036) korelasyon izlendi. Hasta ve kontrol grubu sonuçları birlikte değerlendirildiğinde tüm SP'ler ile spirometri değerleri arasında daha kuvvetli korelasyonlar saptandı (p<0.001).

Stabil dönem PO_2 değeri ile SP'ler arasında önemli sayılabilecek korelasyon saptanmadı. PCO_2 ile 4 SP için de önemliliğe yakın derecede negatif korelasyonlar izlendi. Atak dönemi PO_2 değeri ile SP-C arasında negatif zayıf korelasyon saptandı (p:0.027). PCO_2 ile anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi. Stabil ve atak dönemi bulguları birleştirildiğinde PO_2 değerleri ile tüm SP'leri arasında zayıf, fakat anlamlı korelasyon (sırasıyla r:-.42 p:0.001, r:-0.38 p:0.003, r:0.49 p<0.001 ve r:0.49 p<0.001), PCO_2 ile sadece SP-B arasında anlamlı ilişki bulundu (r:0.28 p:0.03).

Atak döneminde CRP arttıkça tüm SP'lerin arttığı izlendi ve bu artış SP'lerdeki artış ile korele idi. Stabil ve atak dönemi bulguları CRP ve SP'ler için birleştirilip değerlendirildiğinde SP-A, B, C ve D ile CRP arasında yüksek korelasyon, tüm olgular değerlendirmeye alındığında hepsi anlamlı ve pozitif yönde olmak üzere CRP ile SP-B arasında orta, diğerleri arasında yüksek korelasyon saptandı (sırasıyla r:0.84 p<0.01, r:0.71 p<0.01, r:0.80 p<0.01 ve r:0.86 p<0.01).

Serum SP-A, C, D'nin KOAH'da arttığı, atakta 4 SP'nin de arttığı ve KOAH'da inflamasyon belirteçleri olarak kullanılmasının faydalı olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: KOAH, SP-A, SP-B, SP-C, SP-D, Solunum Fonksiyon Testi

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN SURFACTANT PROTEINS A, B, C, D AND ATTACKS, RESPIRATORY FUNCTIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

In recent years there have been increasing number of publications in COPD concerning systematic inflammation and lung functions. Surfactant proteins level is increased in inflammatory process. There are also affects of surfactant proteins on binding of encapsulated bacteria, alveolar macrophages, the reinforcement of anti-bacterial effect, opsonizasyon of viruses and regulation of inflammatory response.

In this study, showing variation of surfactant proteins in COPD and investigation of relationship between surfactant proteins and attacks, respiratory functions are aimed.

In our study, between November 2010 and November 2011, 30 COPD patients identified with COPD attacks consulted to Mersin University Research and Application Center Department of Chest Diseases Clinic are take into consideration. In this patients, medical histories, physical examinations, pulmonary function tests, arterial blood gases, routine biochemical tests, surfactant A, B, C, D proteins, the number of episodes in last year and severity of attacks were evulated.

After application of required treatments in sufficient period, pulmonary function tests and arterial blood gases were evulated again when symptoms, complaints and evidences obtained in the same level with the period before attacks. Additonally the blood was taken again for surfactant proteins.

Individuals in the control group, medical history was investigated and physical examination and pulmonary function tests were applied, venous blood was taken for the measurement of surfactant proteins.

The stabil period surfactant proteins A, C, D values were observed significantly higher than control groups. The surfactant proteins levels which obtained in attack period were observed higher with respect to control group.

The surfactant proteins values of patients in attack period was observed as meaningful increasement.

The CRP values in stable and attack period were higher with respect to control group; the attack period CRP values were meaningfully higher with respect to stable period.

The relationship of surfactant proteins with disease severity and attack intensity were not statically meaningful.

Spirometry values in stable period with no correlation was found between any of surfactant proteins. Negative correlation was found between attack period FEF₂₅₋₇₅ and surfactant protein B values. Surfactant proteins combined attack and stable period, the correlation between Spirometry values were evaluated and only a weak negative correlation with the surfactant protein C was observed. When the results of patient group and contol group were evaluated together, stronger correlations were obtained between all surfactant proteins and spirometry values.

No significant correlations were observed between stable period PO₂ value and surfactant proteins. Important negative correlations were seen for PCO₂ and four surfactant proteins.

When stable and attack period evidence were taken together, weak but meaningful correlation was observed between PO₂ values and all surfactant proteins, meaningful correlation was only seen between PCO₂ and surfactant protein B.

CRP levels were higher during attacks increased in all surfactant proteins increase and this increase was correlated with surfactant proteins. All evidence were taken together, medium correlation was obtained between CRP and surfactant protein B, higher correlations were seen between CRP and others.

Blood surfactant protein A, C, D increased in COPD, four surfactant proteins also increased in attack and as markers of inflamation in COPD exacerbation concluded that the use may be beneficial.

Key words: COPD, Surfactant Protein A, B, C, D, Respiration Function Tests

1.GİRİŞ VE AMAÇ

KOAH, tam olarak geri dönüşlü olmayan ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH akciğerleri etkilemekle birlikte, ciddi sistemik etkilere de yol açabilmektedir¹.

KOAH artık tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yayınladığı 2002 Dünya Sağlık Raporuna göre KOAH tüm dünyada 4. ölüm nedeni olarak kabul edilmekte ve her yıl yaklaşık 2,7 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir².

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre KOAH, 2000 yılında en sık görülen dördüncü ölüm nedeni iken 2020 yılında üçüncü ölüm nedeni olması beklenmektedir³.

Gelişmiş ülkelerde en yaygın görülen çevresel risk faktörleri sigara içimi ve mesleki karşılaşmalardır. Sigara içimi havayolları ve akciğerde inflamasyon ile birlikte sistemik hücresel ve hümoral inflamasyon, sistemik oksidatif stres, vazomotor ve endotel fonksiyonlarında değişiklik, prokoagülan faktörlerde artışa sebep olur⁴.

Sigara dumanı sadece havayolları ve akciğerde inflamasyona sebep olmaz; aynı zamanda sistemik hücresel ve hümoral inflamasyon, sistemik oksidatif stres, vazomotor ve endotel fonksiyonlarında değişiklik, prokoagülan faktörlerde artışa da sebep olur⁵.

Sistemik inflamasyon, kronik havayolu inflamasyonuna ikincil gelişen akciğer fonksiyonlarındaki bozulmayla paralellik göstermektedir. Dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinler, örneğin; TNF- α , IL- 6, serbest radikaller ve bu sitokinlerin ürünü olan CRP, sistemik inflamasyonun önemli belirteçleridir. Günümüzde sistemik inflamasyonun komorbid hastalıkların oluşmasında ve mortalite üzerinde çok önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Sistemik inflamatuvar yanıt, dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin ve akut faz proteinlerinin artışı ile karakterizedir. Yapılan bir meta analizde stabil KOAH'lı hastalarda, sistemik inflamasyon varlığının araştırıldığı 19 çalışma incelenmiş; azalmış akciğer fonksiyonu SP-A, B, C, D'nin düzeyindeki artışla ilişkili bulunmuştur. Benzer şekilde KOAH'lı hastalarda serum CRP, fibrinojen, TNF- α ve lökosit düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır⁶.

Bu çalışmada KOAH ile sistemik inflamasyon arasındaki ilişkinin araştırılması ve böylece bu hastalıklardaki sistemik inflamasyonun niteliği hakkında daha kapsamlı bilgi edinilmesi amaçlanmıştır. Çünkü sistemik inflamasyonun kökeni, sonuçları ve olası tedavilerinin daha iyi anlaşılması, KOAH hastalarının daha iyi bakımı ve daha az mortalite ve morbidite oranları ile sonuçlanacaktır. Çalışmamıza; Kasım 2010-Kasım 2011 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran KOAH atak bulguları saptanan 30 hasta alınmıştır. Çalışmaya alınan KOAH ataktaki hastaların anamnezleri, fizik muayeneleri, SFT'leri, AKG'ları, rutin biyokimyasal testleri, SP-A, B, C, D düzeyleri, son 1 yıldaki atak sayıları ve atak şiddetleri değerlendirilmiştir. KOAH atak kriteri hastanın öksürük, nefes darlığında artış, balgam miktarı ve pürülansında artış olarak değerlendirilmiştir.

KOAH ataktaki hastalara atak tedavisi uygulanmış olup alevlenme bulgusu bulunmayan ve laboratuvar değerlerinde önemli bir değişiklik olmayan dönemde tekrar değerlendirilmiş ve stabil KOAH olarak kayıt edilmiştir. Stabil KOAH döneminde hastaların SFT'leri, AKG'ları, rutin biyokimyasal testleri, SP-A, B, C, D düzeyleri tekrar değerlendirilmiştir. Çalışmaya sağlıklı kontrol grubu olarak 20 kişi alınmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda SFT'leri, rutin biyokimyasal testleri, SP-A, B, C, D düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada KOAH'lı hastalarda SP-A, B, C, D'nin ataklar ve solunum fonksiyonları üzerine etkisi araştırılmıştır. KOAH atakta SP-A, B, C, D'nin arttığı ve SFT'lerinin bozulduğu saptanmıştır. Stabil KOAH grubunda ise sağlıklı bireylere göre SP-A, B, C, D'nin arttığı saptanmıştır. SP-A, B, C, D'nin inflamasyon belirteci olabileceği ve ileriki dönemde CRP gibi inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği görüşü oluşmuştur. Bu gruplar arasında SP'leri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

2.1.1. Tanım

KOAH, genellikle geri dönüşsüz hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalık durumudur. Hava akımı sınırlanması sıklıkla ilerleyicidir ve zararlı parçacık ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkilidir. Temel olarak akciğerleri etkilemekle birlikte, ciddi sistemik etkilere de yol açabilir.

İrritanların solunum yoluyla uzun süre alınması sonucu akciğerlerde gelişen kronik inflamasyon; büyük hava yolları, küçük hava yolları ve akciğer parankimini etkilemekte ve kronik bronşit, amfizem ve küçük hava yolu hastalığı gelişimine yol açmaktadır. KOAH'ta görülen yerleşik hava akımı obstrüksiyonu gelişiminde, küçük hava yolu hastalığı ve amfizem belirleyici öneme sahiptir. KOAH gelişimine genetik olarak duyarlı kişilerin, uygun çevresel risk faktörleri ile uzun süre karşılaşması neden olmaktadır. KOAH, gelişimi değişken bir hastalık olup, benzer risk faktörleri ile karşılaşan kişilerde hastalık farklı seyir izleyebilmektedir¹.

2.1.2. Epidemiyoloji

KOAH, yeterince bilinmeyen ve yeterince tanı konulamayan bir hastalıktır. Hava akımı obstrüksiyonunu tanımlayacak genel kabul görmüş bir ölçütün henüz bulunmamış olması, KOAH'la ilgili prevalans çalışmalarında büyük güçlük yaratmaktadır. Nitekim, 2001 yılında GOLD tarafından pratik nedenlerle önerilen ve daha sonra Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından da kabul edilen sabit oran ölçütünün (postbronkodilatör FEV₁/FVC<%70), FEV₁/FVC'nin yaşla azalması nedeniyle yaşlı nüfusta KOAH prevalansını olduğundan fazla, genç nüfusta ise olduğundan düşük gösterdiği bildirilmiştir⁷.

1990-2001 yılları arasında yayınlanan toplum tabanlı 32 prevalans çalışmasının meta-analizinde, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının % 9-10 olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan iki uluslararası çalışma, bu konuda

daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Bunlardan ilki, Güney Amerika'nın beş kentinde yapılan PLATINO çalışmasıdır⁷.

KOAH prevalansını ve hastalığın sosyal ve ekonomik yükünü ölçmek amacıyla kullanıldığı bu çalışmalarda; sabit oran ölçütü (FEV1/FVC<%70) kullanıldığında KOAH prevalansının % 20'ler düzeyinde olduğu, hastalığın yaş ve sigara içme yoğunluğu ile ilişkili olarak arttığı, gelişmiş ülkelerde sigara içme yaygınlığı ile ilişkili olarak erkek ve kadınlarda benzer prevalans değerlerinin elde edildiği, gelişmekte olan ülkelerde ise hastalığın erkeklerde daha yaygın olduğu gösterilmiştir⁷.

Diğeri ise, BOLD girişimi tarafından şimdiye kadar 18 ülkede yapılan çalışmalardır⁸.

2.1.3. Risk Faktörleri

KOAH gelişimi ile ilgili risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

KOAH, pek çok risk faktörünün karmaşık bir şekilde birbirleri ile ilişkili olduğu bir hastalıktır. Hastalığın ortaya çıkmasında temel risk faktörü olarak sigara en önemli rolü oynasa da, sigara içmeyenlerde de KOAH ortaya çıkabilmektedir. Diğer risk faktörleri arasında, çevresel tütün dumanı ile iş yeri ortamındaki çeşitli kimyasallara ve tozlara maruziyet, iç ve dış ortam hava kirliliği gibi birçok faktör sayılabilir¹.

Tablo 1. KOAH'ta Risk Faktörleri

Çevresel faktörler	Konakçı ile ilgili faktörler
-Sigara İçimi Aktif sigara içimi Pasif sigara içimi Annenin sigara içimi -Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk -Diyetle ilgili faktörler Yüksek tuzlu diyet Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı -Solunumsal enfeksiyonlar -Beslenme -Mesleki maruziyet (organik ve inorganik tozlar) -Ev içi hava kirliliği (havalandırması az olan ortamlarda ısınma veya yemek pişirmek için biyomas kullanımı) -Açık havada hava kirliliği -Akciğer büyüme ve gelişimi -Oksidatif stres	-Cinsiyet -Alfa-1 antitripsin eksikliği -Genetik faktörler -Aile öyküsü -Etnik faktörler -Yaş -Hava yolu aşırı cevaplılığı -Atopi -Düşük doğum ağırlığı

2.1.4. Patoloji

KOAH, hava yolları ve akciğer parankiminin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. KOAH'ta rol oynayan temel patoloji, kronik tekrarlayan inflamasyon, havayollarının hasarlanması, yeniden yapılanma ve bu süreçte gelişen tamir mekanizmalarıdır. KOAH patolojisinde gözlenen temel değişiklikler Tablo 2'de özetlenmektedir¹.

Tablo 2. KOAH'ta Patolojik Değişiklikler

	İltihabi hücreler	Yapısal değişiklikler
Proksimal hava yolları (trakea, bronş ve çapı>2 mm havayolları)	Makrofaj CD8 T lenfosit Az sayıda PMNL Eosinofil	Goblet hücre hiperplazisi Mukus glandlarında artış Squamöz metaplazi
Periferik havayolları (çapı< 2 mm havayolları)	Makrofaj T lenfosit CD8>CD4 B Lenfosit Fibroblast Az sayıda PMNL Eosinofil	Bronş duvarlarında kalınlaşma Peribronşiyal fibrozis İntralumener inflamatuvar eksuda Hava yollarında daralma
Akciğer parankimi	Makrofaj CD8 T lenfosit	Alveol duvar hasarı Alveol epitelinde apoptoz Sentrilobuler amfizem Panasiner amfizem
Vasküler yapı	Makrofaj Lenfosit	İntimal kalınlaşma Endotel disfonksiyonu Düz kas hiperplazisi

Sigara içimine bağlı oksidatif stresteki artış, antiproteazların inaktivasyonu, hava yolu epitel hasarı, mukus hipersekresyonu, proinflamatuvar mediatörlerin salınmasıyla oluşan lokal pulmoner inflamasyon, hava yolu yeniden yapılanması ve parankim harabiyetine neden olmaktadır. Günümüzde, KOAH'lı olgularda lokal inflamasyonun yanı sıra sistemik inflamasyonun da eşlik ettiği gösterilmiştir. Bugün için sistemik inflamasyonun net bir tanımlaması olmamasına rağmen, inflamasyon kaskadının yapıtaşları olan CRP, SP'leri, fibrinojen, IL-6, TNF- α sistemik dolaşımda

fazla miktarlarda bulunmasının sistemik inflamasyon kanıtı olduğu kabul edilmektedir⁹.

2.1.5. Patogenez

KOAH'taki patolojik değişiklikler proksimal ve periferik hava yolları ile akciğer parankimini ve pulmoner vasküler yapıları kapsamaktadır. Söz konusu alanlarda, kronik inflamatuvar değişiklikler, akciğerin değişik alanlarında spesifik inflamatuvar hücrelerin düzeylerindeki artış ve tekrarlayan hasarlanma ve tamirden kaynaklanan yapısal değişiklikler (remodelling) mevcuttur. KOAH'lı hastalarda gözlenen inflamasyon, sigara ve diğer kronik iritanlara karşı normalde oluşan cevabın şiddetlenmiş halidir. Bu abartılı yanıtın mekanizması henüz anlaşılamamış olmakla birlikte genetik olarak belirlendiği düşünülmektedir. Akciğerlerdeki inflamasyon, oksidatif stres ve proteaz fazlalığı ile artmaktadır. Bu üç mekanizma KOAH'ın patogenezinde sorumlu tutulmaktadır. Ek olarak bronş aşırı duyarlılığı, kronik aşırı mukus sekresyonu, kronik bronkopulmoner enfeksiyonlar, genetik faktörlerin de patogenezinde etkili olduğu belirtilmiştir. KOAH patogenezinde birçok hücre ve mediyatör rol oynamaktadır¹.

Patogenezinde rol oynayan hücre ve mediyatörler Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. KOAH Patogenezinde Rol Oynayan Hücre ve Mediyatörler

İnflamatuvar hücreler	Mediyatörler
Makrofaj	IL-8, IL-1 β , IL-6
Nötrofil	TNF- α
CD-8 T lenfosit	LTB4
PGE2, PGF2, IP-10	Endotelin-1
Dedritik hücre	GM-CSF, TGF- β
Eosinofil	Büyüme faktörleri
	GRO- α
	ROS, NO, MIP-1 α
	MCP-1

2.1.6. Büyük Hava Yolları

Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması, büyük havayollarındaki inflamasyondan kaynaklanmaktadır. Sigara dumanı, sık geçirilen bakteriyel infeksiyonlar ve diğer iritanlara kronik olarak maruziyet, submukozal bez kütlelerinde, kas dokusunda ve yüzey epitelinde birçok değişikliğe yol açmaktadır. Epitelde; yerel skuamöz metaplazi, atrofi, siliyer hücrelerin sayısında ve ortalama siliyer uzunlukta azalma ile birlikte mukus salgılayan goblet hücrelerinin sayısında artış meydana gelir¹⁰.

2.1.7. Küçük Hava Yolları

Çapı 2 mm'den küçük periferik hava yollarında histopatolojik olarak başlıca; bronş lümeninde mukus artışı ve tıkaçları, goblet hücre metaplazisi, bronş duvarında inflamasyon, peribronşiyal fibrozis, düz kas hipertrofisi ve daralma gibi bulgular görülür¹⁰.

2.1.8. Akciğer Parankimi

KOAH'lı hastalarda akciğer parankiminde amfizem gelişir. Amfizeme ikincil olarak da alveolar tutamalarda ciddi kayıplar oluşur ve bu durum küçük hava yolu kollapsına katkıda bulunur. Asinüs içindeki dağılıma göre iki tip amfizem gelişir.

a- Sentrilobüler amfizem; respiratuvar bronşiyollerin dilatasyonu ve destrüksiyonu ile karakterizedir.

b- Panlobüler amfizem; tüm asinusu tutar

Sentrilobüler amfizem KOAH'da en yaygın görülen amfizem tipi olup, genellikle üst lobları tutar. Buna karşın panlobüler amfizem daha çok alfa-1 antitripsin enzim eksikliği bulunan kişilerde gelişir ve daha çok alt loblarda yer alır. Alveol duvarlarında ve hava boşluklarında hava yollarındakine benzer inflamatuvar hücre profili görülür ve hastalığın tüm seyri boyunca varlığını sürdürür¹¹.

2.1.9. Akciğer Damarları

Akciğer damarlarındaki değişiklikler hastalığın erken döneminde başlar. Başlangıçta bu değişiklikler damar duvarında kalınlaşma ve endotel disfonksiyonu

İle karakterize iken, daha sonra bunları damar düz kas kitlesinde artma ve damar duvarının makrofaj ve CD8+ T hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu izler. Hastalığın ileri aşamalarında kollagen birikimi ve kapiller yatağın harabiyeti gelişir. Sonuçta bu yapısal değişiklikler, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp fonksiyon bozukluğuna (kor pulmonale) neden olur¹¹.

KOAH'lı hastalarda, hatta havayolu kısıtlanması olmayan sigara içicilerde, trakeabronşiyal ağaç boyunca inflamasyon bulunmaktadır. Santral ve periferik havayolları duvarında ve akciğer parankiminde CD8+ (sitotoksik) hücreler ağırlıklı olmak üzere T-lenfositler bulunur ve hastalık patogenezinde anahtar rol oynarlar. Ortamda daha az oranda bulunan CD4+ T lenfositler Th1 yönünde dönüşüm gösterirler¹².

T lenfosit sayısı alveolar yıkım miktarı ve havayolu inflamasyonunun derecesi ile iyi koreledir¹³.

2.1.9.1. Oksidatif Stres

KOAH hastalarında artmış oksidatif stres için önemli kanıtlar mevcuttur. Sigara dumanında bulunan ve inflamatuvar hücrelerden de salınan reaktif oksijen türevlerinin KOAH'ın fizyopatolojisine katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Artmış oksidatif stres, α -1 antitripsin (AAT) ve sekretuar lökoproteaz inhibitörü gibi antiproteazların oksidasyonu, antiproteaz savunmanın zayıflatılması, proteolizin artması ve MMP'nin direkt aktivasyonu gibi mekanizmalarla KOAH patogenezine katkıda bulunabilir¹⁴.

Oksidan ürünlere karşı akciğerleri koruyan antioksidan sistemde; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi enzimlerle A, C, E vitaminleri ve sistein gibi kofaktörler vardır. KOAH'da oksidan/antioksidan dengesizliği önemli bir sorundur ve bu proteaz/antiproteaz dengesizliğine, parankimde harabiyet ve yeniden yapılanmaya, aşırı mukus sekresyonuna, mukusun yapı ve miktarında değişikliğe, NF- κ B aktivasyonuna ve histon deasetilaz enzim miktarında azalmaya yol açar¹⁵.

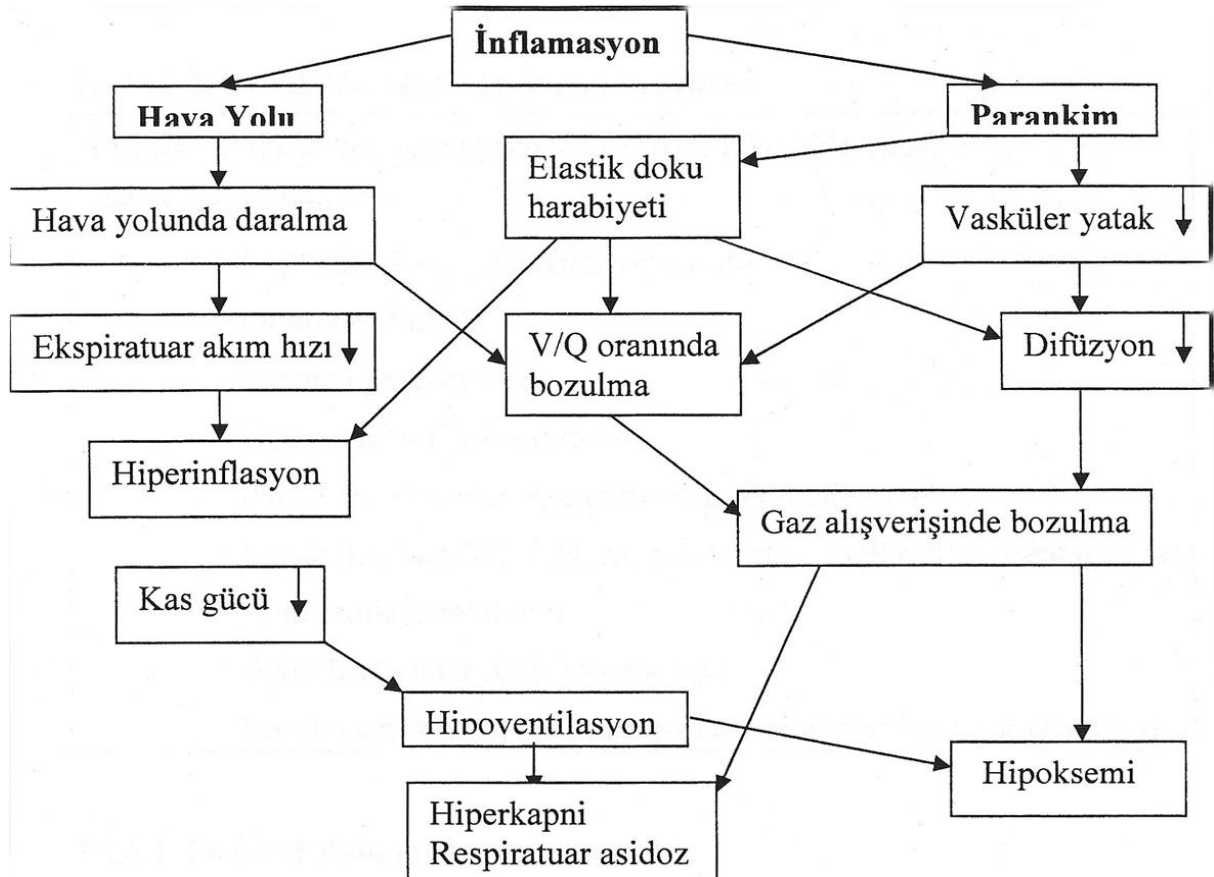
2.1.9.2. Proteaz/Antiproteaz Dengesizliği

Organizma solunum yollarında bulunan, α -1 antitripsin, α -1 antitripsin, α -2 makroglobulin, epitel hücre kaynaklı sekretuar lökoproteaz inhibitörü ve doku metalloproteinaz inhibitörü gibi protezlarla, inhale edilen zararlı gaz ve partiküllerin etkilerini en aza indirmeye çalışır. Protezların zararlı etkileri ise antiproteazlar tarafından giderilir. KOAH patogenezine katılan major proteazlar nötrofiller (nötrofil elastaz, katepsin G ve proteinaz-3), makrofajlar (MMP-9, makrofaj elastaz, katepsin L,S) ve lenfositler (perforin ve garanzim) tarafından üretilir. Bu proteazlar alveol duvarı elastinini ve kollajeni yıkıma uğratar ve ayrıca mukus sekresyonunu artırır. Proteaz antiproteaz dengesizliğinin amfizem patogenezinde anahtar rol oynadığına inanılmaktadır. İnflamatuar sitokinlerin aktive ettiği makrofajlar, proteaz ve oksidanlar serbestleştirerek doku hasarına sebep olurken aynı zamanda TGF- β gibi büyüme faktörlerini de serbestleştirirler. KOAH'lı hastaların akciğerlerinde matriks metalloproteinaz 2 (MMP-2) ekspresyonu artmıştır ve MMP-2'nin şiddetli KOAH'da doku remodelingi ve inflamasyonda rolü olduğu düşünölmektedir¹⁵.

2.1.9.3. Fizyopatoloji

KOAH'daki inflamasyona özgü patolojik değişiklikler, aşırı mukus sekresyonu ve siliyer fonksiyon bozukluğu, hava akımı kısıtlanması ve hiperinflasyon, gaz değişim anormallikleri, pulmoner hipertansiyon ve sistemik etkiler gibi fizyolojik anormalliklerin ortaya çıkmasına neden olur. KOAH'da lökotrienler, proteazlar ve nöropeptidler gibi inflamatuvar belirteçlerin etkisiyle mukus salgılayan bezlerde hiperplazi ve goblet hücrelerinde sayısal artış meydana gelir. Ekspiratuvar hava akım kısıtlılığı; mukoza inflamasyonu ve ödem, hava yollarında yeniden yapılanma, peribronşiyoler fibrozis ve sekresyonların etkisiyle hava yolu direncinin artması ve elastik yapının parçalanması sonucunda, hava yollarını açık tutan alveoler tutamakların kaybı ile ekspirasyon akımı için gerekli itici basıncın azalması sonucunda ortaya çıkar. Ekspiratuvar hava akım kısıtlanması ve alveoler duvar hasarı nedeniyle destek yapısından yoksun kalan periferik hava yollarının ekspirasyon sırasında pozitif plevral basıncın etkisiyle dinamik kompresyona uğrayarak erken kapanması, hava hapsi ve pulmoner

hiperinflasyona neden olur. KOAH'lı hastalarda, istirahatte hava hapsi nedeniyle inspiratuvar kapasite belirgin olarak azalır, efor sırasında da inspiratuvar kapasite progresif olarak azalmaya devam eder, hasta daha yüksek volümlerde hızlı ve yüzeysel solunum yapar. Bu durum solunum kasları üzerindeki mekanik işin ve oksijen tüketiminin artması sonucunda dispne, pulmoner gaz alışverişinde bozulma, solunum işinde artma, solunum kas yorgunluğu ve egzersiz kapasitesinde azalmaya neden olur. KOAH'da hipoksemi gelişiminde en önemli mekanizma, ventilasyon/perfüzyon dengesizliğidir. KOAH'lı hastalarda ventilasyon/perfüzyon dengesizliği; solunum mekaniğinde değişme, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı yüzeysel solunum biçimi gaz alışverişinde bozulmaya ve solunum yetmezliğine neden olabilir. Pulmoner arterlerde destrüksiyon ile doku kaybı, hipoksik vazokonstrüksiyon, endotel adezyonundaki artışa bağlı trombus oluşumu, trombo emboliler de perfüzyonu etkileyerek hipoksi gelişimine katkıda bulunur¹⁶.



Tablo 4: KOAH' ta Fiziopatolojik Değişimler

2.1.10. Tanı

Dispne, kronik öksürük, balgam çıkarma yakınması olan veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine (tütün dumanı, biomass yakıt kullanımı, mesleki toz ve kimyasallar) maruziyeti olan hastalarda KOAH düşünülmelidir. KOAH tanısı, hava yolu obstrüksiyonu varlığının spirometrik olarak gösterilmesiyle konulur. KOAH ile ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalıklar; astım, kronik kalp yetmezliği, tüberküloz, bronşiektazi, bronş karsinomu, kistik fibrozis, obliteratif bronşiyolit, diffüz panbronşiyolittir¹.

Spirometride maksimum inspirasyon noktasında zorlu bir nefes vermeyle çıkarılan hava miktarı (FVC) ve bu manevranın ilk saniyesinde çıkarılan hava miktarı (FEV₁) ölçülmeli ve bu iki ölçümün oranı (FEV₁/FVC) hesaplanmalıdır. Spirometri ölçümleri yaş, boy, cinsiyet ve ırka uygun referans değerleriyle karşılaştırılmalıdır. Tipik KOAH' lı hastalarda hem FEV₁, hem de FVC azalmıştır. GOLD 2009 rehberine göre hava akım kısıtlaması varlığı bronkodilatör sonrası FEV₁/FVC < %70 şeklinde tanımlanır (Tablo 5)¹.

Tablo 5. KOAH'ta Spirometrik Sınıflandırma

Evre	Özellikler
I.Hafif KOAH	FEV ₁ /FVC < %70 FEV ₁ ≥ %80 (beklenenin)
II.Orta KOAH	FEV ₁ /FVC < %70 %50 ≤ FEV ₁ < %80 (beklenenin)
III.Ağır KOAH	FEV ₁ /FVC < %70 %30 ≤ FEV ₁ < %50 (beklenenin)
IV.Çok Ağır (İleri) KOAH	FEV ₁ /FVC < %70 FEV ₁ < %30 (beklenenin) ya da FEV ₁ < %50 (beklenenin) ile birlikte kronik solunum yetmezliği

2.2. KOAH'da Sistemik İnflamasyon

KOAH'da akciğerde gözlenen inflamasyona benzer bir inflamatuvar yanıt, sistemik dolaşımda da izlenmektedir ve inflamatuvar mediyatörlerin sadece periferik dolaşımda da arttığı gösterilmiştir. Ancak KOAH'da gelişen düşük dereceli sistemik inflamasyonun varlığı diğer kronik hastalıklardaki kadar iyi anlaşılammıştır. Sistemik inflamasyonun kaynağı için öne sürülen 2 hipotez vardır:¹⁷

1- KOAH'lı hastalarda inhale edilen zararlı toz ve partiküllere karşı gelişen "anormal inflamatuvar yanıt", endotel hücre hasarı, makrofaj ve nötrofil aktivasyonu, oksidan-antioksidan dengesizliği gibi bir dizi olay ile inflamatuvar süreci akciğerlerde başlatır. Daha sonra bu yerel inflamasyon sistemik dolaşıma dökülerek sistemik inflamatuvar yanıtı neden olur¹⁸.

2- Sigara içimi sistemik inflamasyon için önemli bir nedendir. Sigaranın farklı dokularda oluşturduğu hasarın direkt sonucu olarak, kan ve damarlarda başlayan süreç ileri evrede akciğerinde dahil olduğu çevre dokularda inflamatuvar olayları başlatır¹⁹.

KOAH gelişimi ve KOAH'la ilişkili sistemik inflamasyon için başlıca risk faktörü sigara içimi olduğundan sigara içiminin etkileri hakkındaki çalışmalar sistemik inflamasyonun altta yatan mekanizmalarını çözümlemesi açısından yararlı olacaktır. Aslında sigara dumanı, KOAH'dan bağımsız olarak sistemik inflamasyona neden olabilmektedir. Sigara içiciliğinin lipid peroksidasyon ürünleri ve diğer belirteçleri artırmak suretiyle redoks olayları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Sigara ile ilişkili oksidatif stres artışı; antiproteazların inaktivasyonu, havayolu epitel hasarı, artmış mukus sekresyonu, akciğer dokusuna nötrofil geçişinin artışı ve proinflamatuvar belirteçlerin ekspresyonu ile sonuçlanır²⁰.

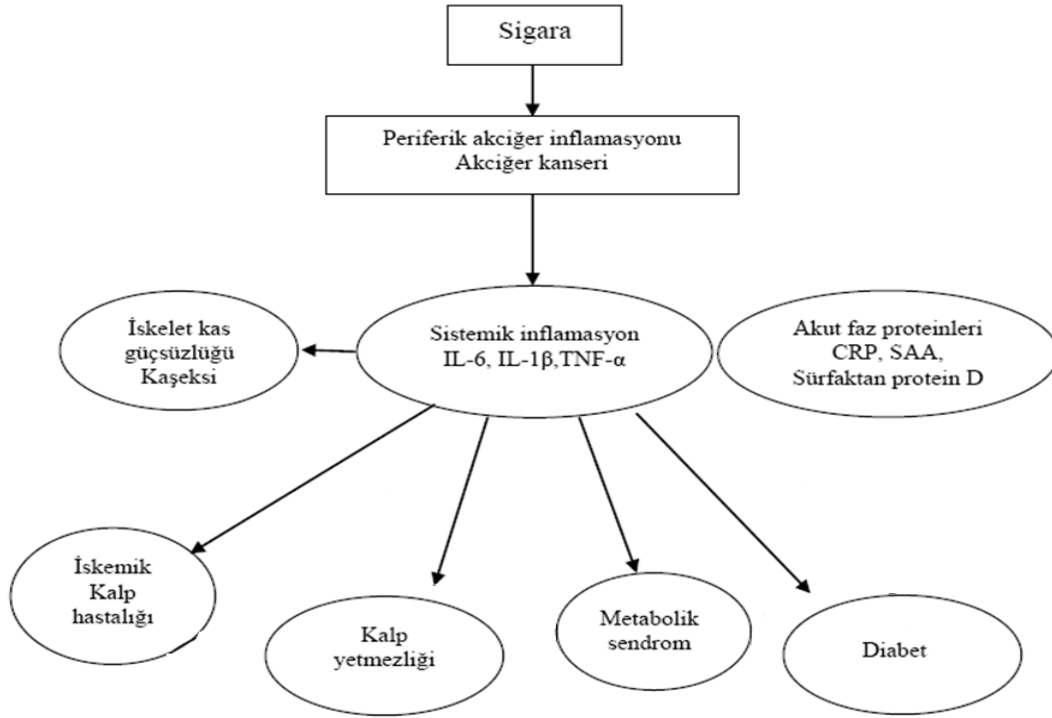
KOAH'lı hastalarda yapılan bir çok çalışmada dolaşımdaki nötrofil sayısı artmamış olmasına rağmen nötrofil sayısı ile FEV₁ arasında ters korelasyon olduğu ve KOAH'lı hastaların dolaşımındaki nötrofillerde, uyarıcı ajanlara yanıt olarak, reaktif oksijen türevleri üretiminin arttığı gösterilmiştir.²¹

Sigara içiminin tek başına CD4/CD8 oranını değiştirebileceği ve bunun sigaranın bırakılmasıyla normale döndüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu bağlamda yapılan bir çalışmada KOAH'lı hastalar ve kontrol grubunda,

dolaşımdaki lenfosit alt grupları arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte KOAH'lı sigara içmeyenlerin CD8 yüzdesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve CD4:CD8 oranının yüksek FEV₁ ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. KOAH'lı hastaların periferik T lenfositlerinde artmış TNF- α ve TGF- β ekspresyonu ile artmış apoptozis gösterilmiştir²².

Tablo 6. KOAH'la ilişkili sistemik inflamasyonun temel biyobelirteçleri

Akut Faz Proteinleri
C-Reaktif protein
Fibrinojen
Serum Amiloid A
Surfaktan Protein D
Sitokinler
TNF- α
IL-6
IL-1 β
IL-8
AAT
Leptin
Homosistein
Periferik kan hücreleri
Monositler
Nötrofiller
T lenfositler
Reaktif Oksijen Türevler



Tablo 7. KOAH'ta Sistemik Etkiler

2.2.1. Akut Faz Proteinleri

2.2.1.1. C Reaktif protein (CRP)

Her biri 206 aminoasitten oluşan CRP ismini, Streptococcus Pneumoniae'nın C-polisakkaridini presipite edebildiği için almıştır. CRP, enfeksiyonun, travmanın, inflamatuvar, romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren testtir. Salınımı esas olarak karaciğerde, inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile gerçekleşir. Sağlıklı bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 1 mg/L'dir. İnflamasyondan sonra kısa sürede yükselmeye başlayıp, 6 saat sonra CRP düzeyi > 5 mg/L olur²³.

CRP çoğunlukla doku hasarı ve/veya inflamasyona yanıt olarak sentezlenen akut faz proteindir. KOAH'lı hastaların plazmasında özellikle enfeksiyöz alevlenmeler sırasında artar. Stabil KOAH'da plazma konsantrasyonları Evre I ve II olan hastalarda mortalite ile ilişkilidir ancak evre III ve IV te böyle bir ilişki bulunmamıştır²⁴.

Çapraz-kesitsel çalışmalarda CRP'nin birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV₁) ile ilişkili olduğu gösterilmesine rağmen longitudinal çalışmalarda FEV₁'deki progresif düşüş ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir²⁵.

2.2.1.2. Fibrinojen

Fibrinojen, karaciğerden sentez edilen bir akut faz reaktanı ve pıhtılaşma faktörüdür. Dolaşımdaki IL-6'nın hepatositleri uyarmasıyla salınır²⁶.

Stabil KOAH hastalarında dolaşımda fibrinojen düzeyinin arttığı gösterilmiştir ve bu artış akciğer fonksiyonlarındaki bozulma ve tekrarlayan alevlenmelerle doğrudan ilişkilidir. Danimarka'lı erişkin popülasyonda yapılan prospektif epidemiyolojik çalışmada, plazma fibrinojen düzeyindeki yüksekliğin sigara içiminden bağımsız olarak akciğer fonksiyonlarındaki azalma ve KOAH gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir²⁷.

2.2.1.3. Serum Amiloid A (SA-A)

Dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla hem karaciğerden hem de inflamatuvar dokulardan salınan bir akut faz proteindir. SA-A Gram-negatif bakterilere bağlanmaktadır ve bakteri enfeksiyonlarına karşı doğuştan var olan savunma mekanizmasının bir parçasıdır, ancak nötrofillerin, monositlerin ve yardımcı T-hücre (Th) Tip 17'nin aktivasyonunu içeren, proinflamatuvar etkileri de vardır. Yeni olarak SA-A'nın Toll benzeri reseptör (TLR) 2'nin aktivatörü olduğu ve inflamatuvar transkripsiyon faktörü NF- κ B'nin aktivasyonuna neden olduğu bulunmuştur. Plazmanın proteomik analizi KOAH alevlenmeleri sırasında SA-A'da artış olduğunu belirlemiştir ve konsantrasyonları alevlenmelerin şiddeti ile koreledir²⁸.

2.2.1.4. Surfaktan Protein A, B, C, D

SP lipid ve proteinden oluşan kompleks bir karışımdır. Lipid fraksiyonunun % 90'ı fosfolipid karışımından % 10'luk kısmı ise başlıca kolesterolden meydana gelir. Ana fosfolipid bileşenleri fosfatidil kolin (% 60-70), fosfatidil gliserol (% 5-

10), fosfotidiletanolamin (%5-10), fosfotidil inositol ve fosfotidil serin`dir. Fosfolipidler hidrofobik ve hidrofilik özellikleri nedeniyle yüzey kısımlarda miçeller ve lameller şeklinde tabakalar oluşturur. Yüzey gerilimini düşürme fonksiyonunu bu oluşumlar sağlar. Tip 2 hücrelerine gelen uyarı adenil siklaz, protein kinaz C aktivasyonu, fosfotidilinositol 4,5-difosfatın parçalanması gibi ikinci haberci yolları ile hücre içine iletilir. Sonuçta hücre içi serbest kalsiyum miktarı artar ve SP salgılanması gerçekleşir.

Surfaktan Protein A: İlk önce tanımlanan ve izole edilen SP`idir. Molekül ağırlığı 28'den 36 kDa'a kadar olan izoformları saptanmıştır.

Surfaktan Protein B: Molekül ağırlığı yaklaşık 8 kDa olan küçük bir proteindir.

Surfaktan Protein C: Molekül ağırlığı yaklaşık 5 kDa olan çok küçük bir proteindir. Hidrofobik bir aminoasit olan valin çok fazla bulunduğu için aşırı derecede hidrofobiktir.

Surfaktan Protein D: Tip 2 hücrelerde kollajenöz glikoproteinden sentezlenen bir proteindir. Alveoler lokal savunmada rol alarak opsonin gibi fonksiyon görmektedir. Sigara içimi ile alınan partiküllerin SP'in yüzey film tabakası ile etkileştiği ve maksimum yüzey alanını azaltarak aktif yapıyı değiştirdiği tespit edilmiştir. Sigara dumanına maruz bırakılan sıçanların akciğer lavajlarında SP materyalinde azalma ve Tip 2 hücrelerinde progresif hasar saptanmıştır. Bu baskılanmanın özellikle partikül fazındaki bileşikler tarafından yönlendirildiği bildirilmektedir. Sürekli olarak maruz kalınan tozlar, özellikle yüksek fibrojenik potansiyeli olanlar, SP üretimini uyarır. Silika tozları Tip 2 hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazisinde eşlik ettiği SP fosfolipidleri ve SP-A içeriğinde artışa ve SP-D birikimine neden olur²⁹.

SP bileşenlerinin fonksiyonları

1-Yüzey geriliminin azaltılması: SP'in en iyi bilinen fonksiyonudur. SP içinde yüzey gerilimini düşüren en önemli komponent fosfotidil kolin`dir. Fosfotidil kolin'in 3 karbon atomundan oluşan esterifiye edilmiş uzun zincirli nonpolar yağ asidi vardır.

2- Akciğer savunması: SP 4 değişik yolla akciğer savunma mekanizmasına ve lokal immunmodülasyona katkıda bulunur.

-Nonspesifik savunma mekanizmalarının desteklenmesi

-SP komponentlerinin doğrudan bakterisidal yapısı

-Lenfositler üzerine immunmodülatör etkisi

-Alveoler çevredeki makrofaj aktivitesinin artırılması²⁹.

SP'leri Tip 2 pnömositlerden üretilmektedir. KOAH'lı hastalarda atak sırasında alveolo-kapiller permeabilite artmaktadır. İnflamatuar süreçte, akut akciğer hasarlanmasında ve genetik faktörlerin etkisi ile SP'lerinin seviyesinde artış olmaktadır. SP'leri kapsüllü bakterilerin bağlanması, alveolar makrofajların antibakteriyel etkisinin kuvvetlendirilmesi, virusların opsonizasyonu ve inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde etkileri bulunmaktadır. SP'lerinin KOAH tanısında, sınıflamasında, evrelemesinde ve prognozunda etkileri bulunmaktadır. SP'leri temel olarak Tip 2 pnömositlerden salgılanarak mikroorganizmalara karşı doğuştan var olan savunmada rol oynamaktadır. Serum SP'lerinin konsantrasyonları KOAH hastalarında artmıştır ve CRP'ye göre hastalık şiddeti ve semptomlar ile daha fazla ilişkilidir. SP'lerinin sadece periferik akciğer dokusundan salınıyor olması akciğer inflamasyonunun sistemik dolaşımda inflamatuvar değişikliklere yol açabileceğine dair iyi bir kanıt sağlamaktadır³⁰.

Sistemik ve lokal inflamasyon arasındaki ilişki bir çalışmada SP-D ölçümü ile değerlendirilmiştir. SP'leri, Tip 2 pnömosit ve siliasız bronş epitelyum hücrelerinden salınır, yapılan bu çalışmada kan-hava bariyerinin geçirgenliğini ya da bütünlüğünü değerlendirebilmek için non invaziv bir parametre olarak SP-D kullanılmıştır. KOAH'lı hastalarda BAL'da SP-D düzeyinin azaldığı biliniyorken, bu çalışmada hastaların serumlarında SP-D düzeyinin artmış olduğu izlenmiş ve akciğer kaynaklı medyatörlerin dolaşımda sonlanabildiği gösterilmiştir³¹.

SP-D ile ilgili elde edilen veriler, sistemik dökülme tezini destekler niteliktedir. Ancak SP-D'nin akciğerden dolaşıma nasıl geçtiği henüz açıklanamamıştır ve birkaç hipotez öne sürülmüştür;

- 1) Akciğer damarlarındaki artmış permeabilite aracılığıyla alveollerden dolaşıma geçiş,³²
- 2) Epitelyal sekretuar hücrelerdeki bütünlüğün bozulması sonucu epitelyum hücrelerinden alveollere ve alveolar damarlara direk geçiş,³³
- 3) SP-D'nin dolaşımda azalmış klirensi,³⁴
- 4) SP-D benzeri yüzey epiteli olan akciğer dışındaki organlarda SP-D'nin sentezi³⁵.

2.2.2. İnflamatuvar Sitokinler

2.2.2.1 TNF Alfa (Kaşektin)

Tümör nekrozu faktörü (TNF), birçok hücre tipi tarafından salgılanan ve kanserli hücrelerin yıkımını sağlayan bir sitokindir.

TNF- α başta makrofajlar olmak üzere birçok hücre tarafından üretilir. TNF, IL-1 ile birlikte ya da ayrı ayrı sistemik inflamasyonu tetiklemekte ve sistemik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. TNF'nin lokal olarak konsantrasyonunun artması, septik şok, ateş, kas ağrısı, baş ağrısı gibi bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili belirtilere neden olur³⁶.

KOAH'lı hastaların plazmalarında TNF- α ve çözümlü reseptörlerinin (sTNF-R55 ve sTNF-R75) konsantrasyonları artmıştır ve hastalık evresi, hipoksemi, kas güçsüzlüğü ve kaşeksi gibi sistemik belirtilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir³⁷.

2.2.2.2. İnterlökin 6 (IL-6)

Yağ hücresinden salgılanan insülin duyarlılığını etkileyen sitokinlerdendir. IL-6 yağ hücre fonksiyonlarını otokrin ve parakrin olarak düzenler³⁸.

KOAH'ta gelişen kaşeksinin mekanizmalarının araştırıldığı çalışmaların çoğunda sistemik inflamasyon en öncelikli konu olarak ele alınmıştır. İnflamatuvar anoreksiyada özellikle TNF- α , IL-6 ve IL-1 rol oynamaktadır³⁹.

2.2.2.3. İnterlökin 1 β (IL-1 β)

IL-1 β esas olarak makrofajlardan salınmakla birlikte, fibroblastlar, T lenfositler ve hava yolu epitel hücrelerinden de salınır. Kemik iliğinden nötrofillerin salınımı ile lökositöze katkıda bulunur ve çeşitli hücrelerden IL-6, IL-8, GM-CSF ve TNF- α gibi sitokin ve büyüme faktörlerinin salınmasını uyarır⁴⁰.

Endotel hücreleri üzerinde adhezyon moleküllerinin ekspresyonlarını arttırarak nötrofil ve eozinofillerin damar endoteli ve solunum epiteline adhezyonunu sağlar. KOAH'lı hastalarda IL-1 β 'de kaşeksi ile ilişkilendirilmiştir, ancak KOAH ile IL-1 β gen polimorfizmi arasında bir ilişki olmasına rağmen, KOAH

hastalarında plazma konsantrasyonlarında artış veya endojen antagonisti olan IL-1 reseptör antagonisinin konsantrasyonlarında bir düşüş bulunmamıştır⁴¹.

2.2.2.4. İnterlökin 8 (IL-8)

IL-8 güçlü, selektif bir nötrofil kemoatraktan sitokindir. Sigara içenlerde ve KOAH'lı hastaların balgam ve BAL örneklerinde, IL-8 seviyesi yükselmiş ve akciğerlerde nötrofil sayısı artmıştır. IL-8 aynı zamanda nötrofil ve eozinofil selektif bir nötrofil kemoatraktan sitokindir. Aynı zamanda nötrofillerin aktivasyonunda da görev almaktadır. IL-8 makrofaj, nötrofil ve hava yolu epitelinden salınma aktivasyonunda da temel rol oynamakta ve hava yolundaki inflamasyonun ciddiyetinin belirleyicisi olarak kullanılabilir. Özellikle de ataklar sırasında balgamda IL-8 düzeylerindeki artışın daha belirgin olduğu gösterilmiştir⁴².

2.2.2.5. KOAH'da Sistemik İnflamasyon – Lokal İnflamasyon İlişkisi

Sigara ve zararlı toz ve partikül maruziyeti KOAH gelişimi için en önemli risk faktörleridir ve bu maruziyetin solunum sisteminde lokal inflamatuvar yanıtı başlattığı iyi bilinmektedir. Aynı zamanda sistemik inflamasyonun sebebi olduğu ya da sistemik inflamasyona çok önemli katkısının olduğu da düşünülmektedir. Sistemik inflamatuvar yanıtın en önemli bileşeni hematopoetik sistem ve kemik iliğinin uyarılmasıdır ve bunun sonucunda lökosit ve trombositler dolaşıma salınır. İnsan çalışmaları düşük düzeyde toz ve partikül maruziyeti ile kemik iliği hücre salınımının baskılandığını, ancak akciğerin artmış konsantrasyonda partikül ile uyarıldığında polimorf nüveli lökositler başta olmak üzere kemik iliğinden hücre salınımının arttığını göstermiştir⁴³.

KOAH'ta BAL sıvısı, bronşiyal biyopsi, indükte balgam ve exhale soluk yoğunluğu incelemesi ile akciğerdeki inflamatuvar süreç anlaşılmaya çalışılmıştır. İndükte balgam incelemesi mediyatör ve hücrelerle ilgili bilgi veren değerli bir yöntemdir, standart bir teknik olması biyomarker ölçümlerinin yüksek değişkenliğini azaltması bakımından önemlidir. Exhale soluk yoğunluğunda belirteçlerin ölçümü de noninvaziv, basit ve tekrarlanabilir bir yöntemdir ancak ölçümler kullanılan metoda bağlı olarak göreceli daha fazla değişkenlik gösterir. Bronşiyal biyopsi ve BAL incelemeleri de inflamatuvar hücreler ve mediyatörlere ilişkin önemli bilgiler

sağlar ama invaziv ve tekrarlanabilirliği çok sınırlı olan yöntemlerdir. Üstelik periferik akciğer inflamasyonunun ön planda olduğu KOAH'da, patolojik değişiklikleri tam yansıtmadıkları düşünülmektedir⁴⁴.

Sistemik dökülme, "Spill-over"; pulmoner inflamatuvar yanıtın düşük derecede sistemik inflamasyonla sonuçlandığı hipotezine dayanır. Pulmoner sistem ve sistemik dolaşım arasındaki protein göçü her iki yönde de gerçekleşebilmektedir. Sistemik dolaşımdan akciğere protein geçişini değerlendirmek amacıyla yapılan çok sayıda hayvan çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmalarda, proteinlerin, plazma konsantrasyonlarına bağımlı olarak akciğere geçtiği ve bu geçişin artmış epitelyum geçirgenliği ile ilişkili olup protein büyüklüğü ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir⁴⁵.

Bununla birlikte proteinlerin akciğerden sistemik dolaşıma geçişini destekler yönde çalışmalarda bulunmaktadır. İn hale AAT ve rekombinat sekretuar lökoproteaz inhibitörü kullanarak yapılan hayvan çalışmalarında, bu maddelerin inhalasyonundan belli bir süre sonra plazmada saptandıkları gösterilmiştir. Direkt akciğer permeabilitesinin değerlendirmek amacıyla yapılan bir başka çalışmada homozigot Z tip AAT yetmezliği olan 12 hastaya ve torasik lenf kateteri yerleştirerek koyunlara, aerolize insan plazma AAT'ini inhale ettirdikten sonra koyunlarda bu AAT nin respiratuvar epitelden interstisyel lenfe geçişi ve hem koyun hem insanlarda ise plazmaya geçtiği gözlenmiştir⁴⁶.

Bu veriler ise açık bir şekilde proteinlerin hava yolundan dolaşıma geçebileceğini göstermiştir. Sistemik ve lokal inflamasyon arasındaki ilişki bir çalışmada SP-D'nin ölçümü ile değerlendirilmiştir. SP'leri, Tip 2 pnömosit ve siliasız bronş epitelyum hücrelerinden salınır, yapılan bu çalışmada kan-hava bariyerinin geçirgenliğini ya da bütünlüğünü değerlendirebilmek için non invaziv bir parametre olarak SP-D kullanılmıştır. KOAH'lı hastalarda BAL'da SP-D düzeyinin azaldığı biliniyorken, bu çalışmada hastaların serumlarında SP-D düzeyinin artmış olduğu izlenmiş ve akciğer kaynaklı medyatörlerin dolaşımda sonlanabildiği gösterilmiştir³¹.

SP-D ile ilgili elde edilen veriler, sistemik dökülme tezini destekler niteliktedir. Ancak SP-D'nin akciğerden dolaşıma nasıl geçtiği henüz açıklanamamıştır ve birkaç hipotez öne sürülmüştür;

- 1) Akciğer damarlarındaki artmış permeabilite aracılığıyla alveollerden dolaşıma geçiş,³²
- 2) Epitelyal sekretuar hücrelerdeki bütünlüğün bozulması sonucu epitelyum hücrelerinden alveollere ve alveolar damarlara direk geçiş,³³
- 3) SP-D'nin dolaşımında azalmış klirensi,³⁴
- 4) SP-D benzeri yüzey epiteli olan akciğer dışındaki organlarda SP-D sentezi³⁵.

Sistemik ve lokal inflamasyon değişikliğine neden olan faktörler arasındaki geçici ilişki "spill-over" teorisi için daha net kanıtlar sağlayabilir. Örneğin; toz ve partiküllerin inhale edildikten sonra sistemik inflamasyona yol açtığına dair kanıtlar vardır. İn hale partiküllerin temizlenmesi ve uzaklaştırılmasından sorumlu olmaları nedeniyle alveolar makrofajlar büyük olasılıkla lokal inflamasyon ve sistemik yanıt arasında bağlantıyı sağlayan hücreler olarak düşünülmüşlerdir⁴⁷.

Partiküller (özellikle çapı 10 mm'den büyük olanlar) alveolar makrofajlarca fagosite edildikten sonra aktive alveolar makrofaj sayısı artar, fagositik aktivitede, oksidanlarda ve TNF- α gibi sitokinlerin üretiminde artış olur. Dolaşımında sitokin düzeylerindeki artışa, sistemik inflamasyonla birlikte mikrovasküler endotelyal disfonksiyonuda eşlik eder. Bu aktive makrofaj ürünleri kemik iliğini etkileyerek trombosit ve lökositlerin salınımına neden olur. Gerçektende yapılan insan ve hayvan çalışmalarında zararlı toz ve partikül maruziyetinden sonra akut lökositoz geliştiği gösterilmiştir. Bu veriler inhale partiküllerin beklenen pulmoner yanıt ve sistemik inflamatuvar etki arasındaki geçici ilişkisini göstermekte net kanıt sağlar⁴⁸.

2.3. KOAH ATAK

2.3.1 KOAH Atakta Klinik Değerlendirme

2.3.2.Öyku ve Fizik Muayene

Hastalığın ağırlığının değerlendirilmesinde hastanın stabil dönemde günlük yaşam aktivitelerinin temel alınması önemlidir. Son zamanda aldığı tedavilerin düzeninin sorulması kadar, uyku kalitesi ve yemek alışkanlığı da sorgulanmalıdır. Öksürük, balgam miktarı ve rengi, dispne, günlük aktivite kısıtlanması atağın ağırlığının belirlenmesinde yardımcı olur. Öksürük ve balgam atak infeksiyon orijini olmadığı zaman değişmeyebilir⁴⁹.

KOAH hastaları, dispne ancak günlük yaşam ve aktivitelerini etkilemeye başladığında, yani FEV₁ genellikle % 50'lere indiğinde klinisyene başvururlar. İstirahatte dispne ise çok ciddi bir bulgudur ve ortaya çıktığında FEV₁ genellikle % 30'un altındadır⁵⁰.

Pulmoner emboli veya pnömotoraks da dispneyi artırabilir. KOAH'ta alevlenme dönemlerinde hışıltılı solunum işitilebilir. Hastalık ilerleyip hipoksemi geliştiğinde semptomlara siyanoz da eklenir. Hipoksemi hafıza kaybı ve dikkat azalmasına neden olabilir. Hiperkarbi ise kognitif bozukluklar meydana getirir, hastaların bekletilmeden hastaneye ulaştırılması gerekir⁵¹.

KOAH'lı hastalarda fizik bulgular hava akım kısıtlanmasının, pulmoner hiperinflasyonun ve kan gazlarındaki bozulmanın derecesine bağlıdır. İncelemeyle ekspirasyonda büyük dudak solunumu izlenir. Aksesuar solunum kaslarının aktivitesi artmış olup suprasternal ve supraklavikuler fossada çekilmeler görülür. Hastalar oturarak ve öne doğru eğilerek solunum yapmaya çalışırlar. Kas yorgunluğuna bağlı olarak paradoks solunum gelişebilir. Paradoks solunumda inspirasyon sırasında üst batın duvarı içeri doğru çekilir⁵².

Ciddi KOAH'ta görülen diğer bulgular; inspirasyon sırasında alt lateral göğüs duvarının içeri doğru çekilmesi (Hoover belirtisi), trakeanın aşağı doğru çekilmesi ve pulsus paradoksus'tur. Palpasyonda göğüs ekspansiyonu kısıtlanmıştır ve vokal fremitus azalmıştır. Oskültasyon ile amfizem derecesine bağlı olarak veziküler solunum sesleri belirgin derecede azalır. KOAH hastalarında zorlu ekspirasyon zamanı önemli derecede uzamıştır. Zorlu ekspirasyon zamanı KOAH'lıların çoğunda 6 saniyenin üzerindedir, ral ve ronküs duyulabilir. KOAH hastalarında sinüzal taşikardi ve aritmi bulunabilir. Amfizemli hastalarda hiperaerasyon nedeniyle kalp seslerinin şiddeti belirgin olarak azalmıştır. Özellikle fıçı göğüs bulgusu olan hastalarda kalp oskültasyonu ksifoid alt ucundan yapılmalıdır⁵³.

Tablo 8: KOAH'da Alevlenme Nedenleri:⁵⁴

Primer: Trakeobronşial ağacın enfeksiyonu (sıklıkla viral)
Sekonder: Pnömoni
Sağ ve sol kalp yetmezliği veya aritmiler
Pulmoner emboli
Spontan pnömotoraks
Uygunsuz oksijen verilmesi
İlaçlar (Hipnotikler, Trankilizanlar, Diüretikler v.s)
Metabolik hastalıklar (Diabetes Mellitus, Elektrolit bozukluğu v.s)
Kötü nütrisyonel durum
Diğer hastalıklar (GİS kanama v.s)
Son dönem respiratuvar hastalık (Respiratuvar kas yetmezliği v.s)

GOLD 2009 önerisiyle hafiften ağıra doğru düzey I, II ve III olarak gruplandırılma, tanısal işlemlerin ve tedavi yerinin seçiminde yol göstermektedir (Tablo 9)^{1,55}.

Tablo 9: KOAH Alevlenme Şiddetine Göre Değerlendirme

Klinik öykü	Düzyey 1 (Evde tedavi)	Düzyey 2 (Hastanede tedavi)	Düzyey 3 (Yoğun bakımda)
.Ek hastalık	+	+++	+++
.Sık alevlenme	+	+++	+++
.KOAH şiddeti	hafif/orta	orta/ağır	ağır
.Hemodinamik değerlendirme	stabil	stabil	stabil/unstabil
.Yardımcı solunum kası kullanımı	yok	++	+++
.Bilinç düzeyinde değişiklik	yok	yok	var
.Sağ kalp yetersizliği bulguları	yok	++	+++
.Tedaviye yanıtızsızlık	hayır	++	+++

+ Muhtemel yok, ++ olması olası, +++ büyük olasılıkla var.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu tez çalışması için, Mersin Üniversitesi Mersin 1 numaralı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18.08.2010 tarih ve 2010/05 sayılı kararı ile onay alınmıştır. Rutin uygulamalar dışındaki incelemelerin finansmanı Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

Kasım 2010-Kasım 2011 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve GOLD 2009 rehberine göre KOAH atak (öksürük, nefes darlığı, balgam miktarında ve/veya pürülansında artış)¹ tanısı konan 30 hasta ile sigara içmemiş 20 sağlıklı birey kontrol olguları olarak alınmıştır.

Malignite öyküsü olanlar, halen bir malignite nedeni ile tedavi alanlar, bağışıklık sistemi bozukluğu olanlar, bağışıklık baskılayıcı ilaç alanlar, SFT yapmasına engel bozukluk hali olanlar ve SFT yapamayanlar çalışmaya alınmamıştır.

Hasta grubunda anamnez, fizik muayene, SFT, rutin kan tetkikleri, AKG'ları incelemesi yapılmış ve SP-A, B, C, D ölçümü için venöz kan örneği alınmıştır. Hastaların ayrıca atak şiddetleri GOLD 2009 rehberine göre evde tedavi edilecekler (ETE), hastanede tedavi edilecekler (HTE), yoğun bakım ünitesinde tedavi edilecekler (YTE) olmak üzere sınıflandırılmış ve son 1 yıl içindeki geçirdikleri atak sayısı kaydedilmiştir. Hastaneye başvuru sırasında elde edilen sonuçlar "atak bulguları (AB)" olarak kayda geçirilmiştir. Hastaların KOAH atağı için gerekli tedavileri yeterli süre uygulandıktan sonra şikayet, belirti ve bulguları atak öncesi dönem seviyesi elde edilince SFT, AKG'ları tekrar yapılmış ve SP'ler için tekrar kan alınmıştır. Bu bulgular da "stabil dönem bulguları (SB)" olarak kaydedilmiştir. Stabil dönem SFT bulgularına göre KOAH hastalık şiddeti sınıflaması yapılmıştır.

Kontrol grubundaki bireylere anamnez, fizik muayene, SFT yapılmış ve SP incelemesi için venöz kanları alınmış ve bulgular "kontrol grubu bulguları (KB)" olarak kaydedilmiştir.

3.1.İncelemeler

3.1.1. SFT

SFT, Amerikan Toraks Derneği (American Thoracic Society-ATS) kriterlerine uygun olarak Vmax22 Sensor Medics marka spirometre cihazı (22705 Savi Ranch Parkway, California, USA) ile yapıldı. Hasta grubunda stabil dönemde dört puf salbutamol (400 µgr) inhalasyonunu takiben 15 dakika sonra 3 kez SFT yapıldı ve en iyi test değerlendirilmek üzere alındı. GOLD 2009'a göre KOAH evrelendirmesi yapıldı¹. Buna göre postbronkodilatör FEV1≥%80 ise evre 1 (hafif KOAH), %80>FEV1≥%50 ise evre 2 (orta KOAH), %30 ≤ FEV1< %50 ise evre 3 (şiddetli KOAH) ve FEV1<%30 ya da FEV1<%50 ile birlikte kronik solunum yetmezliği evre 4 (çok şiddetli KOAH) olarak kabul edildi (değerler beklenenin yüzdesidir)¹.

3.1.2. Arter Kan Gazları Ölçümü

Oda havasında ve oturur pozisyonda arteriyel kan gazı enjektörü ile radyal arterden alınan 1 cc arter kanı örnekleri Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında kan gazı analiz cihazı (Cobas b 121, Roche, Germany) ile değerlendirildi.

3.1.3. Surfaktan Ölçümü

Çalışmadaki KOAH'lı hastalardan (atak ve stabil dönemde) ve sağlıklı kontrollerden biyokimya tüplerine 10 cc venöz kan örnekleri alındı. Otuz dakika sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Serumlar SP-A, B, C, D için epandoflarına ayrıldı ve -70 derecede muhafaza edildi. Tüm örnekler toplandıktan sonra, örnekler çözündürüldü. Her 5 mikrolitrelik örnek 95 mikrolitrelik sample diluent ile manuel olarak dilue (1/20) edildi. SP-A için Human Pulmonary Surfactant-Associated Protein A(SP-A) ELISA Kiti (Catalog No. CSB-E09957h Cusabio, China), SP-B için Human Pulmonary Surfactant-Associated Protein B(SP-B) ELISA Kiti (Catalog No.CSB-E10134h Cusabio, China), SP-C için Human Pulmonary Surfactant-Associated Protein C (SP-C) ELISA Kiti (Catalog No. CSB-E10135h Cusabio, China), SP-D için Human Pulmonary Surfactant-Associated Protein D (SP-D) ELISA Kiti (Catalog No. CSB-E10136h Cusabio, China) kullanıldı. ELISA kuyucuklarında yerleşik anti- SP-A, B, C, D antikoları kullanıldı. Standartlar ve örnekler, sabitlenmiş antikoları bağlamak üzere

kuyucuklara pipetlendi. Kuyucukların yıkanmasından sonra biotinlenmiş antikor eklendi. İnkübasyondan sonra kuyucuklar tekrar yıkandı. SP miktarıyla orantılı renk oluştu. Stop solüsyonuyla mavi renk sarıya değişti. Renk yoğunluğu 450 nm dalga boyunda, DSX™ Four- late Automated ELISA Processing System mikroELISA cihazında (Dynex Technologies, Virginia, USA) ölçüldü. Standartların absorbansları ve konsantrasyonları ile oluşturulan eğriye göre örneklerin içerdiği SP-A, B, C, D miktarları hesaplandı.

3.1.4. CRP Ölçümü

Çalışmadaki KOAH'lı hastalar ve sağlıklı kontrollerden CRP analizi için düz biyokimya tüplerine 10 cc venöz kan örnekleri alındı. Otuz dakika sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip serumlarına ayrıldı. Cobas İntegra 800 biyoanalizöründe (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) partikül yüzeyi genişletilmiş türbidimetrik yöntem kullanılarak çalışıldı.

3.2. İstatistiksel metod

Atak, stabil dönem ve sağlıklı gruptan elde edilen sürekli yapıdaki değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolleri Shapiro Wilk testi ile yapıldı. Elde edilen ölçümler bazı değişkenlerde normal dağılıma uymadığından tablolarda tanımlayıcı istatistik olarak $\text{ort} \pm \text{SS}$ ile birlikte medyan ve çeyrekler arası genişlik değerleri de verilmiştir. Ayrıca kategorik yapıdaki veriler için tanımlayıcı istatistik olarak için sayı ve yüzdeler hesaplanmıştır. Atak ve stabil dönem verilerini sağlıklı grup verileri ile karşılaştırmak için normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerde Student t-testi, normal dağılıma uymayanlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Atak ve stabil dönem verilerini karşılaştırmak için normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerde eşleştirilmiş örnekler t testi, normal dağılıma uymayanlarda Wilcoxon testi kullanıldı. Korelasyon analizinde normal dağılıma uyan değişkenler için Pearson, uymayanlar için Spearman korelasyon katsayısı dikkate alındı.

İstatistik analizde SPSS 16.0 programı kullanılmış ve anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 30 KOAH hastasının 20'si erkek 10'u kadın, kontrol grubunun 7'si erkek 13'ü kadın idi (p:0.028). Hasta grubunun yaşı 63.4±10.9 yıl, kontrol grubunun yaşı 39.1±12.8 yıl (p:0.001), KOAH'lı olgularda içilen sigara miktarı 34.2±11.4 paket-yıl idi. Hastaların 11'i (%36.7) evre 2, 9'u (%30.0) evre 3 ve 10'u (%33.3) evre 4 KOAH idi. Tablo 10'da çalışmaya alınan hastaların son 1 yıldaki atak sayısı ve son atağın şiddetine göre dağılımları verilmiştir. Hastaların çoğunluğu (%46.7) son 1 yılda 3 kez atak geçirmişlerdi. Şiddetli atakla (YTE) gelen hasta sayısı 13 (%43.3) idi ve hafif ve orta ataktaki hastalardan daha fazla bulundu.

Tablo 10: Atak Sayısı (Son 1 Yıl) ve Son Atağın Şiddeti

Atak Sayısı (son 1 yıl)	Hasta sayısı	
	n	%
1	2	6.7
2	10	33.3
3	14	46.7
4	4	13.3
Son Atağın Şiddeti		
ETE	6	20
HTE	11	36.7
YTE	13	43.3

Tablo 11'de hastaların ve kontrol grubunun SFT, AKG, CRP ve SP sonuçları görülmektedir. Hastaların stabil dönem SP-A, C, D değeri, kontrol grubu olgularına göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla p değerleri <0.001, =0.014, <0.001). SP-B değeri yönünden önemli bir farklılık yoktu. Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet ve içilen sigara miktarı yönünden farklı olduğundan bu üç değişken ve KOAH'lı olmak bağımsız değişkenler, SP bağımlı değişken olarak alınıp, farklılık olan SP-A, C, D için lineer regresyon analizi ile farklılığı yaratan esas faktör belirlendi. KOAH'lı olmak her üç SP için de belirleyici faktör olarak bulundu (SP-A için R:0.79 B:7.84±0.9 p<0.001, SP-C için R:0.30 B:1.49±0.68 p:0.033, SP-D için R:0.79 B:5.56±0.63 p<0.001). Hastaların atak döneminde elde edilen SP düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak farklı idi ve hepsinde de p değeri 0.001'den küçük bulundu. Hastaların atak dönemi ve stabil dönem SP'leri karşılaştırıldığında; atak döneminde SP-A, B, C, D'nin artış gösterdiği ve bu artışın 4 SP için de anlamlı olduğu görüldü (hepsi için p<0.001).

Tablo 11: Hasta ve Kontrol Grubunun SFT, AKG, CRP ve SP Değerleri

	Hasta Grubu		Kontrol grubu
	AB	SB	
	Ort±SS Medyan (IQR)	Ort±SS Medyan (IQR)	
SFT			
FVC (%beklenen)	68.1±22.8 61.0 (55.5-86.0)	76.0±21.1 73.5 (64.0-90.0)	100.0±12.6 99.5 (90.8-112.3)
FEV ₁ (%beklenen)	41.7±17.3 41.0 (25.0-58.0)	53.1±18.7 59.0 (34.0-69.3)	96.0±9.1 98.0 (89.3-103.8)
FEV ₁ /FVC (%)	48.7±12.1 49.0 (42.0-57.3)	54.9±10.8 55.5 (46.5-64.5)	81.9±5.0 81.5 (78.0-86.5)
FEF ₂₅₋₇₅ (%)	14.4±6.8 13.0 (10.0-18.3)	22.1±10.7 19.0 (14.8-29.5)	80.2±15.0 79.0 (73.3-86.3)
AKG			
pH	7.38±0.02 7.40 (7.38-7.40)	7.40±0.02 7.40 (7.40-7.40)	-
PaO ₂ (mmHg)	57.1±11.3 55.0 (49.8-66.0)	69.7±8.9 70.0 (64.8-78.0)	-
SaO ₂ (%)	86.1±10.2 89.5 (82.0-93.0)	93.6±3.4 94.5 (92.0-96.0)	-
PaCO ₂ (mmHg)	45.2±9.6 43.5 (38.8-52.0)	40.2±6.0 38.0 (36.0-42.3)	-
CRP (mg/L)	92.3±70.2 86.0 (40.5-126)	5.7±8.1 2.0 (1.0-6.3)	2.9±3.9 1.0 (0.5-3.8)
SP			
A (ng/ml)	113.2±69.4 80.3 (65.5-160.2)	33.0±7.0 33.2 (26.4-39.2)	17.4±4.6 17.4 (14.3-20.6)
B (ng/ml)	6.2±1.3 5.7 (5.4-6.5)	4.3±1.1 4.4 (3.7-4.7)	4.0±0.6 3.9 (3.7-4.6)
C (ng/ml)	31.3±48.9 21.0 (14.9-25.3)	11.1±5.8 9.7 (8.4-11.0)	8.1±2.4 9.1 (5.6-9.9)
D (ng/ml)	62.3±19.6 56.2 (50.6-61.9)	40.4±4.7 40.7 (36.1-42.0)	29.3±3.7 29.6 (24.3-32.0)

IQR: interquartile range (çeyrekler arası genişlik)

CRP değerleri (medyan olarak) kontrol grubunda 1.0, stabil dönemde 2.0 ve hastaların atak döneminde 86.0 mg/L bulundu. Hastaların stabil ve atak dönemleri CRP değerlerinin kontrol grubuna göre yksekligi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sirasıyla $p=0.037$ ve <0.001). Hasta grubunun atak dönemindeki CRP değerinin (86.0 mg/L) stabil dönem değerine (2.0 mg/L) göre ileri derecede artmış olduğu belirlendi ($p<0.001$).

SP'lerin hastalık Şiddeti ile ilişkisini araştırmak için 3 grup hastanın stabil dönem SP değerleri karşılaştırıldı (Tablo 12). SP-A, üç hastalık Şiddeti grubunda da (hasta grubumuzda hafif KOAH'lı hasta yoktu) normal dağılıma uyduğundan varyans analizi ile karşılaştırma yapıldı. En yüksek SP-A değeri Şiddetli KOAH grubunda bulundu. Ancak aralarındaki fark anlamlı değildi. SP-B, C ve D değerleri normal dağılıma uymadığından Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırma yapıldı; görülen farklılıklar anlamlı değildi. Bu nedenle ikili karşılaştırmalar yapılmadı. CRP değerleri orta ve Şiddetli hastalığı olanlarda birbirine yakın, çok Şiddetli hasta grubunda diğer iki gruba göre daha yüksek bulundu; farklılık anlamlı değildi.

Tablo 12: KOAH Evresine Göre SP ve CRP Değerleri

		KOAH evresi*			
		1	2	3	4
SP					
A (ng/ml)	-	31.1±6.3 29.8 (24.3-35.6)	36.2±7.1 37.0 (33.8-41.6)	32.3±7.4 33.2 (24.6-34.3)	
B (ng/ml)	-	4.4±0.7 4.6 (4.1-4.8)	3.9±0.8 4.2 (3.3-4.4)	4.5±1.5 4.2 (3.9-4.5)	
C (ng/ml)	-	9.5±2.7 8.6 (8.0-9.7)	10.8±2.1 11.1 (9.4-12.8)	13.2±9.3 10.7 (8.4-11.8)	
D (ng/ml)	-	38.3±3.7 36.8 (35.7-40.3)	43.2±5.4 42.6 (41.9-46.1)	40.3±4.1 40.7 (36.5-42.5)	
CRP (mg/L)	-	3.5±3.4 2.0 (1.0-4.5)	4.4±5.6 2.0 (1.0-4.0)	9.4±12.2 4.0 (2.0-8.0)	

* Hasta grubunun stabil dönem değerleridir.
IQR: interquartile range (eyrekler arası genişlik)

Atak derecesinin SP düzeyini etkileyip etkilemediğini değerlendirmek için 4 SP için de karşılaştırmalar yapıldı (Tablo 13). Tüm gruplarda SP dağılımı normale

uymadığından Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Atak şiddeti arttıkça 4 SP'nin de değeri artmakla beraber hiçbir yönünden gruplar arası fark anlamlı değildi. En yüksek CRP değeri beklenenin aksine YTE grubunda değil HTE grubunda (92 mg/L, medyan olarak) saptandı, ancak farklılık anlamlı değildi.

Tablo 13: Atak Derecesine Göre SP ve CRP Değerleri

	Atak derecesi*		
	Ort±SS Medyan (IQR)		
	ETE	HTE	YBE
SP			
A (ng/ml)	101.5±53.6 78.6 (75.3- 131.2)	104.7±53.2 82.0 (73.1- 130.0)	125.9±88.1 90.9 (63.2- 193.9)
B (ng/ml)	6.1±0.5 6.2 (5.8- 6.5)	6.0±0.9 5.6 (5.3- 6.5)	6.4±1.8 5.6 (5.4- 6.5)
C (ng/ml)	19.7±10.3 16.8 (11.2- 25.1)	21.9±7.6 21.3 (18.9- 23.7)	44.5±73.2 23.0 (17.4- 38.5)
D (ng/ml)	55.3±8.7 53.2 (47.9- 61.1)	59.8±14.7 56.5 (51.8- 60.5)	67.5±25.5 57.7 (53.1- 63.9)
CRP (mg/L)	64.5±50.9 54.0 (32.0- 108.0)	86.2±52.2 92.0 (38.0- 111.0)	110.4±86.6 86.0 (55.0- 126.0)

* Hasta grubunun atak dönemi değerleridir.

Stabil dönem FEV₁ değerleri ile SP'lerinin hiçbirisi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı). FVC, FEV₁/FVC ve FEF₂₅₋₇₅ değerleri ile SP'ler arasında çok zayıf derecede negatif bir korelasyon izlenmekle beraber, hiçbirisi anlamlı değildi.

Atak dönemi FEF₂₅₋₇₅ değeri ile SP-B değeri arasında negatif korelasyon saptandı (r: -0.40, p:0.029). FVC, FEV₁/FVC ve FEF₂₅₋₇₅ değerleri ile SP'ler arasındaki çok zayıf dereceli negatif korelasyonlar anlamlı değildi.

Atak ve stabil dönem SFT değerleri birleştirilip SP'ler ile korelasyonu değerlendirildiğinde; sadece SP-C ile negatif yönde zayıf (r:-0.27) ve anlamlı (p:0.036) korelasyon izlendi. Hasta ve kontrol grubu sonuçları birlikte değerlendirildiğinde tüm SP'ler ile FVC arasında anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla r:-0.51 p<0.001, r:-0.34 p:0.02, r:-0.46 p<0.001, r:-.54 p<0.001). Keza FEV₁, FEV₁/FVC ile SP'ler arasındaki korelasyon katsayıları yine negatif yönde

olmak üzere daha yüksekti ve p değerleri de 0.001'den küçüktü. FEF₂₅₋₇₅ ile olan korelasyonlar ise daha da yüksekti ve anlamlı idi.

Stabil dönem PO₂ değeri ile SP'ler arasında önemli sayılabilecek korelasyon saptanmadı. PCO₂ ile 4 SP için de önemliliğe yakın derecede negatif korelasyonlar izlendi. Atak dönemi PO₂ değeri ile SP-C arasında negatif zayıf korelasyon saptandı (r:-0.41, p: 0.027). Diğer SP'lerle olan negatif korelasyonlar çok zayıf ve anlamsız idi. Hastaların stabil ve atak dönemi bulguları birleştirildiğinde tüm değişkenler normal dağılıma uymuyordu. Bu nedenle Spearman korelasyonu yapıldı. PO₂ değerleri ile tüm SP'leri arasında zayıf, fakat anlamlı korelasyon (sırasıyla r:-.42 p:0.001, r:-0.38 p:0.003, r:0.49 p<0.001 ve r:0.49 p<0.001) saptandı. Özellikle SP-C ve ile PO₂ arasındaki korelasyon orta dereceye çok yakındı. PCO₂ ile çok zayıf korelasyonlar saptandı; bunlardan SP-B ile olan korelasyon anlamlı idi (r:0.28 p:0.03).

Atak döneminde CRP arttıkça tüm SP'lerin arttığı izlendi; atak dönemi CRP değeri ile SP-A arasında kuvvetli pozitif (r:0.85, p<0.001), SP-B arasında zayıf dereceli pozitif (r:0.39, p<0.032), SP-C arasında kuvvetli pozitif (r:0.78, p<0.001) ve SP-D arasında kuvvetli pozitif korelasyon (r:0.91, p<0.001) saptandı. Stabil dönem CRP düzeyleri ile SP'leri arasında önemli sayılabilecek derecede korelasyon saptanmadı. Stabil ve atak dönemi bulguları CRP ve SP'leri için birleştirilip değerlendirildiğinde SP-A, B, C ve D ile CRP arasında yüksek korelasyon (sırasıyla r:0.84 p<0.01, r:0.71 p<0.01, r:0.80 p<0.01 ve r:0.86 p<0.01) saptandı. Tüm olgular değerlendirmeye alındığında hepsi anlamlı ve pozitif yönde olmak üzere CRP ile SP-B arasında orta, diğerleri arasında yüksek korelasyon saptandı.

5.TARTIŞMA

KOAH, tam olarak geri dönüşlü olmayan ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize, önlenbilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH akciğerleri etkilemekle birlikte, ciddi sistemik etkilere de yol açabilmektedir¹.

KOAH artık tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yayınladığı 2002 Dünya Sağlık Raporuna göre KOAH tüm dünyada 4. ölüm nedeni olarak kabul edilmekte ve her yıl yaklaşık 2,7 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir².

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre KOAH, 2000 yılında en sık görülen dördüncü ölüm nedeni iken 2020 yılında üçüncü ölüm nedeni olması beklenmektedir³.

Gelişmiş ülkelerde en yaygın görülen çevresel risk faktörleri sigara içimi ve mesleki maruziyettir. Sigara içimi havayolları ve akciğerde inflamasyon ile birlikte sistemik hücrel ve hümmoral inflamasyon, sistemik oksidatif stres, vazomotor ve endotel fonksiyonlarında değişiklik, prokoagülan faktörlerde artışa sebep olur⁴.

Sistemik inflamasyon, kronik havayolu inflamasyonuna ikincil gelişen akciğer fonksiyonlarındaki bozulmayla paralellik göstermektedir. Dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinler, örneğin; TNF- α , IL- 6, serbest radikaller ve bu sitokinlerin ürünü olan CRP, sistemik inflamasyonun önemli belirteçleridir. Günümüzde sistemik inflamasyonun komorbid hastalıkların oluşmasında ve mortalite üzerinde çok önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Sistemik inflamatuvar yanıt, dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin ve akut faz proteinlerinin artışı ile karakterizedir⁶.

Çalışmamıza; Kasım 2010-Kasım 2011 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran KOAH atak bulguları saptanan 30 hasta alınmıştır. KOAH ataktaki hastalara atak tedavisi uygulanmış olup alevlenme bulgusu bulunmayan ve laboratuvar değerlerinde önemli bir değişiklik olmayan dönemde tekrar değerlendirilmiş ve stabil KOAH olarak kayıt edilmiştir ve çalışmaya sağlıklı kontrol grubu olarak 20 kişi alınmıştır. Bu çalışmada KOAH'lı hastalarda SP-A, B, C, D'nin ataklar ve solunum fonksiyonları üzerine etkisi araştırılmıştır.

Shakoori ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 81 kişi çalışmaya alınmıştır. KOAH atak döneminde 13 hasta, stabil KOAH döneminde 14 hasta ve sağlıklı

kontrol grubu olarak 54 kişi çalışmaya alınmıştır. SP-D sağlıklı kontrol grubunda (128 ± 65 ng/mL), KOAH'lı hastaların stabil döneminde (151 ± 83 ng/mL), KOAH'lı hastaların atak döneminde (227 ± 120 ng/mL) saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı ($p = 0.001$) bulunmuştur. KOAH'lı hastaların atak dönemleri ile stabil dönemleri karşılaştırıldığında atakta artan SP-D düzeyi ile FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ yüzdelerinde azalma saptanmıştır ve anlamlı ($p = 0.003$) bulunmuştur⁵⁶. Guo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 97 KOAH hastası, 82 sigara içicisi, 99 sigaraya içmeyen kontrol grubu alınmıştır. KOAH grubunda ve sigara içen grupta, sigara içmeyen gruba göre SP-A, B, D düzeylerinde artış saptanmıştır. Özellikle SP-A A62, B1580, D2S388 mutasyonları olan grupta KOAH riski yüksek bulunmuştur. Sigara içilen yıl sayısı ve ileri yaş ile SP-A AA62, B1580, D2S388 mutasyonlarında artış saptanmıştır⁵⁷. Hirama ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 20 fareye 2 paket/gün 6 ay sigara içirilmiş ve fareler izlenmiştir. Kronik sigaraya maruz kalan farelerde amfizem geliştiği saptanmıştır. Farelerin alveolar makrofajlarında MMP-9, MMP-12 ve SP-D'nin arttığı saptanmıştır. Amfizem gelişiminde özellikle SP-D artışının etkili olduğu gösterilmiştir⁵⁸. Fujishima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içen KOAH hastalarında IL8, SP-A, D düzeylerinde artış gösterilmiştir. Artan IL8, SP-A, D belirteçleri nötrofilden elastaz salgılanmasını artırarak periferik bronşlarda harabiyete neden olduğu gösterilmiştir. SP-A ve SP-D' nin KOAH gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir⁵⁹. Çalışmamızda hastaların atak döneminde SP-A 113.2 ± 69.4 (ng/ml), SP-B 6.2 ± 1.3 (ng/ml), SP-C 31.3 ± 48.9 (ng/ml), SP-D 62.3 ± 19.6 (ng/ml) bulundu. Hastaların atak döneminde elde edilen SP düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak farklı idi ve hepsinde de p değeri 0.001'den küçük bulundu. Hastaların atak dönemi ve stabil dönem SP'leri karşılaştırıldığında; atak döneminde SP-A, B, C, D'nin artış gösterdiği ve bu artışın 4 SP için de istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Çalışmamızda CRP değerleri (medyan olarak) kontrol grubunda 1.0, stabil dönemde 2.0 ve hastaların atak döneminde 86.0 mg/L bulundu. Hastaların stabil ve atak dönemleri CRP değerlerinin kontrol grubuna göre yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p değeri =0.037 ve <0.001). Hasta grubunun atak döneminde CRP değerinin (86.0 mg/L) stabil dönem değerine (2.0 mg/L) göre ileri derecede artmış olduğu belirlendi ($p < 0.001$). Çalışmamızda atak döneminde CRP arttıkça tüm SP'lerinin arttığı izlendi; atak dönemi CRP değeri ile SP-A arasında

kuvvetli pozitif ($r:0.85$, $p<0.001$), SP-B arasında hafif pozitif ($r:0.39$, $p<0.032$), SP-C arasında kuvvetli pozitif ($r:0.78$, $p<0.001$) ve SP-D arasında kuvvetli pozitif korelasyon ($r:0.91$, $p<0.001$) saptandı. Stabil dönem CRP düzeyleri ile SP'lar arasında önemli sayılabilecek derecede korelasyon saptanmadı. Stabil ve atak dönemi bulguları CRP ve SP'lar için birleştirilip değerlendirildiğinde SP-A, B, C ve D ile CRP arasında yüksek korelasyon saptandı. Literatürde KOAH atak belirteci olarak bazı biyomarkerlar araştırılmaktadır. Bunlardan bazıları CRP, serum amiloid A, prokalsitonin ve copeptin'dir. Bu belirteçler ekstrapulmoner odaklardan üretilmektedir. KOAH atak için sensivite ve spesifitesi düşüktür. SP-D Tip 2 pnömositten salgılanmaktadır ve KOAH atak belirteci olarak umut vermektedir⁶⁰. Sin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 23 ileri evre KOAH hastası çalışmaya alınmıştır. SP-D, Clara hücresi 16, CRP ile FEV₁ %'si karşılaştırılmıştır. SP-D artışı ile FEV₁ %'sinin azaldığı saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($P = 0.008$). Clara hücresi 16 ve CRP artışı ile FEV₁ %'sinde azalma saptanmıştır fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir ($P = 0.675$). İleri evre KOAH hastalarında SP-D artışı ile FEV₁ %'sinde azalma ve dispnede artış saptanmıştır⁶¹. Sin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KOAH'lı hastaların atak dönemlerinde CRP artmaktadır. CRP'nin azalmış akciğer fonksiyonu, mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat CRP'nin sensivite ve spesifitesi düşük bulunmuştur. Sin ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada SP-D artışı ile FEV₁ %'sinde azalma saptanmıştır. SP-D'nin KOAH'lı hastaların atak dönemlerinde artan yeni ve önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir⁶². Hersh ve arkadaşlarının Boston'da yaptığı KOAH ile ilgili çalışmada KOAH hastalarında sistemik inflamasyon araştırılmıştır. KOAH'lı hastalarda serum inflamasyon belirteçleri artmaktadır. Bu belirteçlerin başında CRP gelmektedir. CRP, KOAH hastalarında artış göstermektedir. Fakat CRP'nin KOAH gelişiminde genetik etkisi saptanmamıştır. Çalışmada SP-B geninin KOAH'lı hastalarda sistemik inflamasyon gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir⁶³. Dickens ve arkadaşlarının yaptığı Eclipse cohort çalışmasında 201 KOAH hastası, 37 sağlıklı sigara içicisi kontrol grubu, 37 sağlıklı sigara içmeyen kontrol grubunda bazı biyomarkerlar karşılaştırılmıştır. Bunlardan bazıları TNF- α , CRP, fibrinojen, IL-6 ve SP-D'dir. Hastalar ve sağlıklı kontrol grupları 3 ay takip edilmiş ayda bir değerlendirilmiştir. 201 KOAH hastasının % 33'ünde 3 ay takipte en az 1 kere atak saptanmıştır. KOAH'lı hastaların atak

dönemleri ile sağlıklı kontrol grupları karşılaştırılmıştır. KOAH'lı hastaların atak dönemlerinde CRP, fibrinojen, IL-6 ve SP-D düzeylerinde artış saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.01$) bulunmuştur⁶⁴. Lomas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KOAH'lı hastaların atak ve stabil dönemleri ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. KOAH'lı hastaların stabil dönemleri ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve stabil KOAH döneminde SP-D düzeyi yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. KOAH'lı hastaların atak dönemi ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve KOAH'lı hastaların atak döneminde SP-D düzeyi yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. KOAH'lı hastaların atak döneminde SP-D düzeyinin arttığı gösterilmiştir⁶⁵.

Mazur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 474 sigara içicisi çalışmaya alınmış ve 111 kişiye sigara bırakılmıştır. 2 yıl takip edilmiştir. Sigaraya bağlı akciğer hastalığı gelişen grup; özellikle ileri evre KOAH hastalar ile sigara içmeyen sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Sigaraya bağlı akciğer hastalığı gelişen grubun serum ve balgam örneklerinde SP-A arttığı saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı ($p = 0.001$) bulunmuştur⁶⁶. KOAH hastaların atak döneminde SP-D gibi diğer önemli bir belirteç SP-A'dır. Atakta SP-A düzeyi artmaktadır⁶⁷. Lomas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1888 KOAH hastası, 296 sağlıklı sigara içicisi kontrol grubu, 201 sağlıklı sigara içmeyen kontrol grubu karşılaştırılmıştır. SP-D düzeyi sağlıklı sigara içmeyen kontrol grubunda (82.2 ng/mL), sağlıklı sigara içicisi kontrol grubu (114.3 ng/mL), KOAH hastasında (121.1 ng/mL) saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı ($p = 0.021$) bulunmuştur. KOAH hastaları ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında KOAH'ta artan SP-D düzeyi ile FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ yüzdelerinde azalma saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) bulunmuştur⁶⁵. Behera ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 kişi çalışmaya alınmıştır. 21 kişi KOAH'lı sigara içicisi, 9 kişi sağlıklı sigara içmeyen kontrol grubudur. SP-A düzeyi KOAH hastasında sağlıklı sigara içmeyen kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.01$) bulunmuştur⁶⁸.

Mutti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KOAH'lı hastaların atak dönemlerinde BAL sıvısında SP-D azalırken serumda SP-D'nin arttığı saptanmıştır⁶⁹. Çalışmamızda BAL sıvısında inceleme yapılmamıştır. Serumda hastaların atak döneminde SP-D artmıştır.

Çalışmamızda atak dönemi FEF₂₅₋₇₅ değeri ile SP-B değeri arasında negatif korelasyon saptandı (r: -0.40, p:0.029). FVC, FEV₁/FVC ve FEF₂₅₋₇₅ değerleri ile SP'lar arasındaki hafif dereceli negatif korelasyonlar anlamlı değildi. Sin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ileri evre KOAH hastalarında SP-D düzeyi artışı ile FEV₁ yüzdesinde ve akciğer fonksiyonlarında azalma saptanmıştır⁶¹. Ilumets ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada genç yaşta olan 36 sigara içmeyen kontrol grubu, 51 sigara içen kontrol grubu, orta yaşta veya yaşlı olan 40 sigara içmeyen kontrol grubu, 64 sigara içen kontrol grubu ve 44 KOAH hastası çalışmaya alınmıştır. Çalışmada SP-A, SP-D, MMP-9 çalışılmıştır. SP-A düzeyi KOAH grubunda sigara içen sağlıklı kontrol grubu ve sigara içmeyen sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,001). Sigara içilen yıl sayısı ve ileri yaşla SP-A düzeyinde artış saptanmıştır. Artan SP-A düzeyi ile FEV₁/FVC %'sinde azalma saptanmıştır. KOAH hastaları ile sigara içmeyen kontrol grubu karşılaştırılmıştır. SP-D düzeyi KOAH hastalarında sigara içmeyen kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001). MMP-9 düzeyi KOAH hastalarında sigara içmeyen kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p< 0.001). Sigara içilen yıl sayısı ve ileri yaşla MMP-9 düzeyinde artış saptanmıştır⁷⁰. Calkovska A ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SP'leri araştırılmıştır. SP'lerinin görevi alveol ve bronşlarda yüzey gerilimini azaltmaktadır. SP-A, B, D'nin artışı küçük hava yollarında mukosilyer fonksiyonları ve mukoza yapısını bozmaktadır. SP-A, B, D'nin artışı ile hava yollarında obstrüksiyon gelişmektedir. Özellikle KOAH gelişiminde SP-A, B, D'nin etkisi gösterilmiştir⁷¹.

Çalışmamızda PaO₂ değerleri ile tüm SP'ler arasında hafif, fakat anlamlı korelasyon saptandı. Özellikle SP-C ve ile PaO₂ arasındaki korelasyon orta dereceye çok yakındı. PaCO₂ ile çok zayıf korelasyonlar saptandı; bunlardan SP-B ile olan korelasyon anlamlı idi (r:0.28 p:0.03). Literatürde SP ile AKG'ını karşılaştıran kaynağa rastlanmadı.

Foreman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 216 KOAH hastası alınmıştır. KOAH'lı hastaların atağa girmesiyle SP-B'nin rs3024791, rs2118177, rs2304566, rs1130866 mutasyonlarında artış saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı (p:0.008) bulunmuştur⁷². Hansen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 760 kişi alınmıştır. SP-C'nin 2 mutasyonu araştırılmıştır. SP-C'nin 2 önemli mutasyonu

A53T ve Y106X'dır. Bu mutasyonlar ile akciğer fonksiyon kaybında, KOAH, astım ve interstisyel akciğer hastalığında artış olduğu gösterilmiştir⁷³. Çalışmamızda hastaların KOAH atak dönemlerinde SP-B, C'nin artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, KOAH'lı hastaların stabil dönemlerinde SP-C'nin artışı istatistiksel olarak anlamlı iken SP-B'nin artışı istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda SP'lerin hastalık şiddeti ile ilişkisini araştırmak için 3 grup hastanın SP değerleri karşılaştırıldı. SP, üç hastalık şiddeti grubunda da (hasta grubumuzda hafif KOAH'lı hasta yoktu) normal dağılıma uyduğundan varyans analizi ile karşılaştırma yapıldı. En yüksek SP-A değeri şiddetli KOAH grubunda bulundu. Atak derecesinin SP düzeyini etkileyip etkilemediğini değerlendirmek için 4 SP için de karşılaştırmalar yapıldı. Atak şiddeti arttıkça 4 SP'inde değeri artmakla beraber hiçbiri yönünden gruplar arası fark anlamlı değildi ve bu yüzden ikili karşılaştırmalar yapılmadı. Literatürde SP'ler ile atak şiddeti karşılaştırılması arasında ilgili kaynağa rastlanmadı.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

KOAH çeşitli inflamasyon hücrelerinin ve değişik inflamasyon aracılarının rol oynadığı kompleks kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Öncelikli olarak akciğerleri etkilese de KOAH'da ki inflamasyon sürecinin sistemik yansımaları bulunmaktadır. Atak döneminde alveolo-kapiller permeabilite artmaktadır. İnflamatuvar süreçte, akut akciğer hasarlanmasında ve genetik faktörlerin etkisi ile SP'lerinin seviyesinde artış olmaktadır.

Çalışmamızda KOAH atak döneminde SP-A, B, C, D düzeylerinin stabil dönem ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu, stabil dönemde de sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. KOAH'lı hastaların atak ve stabil dönemlerinde tespit ettiğimiz bu yükseklik doğrudan KOAH'la ve KOAH'a eşlik eden sistemik inflamasyonla bağlantılı bir durum olarak değerlendirilebilir. Nitekim bir inflamasyon göstergesi olan CRP ile SP'ler arasında korelasyon saptanmıştır. Hastalık şiddeti ve atak şiddeti ile anlamlı bir ilişki tespit edilmemekle beraber, bazı SFT parametreleri ve arteryel kan gazı değerleri ile korelasyon saptanmıştır.

Sonuç olarak serum SP-A, B, C, D'nin KOAH'lı hastaların atak döneminde arttığı ve sistemik inflamasyon belirteci olarak kullanılmasında faydalı olabileceği sonucuna varıldı. Bununla birlikte KOAH'lı hastalarda hastalık şiddeti, ataklar ve solunum fonksiyonları üzerine daha geniş kapsamlı çalışmalarla bu ilişkilerde ortaya konabilir.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2009.
2. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004; 364:613-20.
3. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: Current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27:397-12.
4. Mannino DM, Watt G, Hole D. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27:627–43.
5. MacCallum PK. Markers of hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smokers. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:34-43.
6. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation. *Thorax*. 2004; 59:574-80.
7. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic Obstructive Pulmonary disease in five Latin American cities. *Lancet* 2005; 366:1875-81.
8. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD):Rationale and Design. *COPD* 2005; 2:277-83.
9. Danesh J, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease. *Jama* 1998; 279:1477-82.
10. Thurlbeck WM. Pathology of chronic airflow obstruction. *Chest* 1990; 97:6-10.
11. Saetta M. Airway inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:17-20.
12. Barnes PJ. The Cytokine Network In COPD. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 41:631-8.

13. Samurkaşoğlu B. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri, Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi 2003:12-32.
14. Majo J, Ghezze H, Cosio MG. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur Resp J* 2001; 17:946-53.
15. Yıldırım N. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Galenos Yayıncılık 2008:36-52.
16. Soler P, Moreau A, Basset F, Hance AJ. Cigarette smoking-induced changes in the number and differentiated state of pulmonary dendritic cells/Langerhans cells. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1112-7.
17. Oudijk EJ, Lammers JW, Koenderman L. Systemic inflammation in COPD. *Eur Respir J Supply* 2003; 46:5-13.
18. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation. *Thorax* 2004; 59:574-80.
19. Zhang J, Liu Y, Shi J, Larson DF, Watson RR. Side-stream cigarette smoke induces dose-response in systemic inflammatory cytokine production and oxidative stress. *Exp Biol Med* 2002; 227:823-29.
20. Van Eeden SF, Hogg JC. The response of human bonemarrow to chronic cigarette smoking. *Eur Respir J* 2000; 15:915-21
21. Sparrow D, Glynn RJ, Cohen M, Weiss ST. The relationship of the peripheral leukocyte count and cigarette smoking to pulmonary function among adult men. *Chest* 1984; 86:383-86.
22. Majo J, Ghezze H, Cosio MG. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur Resp J* 2001; 17:946-53.
23. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN, et al. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human c-reactive protein, in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91:1351-57.
24. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:250-5.

25. Fogarty AW, Jones S, Britton JR, Lewis SA, McKeever TM. Systemic inflammation and decline in lung function in a general population: a prospective study. *Thorax* 2007; 62:515-20.
26. Hubbard RC, Brantly ML, Sellers SC, Mitchell ME, Crystal RG. Anti-neutrophil Elastase defences of the lower respiratory tract in alpha 1 antitrypsin deficiency, direct augmentation with aerosol alpha 1 antitrypsin. *Ann Intern Med* 1989; 111:206-12
27. Dahl M, Hansen A, Vestbo J, Nordestgaard BG. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1008-11.
28. Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M, et al. Serum amyloid A is a biomarker of acute exacerbations of chronic Obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:269-78.
29. Wilsher LM, Parker D.I, Haslam PL. Immunosuppression by pulmonary surfactant Mechanisms of action. *Thorax* 1990; 45:3-8.
30. Sin DD, Leung R, Gan WQ, Man SP. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD. *BMC Pulm Med* 2007; 8:7-13.
31. Lomas DA, Silverman EK, Edwards LD, et al. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2009; 34:95-102.
32. Jobe A, Ikegami M, Jacobs H, Jones S, Conaway D. Permeability of premature lamb lungs to protein and the effect of surfactant on that permeability. *J Appl Physiol* 1983; 55:169-76.
33. Hermans C, Bernard A. Lung epithelium-specific proteins: characteristics and potential applications as markers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:646-78.
34. Kuroki Y, Takahashi H, Chiba H, Akino T. Surfactant proteins A and D: disease markers. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1408:334-45.
35. Madsen J, Kliem A, Tornoe I, Skjodt K, Koch C, Holmskov U. Localization of lung surfactant protein D on mucosal surfaces in human tissues. *J Immunol* 2000; 164:5866-87.

36. Reid MB, Yi Ping Li. Tumor necrosis factor- α and muscle wasting, a cellular perspective. *Respir Res* 2001; 2:269-72.
37. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1179-84
38. Goodrick S, Rawesh A, Miles M, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin 6, tumour necrosis factor alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4196-200.
39. Dantzer R. Cytokine induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 933:222-34.
40. Chung KF. Cytokines as Targets in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Current Drug Targets* 2006; 7:541-5.
41. Broekhuizen R, Grimble RF, Howell WM, et al. Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile, and the interleukin 1b-511 single nucleotide polymorphism. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:1059-64.
42. Samurkaşoğlu B. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. *Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri*, Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi 2003:12-32.
43. Tan WC, Qiu D, Liam BL, et al. The human bone marrow response to acute air pollution caused by forest fires. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1213-7.
44. Eleni G. Tzortzaki, Irini Lambiri, et al. Biomarkers in COPD. *Current Medicinal Chemistry* 2007; 14:1037-48
45. Gorin AB, Stuart PA. Differential permeability of endothelial and epithelial barriers to albumin flux. *J Appl Physiol* 1979; 47:1315-24.
46. Hubbard RC, Brantly ML, Sellers SC, Mitchell ME, Crystal RG. Anti-neutrophil Elastase defences of the lower respiratory tract in alpha 1 antitrypsin deficiency, direct augmentation with aerosol alpha 1 antitrypsin. *Ann Intern Med* 1989; 111:206-12.

47. Lohmann-Matthes ML, Steinmuller C, Franke-Ullmann G. Pulmonary macrophages. *Eur Respir J* 1994; 7:1678-89.
48. Calverley PM, Anderson JA, Celli B. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775-89.
49. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, et al. Optimal Assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1995; 8(8):1398-420.
50. ATS Statement. Standards for the diagnosis and care of patients with Chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:77-120.
51. Van Ede L, Vzermans CJ, Brauwer HJ. Prevalence of depression in patients With chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax* 1999; 54:688-92.
52. Holleman DR, Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation. *Jama* 1995; 273:313-19.
53. Hill NS. The cardiac exam in lung disease. *Clin Chest Med* 1987; 8:273-85.
54. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204.
55. Miravittles M, Espanosa C, Fernandezlaso E, et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 1999; 116:406.
56. Shakoori TA, Sin DD, Ghafoor F, Bashir, Bokharia SNH. Serum surfactant protein D during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Disease Markers* 2009; 27:287-94
57. Guo X, Lin HM, Lin Z, et al. Surfactant protein gene A, B, and D marker alleles in chronic obstructive pulmonary disease of a Mexican population. *Eur Respir J* 2001; 18:482-90
58. Hiramama N, Shibata Y, Otake K, et al. Increased surfactant protein-D and foamy macrophages in smoking-induced mouse emphysema. *Respirology* 2007; 12:191-201.

59. Fujishima T, Takahashi H, Abe S, et al. Elevation of surfactant protein A in plasma and sputum in cigarette smokers. *Eur Respir J* 2011; 38:277-84
60. J.R. Hurst, G.C, Donaldson, W.R. Perera, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cm Care Med* 2006; 174:867-74.
61. Sin DD, Leung R, Gan WQ, Paul SF. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD. *BMC Pulmonary Medicine* 2007; 7:13
62. Sin DD, Lacy P, York E, Man SF. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:760-65.
63. Hersh CP. Genetic determinants of C-reactive protein in COPD. *Eur Respir J* 2006; 28:1156-62
64. Dickens JA, Miller BE, Edwards LD, et al. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the Eclipse cohort. *Respiratory Research* 2011; 12:146
65. Lomas DA, Silverman EK, Edwards LD, et al. Surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD. *Eur Resp J* 2009; 34:95-2.
66. Mazur W, Toljamo T, Ohlmeier S, et al. Elevation of surfactant protein A in plasma and sputum in cigarette smokers. *Eur Respir J* 2011; 38:277-84.
67. Ohlmeier S, Vuolanto M, Toljamo T, et al. Proteomics of human lung tissue identifies surfactant protein A as a marker of chronic obstructive pulmonary disease. *Proteome Res* 2008; 7:5125-32
68. Behera D, Balamugesh T, Venkateswarlu D, et al. Serum surfactant protein-A levels in chronic bronchitis and its relation to smoking. *Indian J Chest* 2005; 47:13
69. Mutti A, Corradi M, Goldoni M, et al. Exhaled metallic elements and serum pneumoproteins in asymptomatic smokers and patients with COPD. *Chest* 2006; 129:1288-97.
70. Ilumets H, Mazur W, ToljamoT, et al. Ageing and smoking contribute to plasma surfactant proteins and protease imbalance with correlations to airway obstruction *BMC Pulmonary Medicine* 2011; 11:19

71. Calkovska A. Pulmonary surfactant in the respiratory tract. *Cesk Fysiol* 2000; 49:145-51
72. Foreman MG, DeMeo D.L, Hersh CP, et al. Polymorphic variation in surfactant protein B is associated with COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2008; 32:938-44
73. Hansen MB, Nordestgaard BG, Hansen TH, et al. Two novel mutations in surfactant protein-C, lung function and obstructive lung disease. *Respiratory Medicine* 2010; 104:3

KISALTMALAR DİZİNİ

- PaCO₂** : Arteriyel Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PaO₂ : Arteriyel Parsiyel Oksijen Basıncı
KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
SP : Surfaktan Protein
SP-A : Surfaktan Protein A
SP-B : Surfaktan Protein B
SP-C : Surfaktan Protein C
SP-D : Surfaktan Protein D
CRP : C reaktif protein
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
GOLD : Global Initiative for Obstructive Lung Disease
MMP : Matriks Metalloproteinaz
NF-κβ : Nükleer Faktör Kapa Beta
TNF-α : Tümör Nekrotizan faktör alfa
TGF-β : Transforming Growth Faktör Beta
SFT : Solunum Fonksiyon Testi
AAT : α₁-antitripsin
SA-A : Serum Amiloid A
TLR₂ : Toll benzeri reseptör 2
IL-1 : İnterlökin 1
IL-6 : İnterlökin 6
IL-8 : İnterlökin 8
IL-1β : İnterlökin 1 Beta
BAL : Bronkoalveolar Lavaj
ELISA : Enzyme- Linked Immunosorbent Assay
AKG : Arteriyel Kan Gazı
ETE : Evde Tedavi Edilecekler
HTE : Hastanede Tedavi Edilecekler
YTE : Yoğun Bakımda Tedavi Edilecekler
AB : Atak Dönemi Bulguları
SB : Stabil Dönemi Bulguları

KB : Kontrol Dönemi Bulguları

IFN- γ : İnterferon Gama

GM-CSF: Granülosit Makrofaj Koloni Stimülan Faktör

ATS :Amerikan Toraks Derneği

TABLO LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1. KOAH'ta Risk Faktörleri.....	5
Tablo 2. KOAH'ta Patolojik Değişiklikler.....	6
Tablo 3 KOAH Patogenezinde Rol Oynayan Hücre ve Medyatörler.....	7
Tablo 4 KOAH'ta Fiziopatolojik Değişimler.....	11
Tablo 5. KOAH'ta Spirometrik Sınıflandırma.....	12
Tablo 6. KOAH'la İlişkili Sistemik İnflamasyonun Temel Biyobelirteçleri	14
Tablo 7. KOAH'ta Sistemik Etkiler.....	15
Tablo 8. KOAH'da Akut Alevlenme Nedenleri.....	24
Tablo 9: KOAH Alevlenme Şiddetine Göre Değerlendirme	24
Tablo 10: Atak Sayısı (Son 1 Yıl) ve Son Atığın Şiddeti	28
Tablo 11: Hasta ve kontrol grubunun SFT, AKG, CRP ve SP değerleri	29
Tablo 12: KOAH Evresine Göre SP ve CRP Değerleri	30
Tablo 13: Atak Derecesine Göre SP'ler ve CRP Değerleri	31