



T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**KOAH'LI HASTALARDA STABİL VE AKUT ATAK
DÖNEMLERİNDE TOTAL ANTİOTİOKSİDAN STATUS (TAS)
VE TOTAL OKSİDAN STATUS (TOS) DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Kübra AŞIK CANSIZ

GÖĞÜS HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI TIPTA UZMANLIK TEZİ

2018

BOLU





T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**KOAH 'LI HASTALARDA STABİL VE AKUT ATAK
DÖNEMLERİNDE TOTAL ANTİOTİOKSİDAN STATUS (TAS)
VE TOTAL OKSİDAN STATUS (TOS) DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Kübra AŞIK CANSIZ

GÖĞÜS HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Tuncer TUĞ

2018

BOLU

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan rahmetli annem Hatice Aşık'a ve kıymetli babam Mehmet Aşık'a ithafen...



TEŞEKKÜR

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, akademik bilgi ve tecrübeleriyle her türlü konuda desteğini esirgemeyen, deneyimlerinden çok şey kazandığım, çalışmalarına büyük bir özveri ile katkıda bulunan değerli hocam sayın Prof. Dr. Tuncer Tuğ'a,

Asistanlığımın son döneminde birlikte çalışma şansına sahip olduğum; zamanını, bilgi, birikim ve tecrübesini hiçbir zaman esirgemeyen, yanında çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum hocam Yard. Doç. Dr. Suat Konuk'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Yard. Doç. Dr. Emine Özsarı'ya,

Asistanlık sürecimde beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, Göğüs Hastalıkları Kliniği hemşirelerine ve personeline,

Uzmanlık eğitimimin temellerini attığım Bezmîâlem Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında birlikte çalışma fırsatına sahip olduğum, bilgi ve tecrübelerinden her daim faydalandığım Öğretim Üyeleri değerli hocalarım Doç. Dr. Murat Sezer'e, Doç. Dr. Muhammed Emin Akkoyunlu'ya, Doç. Dr. Mehmet Bayram'a, Doç. Dr. Fatmanur Okyaltırık'a, Doç. Dr. Hatice Kutbay Özçelik'e, Uzm. Dr. Fatih Yakar'a, Uzm. Dr. Esat Hayat'a ve başladığım ilk günden itibaren her konuda destek olan bölüm arkadaşlarım değerli kıdemlilerim Uzm. Dr. Didem Özkan'a, Uzm. Dr. Hatice Sözgen Örenç'e, Uzm. Dr. Abdullah Kansu'ya

Tıp eğitimimden başlayıp uzmanlık eğitimim boyunca devam eden, her türlü konuda ilgi ve desteğini esirgemeyen hem hocam hem doktorum sayın Doç. Dr. Hacı Ali Kılıçgün'e,

Çalışmama destek olan tüm katılımcılara,

Ömrü boyunca kendinden çok bizleri düşünen, karşılaştığım her zorlukta yanımda olan, yetiştiren biricik annem Hatice Aşık'a,

Her zaman olduğu gibi eğitim hayatım boyunca da bana gösterdikleri tolerans, destek ve sabırları için en başta babama, Tuğba ablama, Burcu ablama ve kardeşim Ömer'e,

1 yıllık yaşamında elinden gelen fedakârlığı gösteren, sabırla beni bekleyen biricik oğlum Mehmet Asım'a ve onun bakımında büyük özveri gösteren Zübeyde anneme,

Her zaman desteğim olan sevgili eşim Mehmet Akif'e hayatımda olduğu ve yaşamıma anlam kattığı için

Teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. KOAH	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.2.1. Prevalans	6
2.1.2.2. Morbidite ve Mortalite	6
2.1.3. Risk Faktörleri	7
2.1.3.1. Genetik Faktörler	8
2.1.3.2. Partikül Maruziyeti.....	8
2.1.3.3. Kronik Bronşit.....	9
2.1.3.4. Yaş ve Cinsiyet	9
2.1.3.5. Sosyoekonomik Durum.....	9
2.1.3.6. Astım/ Bronşiyal Hiperreaktivite	10
2.1.3.7. Enfeksiyonlar	10
2.1.3.8. Kronik Bronşit.....	10
2.1.3.9. Beslenme	10
2.1.4. Patoloji.....	11
2.1.5. Patogenez	11
2.1.5.2. Proteaz-antiproteaz dengesizliği	13
2.1.5.3 Oksidan Antioksidan Dengesizliği.....	13
2.1.5.4. Diğer Nedenler	13
2.1.6. Fizyopatoloji.....	14
2.1.7. Klinik Değerlendirme ve Tanısal Yaklaşım	15

2.1.7.1. Semptomlar	15
2.1.7.2. Fizik Muayene.....	17
2.1.7.3. Fonksiyonel Tanı Yöntemleri	17
2.1.7.3.1. Spirometre	17
2.1.7.3.2. Akciğer Volümleri.....	19
2.1.7.3.3. Oksimetre ve Arter Kan Gazı	19
2.1.7.3.4. Radyoloji	19
2.1.7.4. Ayırıcı Tanı	20
2.1.8. Tedavi	22
2.1.9. KOAH Akut Atak	23
2.1.9.1. Tanım	23
2.1.9.2. Etiyoloji.....	23
2.1.9.3. Patofizyoloji	24
2.1.9.4. Klinik Değerlendirme ve Tanısal Yaklaşım.....	25
2.1.9.5. KOAH Alevlenmesinde Tanısal İşlemler	25
2.1.9.6. Tedavi.....	26
2.2. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ ve OKSİDAN STRES	28
2.1. ANTİOKSİDANLAR	31
2.2. OKSİDAN-ANTİOKSİDAN DENGESİZLİĞİ.....	33
2.3. Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Total Oksidan Seviye (TOS)	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	36
3.1. Çalışmanın Dizaynı	36
3.1.a. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	36
3.1.b. Sağlıklı Kontrol Grubu Oluşturulması.....	36
3.1.c. Çalışma Protokolü.....	37
3.1.c.1. Serum Örnekleri	37
3.1.c.2. Solunum Fonksiyon Testleri	37
3.1.c.3. Kan Gazları.....	38
3.1.c.4. Total Antioksidan Seviye:	38
3.1.c.5. Total Oksidan Seviye:	38
3.1.c.6. Oksidatif Stres İndeksi:	38
3.1.d. Etik Kurul Onayı.....	38
3.1.e. İstatistiksel Analiz.....	39
4. BULGULAR.....	40

5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	58
KAYNAKÇA.....	60



ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); zararlı gaz ve partiküllere karşı havayolları ve akciğerin artmış kronik inflamatuvar yanıtı ile ilişkili ve genellikle ilerleyici özellikteki kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH patogeneğinde oksidan-antioksidan dengesizliği önemli bir mekanizmadır. KOAH'ta oksidatif strese yol açabilecek birden fazla mekanizma söz konusudur. İnflamasyon, infeksiyonlar, hipoksi, sigara içimi, antioksidan cevap azlığı bunların başlıcalarıdır. Bu çalışmamızda sağlıklı kontrollerle KOAH'lı hastalarda stabil ve atak dönemlerinde sağlıklı kişilere göre oksidan-antioksidan sistemlerini değerlendirmeyi ve karşılaştırmayı amaçladık.

Araştırma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğinde, Mayıs 2017 – Nisan 2018 tarihleri arasında yürütüldü. Araştırmaya hastanemiz Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve daha önce bir göğüs hastalıkları uzmanı tarafınca GOLD 2015 kriterleri esas alınarak KOAH tanısı konulan (post bronkodilatör FEV1 / FVC < %70) hastalardan 21 stabil KOAH'lı hasta ve 21 atak döneminde (nefes darlığı, öksürük ve balgam miktar-pürülansında akut artış) KOAH'lı hasta ile Göğüs Hastalıkları polikliniğine değişik nedenlerle başvurmuş hasta yakını ve kurum içi çalışanlardan oluşan akciğer ve akciğer dışı sistemik inflamatuvar veya bir başka kronik ya da sistemik hastalığı olmayan 21 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi kaydedildi; sigara öyküsü sorgulandı. Solunum fonksiyon testleri, arter kan gazı ile serum örneklerinden; beyaz küre, hemoglobin, hematokrit, platelet, nötrofil %, MCV, CRP, sedimantasyon, TAS ve TOS düzeyleri çalışıldı ve kaydedildi. KOAH atak ve stabil grupları kendi aralarında ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Çalışma verileri SPSS 22.0 programı kullanılarak KOAH atak ve stabil grupları kendi aralarında ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı, dağılım özelliklerine göre parametrik veya nonparametrik yöntemler kullanılarak analiz edildi.

Üç grup arasında FEV1/FVC, FEV1, FVC, pCO2, pO2, %SpO2, beyaz küre sayısı, nötrofil % oranı, CRP ve ESR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

saptandı. Hemogloblin, hemotokrit, MCV, platelet ve pH düzeylerinde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Oksidan-anti oksidan mekanizmayı değerlendirilmek üzere üç grup arasında bakılan parametrelerden TAS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, TOS ve OSİ düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı.

KOAH atak ve stabil grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında TOS , OSİ, FEV1, FVC, pO2, %SpO2, CRP ve nötrofil % düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. . Yapılan analizlerde WBC ile TOS arasında pozitif korelasyon saptandı, diğer parametrelerde korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızda KOAH hastalarında oksidan-anti oksidan dengesizliğinin değerlendirilmesinde TAS, TOS ve OSİ düzeylerine bakılmasının istatistiksel olarak daha anlamlı değişimler oluşturduğu saptandı. KOAH atak hastalarında daha fazla olmak üzere tüm KOAH hastalarında oksidan streste anlamlı artış olduğu saptanmıştır. Oksidan streste artış olmasına rağmen stabil KOAH ve KOAH atak hastalarında antioksidan düzeyinde artış saptanamamıştır.

ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD); is a common, preventable, and treatable disease characterized by persistent airflow restriction, usually associated with progressive chronic inflammatory response of airways and lungs to harmful gases and particulates. Oxidant-antioxidant imbalance is an important mechanism in the pathogenesis of COPD. There are several mechanisms that can lead to oxidative stress in COPD. Inflammation, infections, hypoxia, smoking, low antioxidant response are the main ones. In this study, we aimed to evaluate and compare the oxidant-antioxidant systems according to healthy persons in COPD patients with stable controls and episodes.

The study was carried out between May 2017 and April 2018 in Abant Izzet Baysal University Medical Faculty Department of Pulmonary Diseases. The study was conducted from patients with COPD (21 stable COPD patients and 21 COPD patients with exacerbations) who were referred to the pulmonary disease clinic and were previously diagnosed by a physician based on GOLD 2015 criterias. The healthy control group was included the study from patients' healthy relatives and healthy nurses.

Gender, age, body mass index of all participants included in the study were recorded; The cigarette story was questioned. Pulmonary function tests were performed on serum samples with arterial blood gas; white blood cell, hemoglobin, hematocrit, platelet, neutrophil%, MCV, CRP, sedimentation, TAS and TOS levels were studied and recorded. COPD exacerbation and stabilization groups were compared between themselves and healthy control group. Using SPSS 22.0 program, COPD exacerbation and stabilization groups were compared with each other and healthy control group and analyzed by parametric or nonparametric methods according to their distribution characteristics.

There was a statistically significant difference between the three groups in FEV1 / FVC, FEV1, FVC, pCO₂, pO₂,% SpO₂, white blood cell count, neutrophil percentage, CRP and ESR values. Hemoglobin, hematocrit, MCV, platelet and pH levels were not statistically different between the three groups. There was no statistically significant difference in TAS levels between the three groups in order to

evaluate the oxidant-antioxidant mechanism, but there was a significant difference between TOS and OSI levels.

Although COPD exacerbation and stabilization groups were compared among the groups, there was a statistically significant difference between TOS, OSI, FEV1, FVC, pO₂,% SpO₂, CRP and neutrophil% levels. Positive correlation between WBC and TOS was detected in the analyzes performed and no correlation was found in other parameters.

In our study, it was found that statistically significant changes were observed in TAS, TOS and OSI levels in the evaluation of oxidant-antioxidant imbalance in COPD patients. Oxidant stress was found to be significantly increased in all COPD patients, especially in patients with COPD exacerbations. Despite the increase in oxidant stress, no increase in antioxidant levels was observed in patients with stable COPD and COPD exacerbations.

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: KOAH'ta patolojik değişiklikler

Tablo 2.2: "Modifiye British Medical Research Council (mMRC)" Dispne Skalası

Tablo 2.3: KOAH Değerlendirme Anketi (CAT)

Tablo 2.4: GOLD 2017 Hava akımı kısıtlamasının sınıflandırılması

Tablo 2.5: KOAH Ayırıcı tanısı

Tablo 2.5: KOAH atak nedenleri

Tablo 2.6: KOAH Atak Semptom ve Bulguları

Tablo 2.7: KOAH Alevlenme Şiddetine Göre Yapılması Önerilerin İşlemler

Tablo 2.8: Reaktif oksijen türevleri (ROS)

Tablo 2.9: Serbest radikal oluşumunu arttıran nedenler

Tablo 2.10: Hüresel serbest radikallerin etkilediği moleküller

Tablo 4.1: Grupların Demografik Özellikleri

Tablo 4.2: SFT sonuçları

Tablo 4.3. Arter Kan Gazı Sonuçları

Tablo 4.4: Tam Kan Sayımı Sonuçları

Tablo 4.5: Biyokimyasal Parametreler

Tablo 4.6. TAS, TOS, OSI sonuçları

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: GOLD 2017' ye göre KOAH'ta yeni değerlendirme şeması

Şekil 2.2: GOLD 2017 raporu ABCD evrelemesine göre tedavi önerileri

Şekil 4.1. Gruplar arasında FEV1/FVC düzeyleri

Şekil 4.2: Gruplar arasında %FEV1 düzeyleri

Şekil 4.3: Gruplar arasında pO2 düzeyleri

Şekil 4.4: Gruplar arasında pCO2 düzeyleri

Şekil 4.5: Gruplar arasında %SPO2 düzeyleri

Şekil 4.6: Gruplar arasında CRP düzeyleri

Şekil 4.7: Gruplar arasında ESR düzeyleri

Şekil 4.8: Gruplar arasında TOS düzeyleri

Şekil 4.9: Gruplar arasında OSI düzeyleri

KISALTMALAR VE SİMGELER

KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
FEV1	: Force Expiratory Volume 1= 1. Saniye Zorlu Ekspirasyon Volümü
FVC	: Force Vital Capacity= Zorlu Vital Kapasite
DNA	: Deoksiribo Nükleik asit
TAOK	: Total antioksidan kapasite ölçümü
ATS	: Amerikan Toraks Derneği
ERS	: Avrupa Toraks Derneği
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
BOLD	: Burden of Lung Disease
KHY	: Küresel Hastalık Yüğü
AAT	: Alfa-1 Antitripsin
VKİ	: Vücut Kitle Endeksi
ECM	: Ekstraselüler Matriks
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
CAT	: KOAH değerlendirme Testi
GÖR	: Gastroözefageal Reflü
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
RV	: Rezidüel Volüm
FRC	: Fonksiyonel Residuel Capacity
TLC	: Total Lung Capacity
VC	: Vital Capacity
V/Q	: Ventilasyon Perfüzyon
DLCO	: Akciğer Karbonmonoksit Diffüzyon Kapasitesi
VA	: Alveolar volüm
AKG	: Arteryel Kan Gazı
YRBT	: İnce Kesit Bilgisayarlı Tomografi
AKO	: Astım Koah Overlap
İKS	: İnhale Kortikosteroid
TTD	: Türk Toraks Derneği
BT	: Bilgisayarlı Tomografi

EKG	: Elektrokardiyografi
O₂⁻	: Süperoksit
OH[·]	: Hidroksil
ROO[·]	: Peroksil
RO[·]	: Alkolsil
HO₂[·]	: Hidroperoksil
LOO[·]	: Lipid peroksil
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HOCL	: Hipokloröz asit
HOBr	: Hipobromöz asit
¹O₂	: Singlet oksijen
O₃	: Ozon
GPx	: Gutatyon peroksidaz
SOD	: Süperoksit dismutaz
CAT	: Katalaz
GST	: glutatyon S transferaz
GSH-Px	: Glutatyon peroksidaz
TAS	: Total oksidant seviye
TOS	: Total Antioksidan Seviye
OSI	: Oksidatif stres indeksi
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
AU	: Arbitrary unit
BMI	: Body Mass Index

1. GİRİŞ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); zararlı gaz ve partiküllere karşı havayolları ve akciğerin artmış kronik inflamatuvar yanıtı ile ilişkili ve genellikle ilerleyici özellikteki kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır [1]. KOAH'ın temel özelliği, tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanmasıdır. Küçük hava yollarının yeniden yapılanması ve parankimin amfizematöz yıkımı sonucu KOAH'da, elastik geri çekim gücünde (recoil) azalma, FEV1'de ilerleyici azalma, akciğerlerin ekspirasyonda yeterince boşalamaması ve sonuçta statik ve dinamik hiperinflasyon gelişir [2, 3].

Hastalığın en sık görülen semptomları nefes darlığı, kronik öksürük ve kronik balgam çıkarmadır. Hastalığın tanısı için spirometri zorunludur. Kronik semptomları ve risk faktörlerine maruziyet öyküsü bulunan orta-ileri yaştaki yetişkinlerde spirometrik incelemede yerleşik hava akımı obstrüksiyonu saptanması (post bronkodilatör FEV₁ / FVC < %70) tanıyı doğrular [2].

Yapılan çalışmalarda KOAH'lı hasta sayısının 2010 yılında 384 milyon, küresel prevalansın %11,7 (CI: %8,4-10,5) olduğu bildirilmiştir. Küresel olarak her yıl yaklaşık 3 milyon kişi KOAH'tan ölmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde sigara içiminin giderek artması ve gelişmiş ülkelerde nüfusun giderek yaşlanması nedeniyle KOAH prevalansının önümüzdeki 30 yılda artacağı ve 2030 yılına kadar KOAH ve ilişkili nedenlerden ölümlerin yılda 4,5 milyonu aşacağı öngörülmektedir [1].

Dış orbitallerinde paylaşılmamış (tek sayıda) elektron taşıyan, molekül veya atomlara serbest radikal denilmektedir [4]. Serbest radikaller eşlenmemiş elektron bulundurduklarından dolayı diğer maddelerle kolaylıkla reaksiyona girebilirler. Elektronlarını çiftler halinde (eşlenik) bulunduran atomlar veya moleküller ise kararlı olarak adlandırılır ve başka moleküller ile reaksiyonlara girme eğilimleri serbest radikaller kadar yüksek değildir. Bu yüzden zayıf reaksiyona giren bu moleküller nonradikaller olarak tanımlanır [5, 6].

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların detoksifikasyon hızı bir denge içindedir, bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Bu denge, hücreyi serbest radikallerin olumsuz etkilerinden korur. Denge serbest radikaller lehine

bozulursa hücrede serbest radikallerin miktarı artar. Serbest radikallerin hücrede artışı ve hücre fonksiyonları üzerinde yaptıkları olumsuz etki ‘oksidatif stres’ olarak tanımlanır [7].

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek biyomoleküllerin oksidasyonunu önleyen ya da geciktirebilen maddelere “Antioksidanlar” denir. Antioksidanların metabolizmadaki çalışma sistemi ise “Antioksidan savunma” olarak tanımlanır [8]. Organizmada oluşan bir oksidatif stres durumuna karşı antioksidanlar DNA’yı, lipidleri, karbohidratları, proteinleri ve diğer oksitlenebilir substratları oksidasyona karşı korurlar [7].

Akciğer, oksidanlardan en çok etkilenen organdır. Oksidan maddeler, hücre dışı matriksin yapısını, biyolojik membranları, DNA hasarı yaparak hücrenin genetik yapısını ve siliyer fonksiyonu bozarlar. Ayrıca, enzimatik olayları etkiler, sürfaktan aktivitesini azaltır, mukus yapımını, sitokinlerin ve proteazların etkinliğini artırırlar [9, 10].

KOAH patogenezinde de oksidan-antioksidan dengesizliği önemli bir mekanizmadır [11, 12]. KOAH’ta oksidatif strese yol açabilecek birden fazla mekanizma söz konusudur. İnflamasyon, infeksiyonlar, hipoksi, sigara içimi, antioksidan cevap azlığı bunların başlıcalarıdır [13, 14].

Sonuç olarak; oksidanlar, proteinazlar, inflamatuvar hücre ve mediatörlerle, tetikleyici risk faktörlerinin etkileşimi ve bu etkilere karşı koruyucu tamir mekanizmalarının, antiproteinaz ve antioksidan sistemlerin yine pek çok risk faktörü nedeni ile yeterli olamaması KOAH gelişiminde rol oynar [15, 16].

Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Bu yüzden vücudun antioksidan mekanizmasının düzeyini saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren total antioksidan kapasite ölçümü (TAOK) yaygınlaşmaktadır. Çalışmamızda, Erel tarafından geliştirilen, birçok çalışmada pratik ve güvenilir yöntemler olduğu gösterilmiş olan total oksidan/antioksidan seviye ölçüm yöntemlerini kullanmayı uygun gördük. Böylece total –SH, vitamin C, ürik asit, vitamin E, bilirubin ve diğer birçok antioksidanın hassas bir şekilde ölçüldüğü total antioksidan seviye ile plazmada bulunan hidroksil (OH^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), singlet oksijen (O_2^-), lipid

hidroperoksit (LOOH), süperoksit (O₂.) gibi serbest radikallerin sebep olduğu oksidatif stresi ölçmek mümkündür [17, 18].

Bu çalışmamızda sağlıklı kontrollerle KOAH'lı hastalarda stabil ve atak dönemlerinde sağlıklı kişilere göre oksidan-antioksidan sistemlerini değerlendirmeyi ve karşılaştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH

2.1.1. Tanım

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); zararlı gaz ve partiküllere karşı havayolları ve akciğerin artmış kronik inflamatuvar yanıtı ile ilişkili ve genellikle ilerleyici özellikteki kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır.

KOAH'ın karakteristik özelliği olan kronik hava akımı kısıtlanması, her birinin göreceli katkısı kişiden kişiye değişen küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ve parankim yıkımının (amfizem) birlikteliği sonucu gelişir. Bu patolojiler her zaman birlikte olmaz, fakat zaman içinde değişik oranlarda eşlik ederler. Kronik inflamasyon, küçük hava yollarını daraltan ve akciğer parankimini harap eden yapısal değişikliklere neden olur. Küçük hava yollarında oluşan patolojik değişim ise hava akımı kısıtlanması ve mukosilyer fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunur. Hava akımı kısıtlanması, en yaygın kullanılan akciğer fonksiyon testi olduğu için genellikle spirometri ile ölçülür [1].

Kronik solunumsal semptomlar hava akımı kısıtlaması gelişmeden önce de ortaya çıkabilir. Bu durumda spirometrik değerlendirmeler normal sonuçlanabilir. Hava akımı kısıtlaması olmayan önemli sayıda sigara içicisinde farklı şiddetlerde amfizem, hava hapsi ve havayolu duvar kalınlaşması gibi yapısal bozukluklar saptanmıştır [1].

Hastalığın doğal seyri sırasında alevlenmeler gelişir; hastalık ilerledikçe alevlenmelerin de sıklığı ve şiddetinde artış olur. Her bir alevlenme hastalığın morbidite ve mortalitesini olumsuz etkiler [19].

Hastalığın en sık görülen semptomları nefes darlığı, kronik öksürük ve kronik balgam çıkarmadır. Hastalığın tanısı için spirometri zorunludur. Kronik semptomları ve risk faktörlerine maruziyet öyküsü bulunan orta-ileri yaştaki yetişkinlerde

spirometrik incelemede yerleşik hava akımı obstrüksiyonu saptanması (post bronkodilatör FEV₁ / FVC <%70) tanıyı doğrular.

KOAH, ilk kez 1995 yılında yayınlanan Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Toraks Derneği (ERS) rehberlerinde “Kronik bronşit ve amfizeme bağlı hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlaması genellikle ilerleyecidir, hava yolu hiperrektivitesi ile birlikte bulunabilir ve kısmen geri dönüşümlü olabilir” şeklinde tanımlanırken; yine ilk kez 2001 yılında yayınlanan GOLD rehberinde “KOAH tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir hastalık durumudur. Hava akımı sınırlanması genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir” şeklinde tanımlanmıştır. GOLD 2006 rehberinde ise bu tanıma KOAH’ın önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olduğu eklenmiş ve hastalığın sistemik etkilerine dikkat çekilmiştir [2]. GOLD 2011 raporu hastalığı artmış inflamatuvar yanıt ile ilişkili, genellikle ilerleyici kalıcı hava akımı kısıtlaması olarak değerlendirmiş, GOLD 2017 raporu ise KOAH’ı hava yolu ve alveoler anormalliklere bağlı kalıcı solunumsal semptom ve hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir hastalık olarak değerlendirmektedir [20].

Son yıllarda KOAH’da oluşan sistemik inflamasyon sonucu gelişen akciğer dışı etkiler KOAH’ın sistemik etkileri olarak adlandırılmaktadır. Bu olumsuz etkilerin başlıcaları; nutrisyon anormallikleri, kas-iskelet disfonksiyonu, gastroözefagial reflü, kardiyovasküler, hematolojik ve nörolojik bozukluklardır [21].

2.1.2. Epidemiyoloji

Son 200 yılda yaşlı nüfus artışına ve genetik risk faktörlerinin (yetersiz beslenme, kirli su, hijyenik olmayan koşullar, ev içi kirlilik vb.) azalmasına karşın yeni risk faktörlerinin (tütün, fiziksel inaktivite, obezite, mesleki riskler, hava kirliliği vb.) ortaya çıkmasıyla niteliği değişmiştir [22].

Kronik hastalıklar günümüzün en büyük mortalite ve morbidite nedeni iken, enfeksiyon hastalıkları giderek azalmaktadır [23]. Günümüzde dünyada ölümlerin %66’sından kronik hastalıklar sorumludur. Bunların da %80’ini kalp-damar hastalıkları, kanserler, kronik havayolu hastalıkları ve diyabet oluşturmaktadır [24].

KOAH'la ilgili günümüze kadar yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen bilgiler hastalığı daha iyi tanımamıza ve risk faktörlerini belirlememize katkıda bulunmuştur. Bu konuda en temel çalışmalardan birinin sonuçları Fietcher ve Peto tarafından yayınlanmıştır. Yaşları 30 ile 59 yaş arası değişen 792 erkek olgu sekiz yıl boyunca izlenmiş; olguların FEV1 değerinin yıllar içinde giderek azaldığı; bu azalmada yaşlanmayla birlikte hafif bir hızlanma olduğu saptanmıştır. Sigara içmeyen ve sigara içen bir grup hastada (sigaraya duyarlı olmayan içiciler) FEV1 yılda 42 ml azalmışken, sigaraya duyarlı içicilerin hızlanmış bir ivme ile ortalama 64 ml FEV1 kaybına uğradığı saptanmıştır. Bu durum zaman içerisinde tablonun klinik olarak anlamlı havayolu darlığı ile sonuçlandığını göstermiştir [25].

2.1.2.1. Prevalans

KOAH'la ilgili yapılan çalışmaların araştırma yöntemleri, tanısal ölçütleri ve anatilik yaklaşımlarındaki farklılıklar nedeniyle KOAH'a yönelik toplanılan veriler büyük çeşitlilik göstermektedir [26].

Yapılan çalışmalarda hastalığın, sigara içenlerde ve ileri yaşlarda arttığı, gelişmekte olan ülkelerde erkeklerde, gelişmiş ülkelerde ise her iki cinsiyette eşit veya kadınlarda arttığını göstermektedir. Yirmi dokuz ülkede tamamlanan ve 8 ülkede devam eden "Burden of Lung Disease (BOLD)" çalışmasında, GOLD Evre II- KOAH prevalansı %10,1 ±4,8 düzeylerinde (erkeklerde %11,8, kadınlarda %8,5) bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda KOAH'lı hasta sayısının 2010 yılında 384 milyon, küresel prevalansın %11,7 (CI: %8,4-10,5) olduğu bildirilmiştir. Küresel olarak her yıl yaklaşık 3 milyon kişi KOAH'tan ölmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde sigara içiminin giderek artması ve gelişmiş ülkelerde nüfusun giderek yaşlanması nedeniyle KOAH prevalansının önümüzdeki 30 yılda artacağı ve 2030 yılına kadar KOAH ve ilişkili nedenlerden ölümlerin yılda 4.5 milyonu aşacağı öngörülmektedir [1].

2.1.2.2. Morbidite ve Mortalite

KOAH verileri arasında morbidite verileri mortalite verilerine göre hem daha az güvenilirdir hem de ilgili parametrelere ulaşmak daha zordur. Mevcut verilere göre morbidite yaşla birlikte artış göstermektedir [27, 28]. KOAH morbiditesi sigara içimi,

yaşlanma ve KOAH ile ilişkili diğer ek kronik durumlardan (kardiyovasküler hastalıklar, kas-iskelet bozuklukları, diyabet v.b.) etkilenebilir. Bu kronik durumlar hastanın sağlık durumunu anlamlı düzeyde bozabilirler [29, 30]. KOAH'ın yeterince bilinmemesi ve teşhis edilememesi, mortalite verilerinin güvenilirliğini azaltmaktadır [31, 32].

Günümüzde KOAH mortalitesinde gözlenen artışın nedeninin, esas olarak sigara içme salgınının artışından, diğer yaygın ölüm nedenlerinin yol açtığı ölüm oranlarındaki azalmadan (örn., iskemik kalp hastalığı, bulaşıcı hastalıklar); özellikle gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusun artmasından ve hastalığın doğal seyrini etkileyen tedavilerin yeterli olmayışındankaynaklanmış olabileceği vurgulanmaktadır [1].

2015 yılı Küresel Hastalık Yüğü (KHY) çalışması verilerine göre, KOAH tüm dünyada en sık 3. ölüm nedeni olup, tüm ölümlerin %5'ini oluşturmaktadır. Dünyada yılda 3 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir [33].

Avrupa'da 27 ülkede yapılan bir araştırmada, 1994–2010 yılları arasında KOAH nedeniyle 2.348.184 hasta exitus olmuştur. Erkeklerde mortalite daha yüksek saptanmış, 1.475.061 erkek ve 873.123 kadın hasta exitus olmuştur. Erkeklerde mortalite oranları, yıllara göre, lineer olarak azalmıştır. Aynı sürede kadınlarda mortalite oranlarında belirgin farklılık saptanmamıştır. KOAH mortalitesinde erkek-kadın oranı 1994'te 3.3 iken, 2010'da 2.4 olarak saptanmıştır. Eğer her iki cinsiyette de bu mortalite trendi devam ederse, 2031 yılında KOAH mortalitesinin cinsiyete göre benzer oranlarda olacağı öngörülmektedir [34].

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine bakıldığında ise Türkiye'de 2010, 2011 ve 2012 yıllarında en sık görülen ölüm nedenleri arasında solunum sistemi hastalıkları en sık görülen 3. ölüm nedenidir [35]. 2012 yılında gerçekleşen toplam 320.967 ölümden 31.026'si solunum sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleşmiştir ve bu ölümlerin de 19.087'si (%61.5) KOAH nedeniyledir [36].

2.1.3. Risk Faktörleri

KOAH, genlerin ve çevrenin karmaşık etkileşimi sonucu oluşur. Kişi yaşamının herhangi bir döneminde KOAH'a yol açan risk faktörleri ile karşılaşabilir. Doğumdan önceki dönemde anneye ait risk faktörleri, bebeğin düşük akciğer

fonksiyonları ile doğumuna neden olurken, büyüme dönemindeki risk faktörleri kişinin maksimum akciğer fonksiyonlarına ulaşmasını engeller. Normalde adolesan döneme kadar FEV1 artmakta, 12-35 yaşları arasında stabil seyretmekte (plato dönemi), 35 yaşında sonra ise düşmeye başlamaktadır. Sigara içimi KOAH için önde gelen risk faktörüdür, ancak ağır sigara içicilerin bile yaşamları boyunca %50'sinden azında hastalık gelişir [37].

2.1.3.1. Genetik Faktörler

KOAH hastalarının yaklaşık %20'sinin yaşamları boyunca sigara içmemiş olması, buna karşın yoğun sigara içicilerinin sadece %10-20'sinde KOAH gelişmesi ve ağır içicilerde normal akciğer fonksiyonlarının görülmesi henüz tanımlanmamış genetik faktörlerin varlığı ile ilişkilendirilmektedir [38, 39]. Şiddetli KOAH'luların sigara içen kardeşlerinde havayolu darlığı açısından belirgin bir ailesel riskin bulunması da genetik yatkınlığın büyük rol oynadığını göstermektedir [40].

KOAH'ta en iyi bilinen genetik risk faktörü %1-2 sıklıkta görülen alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. AAT eksikliği ile birlikte sigara içiciliğinin de olması halinde panlobüler amfizem gelişme riski belirgin oranda artar. KOAH'ta hastalık gelişimi ile ilgili olabilecek birçok aday gen araştırılmıştır. TNF-alfa, MMP-9, alfa 1-antikimotripsin (SERPINA 3), glutatyon s-transferaz (GST), vitamin D bağlayan protein ve mikrozomal epoxide hidrolaz (mEH) en çok araştırılan genlerdir. Ancak farklı çalışma populasyonlarında birbiriyle tutarsız sonuçlar elde edilmiştir [41].

2.1.3.2. Partikül Maruziyeti

Tüm dünyada sigara içimi KOAH için en çok karşılaşılan risk faktörüdür. Sigara içenlerde içmeyenlere göre daha fazla solunum sempomları ve akciğer fonksiyon bozukluğu prevalansı, FEV1'de daha yüksek yıllık düşüş oranı ve daha yüksek bir KOAH mortalitesi vardır [42].

İşyerlerinde organik ve inorganik tozlara, kimyasal ajanlara ve dumanlara maruziyet, KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. ABD'de yapılan bir çalışmada KOAH gelişiminde mesleki maruziyetin katkısının %19.2 olduğu, bu değer sigara içmeyenlerde %31.1 olduğu bildirilmiştir [43].

Dış ortam hava kirliliğinin KOAH gelişimindeki rolü iyi bilinmemektedir, fakat sigara dumanı ile karşılaştırıldığında bu riskin düşük olduğu görülmektedir [44]. Yüksek düzeydeki şehir hava kirliliğinin kalp ve akciğer hastaları için zararlı olduğu; egsoz gazından kaynaklanan hava kirliliğinin de solunum fonksiyonlarında bozulmaya yol açtığı bilinmektedir.

İyi havalanmayan evlerde, iyi çalışmayan sobalar veya açık ateşte yakılan odun, tezek, bitki kökleri ve kömürden kaynaklanan çok yüksek düzeylerde iç ortam hava kirliliği gelişebilmektedir. Tüm dünyada yaklaşık 3 milyar kişi ısınmak ve/veya yemek pişirmek amacıyla biyomas veya kömür kullanmaktadır [45]. Biyomas yakıt veya kömürden kaynaklanan iç ortam hava kirliliği KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür [46].

2.1.3.3. Kronik Bronşit

Son yıllarda yapılan birkaç büyük çalışma kronik mukus hipersekresyonunun FEV1 düşüşü ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Kronik mukus hipersekresyonu ile mortalite arasındaki ilişki FEV1 düşüşüne bağlı olabilese de, kronik mukus hipersekresyonu olan bireylerin solunum enfeksiyonlarına daha yatkın olmalarından da kaynaklanabilir [47].

2.1.3.4. Yaş ve Cinsiyet

Yaş, KOAH için bir risk faktörüdür. Ancak, yaşın yaşam boyu toplam maruziyeti mi yansıttığı, yoksa bizzat yaşlanmanın mı hastalık gelişimine katkıda bulunduğu çok iyi bilinmemektedir [48]. Uzun yıllar KOAH erkeklerde görülen bir hastalık olmuş ve bu nedenle erkek cinsiyet bir risk faktörü olarak ele alınmıştır. Ancak son yıllarda kadınlarda da sigara içme sıklığının artmasına paralel olarak mortalite verileri kadın ve erkeklerde eşitlenmiştir [49]. KOAH'lı kadınlarda erkeklere göre daha fazla nefes darlığı şikâyeti olduğu, buna karşın daha az oranda öksürük ve balgam ifade ettikleri de yapılan çalışmalarda saptanmıştır [50, 51].

2.1.3.5. Sosyoekonomik Durum

Düşük sosyoekonomik durumun KOAH gelişiminde risk artışı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ancak, bu durumun yoksulluğun hangi bölümü ile ilişkili olduğu

henüz çok iyi bilinmemektedir. Mevcut güçlü kanıtlar, KOAH gelişimi ile ters bir ilişkisi bulunduğunu göstermektedir. Ancak bu durumun iç ve dış ortam hava kirliliği, kalabalık yaşam ortamı, yetersiz beslenme, enfeksiyonlar veya düşük sosyoekonomik durumla ilişkili diğer faktörlerle ilişkisi olup olmadığı bilinmemektedir [1].

2.1.3.6. Astım/ Bronşiyal Hiperreaktivite

Astım KOAH gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Yapılan çalışmalarda astımlı hastaların yaklaşık %20'sinde ilerleyen süreçte geri dönüşümsüz hava akımı obstrüksiyonu geliştiği ve difüzyon kapasitesinde azalma olduğu saptanmıştır [52].

2.1.3.7. Enfeksiyonlar

Çocukluk döneminde geçirilen şiddetli solunum yolu enfeksiyonu öyküsünün, yetişkin dönemde azalmış akciğer fonksiyonu ve artmış solunumsal semptomla ilişkili olduğu belirlenmiştir. HIV enfeksiyonu ve tüberkülozun da KOAH gelişimi açısından risk faktörleri olabileceği bildirilmektedir [1]. Enfeksiyonlar KOAH alevlenmelerinin başlıca nedenleri iken, hastalık gelişimi üzerindeki etkileri çok net bilinmemektedir. Tekrarlayan her yeni alt solunum yolu enfeksiyonu KOAH'da solunum fonksiyonlarında azalmayı ve kaybı hızlandırmaktadır. Üstelik bu hastalarda, alevlenmelerin ağırlığı ve süresi de yıllar içinde hastalık ilerledikçe giderek artmaktadır [53].

2.1.3.8. Kronik Bronşit

Fletcher ve arkadaşlarının çalışmasında kronik bronşit varlığının akciğer fonksiyonlarındaki azalma ile ilişkili olmadığı bildirilmesine rağmen, daha sonra yapılan çalışmalarda mukus hipersekresyonu ile FEV1'deki azalma arasında bir ilişki bulunduğu ve kronik bronşit varlığının KOAH gelişimi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür [1, 54]

2.1.3.9. Beslenme

Diyetle alınan antioksidan vitaminlerin (Vitamin A, C,E), magnezyumun ve doymamış yağ asitlerinin, KOAH'a karşı koruyucu olduğu öne sürülmekle birlikte, buna karşın malnutrisyon ve kilo kaybının solunum kas gücü ve kas kütlelerini azaltarak,

egzersiz kapasitesinde azalmaya, morbiditede artışa neden olduğuna dair kanıtlar da mevcuttur. Fazla tuzlu diyetin de KOAH için olası bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Vücut kitle indeksi (VKİ) düşük olan erkek hastalarda KOAH gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir [16].

2.1.4. Patoloji

KOAH; zararlı gaz ve partiküllere karşı havayolları ve akciğerin artmış kronik inflamatuvar yanıtı ile ilişkili bir hastalık olarak tanımlanmaktadır [1]. Çeşitli gaz ve partiküllere maruziyet sonucu havayolları, akciğer parankimi ve pulmoner vasküler yapılarda makrofaj, nötrofil ve lenfositler gibi çeşitli inflamatuvar hücrelerin birikimi ile karakterizedir [55]. Oluşan patolojik değişiklikler; akciğerin farklı bölgelerinde sayıları artmış özel inflamatuvar hücre tiplerini içeren kronik infamasyon ve tekrarlayan zedelenme ve tamir süreçleri sonu gelişen yapısal değişikliklerdir. Bu değişiklikler de hava hapsine ve ilerleyici hava akımı kısıtlanmasına neden olur. Hava yollarındaki bu inflamatuvar ve yapısal değişiklikler hastalık ilerledikçe artar ve sigara içiminin bırakılmasına rağmen kronik bir progresyon gösterir [3, 56, 57]. KOAH'taki patolojik değişiklikler Tablo 2.1.'de özetlenmiştir.

2.1.5. Patogenez

KOAH'ın temel özelliği, tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanmasıdır. Küçük hava yollarında kalıcı yapısal değişiklikler yeniden yapılanması ve parankimin amfizematöz yıkımı sonucu elastik geri çekim gücünün (recoil) azalması, FEV1'in ilerleyici azalmasına, akciğerlerin ekspirasyonda yeterince boşalamamasına ve sonuçta statik ve dinamik hiperinflasyona neden olur [3].

KOAH patogenezinde rol oynadığı düşünülen mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir

Tablo 2.1: KOAH'ta patolojik değişiklikler [57]

	İltihabi hücreler	Yapısal değişiklikler
Büyük hava yolları (trakea, bronş ve çapı ≥ 3 mm havayolları)	Makrofaj ↑ CD8 T lenfosit ↑ Az sayıda PMNL ↑ Eozinofil	Artmış goblet hücre hiperplazisi Mukus glandlarında artış Skuamoz metaplazi
Periferik Havayolları (çapı 3 ≤ mm havayolları)	Makrofaj ↑ T lenfosit (CD8 CD4) ↑ B lenfosit ↑ Fibroblast ↑ Az sayıda PMNL Eozinofil	Bronş duvarında kalınlaşma Peribronşiyoler fibrozis İntramural inflamatuvar eksuda Havayollarında daralma (obstruktif bronşiolit) Golblet hücre metaplazisi
Akciğer parankimi	Makrofaj ↑ CD8 T lenfosit ↑	Alveol duvar hasarı Alveol epitelinde apoptozis Sentrilobüler amfizem Panasiner amfizem
Vasküler yapı	Makrofaj ↑ Lenfosit ↑	İntimal kalınlaşma Endotel disfonksiyonu Artmış düz kas hiperplazisi

2.1.5.1. Kronik İnflamasyon

KOAH patogenezinde kronik inflamasyon çok önemli bir rol oynar. KOAH'a neden olan zararlı gaz ve partiküllerin inhalasyonu, akciğerde kronik inflamasyona yol açar, bu durum doku harabiyetini hızlandırır, savunma mekanizmalarına zarar verir ve onarım mekanizmalarını bozar. KOAH'ta meydana gelen patolojik değişiklikler asıl olarak kronik inflamasyonla ilgilidir [58]. KOAH'ta santral ve periferik hava

yollarının tümünde öncelikli olarak makrofaj, nötrofil ve T-lenfositlerin (özellikle CD8+) oluşturduğu karakteristik bir inflamasyon mevcuttur [59]. KOAH'ta bu inflamasyonla ilişkili patolojik değişiklikler, hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner vasküler yapılarda meydana gelir [15, 60].

2.1.5.2. Proteaz-antiproteaz dengesizliği

KOAH'ta proteaz-antiproteaz dengesi proteazlar lehine bozulmuştur [15]. Alveol duvarının harabiyeti ve ECM yıkımına yol açan proteazlar ile akciğer dokusunu koruyan proteaz inhibitörleri arasındaki dengesizlik sonucu amfizem gelişir. Proteazların üretimindeki veya aktivitelerindeki artışa karşılık antiproteazların inaktive olmaları ya da üretimlerinin azalması bu dengesizliğin nedeni olarak kabul edilmektedir [39].

Sigara dumanı veya biyomas maruziyeti, akut pulmoner yanıtı tetikleyerek alveoler makrofajları aktive eder ve nötrofillerin akciğerlere birikimini sağlar. Buna ek olarak endojen antiproteazları inaktive edebilir. Sigara dumanına maruziyet devam eder ve kronikleşirse, akciğerlerde makrofaj, nötrofil ve CD8+T hücrelerinin birikimi devam eder. Makrofaj ve nötrofiller birçok proteaz (nötrofil elastaz, proteinaz-3, matriks metalloproteinazlar (MMP) ve kathepsinlerin salınmasına neden olurlar. Bu proteazlar birbirlerini aktive ederek veya onların endojen inhibitörlerini inhibe ederek KOAH gelişiminde rol alan parankimal yapısal değişikliklere gelişimini desteklerler [61].

2.1.5.3 Oksidan Antioksidan Dengesizliği

KOAH' da oksidan- antioksidan dengesi oksidanlar lehine bozulmuştur. Bu durum hem oksidan yükteki artış, hem de antioksidan kapasitedeki azalmadan kaynaklanabilir [62]. Oksidan-antioksidan dengesizliği; serbest radikaller ve oksidatif stres başlığı altında daha ayrıntılı bahsedilecektir.

2.1.5.4. Diğer Nedenler

Yaşla ilgili değişiklikler ve hücrenel yaşlanma, akciğerlerin tekrarlayıcı sigara dumanı maruziyetine bağlı zedelenmelerine yanıt olarak gelişen doku tamirini ileri derecede bozar. Ayrıca otoimmünite ve solunum sistemi enfeksiyonlarının da

KOAH'ın seyrini ve patogenezi etkilediği saptanmıştır. İmmün düzenlenme ve tamir mekanizmalarının bozulması, KOAH patogeneziinde rol oynadığı düşünülen mekanizmalar arasındadır.

Sonuç olarak; oksidanlar, proteinazlar, inflamatuvar hücre ve mediatörlerle tetikleyici risk faktörlerinin etkileşimi ve bu etkilere karşı koruyucu tamir mekanizmalarının yetersizliği, antiproteaz ve antioksidan sistemlerin yine pek çok risk faktörü nedeni ile yeterli olamaması KOAH gelişiminde rol oynamaktadır [53].

2.1.6. Fizyopatoloji

KOAH'da saptanan temel fizyopatolojik değişiklik, ekspiratuar hava akımı kısıtlanmasıdır. Proteolitik akciğer parankim hasarı ve küçük hava yolu hastalığına sekonder olarak hava yolları obstrüksiyonu gelişir. Küçük hava yollarındaki inflamasyon ve peribronşiyal fibrozis, bu hava yollarının daralmasına yol açmaktadır. KOAH'ın temel özelliği olan kronik hava yolu obstrüksiyonu, ekspiratuar akım hızında azalmaya, ventilasyonun dağılımında ve gaz değişiminde bozulmaya ve akciğerlerde aşırı havalanmaya neden olur [63].

KOAH'da akciğerlerde görülen diğer değişiklikler ise aşırı mukus sekresyonu, gaz değişim anormallikleri, vasküler değişiklikler ve buna bağlı gelişen pulmoner hipertansiyondur [61].

KOAH'ta akciğerler ve hava yollarındaki inflamasyonun yanı sıra, mekanizması kesin olmamakla birlikte düşük şiddetli sistemik bir inflamasyon geliştiği de kanıtlanmıştır. Sistemik inflamasyon iskelet kas atrofisi ve kaşeksi gelişimine katkıda bulunmakta, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, osteoporoz, anemi, diyabet, metabolik sendrom ve depresyon gibi komorbiditelerin gelişimini başlatabilmekte veya şiddetini artırabilmektedir [54].

KOAH'ın en belirgin fizyopatolojik bulgusu eforla daha da belirginleşen ekspiratuar hava akımı kısıtlanmasıdır. Küçük hava yollarındaki inflamasyon, peribronşiyal fibrozis ve luminal eksüdasyon yaygınlığı FEV1'de ve FEV1/FVC oranındaki azalma ve muhtemelen KOAH'ın tipik bir özelliği olan hızlanmış FEV1 azalması ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir [56].

2.1.7. Klinik Değerlendirme ve Tanısal Yaklaşım

2.1.7.1. Semptomlar

Kronik ve progresif dispne, öksürük ve balgam KOAH'ın en karakteristik semptomlarıdır. Olguların %30'una yakın bir oranda balgamlı bir öksürük vardır. Semptomlar hava akımı kısıtlanmasından önce de ortaya çıkabilir. Anlamlı hava akımı kısıtlanması, kronik dispne ve/veya öksürük ve balgam çıkarma olmadan da gelişebileceği gibi, bunun tam tersi de mümkündür. Semptomlar günden güne değişkenlik gösterir. KOAH tanısı temel olarak, hava akımı kısıtlanmasının belirlenmesi ile konmasına rağmen; pratikte tedavi ihtiyacına, semptomların hastanın yaşamı üzerindeki etkisi değerlendirilerek karar verilir [64, 65].

Dispne, KOAH'ın kardinal semptomudur, fiziksel aktivite kısıtlılığının en önemli nedenidir ve genellikle anksiyete de hastalığa eşlik eder [66]. GOLD rehberinde semptomları değerlendirmek için mMRC Dispne ölçeği veya KOAH değerlendirme testi (CAT) kullanılması önerilmektedir [1].

Tablo 2.2: “Modifiye British Medical Research Council (mMRC)” Dispne Skalası (1)

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

Tablo 2.3: KOAH Değerlendirme Anketi (CAT) (1)

			Skor
Hiç öksürmüyorum	1-2-3-4-5	Sürekli öksürüyorum	
Akciğerlerimde hiç balgam olmaz	1-2-3-4-5	Akciğerlerim her zaman balgam ile dolu	
Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	1-2-3-4-5	Göğsümde çok daralma hissi mevcut	
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	1-2-3-4-5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor	
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	1-2-3-4-5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum	
Akciğerlerimin durumuna rağmen evden çıkarken hiç çekinmiyorum	1-2-3-4-5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evden çıkmaya çekiniyorum	
Kendimi çok enerjik hissediyorum	1-2-3-4-5	Kendimi hiç enerjik hissetmiyorum	
			Toplam Skor

KOAH'ın ilk semptomu genellikle kronik öksürüktür. Hasta tarafından sigara ve/veya çevresel maruziyetlere bağlı olduğu düşünöldüğü için sıklıkla anormal bir durum olarak algılanmaz [67].

Balgam normal bireylerde de 24 saatte yaklaşık 100 ml kadar oluşur ancak bu miktar farkına varılmadan yutulur. Bu yüzden hastanın farkına varacak kadar balgamı olması patolojik kabul edilir [68].

Wheezing ve göğüste sıkışma, günden güne ve gün içinde değişebilen KOAH'ın semptomlarıdır (1). Göğüs ağrısı, genellikle KOAH'lı olgularda gelişen bir komplikasyon nedeni ile görülür. Pnömotoraks veya pulmoner emboli göğüs ağrısının en sık karşılaşılan nedenleri olmakla birlikte, gastroözofajiyal reflü (GÖR) veya peptik ulcusa bağlı da olabilir [69]. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde iştahsızlık, yorgunluk ve kilo kaybı yaygın görülen problemlerdir. Yine hastalığın ileri evrelerinde gelişen fiziksel aktivite kısıtlılığı ve hareketsizlik, sosyal izolasyon ve psikiyatrik bozuklukların gelişmesinde etkili olmaktadır. Hipoksemi, hafıza kaybı ve dikkat eksikliğine, hiperkarbi ise kognitif bozukluklara yol açabilir [70, 71].

2.1.7.2. Fizik Muayene

Erken KOAH evresinde, fizik muayene genellikle normal bulunur. Hastalık ilerledikçe bazı bulgular ortaya çıkar. İleri evrede oldukça karakteristik bulgular görülür. İleri evredeki hastalarda muayenede solunumun ekspirasyon fazı uzamıştır ve ekspirasyonda hışıltı (wheezing) duyulur. Toraks içi gaz volümü artmış olduğundan hipersonorite ve fiçı göğüs sık rastlanan bulgulardır. Ağır obstruksiyonu olan hastalarda yardımcı solunum kaslarının kullanımı, santral veya periferik siyanoz, büyük dudak solunumu gözlenebilen bulgulardır. Sistemik bulgular genellikle ileri evrede ortaya çıkabilen; kilo kaybı, yağ dokusunda azalma ve kaslarda erime şeklinde gözlenebilen bulgulardır [25].

2.1.7.3. Fonksiyonel Tanı Yöntemleri

2.1.7.3.1. Spirometre

Solunum fonksiyon testi (SFT), KOAH'da tanı, hastalığın ağırlık derecesinin saptanması, tedaviye yanıtın izlenmesi, alevlenmelerin değerlendirilmesi, prognoz ve etiyolojinin saptanması amacıyla en sık kullanılan, tekrarlanabilir, objektif, noninvaziv, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir laboratuvar yöntemidir. Ayrıca vücut kompozisyonu, dispne skoru gibi başka bazı nonfonksiyonel parametrelerle birlikte hastanın yaşam süresini, mortalite olasılığını tahmin etmede de faydalı olmaktadır [72, 73].

KOAH'ın kesin tanısı spirometri ile konur. Tanı kriteri post-bronkodilatör FEV1/FVC oranının %70'in altında olmasıdır. 'Sabit oran' kriteri basittir ve referans

değerlerden bağımsızdır. Ayrıca tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Klinik çalışmalarda tedavi önerilerinin çoğu, bu kritere dayanılarak oluşturulmuştur [1].

Tablo 2.4: GOLD 2017 Hava akımı kısıtlamasının sınıflandırılması [1]

FEV₁/FVC<%70 olan hastalarda		
GOLD EVRE 1:	Hafif	FEV ₁ ≥ %80
GOLD EVRE 2:	Orta	%50 ≤ FEV ₁ ≤ %79
GOLD EVRE 3:	Ağır	%30 ≤ FEV ₁ ≤ %49
GOLD EVRE 4:	Çok ağır	FEV ₁ ≤ 29

Spirometrik ölçümlerin kısa etkili bronkodilatör inhalasyonu sonrasında yapılması, değişkenliğin en aza indirilmesinin sağlanması açısından önerilmektedir. Postbronkodilatör spirometrik ölçüm, tanı ve hastalık ağırlığının derecelendirilmesinde gereklidir, ancak reverzibilite testi (reverzibilite düzeyinin ölçülmesi) önerilmemektedir. Reverzibilite düzeyi ölçümünün, KOAH tanısı konulmasında, astım ile ayırıcı tanıya veya bronkodilatör ve kortikosteroidler ile uzun süreli tedaviye yanıtı belirlemede katkısının olmadığı gösterilmiştir [1, 74].

FEV₁'deki azalma hava yolları obstrüksiyonunun tipik bulgusu olarak değerlendirilir ve büyük hava yollarındaki değişimi yansıtır. Ancak bu özelliğinden dolayı KOAH'ın erken dönemlerinde hassas bir belirteç olmayabilir. Bu yüzden erken dönemde KOAH'ın değerlendirilmesinde, FEV₁/FVC oranının daha duyarlı bir indeks olduğu kabul edilmektedir. Orta-ileri derecedeki KOAH'da ise FEV₁ değeri hava akımındaki kısıtlanmayı daha iyi yansıtmaktadır. Dolayısıyla GOLD, KOAH'da hava yolu obstrüksiyonunun şiddetinin ve hastalığın evresinin belirlenmesinde FEV₁'in mutlak değeri ve FEV₁/FVC oranını birlikte değerlendirme zorunluluğunu getirmiştir [53]. Epidemiyolojik çalışmalarda, KOAH tanısı için genç yaş gruplarında FEV₁/FVC < %70 sabit oranı yerine, FEV₁/FVC oranlarının beklenene göre değerlendirilmesi tanısal duyarlılığın artırılmasında daha önemli olabilir [75].

2.1.7.3.2. Akciğer Volümleri

KOAH'da statik akciğer kompliansında artış ve akciğer esneklik basıncında azalma vardır (solunum sistemi hastalıkları). Akciğer volümlerindeki ilk değişiklik akciğer tabanlarında hava yollarının erken kapanması ile ilişkili olarak RV (Rezidüel Volüm)'deki artıştır. RV daha da arttıkça FRC (Fonksiyonel Residuel Capacity), TLC (Total Lung Capacity) ve RV/TLC oranı artar, VC (Vital Capacity) azalır [76].

Amfizemli olgularda alveolokapiller membranda alan kaybı sonucunda total difüzyon alanının azalması, alveolokapiller membrana komşu kapillerlerde kayıp sonucunda vasküler yatak kaybı, doku harabiyeti sonucu oluşan büyük hava keseciklerinde oksijen molekülünün alveol epiteline kadar katettiği mesafede genişleme ve) oranında bozulmaya bağlı olarak DLCO (Akciğer Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi) azalır. DLCO ile birlikte difüzyon kapasitesinin alveolar volüme (VA) oranı olan transfer katsayısının (DLCO/VA) azalması, amfizem için tipik bir bulgudur [53].

2.1.7.3.3. Oksimetre ve Arter Kan Gazı

KOAH'da hastalık ne kadar şiddetli ise hipoksemi ve hiperkapni de o kadar belirgindir [77]. Oksimetre, hastanın arteriyel oksijen saturasyonunun değerlendirilmesi ve oksijen ihtiyacının belirlenmesi amacıyla kullanılır. Solunum yetmezliği ya da sağ kalp yetmezliği olanlarda oksimetre ile ölçüm yapılmalıdır. Periferik arteriyel oksijen saturasyonu (SpO₂) < %92 ise arteriyel kan gazı (AKG) bakılması önerilir [78, 79]. Alevlenme dönemindeki hastanın klinik durumunu değerlendirmek için de arter kan gazlarının ölçümü önemli bir parametredir. Akut alevlenme sırasında kan gazı analizi yapılması gereklidir. Özellikle kronik hiperkapnik hastaların alevlenmelerinde mutlaka bakılmalıdır [80, 81].

2.1.7.3.4. Radyoloji

PA akciğer grafisindeki aşırı havalanma bulguları KOAH'ı destekleyebilir, ancak tanı koydurucu değildir. Aşırı havalanmanın varlığı halinde diyafram kubbesi düzleşir, damla kalp görünümü saptanabilir, periferde damar gölgeleri silikleşmiştir. Lateral grafide sternum arkasındaki ve kalbin arkasındaki alanlarda hiperinflasyon ve genişleme, manibrium sterni ile çıkan aort arasındaki mesafe >2 cm'yi geçer.

Diyafram düzleşmiş, yan grafide diyafram ile sternum arasındaki açı genişlemiş, toraks ön-arka çapı artmıştır. Bilgisayarlı tomografinin rutin olarak çekilmesi önerilmemektedir. Akciğer hacim azaltıcı cerrahi için değerlendirilecek olgularda, amfizem dağılımının belirlenmesi amacıyla ince kesit bilgisayarlı tomografi (YRBT) çekilmesi gerekir [61].

2.1.7.4. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken hastalık astımdır. Kronik astımı olan bazı hastaların KOAH'tan kesin olarak ayrımı mümkün olmayabilir veya bir hastada hem astım hem de KOAH birlikte olabilir. Astımda çoğunlukla hava yolu obstrüksiyonu geri dönüşümlüdür. Öte yandan ağır kontrolsüz astımda kalıcı hava yolu obstrüksiyonu gelişebilir. Son yıllarda her iki hastalığın birlikte oluşu astım KOAH Overlap (AKO) olarak tanımlanmıştır. Astım komponenti olan olgularda tedavide İKS kullanılması gerekir. Böyle olguların saptanması için öyküde astımla uyumlu olabilecek semptomların sorgulanması ve sinüzit, alerjik rinit gibi ek hastalıkların araştırılması gerekir. Bu tür hastaların takiplerinde SFT'deki değişikliklerin monitorize edilmesi gereklidir (1).

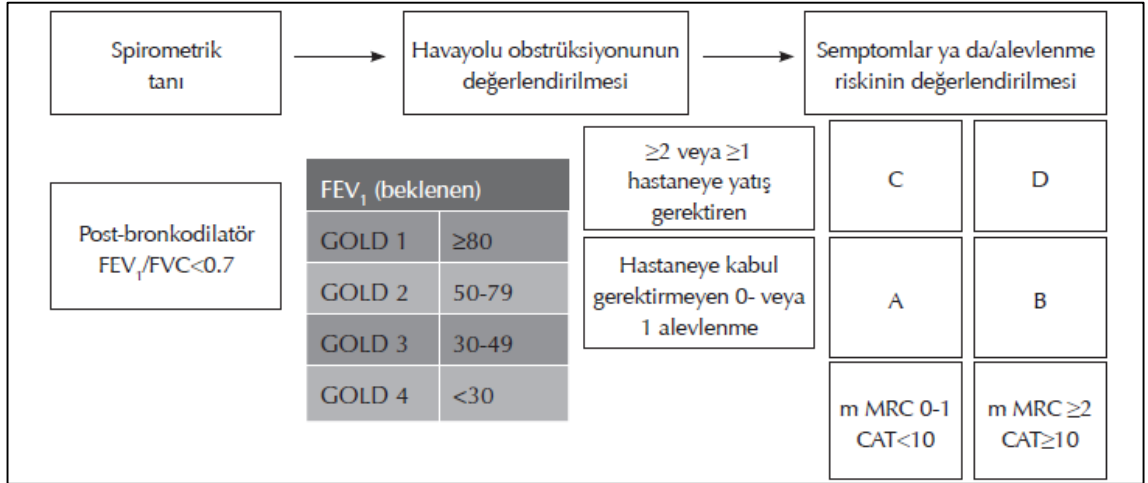
KOAH BİRLEŞİK DEĞERLENDİRME (GOLD 2017 ABCD EVRELEMESİ)

GOLD 2017 Raporunda KOAH birleşik değerlendirmesi güncellenmiş ve yeni değerlendirme Şekil 1'de belirtilmiştir. Yeni değerlendirmeye göre mMRC Dispne ölçeği veya KOAH değerlendirme testi (CAT) ile birlikte alevlenme sıklığı göz önünde bulundurularak evreleme yapılmıştır. GOLD 2017 raporunda tanıda önerilmesine rağmen, evrelemede spirometrik değerlendirmeye yer verilmemiştir. Ancak TTD KOAH çalışma grubu, spirometrinin hem tanıda hem prognozda hem de hastalık aktivitesinin takibinde kullanılmaya devam edilmesini önermektedir [20].

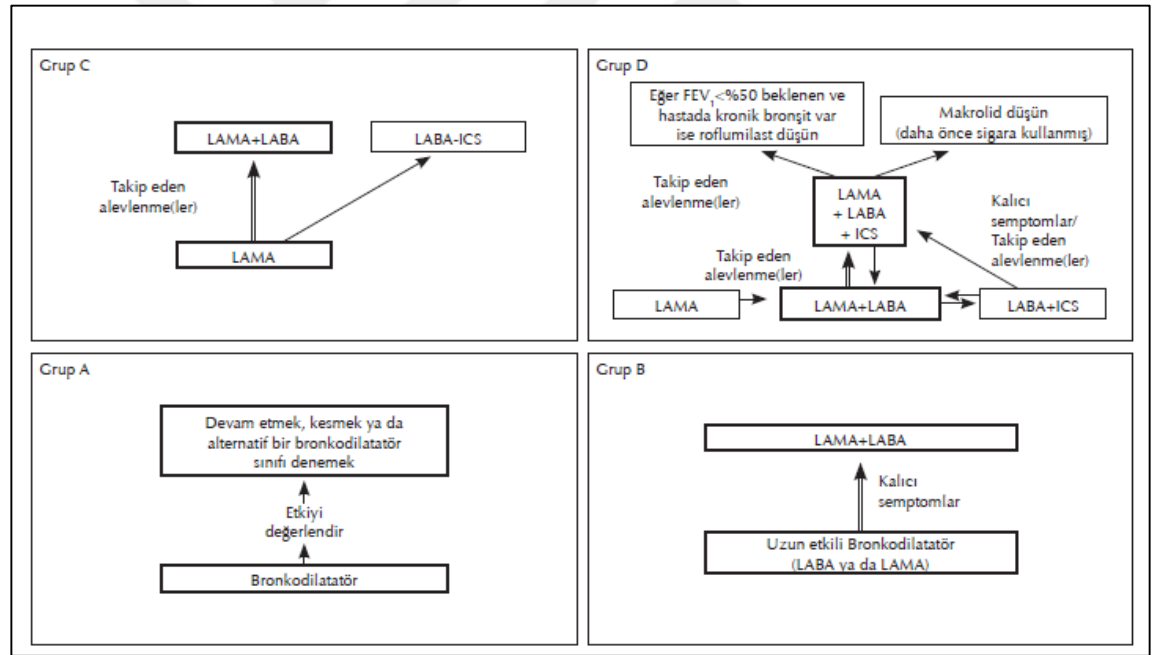
Tablo 2.5: KOAH Ayırıcı tanısı (1)

TANI	ÖZELLİKLER
KOAH	Başlangıç orta yaşlarda Yavaş ilerleyen semptomlar Uzun süre sigara içme öyküsü

	Egzersiz sırasında dispne Büyük ölçüde irreversible hava akımı kısıtlaması
Astım	Başlangıç rken yaşlarda Gece veya günün ilk saatlerinde semptomlar Allerji, rinit ve/veya egzema varlığı Aile hikayesi varlığı Çoğunlukla reversible hava akımı kısıtlaması
Konjestif kalp yetmezliği	Oskültasyonda bazallerde ince raller Akciğer grafisinde genilemiş kalp Pulmoner ödem Solunum fonksiyon testlerinde restriksüyon
Bronşektazi	Yoğun miktarda artmış balgam Çoğunlukla bakteriyel enfeksiyonla birliktelik Oskültasyonda kaba raller Akciğer grafisi ve/veya BT'de bronşiyal dilatasyon ve bronşiyal duvar kalınlaşması
Tüberküloz	Tüm yaşlarda başlayabilme Göğüs radyografisinde akciğerde infiltrasyon Mikrobiyolojik doğrulama Revalansı yüksek bölgelerde bulunma
Obliteratif bronşiolit	Genç yaşlarda ve sigara içmeyenlerde balangıç Romatoit artrit ve/veya duman maruziyeti öyküsü Ekspirasyon tomografisinde hipodens alanlar
Diffüz panbronşiolit	Çoğunlukla sigara içmeyen erkeklerde etkilenme Hemen daima kronik sinüzit birlikteliği Akciğer grafisi ve BT 'de yaygın küçük sentrilobüler nodüler opasiteler ve hiperinflasyon



ŞEKİL 2.1: GOLD 2017' ye göre KOAH'ta yeni değerlendirme şeması (1)



ŞEKİL 2.2: GOLD 2017 raporu ABCD evrelemesine göre tedavi önerileri [1]

2.1.8. Tedavi

KOAH'ta farmakolojik tedavinin amacı, semptomları, alevlenmelerin sıklığını ve ağırlığını azaltmak, egzersiz kapasitesini ve sağlık durumunu iyileştirmektir. Ancak bu tedavinin akciğer fonksiyon kaybını azalttığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır

[81, 82]. KOAH'ta farmakolojik tedavinin mortaliteye etkisi gösterilememiştir [83, 84].

2.1.9. KOAH Akut Atak

2.1.9.1. Tanım

KOAH alevlenmesi; hastanın solunumsal semptomlarında günlük gözlemlenen normal değışikliğin ötesinde ve ilaç değışikliğine yol açan kötüleşme ile karakterize akut olay olarak tanımlanmıştır. Alevlenmeler hem lokal olarak akciğerlerde, hem de başta kardiyovasküler sistem olmak üzere sistemik birçok organda olumsuz etkiler yaratır. Yaşam kalitesinde bozulma, hospitalizasyon riski, morbidite ve mortalite artışı akciğer fonksiyonlarında hızlı kaybın sonuçlarıdır. Hastalık ilerlediğinde alevlenmelerin sıklığı ve şiddeti de artmaktadır [61].

GOLD 2017 raporunda, atağa yönelik tedavi yaklaşımında KOAH hafif, orta ve ağır alevlenme şeklinde gruplandırılarak planlanmıştır.

- Hafif: Yalnızca kısa etkili bronkodilatatörler (SABA) ile tedavi edilen hasta
- Orta: SABA yanında antibiyotikler ve/veya oral kortikosteroidler ile tedavi edilen hasta
- Ağır: Acil servise başvuran veya hastaneye yatırılan hasta. Ağır alevlenmeler aynı zamanda akut solunum yetmezliği ile de birlikte olabilir [1].

2.1.9.2. Etyoloji

KOAH alevlenmelerinin en sık nedeni olarak solunum yolunun viral enfeksiyonları kabul edilmektedir. Ancak bakteriyel enfeksiyonlar ve kirlilik, ortam sıcaklığı gibi çevre faktörleri de bu olayları başlatabilir ve / veya şiddetini arttırabilir [1]. Sapey ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KOAH alevlenmelerinde; %50-70 trakeobronşiyal enfeksiyonlar, %10 hava kirliliği, sorumlu tutulurken %30'unda etiyolojik etken belirlenememiştir [85].

GOLD 2017 raporunda en sık izole edilen virüsün insan rinovirüsü (soğuk algınlığının sebebi) olduğu ve viral enfeksiyonlar ile ilişkili alevlenmelerin sıklıkla

daha şiddetli olduğu, daha uzun sürdüğü ve daha fazla hastaneye yatışa sebep olduğu belirtilmiştir [20].

KOAH hastalarında her yıl yaklaşık 1-4 kadar akut alevlenme görülür. Atakların birçoğunda özgül bir neden tespit edilemezken ciddi alevlenmelerde hastaların %78'inde bakteri ya da virüs infeksiyonları etken olarak saptanır [86, 87].

Tablo 2.5: KOAH atak nedenleri [15]

Primer nedenler	Sekonder nedenler
Trakeobronşiyal enfeksiyonlar Hava kirliliği	Pnömoni Pnömotoraks Pulmoner emboli Göğüs travması/ kot fraktürleri Uygun olmayan oksijen tedavisi Sedatif, narkotik ve beta-bloker ilaçların aşırı dozda kullanılması Sağ ve sol kalp yetmezliği /aritmiler Metabolik hastalıklar (diyabet, elektrolit bozukluğu v.b.) Beslenme bozukluğu Diğer hastalıklar (gastrointestinal kanama vb)

2.1.9.3. Patofizyoloji

KOAH atağında hem lokal hem de sistemik inflamasyon mevcuttur. KOAH atağındaki sistemik inflamasyon daha çok enfeksiyöz kaynaklı ataklarda görülür. Lokal inflamasyonda bronş epitelinden IL8, TNF- α ve IL1 B gibi mediatörler salınır. Mediatörlerin etkisi ile akciğere inflamatuvar hücre göçü oluşur ve bunların etkisi ile hipersekresyon, mukoza ödemi, bronş düz kas hipertrofisi ile atak semptomları kendini gösterir [88]. KOAH atağında bronş epitelindeki inflamasyonda önde gelen ağırlıklı enflamatuvar hücre nötrofillerdir [89]. KOAH'lı hastaların havayollarında biriken bu

inflamatuar hücrelerden proteazlar ve serbest oksijen radikalleri ile parankimal hasar, alveolar harabiyet ve amfizeme gidiş hızlanır [90].

2.1.9.4. Klinik Değerlendirme ve Tanısal Yaklaşım

KOAH atağının ağırlığı bazal semptomlardaki hafif bir artıştan ciddi solunum yetmezliğine kadar değişebilir [91]. KOAH atağının ağırlığına göre hastanın stabil hale gelme süresi de değişmektedir [92]. Semptomlar genellikle 7 ile 10 gün arasında sonlanırken bazı durumlarda bu süre uzayabilir [93].

Tablo 2.6: KOAH Atak Semptom ve Bulguları

- Dispne
- Öksürük
- Balgam
- Ral (özellikle pnömoni varlığında)
- Ateş (enfeksiyöz-bakteriyel alevlenmelerde ya da enfeksiyöz dışı- pulmoner emboliye sekonder alevlenmelerde, atelettazide)
- Takipne (solunum yetmezliği bulgusu)
- Taşikardi (atriyal taşikardi siktir)
- Paroksizmal nokturnal dispne (kalp yetmezliği varlığında)
- Ödem (özellikle sağ kalp yetmezliği varlığında)
- İnsomnia
- Konfüzyon (özellikle hiperkapnik solunum yetmezliğinde)

KOAH alevlenmesi ile başvuran hastalarda yapılacak ileri tetkikler hastanın hastanede veya evde tedavi edilecek olmasına göre farklılık gösterebilir. Alevlenme şiddetine göre yapılması gereken tanısal işlemler tabloda belirtilmiştir.

2.1.9.5. KOAH Alevlenmesinde Tanısal İşlemler

Gold 2017 raporunda hastaneye yatan hastalarda alevlenme şiddeti solunum yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir. Hastalar solunum yetmezliği varlığı ve yetmezliğin hayatı tehdit edici düzeyde olup olmasına göre sınıflandırılmıştır [1].

Bir önceki yılda yaşanmış olan alevlenme sayısının, kişinin gelecekte geçireceği alevlenme sıklığının en güçlü prediktörü olduğu bildirilmiştir [94].

Alevlenmelerde kötü prognozla ilişkili bulunan başlıca faktörler; ileri yaş, düşük vücut kütle indeksi, komorbiditeler (kardiyovasküler hastalık veya akciğer kanseri), alevlenme nedeniyle önceden hastane yatış öyküsü, indeks alevlenmenin klinik ciddiyeti ve taburculukta USOT ihtiyacı olmasıdır [1].

KOAH'da mortalite ve morbiditenin çoğundan alevlenmeler sorumludur. Alevlenmelere bağlı mortalite giderek artmaktadır. Alevlenme sıklığı arttıkça hastanın akciğer fonksiyonlarında hızlı azalma olduğu görülmüştür [95]. Türkiye'nin de katıldığı KOAH Denetim çalışmasında (European COPD Audit Project), 13 Avrupa ülkesinde yapılan yaklaşık 16000 hasta katılmıştır. KOAH alevlenme nedeniyle hastanelere yatırılan hastalara, yatıştan sonraki 90 günlük süreçte tanı ve tedavi aşamasında yapılan uygulamalar değerlendirilmiş, alevlenme nedeniyle hastaneye yatan hastalarda mortalite oranı %4,7 iken, aynı oran 90 gün içinde %10,8 olarak bulunmuştur [96].

2.1.9.6. Tedavi

GOLD 2017 raporunda oksijen tedavisi alevlenmenin hastane tedavisinin ana bileşeni olduğu vurgulanmıştır. Hastanın arteriyel oksijen satürasyonu %88-92 düzeyinde tutacak şekilde ayarlanması önerilmiştir. Ventilasyon yöntemleri içinde ise mutlak kontrendikasyonu olmayan hastalar için ilk tercih edilecek yöntem noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) olarak belirlenmiştir. Çünkü NIMV uygulamak gaz değişimini düzeltir, solunum iş yükünü ve entübasyon gereksinimini azaltır, hastanede yatış süresini kısaltır ve sağkalımı iyileştirir [1].

KOAH alevlenmesi olan hastada: üç kardinal semptom (dispne artma, balgam miktarında artma ve balgam pürülansında artma) varsa; ya da kardinal semptomların ikisi mevcut olup bunların birisi balgamın pürülansında artma ise; ya da mekanik ventilasyon gerektiriyorsa (invaziv veya noninvaziv) antibiyotik verilmelidir [97]. Alevlenme tedavisinde endikasyon varsa, antibiyotikler iyileşme süresini kısaltabilir; erken nüks riskini, tedavi başarısızlığını ve hastanede yatış süresini

azaltabilir [98]. GOLD 2017 raporunda antibiyoterapi süresi 5-7 gün olarak önerilmiştir.

Şiddetli olan ancak hayatı tehdit etmeyen alevlenmelere yaklaşımda önceki GOLD raporlarında oral veya İV kortikosteroid kullanımı önerilirken güncel raporda sadece oral steroid önerilmiştir. Oral kortikosteroid yaklaşımı maliyet etkinlik açısından uygun bir yaklaşımdır [20].

GOLD 2017 raporunda alevlenme tedavisinde metilksantinler artmış yan etki profilleri nedeniyle önerilmemektedir [1].

Bir alevlenmeyi takiben, alevlenmeleri önlemeye yönelik öncelikle uygulanması önerilen tedbir ve girişimler Tablo 7’de belirtilmiştir.

Tablo 2.7: KOAH Alevlenme Şiddetine Göre Yapılması Önerilerin İşlemler [1]

Tanısal işlemler	Düzy 1 (Evde tedavi)	Düzy 2 (Hastanede tedavi)	Düzy 3 (Yoğun bakımda tedavi)
Oksijen saturasyonu	Evet	Evet	Evet
Arteriyel kan gazı	Hayır	Evet	Evet
Akciğer grafisi	Hayır	Evet	Evet
Kan testleri (hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, elektrolitler)	Hayır	Evet	Evet
Serum ilaç konsantrasyonları (teofilin, warfarin, karbamazepin, digoksin vb)	Mümkünse	Mümkünse	Mümkünse
Balgam gram boyama ve kültür	Hayır (hasta son zamanlarda antibiyotik kullanmışsa düşünülmelidir)	Evet	Evet
EKG	Hayır	Evet	Evet

2.2. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ ve OKSİDAN STRES

Dış orbitallerinde paylaşılmamış (tek sayıda) elektron taşıyan, molekül veya atomlara serbest radikal denilmektedir [4]. Serbest radikaller eşlenmemiş elektron bulundurduklarından dolayı diğer maddelerle kolaylıkla reaksiyona girebilirler. Elektronlarını çiftler halinde (eşlenik) bulduran atomlar veya moleküller ise kararlı olarak adlandırılır ve başka moleküller ile reaksiyonlara girme eğilimleri serbest radikaller kadar yüksek değildir. Bu yüzden zayıf reaksiyona giren bu moleküller nonradikaller olarak tanımlanır [5, 6].

Tablo 2.8: Reaktif oksijen türevleri (ROS)

Radikaller	Nonradikaller
Süperoksit ($O_2^{\cdot-}$)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Hidroksil (OH^{\cdot})	Hipokloröz asit ($HOCl$)
Peroksil (ROO^{\cdot})	Hipobromöz asit ($HOBr$)
Alkolsil (RO^{\cdot})	Singlet oksijen (1O_2)
Hidroperoksil (HO_2^{\cdot})	Ozon (O_3)
Lipid peroksil (LOO^{\cdot})	

Organizmadaki serbest radikaller hem endojen hem de eksojen kaynaklar tarafından meydana getirilebilir [99-101]. Organizmada endojen olarak metabolik olaylar sırasında oluşurken; radyasyon, ilaçlar ve zararlı kimyasal maddeler gibi çeşitli dış etkenlerle temas veya maruziyetle de eksojen nedenli oluşabilirler [102].

Tablo 2.9: Serbest radikal oluşumunu arttıran nedenler [103]

Ekzojen faktörler	Çevresel (sigara dumanı, hava kirliliği, radyasyon vb)
	Diyetsel (çok doymamış yağ asitlerince zengin beslenme, aşırı alkol, demir ve bakır alımı, fazla kalorili beslenme-obezite vb)
	İlaçlar (kanseri ilaçları, glutatyon tüketen ilaçlar vb)
Endojen faktörler	Diyet ile antioksidanların alınımını etkileyen koşullar (iştahsızlık, kolestaz, malabsorbsiyon vb)
	Doku hasarı ve kronik hastalıklar (ateroskleroz, kanser, kronik inflamasyon vb)
	Fiziksel egzersiz /sedenter yaşam
	Stres
	Yaşlılık

Biyolojik sistemlerde meydana gelen serbest radikallerinin en önemlisi oksijen radikalleridir. Serbest oksijen radikalleri canlılığın varlığı için belli oranlarda gereklidir. Mikrozomal ve mitokondriyal elektron transport zincirinden elektronların difüzyonu sırasında, nükleotid metabolizmasında hipoksantin ve ksantin basamaklarında, fagositik hücrelerde solunum patlaması esnasında, araşidonik asid metabolizması esnasında ve argininden nitrik oksit (NO) sentezinde de serbest oksijen radikalleri üretilmektedir [104-106]. Ancak oksijen radikallerinin bu olağan metabolik olaylar dışında patolojik miktarda artış göstermesi ciddi hücre, doku ve/veya organ hasarının oluşmasına neden olur [107].

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların detoksifikasyon hızı bir denge içindedir, bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Bu denge, hücreyi serbest radikallerin olumsuz etkilerinden korur. Denge serbest radikaller lehine bozulursa hücrede serbest radikallerin miktarı artar. Serbest radikallerin hücrede artışı

ve hücre fonksiyonları üzerinde yaptıkları olumsuz etki ‘oksidatif stres’ olarak tanımlanır [7]. Oksijen radikallerinin neden oldukları hücresel hasarlar tabloda belirtilmiştir [108].

Tablo 2.10: Hücresel serbest radikallerin etkilediği moleküller

Etkilenen bileşikler	Sonuçlar
Doymamış amino asitler ve kükürt içeren amino asitler	Protein denatürasyonu Çapraz bağlanma Enzim inhibisyonu Organ ve hücre geçirgenliğinde değişiklikler
Nükleik asit bazları	Hücre gelişiminde değişimler Mutasyon
Karbonhidratlar	Hücre yüzey reseptörlerinde değişim
Doymamış lipitler	Kolesterol ve yağ asitlerinin oksidasyonu
Kofaktörler	Nikotinamid ve flavin içeren kofaktörlerin aktifliğinde azalma Askorbat ve porfirin oksidasyonu
Antioksidanlar	α -tokoferol ve β -karoten gibi antioksidanların aktifliğinin azalması
Proteinler	Denatürasyon Peptit zincirlerinde kırılmalar
DNA	Baz modifikasyonları Zincirde kırılmalar
Hyaluronik asit	Sinovial sıvının vizkozitesinde değişim

Solunum sisteminde reaktif oksijen türlerinin oluşumu, ya sigara kullanımı, hava kirlenmeler ve mesleki tozlar gibi inhalatif gazlar veya partikül maddeler gibi eksojen ya da bakteri, virüs ve mantarlar gibi enfeksiyöz patojenlere karşı oluşturulan savunma mekanizmalarındaki gibi endojen yollarla olabilir. [109, 110]

Yüzden fazla hastalık, serbest oksijen radikalleri ile ilişkilendirilmektedir. Serbest radikaller, akciğer ve solunum sisteminde astım, amfizem, respiratuar distress sendromu, kronik obstrüktif akciğer hastalığına neden olurken; sinir sisteminde intraventriküler hemoraji, periventriküler lökomalazi, travmatik beyin hasarı ve beyin tümörleri etyopatogenezinde rol oynamaktadır. Gözlerde katarakt, retinopati, maküler dejenerasyon oluşumuna neden olurken; böbreklerde ise glomerulonefrit ve renal yetmezlik sırasında doku hasarına neden olmaktadır. Gastrointestinal sistemde nekrotizan enterokolit ve Crohn hastalığı patogenezinde rol oynamakta, ayrıca hemoglobin ve immün sistem defektleri oluşturmaktadırlar. Serbest oksijen radikalleri ayrıca, erken yaşlanma, kanser, otoimmün hastalıklar, enflamatuar hastalıkların etyopatogenezinden de sorumlu tutulmaktadır [111].

2.1. ANTIOKSİDANLAR

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek biyomoleküllerin oksidasyonunu önleyen ya da geciktirebilen maddelere “Antioksidanlar” denir. Antioksidanların metabolizmadaki çalışma sistemi ise “Antioksidan savunma” olarak tanımlanır [8]. Organizmada oluşan bir oksidatif stres durumuna karşı antioksidanlar DNA’yı, lipidleri, karbonhidratları, proteinleri ve diğer oksitlenebilir substratları oksidasyona karşı korurlar [7]. Antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır.

Endojen antioksidanlar da kendi içinde, enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir. Enzim olan antioksidanlar: süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutatyon S transferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Enzim olmayanlar ise bilirubin, albumin, ürik asit, α -tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir. Eksojen antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, C vitamini, E vitamini, asetilsistein, mannitol, adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir [111, 112].

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler [113, 114]:

1. Temizleme (Scavenging): Oksidanların zayıf bir moleküle çevrilmesini sağlarlar. Bu olay enzimler aracılığıyla yapılır. Antioksidan enzimler ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler.

2. Baskılama (Quencher): Oksidana bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirme şeklinde olan bu etki vitaminler ve flavonoidler tarafından yapılır.

3. Onarma: Hedef moleküllerin hasar sonrası tamiri veya temizlenmesini sağlarlar.

4. Zincir koparma: Metal iyonlarının bağlanması ve böylece radikal oluşum reaksiyonlarının engellenmesini sağlarlar. Hemoglobun, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.

Antioksidanlar ekstrasellüler alanda, hücre membranı üzerinde ve intracellüler alanda görev yaparlar. Transferrin, laktoferrin, haptoglobulinler, albumin, seruloplazmin, bilirubin, ürik asit gibi proteinler ve glukoz temel ekstrasellüler antioksidanlardır. Ekstrasellüler antioksidan savunmanın temel mekanizması, hücreler arası ortamda üretilen serbest radikal metabolitlerinin, demir ve bakır gibi katalizör metal iyonları ile karşılaşmalarının engellenmesini sağlamaktır [115, 116]. Membranların hidrofobik lipid yüzünde intracellüler ortamdan farklı olarak lipidlerde çözünen ve hücresel enzimlerle yok edilemeyen radikaller üretilir. Bu radikalleri etkisiz hale getirmekle sorumlu başta α -tokoferol (Vit E) olmak üzere, β -karoten, ubiquinon bileşikleri ve koenzim Q temel membran antioksidanlarıdır. Ubiquinol düşük dansiteli lipoproteinlerde oto-oksidasyonu önler, β -karoten ise oldukça aktif bir radikal toplayıcıdır ve aktivitesi ortam oksijen konsantrasyonuna bağlıdır [117].

Intrasellüler antioksidanlar; süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT) ve sitokrom oksidaz gibi enzimatik ve redükte glutatyon (GSH) gibi non enzimatik antioksidanlardır. Antioksidan savunmanın ilk basamağı olan süperoksit radikalinin hidrojen peroksit (H_2O_2)'e dismutasyonunu süperoksit dismutaz (SOD) katalizler [118]. Bu sistem sayesinde hücresel kompartmanlardaki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Lösemi, iskemi, hepatit, müküller distrofi, respiratuar distress sendromu, böbrek yetmezliği, Fankoni anemisi, akciğer

enfeksiyonları ve motor nöron hastalıkları gibi serbest radikal açığa çıkaran olaylarda ve hastalıklarda koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir [119].

2.2. OKSİDAN-ANTIOKSİDAN DENGESİZLİĞİ

Akciğer, oksidanlardan en çok etkilenen organdır. Oksidan maddeler, hücre dışı matriksin yapısını, biyolojik membranları, DNA hasarı yaparak hücrenin genetik yapısını ve siliyer fonksiyonu bozarlar. Ayrıca, enzimatik olayları etkiler, sürfaktan aktivitesini azaltır, mukus yapımını, sitokinlerin ve proteazların etkinliğini arttırlar [9, 10].

KOAH patogeneğinde de oksidan-antioksidan dengesizliği önemli bir mekanizmadır [11, 12]. KOAH'ta oksidatif strese yol açabilecek birden fazla mekanizma söz konusudur. İnflamasyon, enfeksiyonlar, hipoksi, sigara içimi, antioksidan cevap azlığı bunların başlıcalarıdır [13, 14]. Enfeksiyonlar KOAH'lı hastalarda fagositik hücreleri aktive ederek oksidan hasara yardımcı olurlar [120, 121].

İnflamasyonda rol alan nötrofiller, alveolar makrofajlar, eozinofiller, ksantin oksidaz, artmış lenfositler, epitelyum hücreleri ve mast hücreleri, KOAH'lı hastaların akciğerlerinde oksidan-antioksidan balansını değiştirebilen oksijen radikalleri salgırlar [122, 123].

Sigaranın gaz fraksiyonunda süperoksitler (O_2^-), epoksitler, peroksitler (H_2O_2), nitrik oksit (NO), nitrojen dioksit (NO_2), peroksinitrit ($ONOO^-$) ve peroksinitratlar vardır. Sigara dumanı maruziyeti ile oluşan oksidatif stres, oksidan-antioksidan dengesizliği ile sonuçlanır. Bu bozulma hem akciğerlerde hem de bütün vücutta sistemik olarak gelişir. Sigara içenlerde fagositer hücreler sayıca artmıştır ve ROS (reaktif oksijen ürünleri) oluştururlar. Bununla birlikte sigara, antioksidanları tüketir, askorbat ve vitamin E konsantrasyonlarında ise azalma görülür [124-126].

Sigaradan dolayı oluşmuş KOAH, sigaranın bırakılmasıyla geri dönmez; hatta ilerleyebilir. Bu durumun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Cano ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre; sigarayı bırakmakla hava yollarındaki artmış oksidatif stres

elimine olmadığı, birikmiş partiküllerin oksidan oluşturmaya devam ettiği düşünülmüştür [124, 127].

Sonuç olarak; oksidanlar, proteinazlar, inflamatuvar hücre ve mediatörlerle, tetikleyici risk faktörlerinin etkileşimi ve bu etkilere karşı koruyucu tamir mekanizmalarının, antiproteinaz ve antioksidan sistemlerin yine pek çok risk faktörü nedeni ile yeterli olamaması KOAH gelişiminde rol oynar [15, 16].

2.3. Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Total Oksidan Seviye (TOS)

KOAH patogeneğinde oksidan-antioksidan dengesizliği önemli bir mekanizmadır [11, 12]. Oksidatif stres; antioksidanlar ve serbest radikaller arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulması sonucunda oluşur. Enzimatik (katalaz, glutatyon peroksidaz vb) ve non enzimatik (GSH, vitamin vb.) olan antioksidanlar hücreleri ve dokuları oksidatif strese karşı korur [128].

Normal fizyolojik şartlarda organizma, iç ya da dış kaynaklı nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı olarak meydana gelen oksidatif stres ile mücadele eden karmaşık bir antioksidan savunma sistemine sahiptir [129]. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Çünkü kan antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınmasını ve dağılımını gerçekleştirmektedir [116].

Plazmada serbest demiri toplayan transferin ve seruloplazmin, ürik asit, billurubin, E vitamini, C vitamini gibi proteinlerin yanı sıra serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albumin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki toplam antioksidan seviyenin %85'ini oluşturur. Bu fark kanda bilirubin, flavinoidler, glutatyon, α -tokoferol ve β -karoten gibi antioksidan seviyenin unsurlarına göre albümin, ürik asitin ve askorbik asit seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır [129, 130].

Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içinde bulunurlar. Genel olarak bu maddeler sinerjistik olarak çalışmaktadırlar. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu

sinerjizme örnek glutatyonun askorbatı, askorbatında tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması gösterilebilir. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. Total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir [130-132].



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Dizaynı

Bu çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğinde, Mayıs 2017 – Nisan 2018 tarihleri arasında yürütüldü. Araştırmaya hastanemiz Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve daha önce bir göğüs hastalıkları uzmanı tarafınca GOLD 2015 kriterleri esas alınarak KOAH tanısı konulan (post bronkodilatör FEV1 / FVC < %70) hastalardan 21 stabil KOAH'lı hasta ve 21 atak döneminde (nefes darlığı, öksürük ve balgam miktar-pürülansında akut artış) KOAH'lı hasta ile Göğüs Hastalıkları polikliniğine değişik nedenlerle başvurmuş hasta yakını ve kurum içi çalışanlardan oluşan akciğer ve akciğer dışı sistemik inflamatuvar veya bir başka kronik ya da sistemik hastalığı olmayan 21 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi .

3.1.a. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmanın hasta kolunda (KOAH stabil ve atak hastalar); daha önce bir göğüs hastalıkları uzmanı tarafınca GOLD 2015 kriterleri esas alınarak KOAH tanısı konulan (solunum fonksiyon testinde post bronkodilatör FEV1/FVC<%70 olan) hastalardan 18 yaş üzeri, son 10 yıl içinde sigara içme öyküsü olmayanlar onamları alınarak çalışmaya dahil edildi [2].

KOAH tanılı hastalardan akciğer ve akciğer dışı sistemik inflamatuvar veya bir başka kronik ya da sistemik hastalığı olanlar; romatolojik veya sistemik inflamatuvar hastalığı, diyabetes mellitus, karaciğer yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, dekompanse kalp yetmezliği, hipertansiyon, gebelik, prerenal azotemi, aktif malignite, obezite (BMI≥30 kg/m²) ve 18 yaş altında olanlar çalışmaya alınmadı.

3.1.b. Sağlıklı Kontrol Grubu Oluşturulması

Akciğer ve akciğer dışı sistemik inflamatuvar veya bir başka kronik ya da sistemik hastalığı olmayan; düzenli ilaç kullanımı ve sigara öyküsü olmayan, 18 yaş üzerinde 21 sağlıklı kişi çalışma kapsamında değerlendirilmek üzere onamları alınarak çalışmaya dahil edildi.

3.1.c. Çalışma Protokolü

Çalışmaya dahil edilen her hastaya veya sorumlu hasta yakınına ‘Aydınlatılmış onam formu’ imzalatıldı. Hastaların kimlik bilgileri (isim-soyisim, cinsiyet, yaş), vücut kitle indeksi, sigara anamnezi, solunum fonksiyon testleri, arter kan gazı ile kan hemogram ve biyokimya sonuçları kaydedildi.

Ayrılan serum örnekleri analiz edilinceye kadar -80 °C’de derin dondurucuda muhafaza edildi. Çalışma başlangıcında ve sonunda bu materyallerden TAS, TOS ve OSİ düzeyleri çalışıldı.

Elde edilen verilerle KOAH atak ve stabil grupları kendi aralarında ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak istatistiksel analizleri yapıldı.

3.1.c.1. Serum Örnekleri

Serum örneklerinin ölçümü için çalışmaya katılan tüm katılımcılardan antekubital venden toplamda 10 cc kan örneği alındı. Alınan kanlar hemogram ve biyokimya tüplerine aktarıldı. Buzlu ortamda en geç altı saat içinde işleme tabi tutulmak üzere 3000 rpm’de on dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Beyaz küre (referans aralığı 4,5-11,0 K/ uL), Hemoglobin (referans aralığı 11,5-17,5 gr/dL), Hematokrit (referans aralığı 37-53%), Platelet (referans aralığı 140-400 K/ uL), Nötrofil % (referans aralığı 40-66%), MCV (referans aralığı 80-97 fL), CRP (referans aralığı 0-5 mg/ L), Sedimentasyon (referans aralığı 0-20 mm/sa) düzeyleri ölçüldü.

Ayrılan serum örnekleri Serum Total Antioksidan Seviyesi (TAS) ve Total Oksidan Seviyesi (TOS) düzeyleri analiz edilinceye kadar -80 °C derin dondurucuda muhafaza edildi. Serum Total Antioksidan Seviyesi (TAS) ve Total Oksidan Seviyesi (TOS) düzeyleri, Rel Assay ticari kiti (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak Architect c8000 (Abbott, Chicago, IL, ABD) otoanalizöründe üreticinin talimatları doğrultusunda ölçüldü.

3.1.c.2. Solunum Fonksiyon Testleri

Hastalara; Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniğinde Zapleta marka spirometre cihazı ile solunum fonksiyon testi üç kez yapıldıktan sonra en iyi test kaydedildi. Bronkodilatasyon için hava

haznesi ile 4 puf salbutamol (400 µgr) inhalasyonunu takiben 15 dakika sonra FEV1/ FVC (%), FEV1 (%), FVC (%), FEV1 (%), FVC (%), FEV1 (%), FVC (%), FEV1 (%), FVC (%), FEV1 (%), FVC (%) değerleri ölçüldü. GOLD rehberine göre KOAH evrelendirmesi yapıldı [2].

3.1.c.3. Kan Gazları

Oda havasında ve oturur pozisyonda heparinle yıkanmış enjektörle radyal arterden alınan 1 cc arteryel kan gazı örnekleri Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi merkez laboratuvarında kan gazı analiz cihazı ile değerlendirildi.

3.1.c.4. Total Antioksidan Seviye:

Örneklerin total antioksidan status düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler (Rel Assay Kit Diagnostics, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanıldı. Sonuçlar mmol Trolox equiv/lt olarak ifade edildi.

3.1.c.5. Total Oksidan Seviye:

Örneklerin total oksidan status (TOS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler (Rel Assay Kit Diagnostics, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Kalibratör olarak hidrojen peroksit kullandı. Sonuçlar µmol H2O2 (Hidrojen Peroksit) equiv/lt olarak ifade edildi.

3.1.c.6. Oksidatif Stres İndeksi:

TOS düzeylerinin TAS düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilen OSİ hesaplanırken, TAS testinin birimindeki mmol değeri TOS testindeki gibi µmol birimine çevrildi. Sonuçlar “arbitrary unit” (AU) olarak ifade edildi ve aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$OSİ = TOS (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv./lt}) \div TAS \left(\text{mmol Trolox equiv.} \frac{\text{---}}{\text{lt}} \right) \times 100$$

3.1.d. Etik Kurul Onayı

Çalışmaya Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan 08.04.2017 tarih ve 77 no'lu kararı ile onay alındı.

3.1.e. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya başlamadan önce örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında G Power 3.1. bilgisayar programı kullanıldı. Araştırmamızda 42 KOAH tanılı hasta (21 atak dönemi, 21 stabil olmak üzere) ve 21 sağlıklı kontrolden oluşan bir örneklemede Total Oksidan Status (TAS) ve Total Anti-Oksidan Status (TOS)'unun değerlendirilmesi planlandı. Önceki araştırmalardan elde edilen verilere uygun olarak orta etki büyüklüğünde ($d= 0.5$) bir farkın üç grup arasında, $p=0,05$ düzeyinde %80 güçle tek yönlü ANOVA ile saptanabilmesi için 63 kişilik bir örnekleme ihtiyaç duyulduğu hesaplandı [133].

KOAH'lı atak ve stabil dönem hastalar ile sağlıklı kontrollerden elde edilen veriler bilgisayar ortamında kaydedildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenlerde varsayımlar sağlandığı durumda ortalama, standart sapma, varsayımlar sağlanmadığı durumda ise ortanca ve en küçük- en büyük değer, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. Parametrik testlerin kullanımı için gerekli olan normallik varsayımı Shapiro-Wilks testi ile incelenmiştir. Gruplar arasında fark olup olmadığını incelemeye varsayımlar sağlandığı durumda *tek yönlü varyans analizi*, sağlanmadığı durumda ise *Kruskal-Wallis testi* kullanılmıştır. Yaş değişkeninden etkileneceği düşünülen değişkenlere yaşa göre bir düzeltme yapabilmek amacı ile gruplar arasında fark olup olmadığı regresyon analizi kullanılarak incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alınmıştır. Analizler SPSS v.21 kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

Araştırmaya hastanemiz Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve daha önce bir göğüs hastalıkları uzmanı tarafınca GOLD 2015 kriterleri esas alınarak KOAH tanısı konulan (post bronkodilatör FEV1 / FVC < %70) hastalardan 21 stabil KOAH'lı hasta ve 21 atak döneminde (nefes darlığı, öksürük ve balgam miktar-pürülansında akut artışla başvuran) KOAH'lı hasta ile akciğer ve akciğer dışı sistemik inflamatuvar ve bir başka kronik ya da sistemik hastalık saptanmayan 21 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak toplamda 63 kişi çalışmaya dahil edildi [2].

Çalışmaya katılanların genel yaş ortalaması $64,8 \pm 10,1$ yıl idi. KOAH atak grubunda $69,9 \pm 10,4$ yıl, KOAH stabil grubunda $61,4 \pm 9,8$ yıl, kontrol grubunda ise $63,0 \pm 8,3$ yıl olarak dağılmıştı. Her üç grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yaş farkı saptandı (p: 0,013).

Polikliniğimize başvuran ve çalışmamız için uygun kriterleri karşılayıp çalışmaya katılan hastaların (KOAH atak ve stabil KOAH) tamamı erkek cinsiyette olması nedeniyle; kontrol grubu da olarak sağlıklı bireyler arasında da tamamı erkek bireylerden oluşturuldu.

Çalışmaya katılanların BMI (kg/m^2) ortalaması $26,1 \pm 4,4$ idi. KOAH atak grubunda $25,1 \pm 4,6$, KOAH stabil grubunda $26,1 \pm 5,2$, kontrol grubunda ise $27,2 \pm 2,9$ olarak dağılmıştı. Her üç grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0,298).

Hasta ve kontrol grubu içerisinde ya hiç sigara içmemiş ya da en az 10 yıldır sigara kullanmamış kişiler çalışmaya dahil edildi.

Grupların genel özellikleri Tablo 11'de verilmiştir.

Klinik değerlendirmede SFT bulguları içerisinde FEV1/FVC oranları karşılaştırıldığında KOAH atak grubunda median 51 (33-66), stabil KOAH grubunda 62 (37,68), kontrol grubunda ise 82 (71,97) idi. Üç grup arasında FEV1/FVC oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,000). Ancak KOAH atak ve stabil KOAH'lı hastalar arasında oransal olarak istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,282) (Tablo 12, Şekil 3).

Tablo 4.1: Grupların Demografik Özellikleri

	Kişi Sayısı	Yaş Ortalaması (yıl)	Beden Kütle İndeksi (BMI) (kg/m²)
KOAH atak	21	69.9±10.4	25,1±4,6
KOAH stabil	21	61,4±9,8	26,1±5,2
Kontrol	21	63,0±8,3	27,2±2,9
Tüm katılanlar	63	64,8±10,1	26,1±4,4
p değeri		p: 0,013	p : 0,298

FEV1 (% , lt) ve FVC (% , lt) değerleri arasında ise KOAH atak hastalarında % FEV1 ortalaması 38,1±15,3, %FVC 58,8±17,3; stabil KOAH hastalarında %FEV1 54,0±21,2, %FVC 73,0±22,4; kontrol grubunda ise %FEV1 100,7±13,5, %FVC 100,9±16,4 idi. Üç grup içerisinde %FEV1 (p<0,000) ve %FVC (p<0,000) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Tablo 12, Şekil 4).

KOAH atak ve stabil grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında da FEV1 (p:0,010) ve FVC (p:0,025) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Tablo 4.2: SFT sonuçları

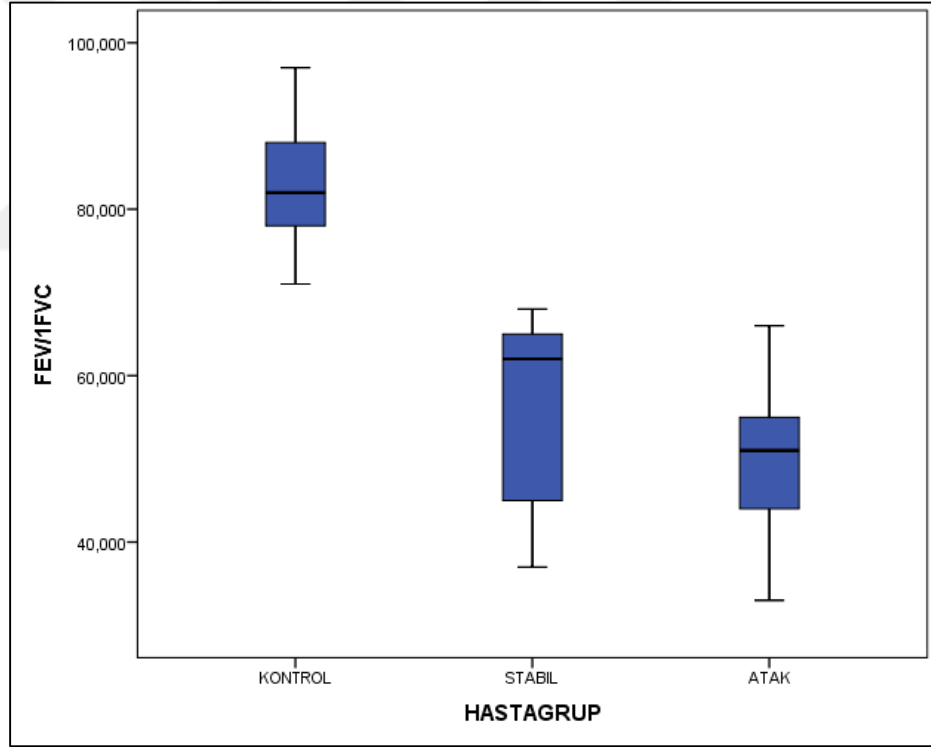
	FEV1/ FVC	FEV1 (% , lt)	FVC (% , lt)
KOAH atak	51 (33-66)	38,1±15,3	58,8±17,3
KOAH stabil	62 (37-68)	54,0±21,2	73,0±22,4
Kontrol	82 (71-97)	100,7±13,5	100,9±16,4
p değeri	p<0,000	p<0,000	p<0,000

Arter kan gazı verileri arasında KOAH atak hastalarında pH 7,43±0,04, pCO₂ 38,8±5,1 mm/Hg, pO₂ 48,1±7,1 mm/Hg; stabil KOAH hastalarında pH 7,42±0,028, pCO₂ 37,7±4,7 mm/Hg, pO₂ 58,0±9,2 mm/Hg; kontrol grubunda ise pH 7,44±0,031,

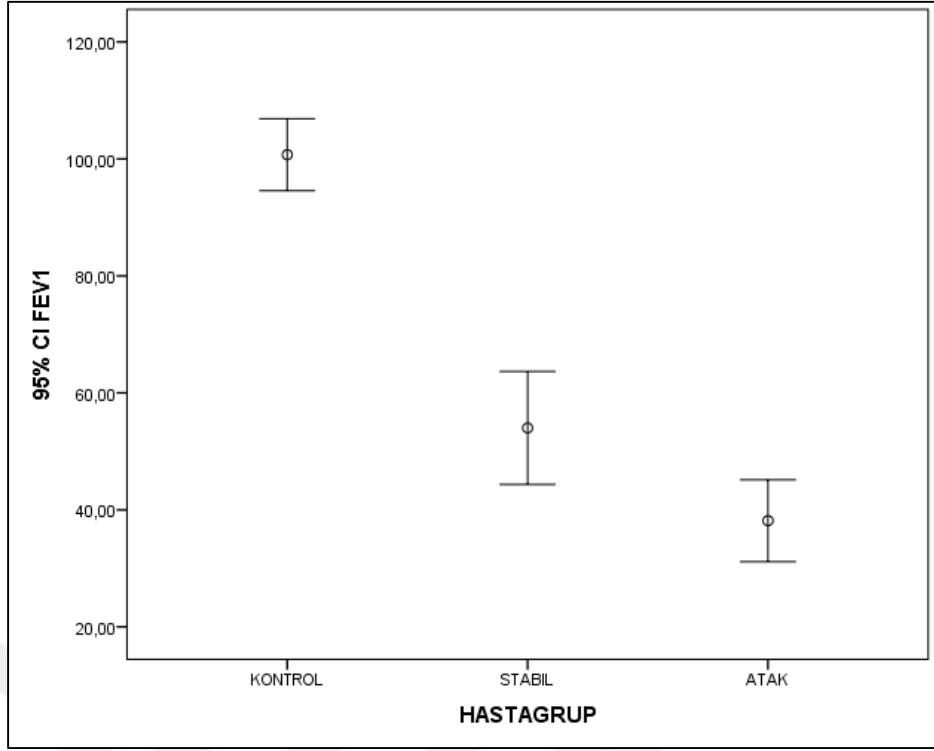
pCO₂ 34,0±3,1 mm/Hg, pO₂ 70,8±8,9 mm/Hg idi. Üç grup arasında pCO₂ (p:0,002) ve pO₂ (p<0,000) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Tablo 13, Şekil 5-6).

%SpO₂ değerleri karşılaştırıldığında ise KOAH atak hastalarında median 89,8 (75,4-95,1), stabil KOAH hastalarında 93,8 (78,4-97,7), kontrol grubunda ise 96,0 (93,8-98,4) idi. Üç grup arasında saturasyon değerleri için de istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,000) (Tablo 13, Şekil 7).

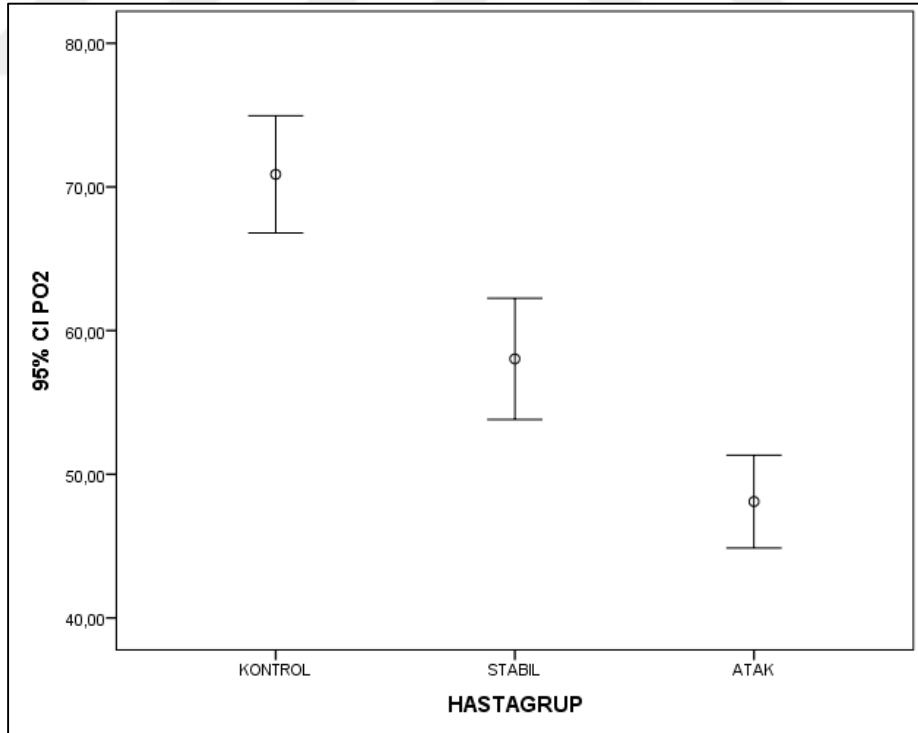
KOAH atak ve stabil dönem hastalarının pO₂ (p:0,001) ve %SpO₂ (p:0,010) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken; pCO₂ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,731).



Şekil 4.1. Gruplar arasında FEV1/FVC düzeyleri



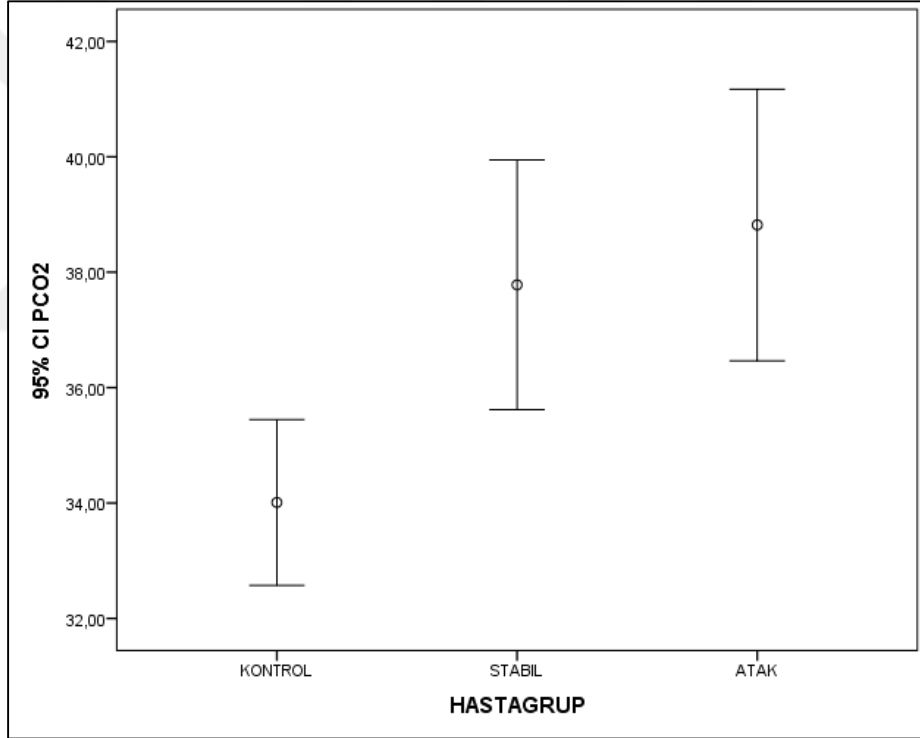
Şekil 4.2: Gruplar arasında %FEV1 düzeyleri



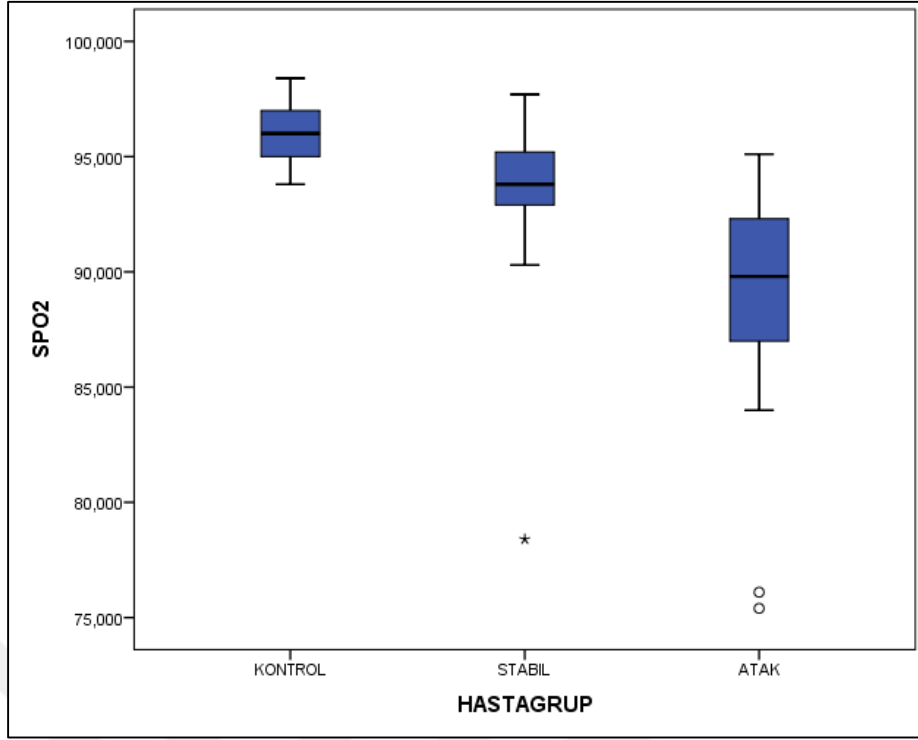
Şekil 4.3: Gruplar arasında pO2 düzeyleri

Tablo 4.3. Arter Kan Gazı Sonuçları

	pH	pCO₂ (mm/Hg)	pO₂ (mm/Hg)	%SpO₂
KOAH atak	7,43±0,04	38,8±5,1	48,1±7,1	89,8 (75,4-95,1)
KOAH stabil	7,42±0,028	37,7±4,7	58,0±9,2	93,8 (78,4-97-7),
Kontrol	7,44±0,031	34,0±3,1	70,8±8,9	96,0 (93-8-98,4)
p değeri	p:0,260	p:0,002	p<0,000	p<0,000



Şekil 4.4: Gruplar arasında pCO₂ düzeyleri



Şekil 4.5: Gruplar arasında %SPO2 düzeyleri

Çalışma gruplarının hemoglobin, hemotokrit, MCV, platelet düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Beyaz küre sayısı (K/ uL) atak grubunda 9,02 (4,02-28,6), stabil grupta 8,03 (1,90-9,97) ve kontrol grubunda 6,68 (4-86-10,5) idi. Nötrofil yüzde oranı (%) ise atak grubunda 70,8±9,8; stabil KOAH grubunda 60,7±8,5; kontrol grubunda ise 59,6±8,5 olarak sonuçlandı. Üç grup arasında beyaz küre sayısı (p:0,020) ve nötrofil % oranı (p<0,000) sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak sonuçlandı (Tablo 14).

Tablo 4.4: Tam Kan Sayımı Sonuçları

	HGB (gr/dL)	HCT (%),	WBC (K/uL)	Nötrofil %	MCV (fL)	PLT (K/ uL)
KOAH atak	13,9±1,8	41,1±5,7	9,02 (4,02-28,6)	70,8±9,8	87,1±7,8	256,5±90,4
KOAH stabil	14,2±1,6	42,7±4,5	8,03 (1,90-9,97)	60,7±8,5	86,3±8,7	231,1±48,5
Kontrol	14,6±0,9	44,2±2,8	6,68 (4-86-10,5)	59,6±8,5	89,2±4,8	264,7±58,6
p değeri	p:0,309	p:0,294	p:0,020	p<0,000	p:0,431	p:0,281

KOAH atak ve stabil grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında nötrofil % oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,020).

Çalışma gruplarının CRP (p<0,000) ve ESR (p:0,007) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (Tablo 15, Şekil 8-9).

KOAH atak ve stabil grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında CRP (p:0,026) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, ESR (p:0,091) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

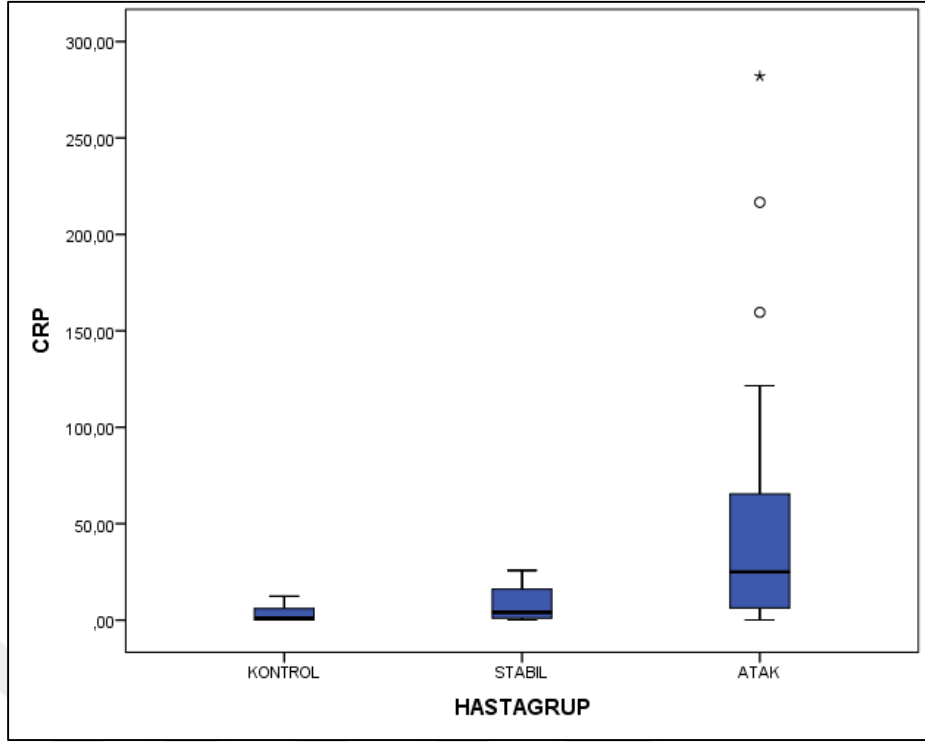
Tablo 4.5: Biyokimyasal Parametreler

	CRP (mg/ L)	ESR (mm/sa)
KOAH atak	25,00 (0,10-282,00)	31 (1-90)
KOAH stabil	4,00 (0,10-25,80)	14 (2-42)
Kontrol	1,10 (0,10-12,40)	10 (3-24)
p değeri	p<0,000	p:0,007

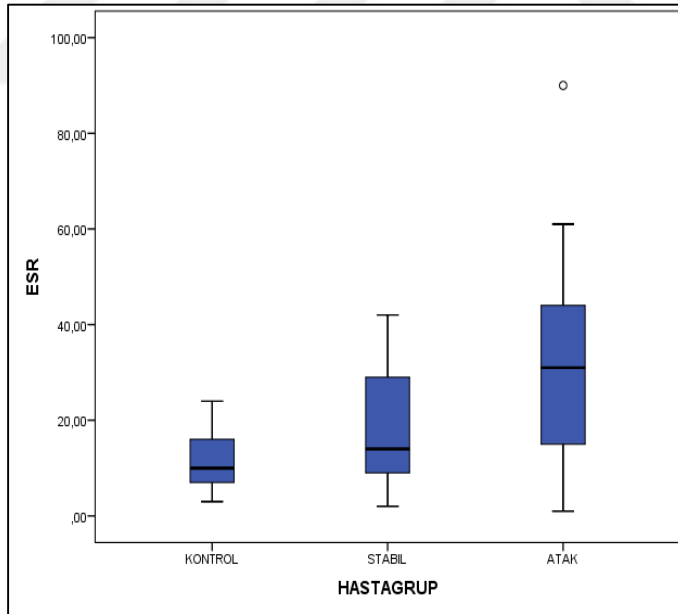
Oksidan-anti oksidan mekanizmayı değerlendirilmek üzere bakılan parametreler arasında TAS (mmol /L) düzeyi KOAH atak grubunda 1,592±0,337; stabil KOAH grubunda 1,664±0,219; sağlıklı kontrol grubunda ise 1,481±0,292 idi. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,124) (Tablo 16).

Oksidan-anti oksidan mekanizmaların değerlendirilmesine yönelik bir diğer parametre olan TOS (µmol/L) düzeyi ise KOAH atak grubunda 6,765±3,262, stabil KOAH grubunda 5,00±1,251, sağlıklı kontrol grubunda ise 4,714±0,861 idi. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p:0,004) (Tablo 16, Şekil 10).

KOAH atak ve stabil dönem hastalarının TOS (µmol/L) düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,022).



Şekil 4.6: Gruplar arasında CRP düzeyleri



Şekil 4.7: Gruplar arasında ESR düzeyleri

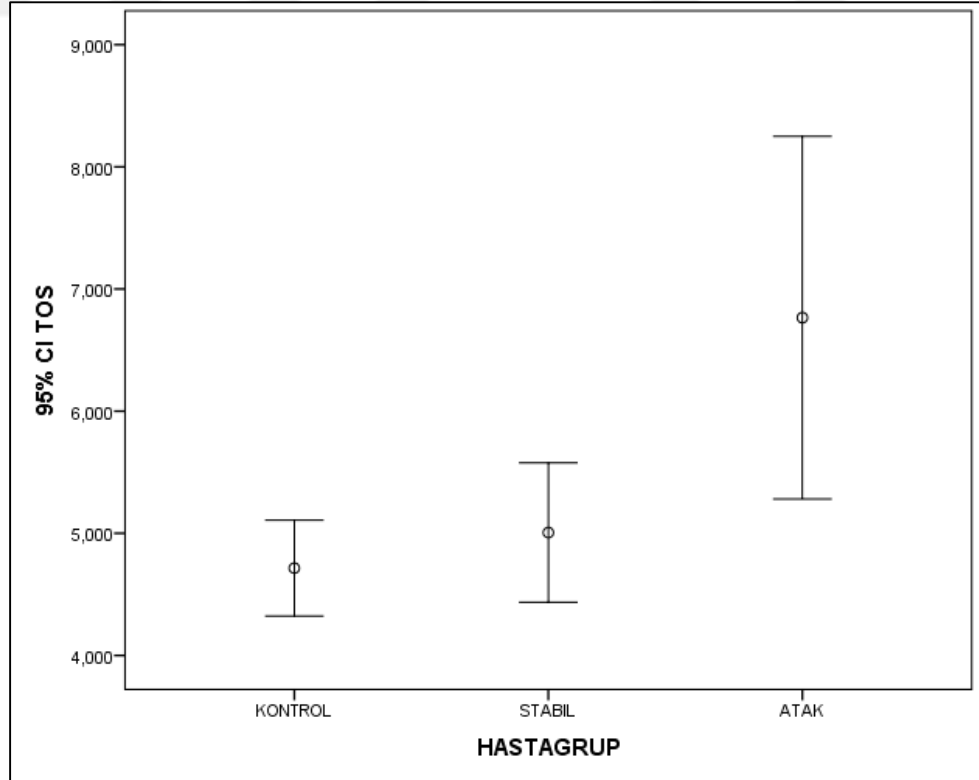
Oksidatif stres indexi değerlendirildiğinde KOAH atak grubunda $0,447 \pm 0,248$, stabil KOAH grubunda $0,306 \pm 0,073$, sağlıklı kontrol grubunda ise $0,331 \pm 0,092$ idi.

Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p:0,012) (Tablo 16, Şekil 11).

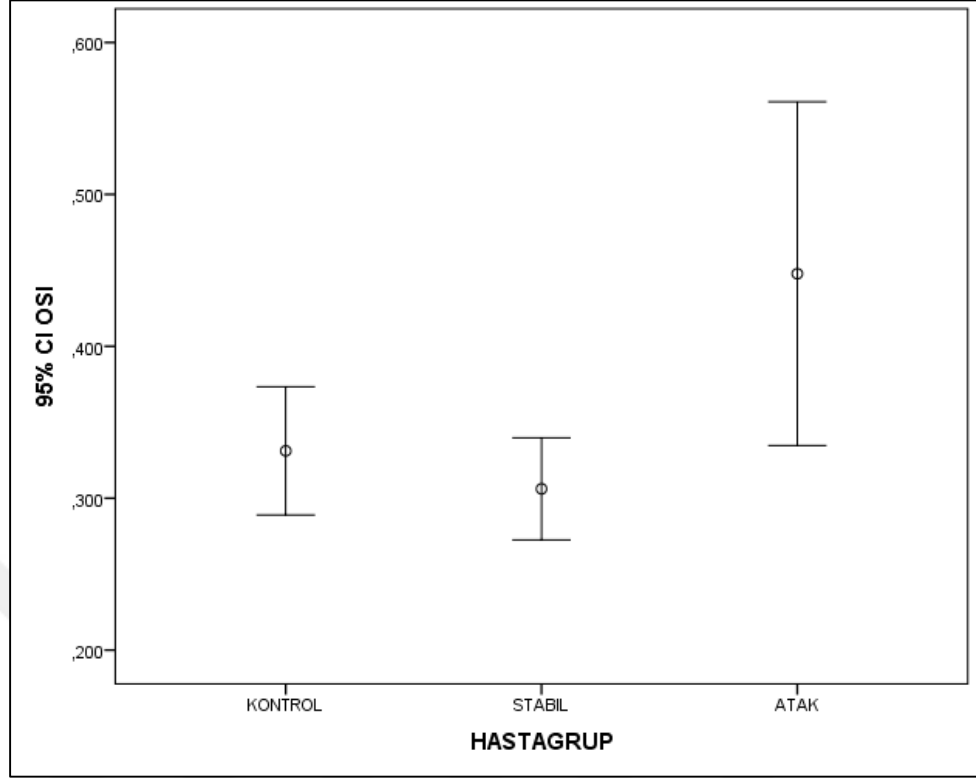
KOAH atak ve stabil dönem hastaları arasında oksidatif stres indeksi değerlendirildiğinde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,015).

Tablo 4.6. TAS, TOS, OSI sonuçları

	TAS (mmol /L)	TOS (µmol/L)	OSI
KOAH atak	1,592±0,337	6,765±3,262	0,447±0,248
KOAH stabil	1,664±0,219	5,00±1,251	0,306±0,073
Kontrol	1,481±0,292	4,714±0,861	0,331±0,092
p değeri	p:0,124	p:0,004	p:0,012



Şekil 4.8: Gruplar arasında TOS düzeyleri



Şekil 4.9: Gruplar arasında OSI düzeyleri

Çalışmamız dahilinde değerlendirilen SFT, arter kan gazı verileri ile tüm biyokimyasal parametrelerde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanan veriler ayrı ayrı yaşa göre yapılan regresyon analizlerinde tekrar değerlendirilmiş olup; veriler yaşa göre değerlendirildiğinde de istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmışlardır.

Çalışmamızda KOAH atak ve stabil KOAH hastalarında sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan CRP, ESR, WBC, %NEU, pO₂, pCO₂, %SPO₂, FEV₁/FVC, FEV₁ ve FVC parametreleri ile oksidatan stres belirteçleri olarak kullandığımız TAS, TOS ve OSİ sonuçları arasında korelasyon analizi çalışılmıştır. Yapılan analizde WBC ile TOS arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (p:0,028). Diğer parametrelerde korelasyon saptanmamıştır (p >0,05).

5. TARTIŞMA

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); zararlı gaz ve partiküllere karşı havayolları ve akciğerin artmış kronik inflamatuvar yanıtı ile ilişkili ve genellikle ilerleyici özellikteki kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır [1].

KOAH'ın temel özelliği, tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanmasıdır. Küçük hava yollarının yeniden yapılanması ve parankimin amfizematöz yıkımı sonucu KOAH'da, elastik geri çekim gücünde (recoil) azalma, FEV1'de ilerleyici azalma, akciğerlerin ekspirasyonda yeterince boşalamaması ve sonuçta statik ve dinamik hiperinflasyon gelişir [2, 39].

KOAH' da oksidan- antioksidan sistem dengesi oksidanlar lehine bozulmuştur. Bu durum hem oksidan yükteki artıştan hem de antioksidanlardaki azalmadan kaynaklanabilir [62].

Dış orbitallerinde paylaşılmamış (tek sayıda) elektron taşıyan, molekül veya atomlara serbest radikal denilmektedir [4]. Serbest radikaller eşlenmemiş elektron bulunduklarından dolayı diğer maddelerle kolaylıkla reaksiyona girebilirler. Elektronlarını çiftler halinde (eşlenik) bulduran atomlar veya moleküller ise kararlı olarak adlandırılır ve başka moleküller ile reaksiyonlara girme eğilimleri serbest radikaller kadar yüksek değildir. Bu yüzden zayıf reaksiyona giren bu moleküller nonradikaller olarak tanımlanır [5, 6].

Organizmadaki serbest radikaller hem endojen hem de eksojen kaynaklar tarafından meydana getirilebilir [99-101]. Organizmada endojen olarak metabolik olaylar sırasında oluşurken; radyasyon, ilaçlar ve zararlı kimyasal maddeler gibi çeşitli dış etkenlerle de eksojen nedenli oluşabilirler [102].

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların detoksifikasyon hızı bir denge içindedir, bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Bu denge, hücreyi serbest radikallerin olumsuz etkilerinden korur. Denge serbest radikaller lehine bozulursa hücrede serbest radikallerin miktarı artar. Serbest radikallerin hücrede artışı

ve hücre fonksiyonları üzerinde yaptıkları olumsuz etki ‘oksidatif stres (oksidatif yük artışı)’ olarak tanımlanır [7].

Solunum sisteminde reaktif oksijen türleri ya sigara kullanımı, hava kirleticiler ve mesleki tozlar gibi inhalatif gazlar veya partikül maddelerle temas sonucu eksojen kaynaklı ya da bakteri, virüs ve mantarlar gibi enfeksiyöz patojenlere karşı oluşturulan savunma mekanizmalarının işleyişinde -aktivitesi neticesinde endojen kaynaklı olabilir [109].

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek biyomoleküllerin oksidasyonunu önleyen ya da geciktirebilen maddelere ise antioksidanlar denir. Antioksidanların metabolizmadaki çalışma sistemi, antioksidan savunma olarak tanımlanır [8]. Organizmada oluşan bir oksidatif stres durumuna karşı antioksidanlar DNA’yı, lipidleri, karbonhidratları, proteinleri ve diğer oksitlenebilir substratları oksidasyona karşı korurlar [7].

Akciğer, oksidanlardan en çok etkilenen organdır. Oksidan maddeler, hücre dışı matris yapısı, biyolojik membranlar ve DNA üzerinde hasar yaparak hücrenin genetik yapısı ve silier fonksiyonlarında yıkıcı etki oluşturabilirler. Dahası, enzimatik olayları etkiler, sürfaktan aktivitesini azaltır, mukus yapımını, sitokinlerin ve proteazların etkinliğini arttırlar [9, 10].

KOAH patogeneğinde de oksidan-antioksidan dengesizliği önemli bir mekanizmadır [11, 12]. KOAH’da oksidatif strese yol açabilecek birden fazla mekanizma söz konusudur. İnflamasyon, infeksiyonlar, hipoksi, sigara içimi, antioksidan cevap azlığı bunların başlıcalarıdır [13, 14]. Enfeksiyonlar KOAH’lı hastalarda fagositik hücreleri aktive ederek serbest radikal üretiminde artışa ve oksidan hasara yardımcı olurlar [120, 121].

Sonuç olarak; oksidanlar, proteinazlar, inflamatuvar hücre ve mediatörlerle, tetikleyici risk faktörlerinin etkileşimi ve bu etkilere karşı koruyucu tamir mekanizmalarının, antiproteinaz ve antioksidan sistemlerin yine pek çok risk faktörü nedeni ile yeterli olamaması, KOAH gelişiminde önemli rol oynar [15, 16].

Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Bu yüzden vücudun antioksidan mekanizmasının düzeyini

saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren total antioksidan kapasite ölçümü (TAOK) yaygınlaşmaktadır. Çalışmamızda, Erel tarafından geliştirilen, birçok çalışmada pratik ve güvenilir yöntemler olduğu gösterilmiş olan total oksidan/antioksidan seviye ölçüm yöntemlerini kullanmayı uygun gördük. Böylece total –SH, vitamin C, ürik asit, vitamin E, bilirubin ve diğer birçok antioksidanın hassas bir şekilde ölçüldüğü total antioksidan seviye ile plazmada bulunan hidroksil (OH^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), singlet oksijen (O_2^-), lipid hidroperoksit (LOOH), süperoksit (O_2^-) gibi serbest radikallerin sebep olduğu oksidatif stresi ölçmek mümkündür [17, 18].

Bu çalışmamızda sağlıklı kontrollerle KOAH'lı hastalarda stabil ve atak dönemlerinde sağlıklı kişilere göre oksidan-antioksidan sistemlerini değerlendirmeyi ve karşılaştırmayı amaçladık.

Oksidan stres ile ilgili yapılmış birçok çalışmada sigara içen kişilerde ekzojen toksik inhale partiküllere karşı geliştirilen savunma mekanizmalarının neden olduğu serbest oksijen radikallerinin oksidatif strese açtığı saptanmıştır [109, 134]. Sigara içen KOAH'lı hastaların sigarayı bırakmaları halinde ise akciğer fonksiyonlarında gerilemenin azaldığı, sigarayı bıraktıktan altı ay sonra akciğerlerde oksidan strese yol açan endojen mekanizmaya ait hücrelerin tekrar azaldığı saptanmıştır [135]. Bu nedenle çalışmamıza katılan tüm gönüllerin ya hiç sigara içmemiş ya da sigara içme öyküsü olup son 10 yıl içerisinde hiç sigara kullanmamış olma şartını sağlayarak; KOAH hastalığına özel gelişen oksidatif stresin net değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda obez kişilerde aşırı yağ depolanmasının tetiklediği kronik inflamasyon ve artmış oksidatif stres ilişkisi ortaya konulmuştur [136, 137]. Bu nedenle çalışmamız dışlama kriterleri arasına beden kitle indeksi (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olma şartı da yer almaktadır. Ek olarak çalışmaya katılan toplamda 63 kişi arasında da BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Böylece KOAH'a yönelik oksidatif stresi göstermede elde ettiğimiz verileri daha güvenilir hale getirmeyi amaçladık.

İnal ve arkadaşları lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim aktivitelerinin yaşlılıkla değişimini araştırmış; eritrositlerdeki antioksidan enzim aktivitelerinde yaşla

değişiklik olduğu ve peroksidatif zararın yaşla beraber arttığını belirlemişlerdir [138]. Çalışmamıza katılan hasta ve kontrol grupları arasında, KOAH atak grubunda daha fazla olmak üzere her iki hasta grubunda kontrol grubuna göre yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0,013). Çalışma kapsamında değerlendirilen ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilen verilerin tamamına ayrı ayrı yaşa göre regresyon analizi yapılmış olup, yaş faktörünün etkisi ortadan kaldırıldığında da tüm verilerde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar alınmıştır. Böylece çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz verilerin yaş faktöründen bağımsız KOAH hastalığına özgü sonuçlar olduğunu söyleyebiliriz.

Oksidatif stres yaşlanmanın yanı sıra ateroskleroz, diyabet, alzhemimer, koroner arter hastalıkları ve kanser gibi birçok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır [139, 140]. Çalışmamız verilerinin KOAH hastalığına özgü sonuçlarını elde etmek amaçlı çalışmaya katılan tüm gönüllülerin ek komorbiditelerinin olmamasına dikkat edilmiştir.

Yaptığımız prospektif kohort çalışmasında, KOAH atak ve stabil KOAH kriterlerini karşılayan hasta grubunda başvuranların tamamı erkek olması nedeniyle, çalışmamıza dahil edilen sağlıklı kontrol grubunun da tamamı erkeklerden oluşturulmuştur. Böylece cinsiyetin istatistiksel olarak elde edilen verilerde değişken olması dışlanmıştır.

Yapılan birçok araştırmada KOAH'da oksidan- antioksidan dengesinin oksidanlar lehine bozulduğu; hastalarda oksidan yükte belirgin artış olduğu tespit edilmiştir [62, 141, 142]. Bizim çalışmamızda da KOAH hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre oksidatif stresle istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu saptanmış olduğu, bu durum literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Stabil dönemde de oksidan yükteki artışın sürmesi, kronik subklinik inflamasyonun anlamlı bir göstergesi olabilir [143].

Antioksidan savunmadaki değişiklikler defansif yanıtı bağı olarak artış veya oksidanlar tarafından nötralizasyona bağı olarak azalış şeklinde olabilir. Eğer rezervler yeterli ise herhangi bir değişiklik olmayabilir [144, 145]. Tuğ ve Ark. yaptığı bir çalışmada atak ve atak sonrası stabil dönemlerindeki KOAH hastalarında oksidan-

anti oksidan düzeyleri değerlendirilmiş; atak dönemlerinde daha da artan oksidan strese karşı antioksidan mekanizmada değişiklik olmadığı saptanmıştır [146]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde KOAH atak ve stabil KOAH hastalarında sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında oksidan streste artış olmasına rağmen total anti oksidan seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Diğer bir çalışmada da, stabil ve atak dönemlerindeki KOAH hastalarında artmış oksidan strese karşı antioksidan vitaminlerden A ve E'nin serum konsantrasyonlarında azalma tespit edilmiş; bundan dolayı bu hastalarda antioksidan kapasitenin dışarıdan verilebilecek antioksidanlarla (vitamin A, C ve E gibi) destekleyici tedavi ile artırılmasının KOAH'da oksidatif yükün azaltılarak, hastalığa yönelik olumsuz etkilerinin azaltılması veya geciktirilmesi ile ilişkili patogenetik mekanizmaların kliniğin olumlu yönde daha da hafiflemesine neden olabileceği ileri sürülmüştür [147].

Çalışmamızda TOS'un TAS'a oranı oksidatif stres indeksi (OSİ) olarak kullanılmıştır. Oksidatif yükün göstergesi olarak kullanılan bu değer bizim çalışmamızda KOAH atak grubunda daha belirgin olmak üzere sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p:0,015$) yüksek bulunmuştur. Elde ettiğimiz veriler oksidan-antioksidan dengenin KOAH hastalarında oksidan yöne doğru kaydığını göstermektedir. Bu durum KOAH hastalarında pulmoner emboli, OSAS, iskemik kalp hastalığı, maligniteler, serebrovasküler hastalıklar, kas-iskelet bozuklukları gibi birçok oksidatif stres ile ilişkili hastalığın artmış risk faktörü olmasından da sorumlu olabilir [148].

Post bronkodilatör <70 olmasıyla tanısı konulan KOAH hastalığının patogenezinde yer alan oksidatif stres FEV1/ FVC oranındaki düşüşün şiddetiyle de ilişkili bulunmuştur. Taylor ve arkadaşları; 1986 yılında plazma antioksidan aktivitesindeki azalma ile FEV1 / FVC oranındaki düşüş arasında güçlü bir ilişki saptamışlardır [149]. Bizim çalışmamızda ise hastalığın tanısız değerlendirilmesinin de yapıldığı bu parametrede beklenildiği gibi KOAH hastalarının her iki grubunda da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Bununla birlikte TAS, TOS ve OSİ düzeyleri ile FEV1 / FVC'deki düşüş arasında bir korelasyon saptanamadı.

Gold 2017 rehberinde KOAH alevlenmeleri solunum fonksiyonları açısından yıllık FEV1 kaybında hızlanma, hastalık yükünde ve mortalitesinde artış ve de sağlığa bağlı yaşam kalitesinde düşüş ile ilişkilendirilmiştir [1]. Bizim çalışmamızda da KOAH atak grubunda daha fazla olmak üzere, KOAH hastalarında kontrol grubuna göre %FEV1 ve %FVC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. Ancak grupların %FEV1 ve %FVC değerlerindeki düşüş ile TAS, TOS ve OSİ düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmadı.

Soguel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, KOAH'da hastalık ne kadar şiddetli ise hipoksemi ve hiperkapninin de o kadar belirgin olduğu saptanmış (67). Diğer bir çalışmada ise hipoksinin mitokondriyal fonksiyonları etkileyerek veya harabiyet yaparak oksidatif strese yol açabileceği ileri sürülmüştür [14, 150]. Normal oksijen konsantrasyonlarında ise antioksidan sistemler serbest radikalleri etkisiz hale getirebilmektedir [151]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde atak hastalarında daha belirgin olmak üzere KOAH hastalarında sağlıklı gruba göre daha fazla pO2 düşüklüğü ve pCO2 yükseklığı saptandı. Fakat oksidan sistem değerlendirilmesinde bakılan TAS, TOS ve OSİ düzeyleri ile bu parametreler arasında bir korelasyon saptanmadı.

Enfeksiyonlar, KOAH alevlenmelerinin başlıca nedenlerinden olmalarına rağmen, hastalık gelişmesindeki etkileri çok net bilinmemektedir. Enfeksiyonlar KOAH'lı hastalarda enfeksiyonlar inflamatuvar ve fagositik hücreleri aktive ederek hem inflamatuvar hem de oksidan hasar gelişimine yardımcı olurlar [120, 121]. Böylece her yeni alt solunum yolu enfeksiyonu KOAH'da solunum fonksiyonlarında azalmayı hızlandırmaktadır. Üstelik bu hastalarda yıllar içinde hastalık ilerledikçe, alevlenmelerin ağırlığı ve süresi de giderek artmaktadır [53]. Sapey ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KOAH alevlenmelerinde; %50-70 trakeobronşiyal enfeksiyonlar, %10 hava kirliliği sorumlu tutulurken, %30'unda etiyoloji belirlenememiştir [85]. Bizim çalışmamızda da hemogram ve biyokimyasal parametreler içerisinde WBC, %Nötrofil, CRP ve ESR düzeyleri KOAH atak hastalarında daha fazla olmak üzere tüm KOAH hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu, çalışma grubumuzda, KOAH atak kliniği ile başvuran hastalarda atak nedeninin ön planda enfektif nedenlere bağlı olduğu düşünülmüştür. Atak ve stabil dönemdeki KOAH

hastalarında artmış oksidan yükün kronik sürecin veya atak döneminde inflamasyonun sonucu olabileceğini düşünmüştür.

Enfeksiyon esnasında reaktif oksijen türleri (ROS), inflamatuvar hücreler tarafından üretilirler. Oksidatif stresin potansiyel olarak zararlı etkileri, normalde vücuttaki ROS'u temizleyen antioksidanlar tarafından sınırlandırılır. Bununla birlikte, antioksidan vitaminlerin diyetle alınmasının azalması ya da albümin, bilirubin, glutatyon peroksidaz, kolesterol ve ürik asit gibi diyetten bağımsız olan antioksidanların sentezlerinin azalması sonucu serbest oksijen radikali lehine oksidan-antioksidan dengesinin bozulması olasıdır [152, 153]. Bizim çalışmamızda KOAH atak hastalarında daha belirgin olan enfeksiyon parametreleri ile TAS, TOS ve OSİ düzeyleri arasında bir korelasyon saptayamadık.

Çalışmamızın amacı KOAH'lı hastalarda stabil ve atak dönemlerinde sağlıklı kişilere göre oksidan-antioksidan dengesizliğini belirlemeyi amaçlamaktı. Konuya yönelik daha önce yapılmış birçok çalışmada sigara alışkanlıkları, komorbiditeler, obez hasta grupları, yaş ve cinsiyet eşitsizlikleri göz ardı edilmiş; bu durum sonuçların KOAH hastalığına özgü olup olmadığını şüpheli hale getirmiştir. Bizim çalışmamızın metodolojisinde ise tüm oksidan stresle ilişkili olabilecek ve çalışmamızın sonucunu etkilemesi muhtemel parametreler dışlama kriterleri adı altında yer almış; bu özellikleri taşıyan hasta ve sağlıklı bireyler çalışma grubuna dahil edilmemiştir. Yapılan analizlerde KOAH'lı ve sağlıklı gruplar arasında oksidan-antioksidan sistem değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı çıkan bu parametreler ile yine istatistiksel olarak anlamlı çıkan TAS, TOS ve OSİ düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Bu parametrelerin arasındaki korelasyonu yapılacak daha geniş serili çalışmalarla değerlendirilmesi istatistiksel olarak daha anlamlı olacaktır.

TAS, TOS ve OSİ düzeylerinin sağlıklı erişkinlerde karşılaştırmaları büyük farklılıklar göstermemesi; bu parametrelerin KOAH hastalığında oksidan stresin değerlendirilmesinde yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi ihtimalini de düşündürmektedir. Ancak metodun otomatize olmaması, güvenilir fakat kolay uygulanabilir olmaması, rutin bir parametre olarak henüz kullanılabilir olmadığını göstermektedir. Fakat bu zorlukların giderilmesiyle KOAH hastalarında oksidan-anti

oksidan dengesizliğinin daha erken belirlenip kontrol altına alınabilmesi açısından uygulanabilir bir test olarak TAS, TOS ve OSİ düzeylerinden faydalanılabilir. Daha nicel değerlendirmelerle ilişkili çalışmaların sonucunda matematiksel analizleri ve ölçüm kriterlerinde cutt-off düzeylerinin belirlenmesiyle daha ölçümsel ve anlamlı değerlendirmeler sağlanabilir.



6. SONUÇ

Çalışmamızda KOAH hastalarında oksidan-anti oksidan dengesizliğin değerlendirilmesinde TAS, TOS ve OSİ düzeylerine bakılmasının istatistiksel olarak daha anlamlı değişimler oluşturduğu saptanmıştır. KOAH atak hastalarında daha fazla olmak üzere tüm KOAH hastalarında oksidan strese anlamlı artış olduğu saptanmıştır. Oksidan strese artış olmasına rağmen stabil KOAH ve KOAH atak hastalarında antioksidan düzeyinde artış saptanamamıştır. (Oksidan stres yüksek saptanan hastalarda antioksidan kapasitenin dışarıdan verilebilecek antioksidan tedavi ile artırılması düşünülebilir.) Yapılan analizlerde baktığımız parametrelerden CRP, ESR, WBC, %NEU, pO₂, pCO₂, %SPO₂, FEV₁/FVC, FEV₁ ve FVC düzeyleri ile üç grup arasında anlamlı farklılıklar saptandı. Ancak bu parametreler ile TAS, TOS ve OSİ düzeyleri arasında korelasyon saptanamamıştır. Bu parametrelerin arasındaki korelasyonun daha efektif olarak değerlendirilebilmesi için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır. TAS, TOS ve OSİ düzeylerinin sağlıklı erişkinlerde büyük farklılıklar göstermemesi nedeniyle; bu parametrelerin KOAH hastalığında oksidan stresin değerlendirilmesinde yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

EKLER

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sayı : 77

18.14/2017

Konu: Kararlar

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	KOAH'lı hastalarda stabil ve akut atak dönemlerinde Total Antioxidant Status (TAS) ve Total Oxidant Status (TOS) düzeylerinin değerlendirilmesi.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Prof. Dr. Tuncer TUĞ
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Arş.Gör.Dr. Kübra AŞIK CANSIZ, Doç. Dr. Buket KIN TEKÇE
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	AİBÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı.

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2017/17	Tarih (Date):09.03.2017
	Prof.Dr.Tuncer TUĞ'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmza
Prof. Dr. Nimet KABAKUŞ (Başkan)	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Safiye GÜREL (Başkan Yrd.)	Radyoloji AD	Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Hüsamettin ÇAKICI (Üye)	Ortopedi ve Travmatoloji AD	Tıp Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Mervan BEKDAŞ (Üye)	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	Tıp Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Erkan KILINÇ (Üye)	Fizyoloji AD	Tıp Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. İsa YILDIZ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD	Tıp Fakültesi	
Yrd.Doç.Dr.Oya KALAYCIOĞLU (Üye)	Bioistatistik	AİBÜ	
Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Eczacı	Özel	
Av.Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Hukukçu	Özel Hukuk Bürosu	
Abdurrahman ÇANKALOĞLU (Üye)	Öğretmen	İ.B Halk Eğitim Merkezi	

KAYNAKÇA

1. Vogelmeier, C.F., et al., *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary*. Am J Respir Crit Care Med, 2017. **195**(5): p. 557-582.
2. Decramer, M., *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD executive summary*, in *GOLD*. 2015.
3. Barnes, P.J., *Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease*. Clinics in chest medicine, 2014. **35**(1): p. 71-86.
4. Valko, M., et al., *Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence*. Molecular and cellular biochemistry, 2004. **266**(1-2): p. 37-56.
5. Halliwell, B. and J.M. Gutteridge, *Free radicals in biology and medicine*. 2015: Oxford University Press, USA.
6. Valko, M., et al., *Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease*. Int J Biochem Cell Biol, 2007. **39**(1): p. 44-84.
7. Jacob, R.A. and B.J. Burri, *Oxidative damage and defense*. The American journal of clinical nutrition, 1996. **63**(6): p. 985S-990S.
8. ÇIRACI, M.Z., *Lipopolisakkarit ile sepsis oluşturulan ratların karaciğer dokularında serbest radikal metabolizmasının incelenmesi vitamin D nin etkisi*. , in *Biyokimya*. 2013, Gazi Üniversitesi: Ankara.
9. Raha, S. and B.H. Robinson, *Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing*. Trends Biochem Sci, 2000. **25**(10): p. 502-8.
10. Cochrane, C.G., *Cellular injury by oxidants*. The American journal of medicine, 1991. **91**(3): p. S23-S30.
11. Church, D.F. and W.A. Pryor, *Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications*. Environmental health perspectives, 1985. **64**: p. 111.
12. Pryor, W.A. and S.S. Godber, *Noninvasive measures of oxidative stress status in humans*. Free Radical Biology and Medicine, 1991. **10**(3-4): p. 177-184.
13. Repine, J.E., et al., *Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1997. **156**(2): p. 341-357.
14. Yang, W. and E.R. Block, *Effect of hypoxia and reoxygenation on the formation and release of reactive oxygen species by porcine pulmonary artery endothelial cells*. Journal of cellular physiology, 1995. **164**(2): p. 414-423.
15. Özlü, T., et al., *Solum sistem ve hastalıkları Temel başvuru kitabı*. Bölüm V ve XVII Copyright, 2011.
16. Saryal, B. and T. Acıcan, *Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2003.
17. Erel, O., *A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions*. Clinical biochemistry, 2004. **37**(2): p. 112-119.
18. Erel, O., *A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status*. Clinical biochemistry, 2005. **38**(12): p. 1103-1111.

19. Turkey, M.o.H.o., *Turkey Burden of Disease Study 2004*. 2006.
20. Derneği, T.T., *Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2017 kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) raporuna bakışı*. 2017.
21. Barnes, P. and B. Celli, *Systemic manifestations and comorbidities of COPD*. European respiratory journal, 2009. **33**(5): p. 1165-1185.
22. Lim, S.S., et al., *A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. The lancet, 2012. **380**(9859): p. 2224-2260.
23. Paczek, L. and M. Nowak, *The paradox of the 21st century—is there really an epidemic of most common killers?* International journal of general medicine, 2011. **4**: p. 799.
24. Lozano, R., et al., *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. The lancet, 2012. **380**(9859): p. 2095-2128.
25. Akın Kaya, M.K., Muzaffer Metintaş, Tevfik Özlü, in *Solunum Sistemi Hastalıkları*. 2010, İstanbul Tıp Kitabevi. p. 663-666.
26. Mathers, C.D. and D. Loncar, *Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030*. PLoS medicine, 2006. **3**(11): p. e442.
27. Halbert, R., et al., *Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis*. European Respiratory Journal, 2006.
28. Menezes, A.M.B., et al., *Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study*. The Lancet, 2005. **366**(9500): p. 1875-1881.
29. Chen, W., et al., *Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet Respiratory medicine, 2015. **3**(8): p. 631-639.
30. Mannino, D.M., et al., *Economic burden of COPD in the presence of comorbidities*. Chest, 2015. **148**(1): p. 138-150.
31. Buist, A.S., et al., *International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study*. The Lancet, 2007. **370**(9589): p. 741-750.
32. Duong, M., et al., *Global differences in lung function by region (PURE): an international, community-based prospective study*. The lancet Respiratory medicine, 2013. **1**(8): p. 599-609.
33. Organization, W.H., *World Health Organization global burden of disease*. Geneva: World Health Organization, 2007.
34. López-Campos, J.L., M. Ruiz-Ramos, and J.B. Soriano, *Mortality trends in chronic obstructive pulmonary disease in Europe, 1994–2010: a joinpoint regression analysis*. The lancet Respiratory medicine, 2014. **2**(1): p. 54-62.
35. Kurumu, T.İ., *Ölüm Nedeni İstatistikleri*. TÜİK: Ankara.
36. Kurumu, T.İ., *TÜRKİYE SAĞLIK ARAŞTIRMAS*. 2010, TUİK: Ankara.
37. Rennard, S. and J. Vestbo, *COPD: the dangerous underestimate of 15%* *Lancet*. 2006; **367** (9518): 1216–1219. doi: 10.1016. S0140-6736 (06): p. 68516-4.
38. Sandford, A., T. Weir, and P.D. Pare, *Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease*. European Respiratory Journal, 1997. **10**(6): p. 1380-1391.

39. Barnes, P.J., S. Shapiro, and R. Pauwels, *Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms*. European Respiratory Journal, 2003. **22**(4): p. 672-688.
40. Tzortzaki, E. and N. Siafakas, *Genetic susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease*. EUROPEAN RESPIRATORY MONOGRAPH, 2006. **38**: p. 84.
41. Foreman, M.G., M. Campos, and J.C. Celedón, *Genes and chronic obstructive pulmonary disease*. Medical Clinics, 2012. **96**(4): p. 699-711.
42. Kohansal, R., et al., *The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2009. **180**(1): p. 3-10.
43. Mannino, D.M., et al., *Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971-2000*. Respiratory care, 2002. **47**(10): p. 1184-1199.
44. Grigg, J., *Particulate matter exposure in children: relevance to chronic obstructive pulmonary disease*. Proceedings of the American Thoracic Society, 2009. **6**(7): p. 564-569.
45. Salvi, S.S. and P.J. Barnes, *Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers*. The lancet, 2009. **374**(9691): p. 733-743.
46. Lopez, A., et al., *Global burden of disease and risk factors* Washington. DC: World Bank, 2006.
47. Sandström, T. and B. Brunekreef, *Traffic-related pollution and lung development in children*. The Lancet, 2007. **369**(9561): p. 535-537.
48. Kamil, F., I. Pinzon, and M.G. Foreman, *Sex and race factors in early-onset COPD*. Current opinion in pulmonary medicine, 2013. **19**(2): p. 140.
49. Society, A.T., *Cigarette smoking and health* Am. J. Respir Crit Care Med 1996. **153**: p. 461-5.
50. Ohar, J., L. Fromer, and J.F. Donohue, *Reconsidering sex-based stereotypes of COPD*. Primary Care Respiratory Journal, 2011. **20**(4): p. 370.
51. DunnGalvin, A., *Sex and gender differences in COPD: challenging the stereotypes*. Prim Care Respir J, 2011. **20**(4): p. 378-379.
52. Decramer, M., W. Janssens, and M. Miravittles, *Chronic obstructive pulmonary disease*. Lancet, 2012. **379**(9823): p. 1341-51.
53. Acıcan, T., *Güncel bilgiler ışığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003. **11**.
54. Salvi, S., *Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease*. Clinics in chest medicine, 2014. **35**(1): p. 17-27.
55. Chung, K. and I. Adcock, *Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction*. European Respiratory Journal, 2008. **31**(6): p. 1334-1356.
56. Global Strategy for the Diagnosis, M. and P.o. COPD, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*. 2013.
57. Disease, G.I.f.C.O.L., *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. , in *GOLD*. 2010.
58. Hogg, J.C. and W. Timens, *The pathology of chronic obstructive pulmonary disease*. Annual Review of Pathological Mechanical Disease, 2009. **4**: p. 435-459.

59. Kocabaş, A., et al., *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) Koruma, Tanı ve Tedavi Raporu 2014*. Official journal of the Turkish Thoracic Society, 2014. **15**.
60. Committee, G.E., *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Revised 2011)*. 2012.
61. Derneği, T., *Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi rehberi*, in *Toraks Dergisi*. 2000.
62. *Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease*. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**(5 Pt 2): p. S77-121.
63. Gagnon, P., et al., *Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease*. International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2014. **9**: p. 187.
64. Kessler, R., et al., *Symptom variability in patients with severe COPD—a pan-European cross-sectional study*. European Respiratory Journal, 2010: p. erj00511-2010.
65. de Oca, M.M., et al., *Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study*. Pulmonary pharmacology & therapeutics, 2010. **23**(1): p. 29-35.
66. Miravittles, M., et al., *Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study*. Respiratory research, 2014. **15**(1): p. 122.
67. Council, M.R., *Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes*. Lancet, 1965. **1**: p. 775-779.
68. Adams, S.G., et al., *Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD*. Chest, 2000. **117**(5): p. 1345-1352.
69. Irwin, R.S. and J.E. Richter, *Gastroesophageal reflux and chronic cough*. The American journal of gastroenterology, 2000. **95**(8 Suppl): p. S9-14.
70. Rutten, E.P., et al., *Changes in body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: do they influence patient-related outcomes?* Annals of Nutrition and Metabolism, 2013. **63**(3): p. 239-247.
71. Van Ede, L., C. Yzermans, and H. Brouwer, *Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review*. Thorax, 1999. **54**(8): p. 688-692.
72. Jackson, H. and R. Hubbard, *Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey*. Bmj, 2003. **327**(7416): p. 653-654.
73. Celli, B.R., et al., *The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease*. New England Journal of Medicine, 2004. **350**(10): p. 1005-1012.
74. Albert, P., et al., *Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax, 2012. **67**(8): p. 701-708.
75. Humerfelt, S., et al., *Decline in FEV1 and airflow limitation related to occupational exposures in men of an urban community*. European Respiratory Journal, 1993. **6**(8): p. 1095-1103.

76. Fraser, R., N. Colman, and N. Müller, *Synopsis of the chest diseases*. Türktaş H (editör), 2006. **3**: p. 161-87.
77. Schenkel, N.S., et al., *Oxygen saturation during daily activities in chronic obstructive pulmonary disease*. *European Respiratory Journal*, 1996. **9**(12): p. 2584-2589.
78. Amalakanti, S. and M.R. Pentakota, *Pulse oximetry overestimates oxygen saturation in COPD*. *Respiratory care*, 2015: p. respcare. 04435.
79. Kelly, A.-M., R. McAlpine, and E. Kyle, *How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease?* *Respiratory medicine*, 2001. **95**(5): p. 336-340.
80. Gibson, G. and W. MacNee, *Chronic obstructive pulmonary disease: investigations and assessment of severity*. EUROPEAN RESPIRATORY MONOGRAPH, 2006. **38**: p. 24.
81. Burge, P.S., et al., *Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial*. *Bmj*, 2000. **320**(7245): p. 1297-1303.
82. Tashkin, D.P., et al., *A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease*. *New England Journal of Medicine*, 2008. **359**(15): p. 1543-1554.
83. Decramer, M., et al., *Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial*. *The Lancet*, 2009. **374**(9696): p. 1171-1178.
84. Calverley, P.M., et al., *Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease*. *New England Journal of Medicine*, 2007. **356**(8): p. 775-789.
85. Sapey, E. and R. Stockley, *COPD exacerbations: 2: Aetiology*. *Thorax*, 2006. **61**(3): p. 250-258.
86. Hagedorn, S.D., *Acute exacerbations of COPD: How to evaluate severity and treat the underlying cause*. *Postgraduate medicine*, 1992. **91**(1): p. 105-112.
87. Papi, A., et al., *Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2006. **173**(10): p. 1114-1121.
88. Chung, K., *Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease*. *European Respiratory Journal*, 2001. **18**(34 suppl): p. 50s-59s.
89. Wedzicha, J.A. and J.R. Hurst, *Structural and functional co-conspirators in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations*. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2007. **4**(8): p. 602-605.
90. MacNee, W., *Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease*. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2005. **2**(4): p. 258-266.
91. Stoller, J.K., *Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. *New England Journal of Medicine*, 2002. **346**(13): p. 988-994.
92. Cote, C.G., L.J. Dordelly, and B.R. Celli, *Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes*. *Chest*, 2007. **131**(3): p. 696-704.
93. Seemungal, T.A., et al., *Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. **161**(5): p. 1608-13.

94. Hurst, J.R., et al., *Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med, 2010. **363**(12): p. 1128-38.
95. Donaldson, G., et al., *Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax, 2002. **57**(10): p. 847-852.
96. Roberts, M., S. Hartl, and J. Lopes-Campos, *An International Comparison of COPD Care in Europe*. Results of the first European COPD Audit. European Respiratory Society. Lausanne, Switzerland, 2012: p. 1-221.
97. Anthonisen, N.R., et al., *Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Ann Intern Med, 1987. **106**(2): p. 196-204.
98. Ram, F., et al., *Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2006. **2**(2): p. CD004403.
99. Ali, A., et al., *Role of oxygen-derived free radicals on gastric mucosal injury induced by ischemia-reperfusion*. Saudi Journal of Gastroenterology, 1996. **2**(1): p. 19.
100. Sen, S., et al., *Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: current status and future prospect*. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 2010. **3**(1): p. 91-100.
101. Sarma, A.D., A.R. Mallick, and A. Ghosh, *Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview*. International Journal of Pharma Sciences and Research, 2010. **1**(3): p. 185-192.
102. VW, R., *Harper'in Biyokimyası Proteinlerin ve aminoasitlerin metabolizması*. 2004, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 307-59.
103. Uysal, M., *Serbest radikaller, lipid peroksidleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen kosullar*. Klinik gelisim, 1998. **11**(1-2): p. 336-341.
104. Kılınç, A. and K.K.N. Oksit, *Biyolojik Fonksiyonları ve Toksik Etkileri*. Ankara: Palme Yayıncılık, 2003: p. 1-50.
105. Kilinc, K. and A. Kilinc, *Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri] de, Hacettepe*. Medical Journal, 2002. **33**: p. 110-118.
106. Kremer, T.M., et al., *Protection of pulmonary epithelial cells from oxidative stress by hMYH adenine glycosylase*. Respiratory research, 2004. **5**(1): p. 16.
107. Koch, O.R., et al., *Oxidative stress and antioxidant defenses in ethanol-induced cell injury*. Molecular aspects of medicine, 2004. **25**(1-2): p. 191-198.
108. Akpoyraz, M. and İ. Durak, *Serbest radikallerin biyolojik etkileri*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 1995. **48**(02).
109. Domej, W., K. Oettl, and W. Renner, *Oxidative stress and free radicals in COPD—implications and relevance for treatment*. International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2014. **9**: p. 1207.
110. Karataş, F., T. Tuğ, and V. Konar, *Aerosole maruz kalan işçilerde, serum antioksidan vitaminler (A, E, C), selenyum ve malondialdehit düzeyleri*. Torax Dergisi, 2008. **9**(1): p. 13-6.
111. İ, A., *Serbest Radikaller ve Fizyoterapik Etkileri*. Konya: Mimoza Basım.
112. Scandalios, J.G., *The rise of ROS*. Trends in biochemical sciences, 2002. **27**(9): p. 483-486.
113. Young, I.S. and J.V. Woodside, *Antioxidants in health and disease*. J Clin Pathol, 2001. **54**(3): p. 176-86.

114. Cherubini, A., et al., *Role of antioxidants in atherosclerosis: epidemiological and clinical update*. *Curr Pharm Des*, 2005. **11**(16): p. 2017-32.
115. Maddipati, K.R. and L.J. Marnett, *Characterization of the major hydroperoxide-reducing activity of human plasma. Purification and properties of a selenium-dependent glutathione peroxidase*. *Journal of Biological Chemistry*, 1987. **262**(36): p. 17398-17403.
116. Gutteridge, J.M., et al., *Inhibition of lipid peroxidation by the iron-binding protein lactoferrin*. *Biochemical Journal*, 1981. **199**(1): p. 259-261.
117. Raha, S. and B.H. Robinson, *Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing*. *Trends in biochemical sciences*, 2000. **25**(10): p. 502-508.
118. Otani, K., et al., *Increased urinary excretion of bilirubin oxidative metabolites in septic patients: a new marker for oxidative stress in vivo*. *Journal of Surgical Research*, 2001. **96**(1): p. 44-49.
119. Breimer, L.H., *Invited Review: Repair of DNA Damage Induced by Reactive Oxygen Species*. *Free radical research communications*, 1991. **14**(3): p. 159-171.
120. Gump, D., et al., *Role of infection in chronic bronchitis*. *American Review of Respiratory Disease*, 1976. **113**(4): p. 465-474.
121. Tager, I. and F.E. Speizer, *Role of infection in chronic bronchitis*. *N Engl J Med*, 1975. **292**(11): p. 563-71.
122. Dekhuijzen, P.N., et al., *Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. **154**(3 Pt 1): p. 813-6.
123. Ludwig, P.W. and J.R. Hoidal, *Alterations in leukocyte oxidative metabolism in cigarette smokers*. *Am Rev Respir Dis*, 1982. **126**(6): p. 977-80.
124. Louhelainen, N., et al., *Persistence of oxidant and protease burden in the airways after smoking cessation*. *BMC pulmonary medicine*, 2009. **9**(1): p. 25.
125. Fischer, B.M., J.A. Voynow, and A.J. Ghio, *COPD: balancing oxidants and antioxidants*. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2015. **10**: p. 261.
126. Duthie, G.G., J.R. Arthur, and W.P. James, *Effects of smoking and vitamin E on blood antioxidant status*. *Am J Clin Nutr*, 1991. **53**(4 Suppl): p. 1061s-1063s.
127. Cano, M., et al., *Cigarette smoking, oxidative stress, the anti-oxidant response through Nrf2 signaling, and age-related macular degeneration*. *Vision research*, 2010. **50**(7): p. 652-664.
128. Yu, B.P., *Cellular defenses against damage from reactive oxygen species*. *Physiological reviews*, 1994. **74**(1): p. 139-162.
129. Prior, R.L. and G. Cao, *In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods*, in *Bio-Assays for Oxidative Stress Status*. 2001, Elsevier. p. 39-47.
130. Ghiselli, A., et al., *Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data*, in *Bio-Assays for Oxidative Stress Status*. 2001, Elsevier. p. 219-227.
131. Romay, C., C. Pascual, and E. Lissi, *The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples*. *Brazilian journal of medical and biological research= Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 1996. **29**(2): p. 175-183.

132. Stocker, R. and E. Peterhan, *Synergistic interaction between vitamin E and the bile pigments bilirubin and biliverdin*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism, 1989. **1002**(2): p. 238-244.
133. Faul, F., et al., *Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses*. Behav Res Methods, 2009. **41**(4): p. 1149-60.
134. Barnes, P.J., et al., *Asthma and COPD: basic mechanisms and clinical management*. 2009: Elsevier.
135. Repine, J.E., A. Bast, and I. Lankhorst, *Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **156**(2 Pt 1): p. 341-57.
136. Organization, W.H., *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. 2000: World Health Organization.
137. Musaad, S. and E.N. Haynes, *Biomarkers of obesity and subsequent cardiovascular events*. Epidemiologic reviews, 2007. **29**(1): p. 98-114.
138. İnal, M.E., G. Kanbak, and E. Sunal, *Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels related to aging*. Clinica Chimica Acta, 2001. **305**(1-2): p. 75-80.
139. Kim, J.W., et al., *Age-related changes in redox status of rat serum*. Archives of gerontology and geriatrics, 2002. **34**(1): p. 9-17.
140. Zabłocka-Słowińska, K., et al., *Total antioxidant status in lung cancer is associated with levels of endogenous antioxidants and disease stage rather than lifestyle factors—preliminary study*. Contemporary Oncology, 2016. **20**(4): p. 302.
141. Koltas, I.S., et al., *Serum malondialdehyde level in patients with cystic echinococcosis*. Saudi medical journal, 2006. **27**(11): p. 1703-1705.
142. Ahmet Metin MD, P., S. Isikoglu, and P. Özcan Erel MD, *The Effect of Isotretinoin on Oxidative Stress in Severe Acne Vulgaris Patients/Siddetli Akne Vulgarisli Hastalarda Izotretinoinin Oksidatif Stres Üzerine Etkisi*. Türkiye Klinikleri. Tip Bilimleri Dergisi, 2012. **32**(4): p. 1026.
143. TUĞ, T., et al., *Akut atak ve stabil dönemdeki astımlı hastalarda lipid peroksidasyonu ve eritosit katalaz düzeylerinin değerlendirilmesi*.
144. Hu, G. and P.A. Cassano, *Antioxidant nutrients and pulmonary function: the third national health and nutrition examination survey (NHANES III)*. American journal of epidemiology, 2000. **151**(10): p. 975-981.
145. Schwartz, J. and S.T. Weiss, *Relationship between dietary vitamin C intake and pulmonary function in the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I)*. The American journal of clinical nutrition, 1994. **59**(1): p. 110-114.
146. Tuğ, T., et al., *Akut Atak ve Atak Sonrası Stabil Dönemdeki Kronik Obstrüktif Akciğer Hastaları Olan Hastalarda Oksidatif Mekanizmaların Değerlendirilmesi*. Toraks Dergisi, 2003. **4**(1): p. 12-15.
147. Tuğ, T., F. Karatas, and S.M. Terzi, *Antioxidant vitamins (A, C and E) and malondialdehyde levels in acute exacerbation and stable periods of patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Clinical and investigative medicine, 2004. **27**(3): p. 123.
148. Rijcken B, B.J., *Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir Mon 1998. **7**: p. 74–83.

149. Taylor, J.C., R. Madison, and D. Kosinska, *Is antioxidant deficiency related to chronic obstructive pulmonary disease?* American Review of Respiratory Disease, 1986. **134**(2): p. 285-289.
150. Chandel, N., et al., *Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 1998. **95**(20): p. 11715-11720.
151. Easton, P.A., et al., *A comparison of the bronchodilating effects of a beta-2 adrenergic agent (albuterol) and an anticholinergic agent (ipratropium bromide), given by aerosol alone or in sequence.* New England Journal of Medicine, 1986. **315**(12): p. 735-739.
152. Wood, L., P. Gibson, and M. Garg, *Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma.* European Respiratory Journal, 2003. **21**(1): p. 177-186.
153. Cross, C.E., *The Antioxidant Milieu at Asthmatic Respiratory Tract Surfaces: Commentary on the article by Schock et al. on page 375.* Pediatric research, 2003. **53**(3): p. 365.