



T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK OBSTRUKTİF AKCİĞER HASTALIĞININ AKUT
ALEVLENMESİ OLAN HASTALARDA
SERUM PERİOSTİN, MYELOPEROKSİDAZ VE IL-18
DÜZEYLERİ VE ALEVLENMELERİN SEYRİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yusuf YÜMER

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

KRONİK OBSTRUKTİF AKCİĞER HASTALIĞININ
AKUT ALEVLENMESİ OLAN HASTALARDA
SERUM PERİOSTİN, MYELOPEROKSİDAZ VE IL-18
DÜZEYLERİ VE ALEVLENMELERİN SEYRİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yusuf YÜMER
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT

**Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Koordinatörlüğü Birimi tarafından 17.U.002 proje
numarası ile desteklenmiştir**

T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞININ
AKUT ALEVLENMESİ OLAN HASTALARDA
SERUM PERİOSTİN, MYELOPEROKSİDAZ VE IL-18
DÜZEYLERİ VE ALEVLENMELERİN SEYRİ İLE İLİŞKİSİ**

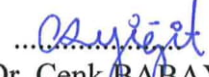
Dr. Yusuf YÜMER

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı



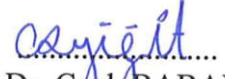
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.



Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT
Anabilim Dalı Başkanı

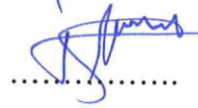
Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.



Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ

1. Prof. Dr. İsmail HANTA



2. Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT



3. Dr. Öğr. Gör. Nursel DİKMEN



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TABLO LİSTESİ	VI-VII
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
KISALTMA ve SİMGELER LİSTESİ	IX-XI
İTHAF VE TEŞEKKÜR	XII
ÖZET	XIII
ABSTRACT	XIV
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KRONİK OBSTRUKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ)	2
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyolojisi	4
2.1.2.1. Morbiditesi	5
2.1.2.2. Mortalitesi	6
2.1.2.3. Ekonomik Etkileri	6
2.1.2.4. Sosyal Etkileri	7
2.2. Risk Faktörleri	7
2.2.1. Genetik Faktörler	8
2.2.2. Yaş ve Cinsiyet	8
2.2.3. Akciğer büyüme ve gelişmesi	9
2.2.4. Partiküllere maruziyet	9
2.2.5. Sosyoekonomik durum	10
2.2.6. Astım ve bronş hiperreaktivitesi	10
2.2.7. Kronik bronşit	11
2.2.8. Enfeksiyonlar	11
2.3. Patoloji, Patogenez ve Patofizyoloji	12
2.3.1. Patoloji	12
2.3.2. Patogenez	12
2.3.3. Patofizyoloji	14
2.3.3.1. Mukus Hipersekresyonu	14
2.3.3.2. Hava Akımı Kısıtlanması ve Hava Kollapsı	14

2.3.3.3. Gaz Değişimi Anormallikleri	15
2.3.3.4. Pulmoner Hipertansiyon	15
2.3.3.5. Sistemik Özellikler	15
2.3.3.6 Alevlenmeler	16
2.4. KOAH'nın Tanısı Ve İlk Değerlendirilmesi	16
2.4.1. KOAH'nın Tanısı	16
2.4.2. KOAH anamnez ve semptomları	17
2.4.3. Fizik Muayene	18
2.4.4. Spirometrik değerlendirme	19
2.4.5. Diğer tanısal tetkikler	19
2.4.5.1. Akciğer Grafisi	19
2.4.5.2 Akciğer Volümleri Ve Difüzyon Kapasitesi	20
2.4.5.3 Arter kangazı ve oksijen satürasyonu	20
2.4.5.4. Egzersiz testleri	20
2.4.5.5. Alfa 1 Antitripsin eksikliği taraması	21
2.4.5.6. Ekokardiyografik değerlendirme	21
2.4.6. KOAH'ın birleşik değerlendirilmesi	21
2.5. KOAH' ta Koruma ve Tedavi Yaklaşımları	25
2.5.1. Temel Yaklaşımlar	26
2.5.2. Semptomatik Yaklaşımlar (Farmakolojik Tedavi)	26
2.5.3. Diğer Tedavi Yaklaşımlar	27
2.6. KOAH Akut Alevlenmesi	28
2.6.1. KOAH Akut Alevlenmesi Tanımı	28
2.6.2. KOAH Akut Alevlenmesi Etyopatogenezi	28
2.6.3. KOAH Akut Alevlenmesinin Sınıflandırılması	29
2.6.4. KOAH Akut Alevlenmesinin Tedavisi Ve Yönetimi	31
2.7. KOAH Ayırıcı tanısı	33
2.8. KOAH'da inflamatuvar sitokinler	34
2.8.1 KOAH Alevlenmesinde inflamatuvar sitokinler	35
2.8.1.1. KOAH Alevlenmesinde inflamatuvar sitokinlerin kan düzeyleri	35
2.8.1.2. KOAH Alevlenmesinde inflamatuvar sitokinlerin balgam düzeyleri	35
2.8.1.3. KOAH Alevlenmesinde Ekshale NO düzeyleri	36

2.9. Periostin	36
2.10. Myeloperoksidaz	37
2.11. İnterlökin 18	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Araştırma Yöntemi:	42
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	43
3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	43
3.2. Yapılacak ölçümler ve izlenecek parametreler	44
3.3. İstatistiksel analiz	45
4. BULGULAR	47
4.1. Hastaların demografik özellikleri	47
4.2. Kontrol grubunun demografik özellikleri	49
4.3. Tanımlayıcı analizler ve bulguların istatistiksel analizi	51
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇLAR VE ÖNEİLER	72
7. KAYNAKLAR	73
8. EKLER	89
EK-A: KOAH Hastalarında Sosyodemografik Veriler Ve Klinik Özellikler Formu	89
EK-B: Kontrol Grubunda Sosyodemografik Veriler Ve Klinik Özellikler Formu	90
EK-C: Hasta Grubunun Gönüllülerinin Bilgilendirilmiş Olur / (Rıza) Formu	91
EK-D: Kontrol Grubunun Gönüllülerinin Bilgilendirilmiş Olur / (Rıza) Formu	92
Ek-E: Etik Kurul Karar formu	93
9. ÖZGEÇMİŞ	96

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1: GOLD 2017'ye göre KOAH'ta yeni değerlendirmesi	22
Tablo 2: mMrc (Nefes darlığın şiddetini gösteren bir skala)	22
Tablo 3: CAT Skorlaması	23
Tablo 4: KOAH Akut Alevlenme etyolojisinde en sık rol oynayan faktörler	29
Tablo 5: KOAH Alevlenmesinde Anthonisen kriterleri	30
Tablo 6: KOAH Akut Alevlenmesinde hastaneye yatış endikasyonları	31
Tablo 7: KOAH alevlenmesinde inflamatuvar sitokinler	35
Tablo 8: Erkek ve kadın hastaların dağılım grafiği	48
Tablo 9: Erkek ve kadın gönüllülerin dağılım grafiği	49
Tablo 10: Hastaların tanımlayıcı istatistikleri	50
Tablo 11: Hastaların atak dönemi ve kontrol grubunda periostin, myeloperoksidaz ve İnterlökin - 18 düzeyleri	53
Tablo 12: Hastaların atak dönemi ve sigara içen kontrol grubunda periostin, myeloperoksidaz ve İnterlökin- 18 düzeyleri	53
Tablo 13: Hastaların atak dönemi ve sigara içmeyen kontrol grubunda periostin, myeloperoksidaz ve İnterlökin- 18 düzeyleri	54
Tablo 14: Hastaların atak dönemi, birinci kontrol ve ikinci kontroldeki periostin düzeyleri	55
Tablo 15: Hasta grubunda tekrarlayan periostin ölçümlerin ikili karşılaştırılması	55
Tablo 16: Hastaların atak dönemi, birinci kontrol ve ikinci kontroldeki myeloperoksidaz düzeyleri	56
Tablo 17: Hastaların atak dönemi, birinci kontrol ve ikinci kontroldeki IL-18 düzeyleri	57
Tablo 18: Atak dönemi hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin spearman's rho analizi ile korelasyonu	59

Tablo 19: Atak sonrasındaki ilk stabil dönemde hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin spearman's rho analizi ile korelasyonu	60
Tablo 20: Atak sonrasındaki ikinci stabil dönemde hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin spearman's rho analizi ile korelasyonu	61
Tablo 21: Atak dönemindeki hastaların mMrc skorlarının periostin, myeloperoksidaz ve interlökin 18 düzeyleriyle karşılaştırılması	62
Tablo 22: Stabil dönemdeki ilk kontrolde hastaların mMrc skorlarının periostin, myeloperoksidaz ve interlökin 18 düzeyleriyle karşılaştırılması	62
Tablo 23: Stabil dönemdeki ikinci kontrolde hastaların mMrc skorlarının periostin, myeloperoksidaz ve interlökin 18 düzeyleriyle karşılaştırılması	62
Tablo 24: Atak ve stabil dönemlerde Periostin, Myeloperoksidaz ve İnterlökin 18 düzeylerinin son bir yılda geçirilen KOAH alevlenme sayısı ve hastaneye başvuru sayısı ile karşılaştırılması	63
Tablo 25: Atak ve stabil dönemlerde Periostin, Myeloperoksidaz ve İnterlökin 18 düzeylerinin alevlenme ağırlığına göre dağılımı	64
Tablo 26: Atak ve stabil dönemlerde Periostin, Myeloperoksidaz ve İnterlökin 18 düzeylerinin stabil dönemdeki FEV1(%), FVC(%) ve FEV1/FVC oranıyla karşılaştırılması	65
Tablo 26: Atak ve stabil dönemlerde Periostin, Myeloperoksidaz ve İnterlökin 18 düzeylerinin atak dönemdeki arter kangazından alınan pO ₂ , SaO ₂ ve pCO ₂ düzeyleriyle karşılaştırılması	66

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1: Kronik obstruktif akciğer hastalığına bağlı görülen hava akımı kısıtlaması ve klinik bulguların etyoloji, patobiyoloji ve patolojisi	3
Şekil 2: KOAH patogenezinde rol oynayan inflamatuvar ve immun hücreler	13
Şekil 3: KOAH tanısı	17
Şekil 4: Güncelleşmiş KOAH birleşik değerlendirilmesi	24
Şekil 5: Çalışma dizaynı	42
Şekil 6: Anthonisen kriterlerine göre hastaların atak tipleri	52
Şekil 7: Hastaların atak dönemi birinci kontrol ve ikinci kontroldeki periostin ortalamaları seyri	56
Şekil 8: Hastaların atak dönemi birinci kontrol ve ikinci kontroldeki myeloperoksidaz ortalamaları seyri	57
Şekil 9: Hastaların atak dönemi birinci kontrol ve ikinci kontroldeki İnterlökin 18 ortalamaları seyri	58

KISALTMA ve SİMGELER LİSTESİ

6DYT:	6 Dakika yürüme testi
AHMYT:	Artan hızda mekik yürüme testi
AAT:	Alfa-1 antitripsin düzeyi
AKG:	Arteriyel Kan Gazları İncelemesi
AKT/PKB:	Protein Kinaz B
ASC:	Apoptozla ilişkili benek benzeri protein
BAL:	Bronkoalveoler lavaj
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
BMI:	Vücut kitle indeksi
BODE:	KOAH progresyonunu gösteren bir indeks
BOLD:	Obstruktif akciğe hastalıklarının etkileri çalışması
CASP-1:	Kaspaz-interlökin dönüştürücü enzim
CAT:	KOAH değerlendirme anketi
CC-16:	Clara cell salgılatıcı protein 16
CO:	Karbonmonoksit
CRP:	C reaktif protein
CXCCL8:	C-X-C motif kemokin ligand 8
DALY:	Erken ölümler ve sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı
DLCO:	Karbonmonoksit Difüzyon kapasitesi
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
ELF:	Epitel yüzeyindeki sıvı
FAK:	Fokal adhezyon kinaz
FEV1:	Birinci saniye sonundaki zorlu ekspirasyon hacmi
FVC:	En az 6 saniye ekspirasyon sonucu oluşan zorlu vital kapasite
GOLD:	Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease
GST:	Glutasyon S-transferaz
HDAC:	Histon deasetilaz enzimi
HEMOX:	Anti oksidan enzimlerin hemoglobinle konjugatı

Hb:	Hemoglobin
HMKÜ:	Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi
IKS:	Inhale kortikosteroid
IL-1 β :	İnterlökin 1 beta
IL-6:	İnterlökin-6
IL-8:	İnterlökin-8
IL-18:	İnterlökin-18
KPET:	Kardiyopulmoner egzersiz testi
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LABA:	Uzun etkili beta agonist ilaç
LAMA:	Uzun etkili anti müskaridik ilaç
LLN:	Normalin alt sınırı
LTB4:	Lökotrien B4
MCP:	Monosit kemoatraktan protein
MIP-1 α :	Makrofaj inflamatuvar protein 1 alfa
mMRC:	Modifiye medical research council
MMPs:	Matrix metalloprotein ailesi
MPO:	Miyeloperoksidaz
NF- κ B:	Nükleer faktör-Kb
NIMV:	Non invaziv mekanik ventilasyon
NLRP3:	Pirin 3 içeren nükleotid bağlayıcı bölge
OSF:	Osteoblast spesifik faktör
p:	İstatistiksel anlamlılık değeri
PA:	Postero-anterior
PAB:	Pulmoner arter basıncı
PARC:	Pulmoner ve aktivasyon düzenlenmiş kemokin
PaCO ₂ :	Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
PaO ₂ :	Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PH:	Pulmoner hipertansiyon
PLT:	Platelet sayısı
POSTN:	Periostin
r:	Korelasyon katsayısı

ROI:	reaktif oksijen intermediate
RNI:	Reaktif nitrojen intermediate,
Q:	Perfüzyon
SOD:	Süperoksid dismutaz
TNF- α :	Tümör nekrozis faktör alfa
USOT:	Uzun süreli oksijen tedavisi
WBC:	Beyaz kan hücresi sayısı
YKL-40:	Kitinaz 3 benzeri protein-1
YLD:	Sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar



İTHAF VE TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın en baştan planlanıp, araştırma safahasından basıma kadar geçen tüm aşamalarında yardımını esirgemeyen, önderlik eden, bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim tez danışmanım Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT'e, tez yazım aşamasında desteklerini esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğretim Görevlisi Nursel DİKMEN'e rotasyonlarım sırasında eğitimime katkılarından dolayı Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Radyoloji Anabilim Dalı hocalarıma,

Dört yıl boyunca zorlu geçen fakat kendimi muazzam bir şekilde geliştirme imkanı bulduğum asistanlık eğitimim sürecinde yardım ve desteklerini biran olsun esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarıma, ayrıca Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı personellerine,

Çalışmanın araştırma kısmının temel taşı olan laboratuvarlarını açan her türlü yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Abdullah ARPACI ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı personellerine,

Çalışmanın biyoistatistik kısmında yardımlarını esirgemeyen Tıp Bilişimi Ve Biyoistatistik Anabilim Dalı araştırma görevlisi Emre DİRİCAN'a,

Vatanıma ve milletime faydalı olmasını temenni ettiğim Göğüs Hastalıkları Uzmanı ünvanını almam için en başta emeği geçen aileme, eğitim hayatım boyunca bana hep yol gösteren İlkokul öğretmenim Penbe ÇELEBİ'ye ve tüm öğretmenlerime, özellikle de her türlü zorlukta yanımda olan eşim Aslı YÜMER'e sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dr. Yusuf YÜMER

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığının Akut Alevlenmesi Olan Hastalarda Serum Periostin, Myeloperoksidaz ve IL-18 Düzeyleri ve Alevlenmelerin Seyri ile İlişkisi

ÖZET

Amaç: KOAH alevlenmelerle karakterize kronik bir hastalıktır. Alevlenmeyi ve seyri öngörebilecek bir biyobelirteç henüz gösterilememiştir. Periostin havayolu epiteli ve akciğer fibroblastlarından, IL-4 ve IL-13 aracılığı ile salgılanır. Deney hayvanlarında IL-18 artışının amfizem yaptığı bilinmektedir. Myeloperoksidaz nötrofillerden salgılanan anti-inflamatuar bir enzimdir. KOAH akut alevlenmede rol oynayan sitokinlerin alevlenmelerle ilişkisini belirlemek için geniş kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

Yöntem: Çalışmaya HMKÜ Göğüs Hastalıkları polikliniğine KOAH akut alevlenme nedeniyle başvuran 40-75 yaş aralığında 50 hasta ve KOAH alevlenme dışında başvuran 50 gönüllü alınmıştır.

Bulgular: Hastaların alevlenme dönemindeki periostin düzeyleri ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan farksızdı ($p=0,116$). Myeloperoksidaz ve interlökin-18 ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksekti ($p=0,001$; $p=0,001$). Hastaların atak döneminde kontrol dönemlerine göre periostin düzeyi anlamlı olarak yüksekti. ($p=0,001$). Atak ve kontrol dönemlerinde Myeloperoksidaz ve interlökin 18 düzeyleri arasında fark yoktu ($p=0,731$; $p=0,633$). Hastaların myeloperoksidaz ve interlökin 18 seviyeri arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon saptandı ($p=0,000$). Hastaların kangazlarında pCO_2 'nin myeloperoksidaz ve interlökin 18 düzeyleriyle negatif yönde korelasyon gösterdiği tespit edildi ($p=0,018$; $p=0,027$).

Sonuç: KOAH alevlenme ve stabil dönemlerinde incelenen bu üç biyobelirteç hastalığın prognozu hakkında mevcut verilerle bilgi vermediği, periostin düzeylerinin hastalığın alevlenme dönemlerinde yüksek olduğu gibi Astımda da yüksek seyredebileceği bilinmektedir. Alevlenme şiddeti ve GOLD ağırlık evresiyle bu biyobelirteçlerin korelasyonunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Konu ile ilgili yapılması gereken çok merkezli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: KOAH, Periostin, myeloperoksidaz, IL-18, biyomarker, akut alevlenme

Serum Periostin, Myeloperoxidase and IL-18 Levels In Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Relationship with the Course of Exacerbations

ABSTRACT

Objective: COPD is a chronic disease characterized by exacerbations. A biomarker that can predict exacerbation and course has not been shown yet. Periostin is secreted from the airway epithelium and lung fibroblasts via IL-4 and IL-13. It is known that the IL-18 increase in experimental animals makes emphysema. Myeloperoxidase is an anti-inflammatory enzyme secreted by neutrophils. Extensive studies are needed to determine the relationship between exacerbations and cytokines involved in acute exacerbation of COPD.

Methods: The study included 50 patients with COPD acute exacerbation who were admitted to the outpatient clinic of HMKU, 50 patients between the ages of 40-75, and 50 volunteers who were admitted except for COPD exacerbation.

Results: The mean of periostin levels in the exacerbation period was not statistically different from the control group ($p=0,111$). The mean values of myeloperoxidase and interleukin-18 were significantly higher than the control group ($p=0,001$; $p=0,001$). The periostine level was significantly higher in the attack period compared to the control period. ($p=0,001$). There was no significant difference between the levels of Myeloperoxidase and interleukin 18 during the exacerbation and control periods ($p=0,731$; $p=0,633$). There was a strong positive correlation between myeloperoxidase and interleukin 18 levels ($p=0,000$). It was determined that pCO_2 was negatively correlated with myeloperoxidase and interleukin 18 levels in the patients ($p=0,018$; $p=0,027$).

Conclusion: It is known that these three biomarkers examined in COPD exacerbation and stable periods do not give any information about the prognosis of the disease with current data, and periostin levels may be high in exacerbation periods and high in asthma. The correlation between the exacerbation severity and GOLD weight phase and these biomarkers were not statistically significant. There is a need for multicenter studies to be carried out.

Keywords: COPD, Periostine, myeloperoxidase, IL-18, biomarker, acute exacerbation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), kalıcı hava yolu semptomları ve hava akımı kısıtlamasıyla karakterize edilen, toksik gaz ve partiküllerin genellikle havayolu ve/veya alveollerde destrüksiyon oluşturması sonucu oluşan yaygın görülen, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1). Dünya genelinde KOAH önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre KOAH her yıl 2.7 milyon kişinin ölümünden sorumludur. Tüm ölüm nedenlerine bakıldığında KOAH'a bağlı ölümler 4. sırayı oluşturmaktadır. KOAH'ın oluşum patogeneğinde sigara dumanı, toksik gaz ve partiküllere maruziyet sonucu akciğerde enflamasyon, doku hasarı, tamir ve savunma mekanizmalarında hasarlanma yer almaktadır. KOAH alevlenmesi "hastalığın doğal seyri esnasında, günlük olağan değişimlerin ötesinde, nefes darlığı, öksürük ve/veya balgamdaki değişikliklerle karakterize olan, tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin, akut olaylar" olarak tanımlanmaktadır (1). KOAH alevlenmelerinde balgam ve hava yolu duvarında eozinofil görülebilmekle birlikte KOAH alevlenmelerinde eozinofilin mekanizması açık değildir. Periostin havayolu epitelinden ve akciğer fibroblastlarından, IL-4 ve IL-13 aracılığı ile salgılanan ekstraselüler matriks proteindir. Periostin düzeylerinin akut KOAH alevlenmesi üzerine prognostik önemini vurgulayan çalışmalar literatürde izlenmemiştir. IL-18 Koah'ın inflamatuvar patogeneğinde son yıllarda ön plana çıkan pro-inflamatuvar sitokindir. Deney hayvanlarında IL-18 aşırı salgılanmasının akciğerlerde amfizematöz lezyonlara neden olduğu bilinmektedir. Myeloperoksidaz nötrofillerin primer granüllerinden salgılanan anti-inflamatuvar etkilere sahip KOAH patogeneğinde üzerinde durulmuş bir enzimdir. KOAH akut alevlenmede sistemik inflamatuvar patogenezi aydınlatmak için yapılacak geniş kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Çalışmamızda periostin, myeloperoksidaz ve interlökin 18 düzeylerinin alevlenmelerin seyri ile ilişkisi incelenip, alevlenmelerin şiddetiyle ilişkisi irdelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

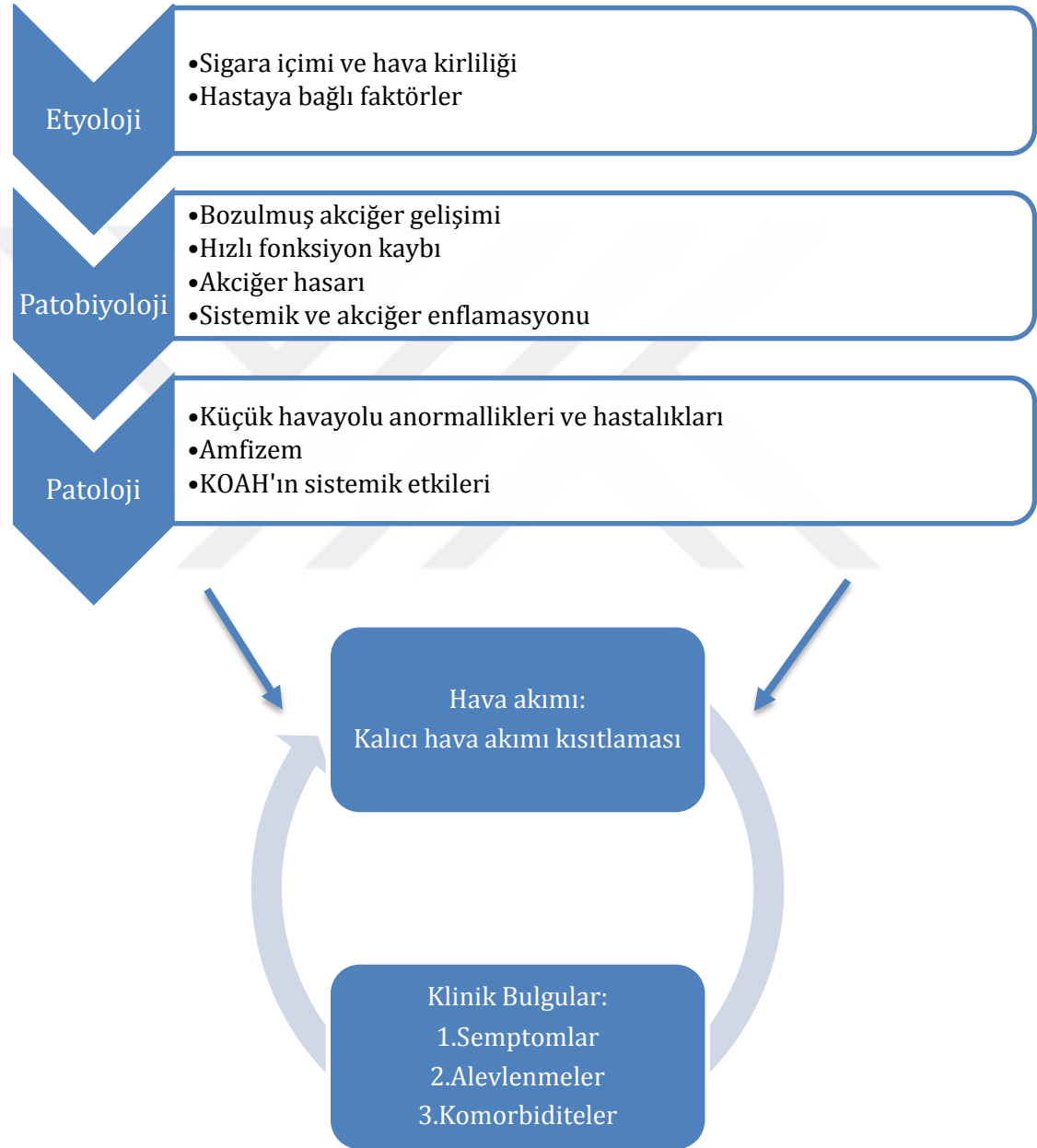
2.1. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ)

2.1.1 Tanım

Hava akımının belirgin olarak kısıtlanması, birden fazla faktörün kişiden kişiye değiştiği değişken küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ve eşlik eden parenkim destrüksiyonunun (amfizem) birlikteliği sonucu KOAH oluşmaktadır (2). Her zaman bu patolojiler iç içe görülmez, fakat bu durumlar zamanla karmaşık bir oranda gelişebilmektedir. Küçük hava yollarının yıkımı neticesinde hava akımı kısıtlanması ve mukosilyer fonksiyon bozukluğu gelişir. Kronik inflamasyon süreci, küçük hava yollarının yapısal hasarlanmasına ve hava yolu çapında ilerleyici daralmaya neden olur. Kronik inflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir. Akciğerlerde başlayan ilerleyici inflamatuvar süreçler akciğerde parenkim yıkımı, alveollerin küçük hava yollarına bağlanma noktalarında kayıplar ve akciğerin elastik geri çekilme özelliğinin azalmasına yol açar. Böylelikle ekspiryum esnasında hava yollarının açık kalabilmesi kısıtlanır, hava yolu kollapsı ve erken kapanma oluşur. Kalıcı hava akımında kısıtlanma, akciğer fonksiyonlarını iyi yansıtan, tekrarlanabilir, en yaygın bulunan ve düşük maliyetli bir testi olduğu için genellikle spirometri ile ölçülmektedir.

Eskiden yapılan KOAH tanımlamalarının çoğu 'Amfizem' ve 'Kronik Bronşit' tanımlarına vurgu yapmıştır. Son yıllarda güncellenen GOLD (KOAH için küresel girişim) rehberlerinde bu tanımlamalardan vazgeçilip daha bütüncül bir tanımlamaya gidilmiştir. Amfizem veya akciğerin (alveol) gaz değiştiren yüzeylerinin yıkımı, klinik olarak sıklıkla kullanılan (fakat yanlış olarak kullanılan) bir patolojik terimdir ve KOAH'lı hastalarda mevcut olan birkaç yapısal patolojilerden sadece birini tanımlar. Kronik bronşit veya iki ardışık yılda her biri en az 3 aydır süren öksürük ve prodüktif balgam üretiminin varlığı, klinik ve epidemiyolojik olarak kullanışlı bir terimdir. Ek olarak, kronik bronşiti tanımlamak için alternatif tanımlar kullanıldığında ya da daha yüksek düzeyde duman veya mesleki soluma maruziyeti olan daha yaşlı popülasyonlar

sorgulandığında, kronik bronşit prevalansının daha fazla olduğu karşımıza çıkmaktadır. Kronik solunum semptomlarının prevalansı, çoğu kez akut solunum olaylarının gelişimi ile ilişkili olabilmektedir (3). Kronik solunum semptomları normal spirometriye sahip kişilerde de görülebilmektedir. Hava akımı kısıtlaması olmayan çok sayıda sigara içicisinin akciğerlerinde değişken yapısal hasarın kanıtları mevcuttur.



Şekil 1: Kronik obstruktif akciğer hastalığına bağlı görülen hava akımı kısıtlaması ve klinik bulguların etyoloji, patobiyoloji ve patolojisi

2.1.2 Epidemiyolojisi

Dünya genelinde önemli ve artmakta olan ekonomik ve sosyal bir yükü tetikleyen KOAH mortalite ve morbiditenin önde gelen bir nedenini oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) son açıkladığı verilere göre dünyada yaklaşık 600 milyon KOAH hastası vardır ve her yıl yaklaşık 2.3 milyon kişi KOAH nedeniyle hayatını kaybetmektedir. 2030 yılına kadar KOAH'ın en yaygın ölüm nedenleri arasında 3. sıraya yükseleceği öngörülmektedir (4). KOAH prevalansı, morbidite ve mortalitesi çoğu kez ülkeler bazında ve hatta ülkeler içindeki popülasyonlarda değişkenlik gösterebilmektedir. Çoğu ulusal çalışmalardan ortaya çıkan sonuç KOAH'ın yetişkin toplumda %6'lık bir prevalansa sahip olduğu yönündedir. Fakat KOAH'ın hekimler arasında dahi yetersiz tanınması bu verilerin olması gerektiğinden daha düşük olduğunu düşündürmektedir (5). 1990 ve 2004 yılları arasında 28 ülkede yapılan çalışmalar dahil olmak üzere yapılan sistematik bir gözden geçirme ve meta-analizde, sigara içenlerde ve sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre 40 yaşın üzerindeki KOAH prevalansının kayda değer şekilde daha yüksek olduğuna dair kanıt sağlanmıştır. 40 yaşından büyük olanlarla ve kadınlara kıyasla erkeklerde Obstrüktif Akciğer Hastalığının Araştırılması için Latin Amerika Projesi (PLATINO) Brezilya, Şili, Meksika, Uruguay ve beş Latin Amerika ülkesinin her birinden 40 yaş üstü kişiler arasında bronkodilatör ile hava akımı kısıtlamasının prevalansını incelemişlerdir. Toplam nüfustaki yaygınlık, Meksika'nın Mexico City kentinde % 7.8 gibi düşük bir orana karşın, Uruguay'da % 19.7 gibi yüksek bir orana sahipti. Her beş şehirde de, erkeklerde kadınlara göre prevalansı anlamlı olarak daha yüksekti, bu da Salzburg, Avusturya gibi Avrupa şehirlerinden gelen bulgularla çelişiyordu.(6) Obstrüktif Akciğer Hastalıkları (BOLD) programının ana amacı, 40 yaş ve üzerindeki kişilerde KOAH için prevalans ve risk faktörlerini değerlendirmek üzere anketler yapmak ve bronkodilatör öncesi ve sonrası spirometri içeren standart bir metodoloji oluşturmak olarak tasarlanmıştır. Anketler 29 ülkede tamamlanmıştır. Bu çalışmalarda genel olarak toplumun % 10.1'inde (SS: 4.8), erkeklerin % 11.8'inde (SS: 7.9), kadınların % 8,5 (SS:5,8) ve hiç sigara içmemiş kişilerde % 3-11 aralığında belirgin bir prevalans dağılımı elde edilmiştir (7). BOLD programının hali hazırda devam etmekte olan çalışmalarında daha önceki çalışmalara göre daha fazla sayıda çalışma bildirilmiştir.

BOLD ayrıca Kuzey ve Sahra altı Afrika ve Suudi Arabistan'da KOAH prevalansını da incelemiştir ve benzer sonuçlar bulunmuştur (8).

BOLD ve diğer büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalara dayanarak, 2010 yılında KOAH vaka sayısının 384 milyon olduğu, küresel yaygınlığın % 11.7 (% 95 güven aralığı (CI) % 8.4 -% 15.0) olduğu tahmin edilmektedir (9). KOAH'a bağlı olarak her yıl yaklaşık üç milyon ölüm yaşanmaktadır (10). Gelişmekte olan ülkelerde sigara içme oranının artması ve yüksek gelir düzeyindeki ülkelerde yaşanan nüfus ile birlikte, önümüzdeki 30 yılda KOAH prevalansının giderek artması ve 2030 yılına kadar 4,5 milyonun üzerinde yıllık ölüm sayısının olabileceği tahmin edilmektedir (11). KOAH epidemiyolojisini ülkemizde araştıran çalışmalardan birisi BOLD-Türkiye Çalışmasıdır; 2004 yılında Adana ilinde gerçekleştirilen prevalans çalışmasında, 40 yaş üstü erişkinlerde KOAH prevalansının %19,1 (erkeklerde %29,3 ve kadınlarda %9,9) olduğu saptanmıştır (12).

KOAH, genetik, hava yolu aşırı duyarlılığı ve çocukluk döneminde zayıf akciğer büyümesi gibi çeşitli faktörlerle birlikte zararlı gaz ve partiküllere uzun süreli kümülatif maruziyetin karmaşık bir etkileşiminin sonucudur. KOAH prevalansının çoğu ülkede değişken olmasının nedeni en önemli risk faktörleri arasından gösterilen dış mekan, mesleki ve iç mekan hava kirliliği (odun ve diğer biyokütle yakıtlarının yanması sonucu ortaya çıkan) ile açıklanmaktadır. KOAH'nın risk faktörlerine sürekli maruz kalma nedeniyle gelecek on yıllar içinde hastalığın yükü giderek artmaya devam edecektir.

2.1.2.1 Morbiditesi

Acil servise özellikle kış aylarında başvuruların önemli bir yüzdesi KOAH alevlenmesi nedeniyle olmaktadır. KOAH'la ilgili morbidite verileri daha güç ulaşılan ve genellikle mortalite veritabanlarından daha az güvenilir kaynaklar olsa da, mevcut verilere göre KOAH'a bağlı morbidite yaşla pozitif korelasyon göstermektedir. KOAH'a bağlı morbiditenin erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğu görülmektedir

(13). KOAH morbiditesi, diğerk eşzamanlı kronik hastalıklardan da etkilenebilmektedir. Sigara, yaşlanma ve KOAH ile ilişkili (örneğin kardiyovasküler hastalık(14), kas-iskelet sistemi bozukluğu, diabetes mellitus). Bu gibi eşlik eden kronik durumlar, KOAH tedavisini güçleştirmenin yanı sıra KOAH'lı hastalar için hastaneye yatışların ve maliyet artışlarının önemli nedenleri olduğu gibi, hastanın genel sağlık durumunu önemli ölçüde bozabilen faktörlerdendir (15).

2.1.2.2 Mortalitesi

Kronik obstruktif akciğerk hastalığının 1990'lı yıllarda ölümlerin en sık rastlanılan altıncı sebebi olduğu, hızla artış kaydedildiği ve 2020 yıllarına doğru en sık rastlanılan ölüm sebepleri arasında üçüncü sırayı alacağı bildirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü bildirimlerine göre 2000'li yıllarda tüm dünya bazında KOAH'ın dördüncü en sık ölüm sebebi olduğu da gösterilmiştir. Ülkemizdeki kesin rakamlar bilinmemekle birlikte, 1991 yılında akciğerk hastalıkları nedeniyle hastaneye yatırılanlardan kaybedilenlerin yaklaşık %20 kadarının KOAH ve astım nedeni ölümleri olduğu görülmektedir. Erken mortalitenin, artmış ölüm hızının ve yüksek sağlık harcamalarının önemli bir kısmı KOAH nedeniyle oluşmaktadır (16).

2.1.2.3 Ekonomik Etkileri

Kronik obstruktif akciğerk hastalığına bağlı artan sağlık harcamaları ülkelerin ekonomisi üzerinde önemli bir maliyet kaynağını oluşturmaktadır. Avrupa Birliği'nde, solunumsal hastalıkların toplam doğrudan maliyetinin, toplam sağlık hizmetleri bütçesinin yaklaşık % 6'sını oluşturacağı tahmin edilmektedir. KOAH, solunum hastalıklarının toplam maliyetinin % 56'sını (38.6 milyar Euro) oluşturmaktadır (17). ABD'de KOAH'ın doğrudan maliyetleri 32 milyar dolar iken dolaylı maliyeti ise 20.4 milyar dolar civarındadır (18). KOAH'ın en önemli maliyet yükü hastalığın alevlenmeleri nedeniyle olmaktadır. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, KOAH şiddeti ile bakım maliyeti arasında çarpıcı bir doğrudan ilişki vardır ve hastalık ilerledikçe maliyet dağılımı değişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde doğrudan tıbbi maliyetler, KOAH'ın işyeri ve ev verimliliği üzerindeki etkisinden daha az önemli olabilir. Sağlık

sektörü, ağır özürlü bireyler için uzun süreli destekleyici bakım hizmetleri sunamayacağından, KOAH en az iki kişiyi (etkilenen birey ve engelli akrabalarının bakımını yapmak için evde kalması gereken bir aile üyesi) işyerinden ayrılmaya zorlayabilir. Beşeri sermaye genellikle gelişmekte olan ülkeler için en önemli ulusal varlık olduğu için, KOAH'nın dolaylı maliyetleri ekonomiye ciddi bir tehdit oluşturabilir (19).

2.1.2.4 Sosyal Etkileri

Hastalığın toplum üzerinde oluşturduğu yükü göstermek için Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) geliştirdiği tanımlama olan "Years of healthy life lost due to disability" "(YLD)" ve "Disability Adjusted Life Years" "(DALY)" ölçütleri kullanılmaya başlanmıştır. YLD sakatlık nedeniyle kaybedilen yılları tanımlar. DALY ise erken ölüm ve sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamını ifade eder. KOAH'ın prevalansının artmasıyla YLD ve buna bağlı DALY'nin artması beklenmektedir. DALY ve YLD'ye en çok katkı yapan hastalıklar sıralamasında KOAH şurada 9. sırada gelmektedir.(20) ABD'de koroner arter hastalıklarından sonra KOAH, erken ölüm ve sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı (DALY) bazında ikinci sırada gelmektedir (21).

2.2 Risk Faktörleri

Genetik duyarlılık ve çevresel etkenlere maruz kalma KOAH için en önemli risk faktörlerinin başında gelmektedir. Ayrıca aktif sigara kullanımı hastalık için önemli bir risk faktörüdür (22). Çalışılan iş kolu KOAH gelişimini hızlandıran önemli faktörlerden biridir. Maden ve metal işçiliği, odun ve talaş tozuna maruz kalma hastalık prognozunu olumsuz etkileyen mesleklerden birkaçını oluşturmaktadır (23). Pasif sigara içiminin KOAH gelişimi ile ilişkisi net olarak bilinmemektedir. Fakat yetişkinlerde tütün dumanına pasif maruziyet bronş hiperreaktivitesi ve düşük FEV1 değerlerine yol açabilmektedir (23). Ayrıca sosyal eşitsizlik, beslenme problemleri ve yoksulluk KOAH gelişiminde rol oynadığı düşünülen önemli faktörlerin başında gelmektedir.

2.2.1 Genetik Faktörler

Üzerinde en çok çalışma yapılmış genetik faktör alfa-1 antitripsin eksikliğidir. AAT eksikliğini tüm KOAH popülasyonu göz önüne alındığında %2'yi geçmemektedir. KOAH'ın yanı sıra siroz, bronşektazi ve dermatolojik hastalık gelişiminde de rol oynadığının bilindiği alfa-1 antitripsin eksikliğinin görülme sıklığı, ırktan ırka ve bölgeden bölgeye değişiklik göstermekle beraber % 1-3 arasında olduğu saptanmıştır. Sigara içen yetişkimlerde AAT eksikliği özellikle panlobuler amfizem oluşumuna yol açmaktadır. Alfa 1 antitripsin eksikliği mesleksi maruziyeti olmayan ve sigara kullanmayan erken yaşta amfizem gelişen kişilerde akla gelmelidir. Alfa-1 antitripsin dışında; matriks metalloproteinler (MMPs), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), anti-oksidan enzimler (GST, SOD, HEMOX) üzerinde etkili genler, ve interlökin salınımını düzenleyici genler ile histon deasetilaz (HDAC) aktivitesini baskılayan gen bozuklukları ve özellikle 2, 12 ve 22 numaralı kromozom anomalilerinin de KOAH gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir (24). Çoğu zaman bu genetik farklılıklara rağmen toplumun %10 ile %15'i arasında genetik temel ile KOAH arasında doğrudan bir ilişki ortaya çıkarılmıştır. Bu durum KOAH hastalık patogenezinin karmaşıklığını yansıtmakta, genetik faktörler dışında epigenetik durumlarında hastalık mekanizmalarında rol oynadığını göstermektedir (25).

2.2.2 Yaş ve Cinsiyet

İleri yaş genellikle KOAH için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Fizyolojik yaşlanmanın KOAH ile ilişkisi tam olarak kanıtlanmış değildir (26). Hava yollarının ve akciğer parenkimin yaşlanması KOAH'la ilişkili yapısal değişikliklerin bir kısmını taklit etmektedir. Geçmişte bu konuda birçok çalışma bildirmiştir. KOAH prevalansı ve mortalite erkeklerde kadınlardan daha yüksektir, ancak gelişmiş ülkelerden elde edilen daha yeni veriler, KOAH prevalansının hemen hemen erkek ve kadınlarda

neredeşye eşit olduğunu, muhtemelen tütün kullanımının değişen alışkanlıklarını yansıttığını bildirmiştir (27). Tartışmalı olsa da, bazı çalışmalar kadınların tütün dumanının etkilerine karşı erkeklere göre daha duyarlı olduklarını, tüketilen eşdeğer sigara miktarına karşın kadınlarda daha ağır hastalığa yol açtığını öne sürmüşlerdir (28). Bu çalışmadan çıkan veri, tütün dumanına maruz kalmanın benzer bir öyküsüne rağmen, KOAH'lı erkeklerle karşılaştırıldığında kadınlarda küçük hava yolu hastalığı yükünün daha fazla olduğunu gösteren hayvan çalışmaları ve insan patolojisi örneklerinde doğrulanmıştır (29).

2.2.3 Akciğer büyüme ve gelişmesi

Gestasyonel dönemden itibaren doğum çocukluk ve ergenlik dönemde gerçekleşen her türlü maruziyet akciğer gelişimini etkilemektedir (30). Yapılan büyük bir meta-analiz doğum ağırlığı ile FEV1 (1. saniyede ekspire edilen zorlu volüm miktarı) arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Yetişkinlerde akciğer fonksiyon kaybını tahmin etmede erişkin yaştaki ağır sigara içimi kadar çocukluk çağındaki 'çocukluk dezavantajlılık ektenleri' son yıllarda önemli bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır (31). Antioksidan vitaminler olan A,C ve E vitaminlerinin yetersiz alınımının KOAH gelişimi ile ilişkisi olduğu kanıtlanmış olup(32) son yapılan bir alışma C vitamin ve vücutta eser element olarak bulunan magnezyuma dikkati çekmiştir (33). Diyetle balık ürünlerinin sık tüketilmesinin KOAH gelişim riskini azalttığı tespit edilmiştir (34).

2.2.4 Partiküllere maruziyet

Kişinin günlük yaşamında karşılaştığı tütün dumanı, ısınma ve yemek pişirmede kullanan yakıtların dumanı, esrar dumanı ve hava kirliliği veya meslek hayatında karşılaştığı organik veya inorganik tozlar, kimyasal maddeler KOAH riskini artıran faktörlerin başında gelmektedir. Sigara içiciliği KOAH için Dünya genelinde en çok karşılaşılan risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Aktif sigara içicilerinde solunum yolu enfeksiyonları ve akciğer fonksiyon kaybı içmeyenlere göre daha hızlı gelişmektedir (35). Organik ve inorganik tozlar, kimyasallar ve duman inhalasyonu gibi mesleki maruziyet oluşturan durumlar KOAH hastalığının gelişimi için bilinen

risk faktörlerindedir (36). KOAH gelişimini hızlandıran bir başka faktör ise odun, gübre, kömür gibi yakıtların iç mekanda yakılmasıdır. Özellikle biomass maruziyeti KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak gösterilmektedir (37).

2.2.5 Sosyoekonomik durum

KOAH gelişimi üzerine sosyoekonomik durumun etkisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, düşük sosyoekonomik durumda sık görülen sigara kullanımı, kalabalık ev ortamı, iç ortam hava kirliliği, intrauterin dönemden itibaren olan beslenme azlığı, sık infeksiyon geçirme gibi faktörlerin KOAH için risk oluşturduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalara göre düşük sosyoekonomik durumun KOAH gelişiminde etkili olduğu belirtilmektedir. Çünkü düşük sosyoekonomik durumun kişinin yaşam koşullarını, anksiyetesini, anksiyeteye bağlı tütün kullanımını, çalışma koşullarını ve beslenme koşullarını etkilediği düşünülmektedir (38). Erken yaşta başlanan tütün kullanımı KOAH gelişiminde önemli bir role sahiptir. Kadınların iş hayatında giderek artan ağırlığı ve sigara kullanımı nedeniyle son birkaç dekatta kadınlar arasında KOAH gelişimi sıklığı artmaya başlamıştır (39).

2.2.6 Astım ve bronş hiperreaktivitesi

Astım hastalığı kronik hava akımı sınırlaması ve KOAH gelişimi için bir risk faktörü olabilmektedir. Tukson Epidemiyolojik Hava Yolu Obstrüktif Hastalık Çalışması'nın sonuçlarında, astımı olan yetişkinlerin, sigara içimi dengelendikten sonra astımı olmayanlara kıyasla, zamanla KOAH olma riski 12 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (40). Başka bir çalışma astımı olan kişilerin % 20'sinde daha sonra KOAH geliştiğini göstermiştir (41). Astım olan çocukların akciğer büyüme paterni takip edilmiş ve bu çocukların ergenlik dönemi spirometrilerinin %11 KOAH paterni ile uyumlu olduğu gözlenmiştir (42). Avrupa Topluluğu Solunum Sağlığı Araştırması'ndan elde edilen sonuçlara göre bronş hiperreaktivitesinin, KOAH gelişiminde sigara içiminden sonra (Sigara içiminin bu çalışmada %39 risk oluşturduğu saptanmıştır.) %15'lik topluma atfedilen risk oranıyla ikinci sırada olduğu ortaya çıkmıştır (43). Astımlı sigara içmeyen ve astımlı olmayan sigara içicilerinde

kronik hava akımı kısıtlılığının patolojisi belirgin olarak farklıdır ve bu da iki hastalık varlığının benzer şekilde azalmış akciğer fonksiyonlarıyla birlikte sunulurken bile farklı kalacağını göstermektedir. Fonksiyon. Ancak, yetişkinlerde KOAH'ndan astımı ayırmak bazen klinik olarak zor olabilir. Bronş hiperreaktivitesi, bazen klinik bir astım tanısı olmaksızın mevcut olabilmektedir. Bu durum hafif evre KOAH'lı hastalarda akciğer fonksiyonlarında aşırı azalma riskinin bir göstergesini yansıttığı gibi, popülasyon çalışmalarında KOAH ve solunumsal mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olduğu da gösterilmiştir.

2.2.7 Kronik bronşit

Kronik bronşit zemininin KOAH gelişiminde risk faktörü olduğuna dair tartışmalı çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Sigara içen genç yetişkinlerde KOAH gelişme riskinin arttığı bunun özellikle mukus hipersekresyonu ve azalmış FEV1 düzeyiyle korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (44). KOAH'lı hastalarda kronik bronşit mevcudiyeti ayrıca sık alevlenmelerle ilişkili bulunmuştur.

2.2.8. Enfeksiyonlar

Yapılan çalışmalarda, erken yaşta geçirilen solunum sistemi enfeksiyonlarının, erişkin yaşlardaki akciğer fonksiyonlarını etkilediği belirtilmektedir. Bu duruma bağlı bireylerde KOAH olma ihtimali artmakta ve enfeksiyonlar KOAH alevlenmelerinde etkin rol almaktadır (43). Tüberküloz ve HIV pozitifliğinin KOAH gelişimiyle ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (45, 46). Genel itibariyle çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyon KOAH gelişme riskini artırmaktadır.

2.3. Patoloji, Patogenez ve Patofizyoloji

Sigara dumanı veya biyomass yakıtlarından gelen duman gibi diğer zararlı gazların ve parçacıkların solunması akciğerde inflamasyona neden olmaktadır. Akciğer inflamasyonu aslında KOAH gelişen hastalarda modifiye edilmiş gibi görünen normal bir yanıtın ibarettir. Bu kronik inflamatuvar süreç parenkimal doku yıkımını (amfizem ile sonuçlanır) ve normal tamir ve savunma mekanizmalarını (küçük hava yolu fibrozuyla sonuçlanan) bozabilmektedir. Bu patolojik değişiklikler ileriki dönemde, ölü boşluk ventilasyonunun artmasına ve ilerleyici hava akımı sınırlanmasına yol açar. KOAH'ın oluşum mekanizmalarında rol oynayan patoloji, patogenez ve fizyopatoloji aşağıda sırasıyla açıklanmıştır.

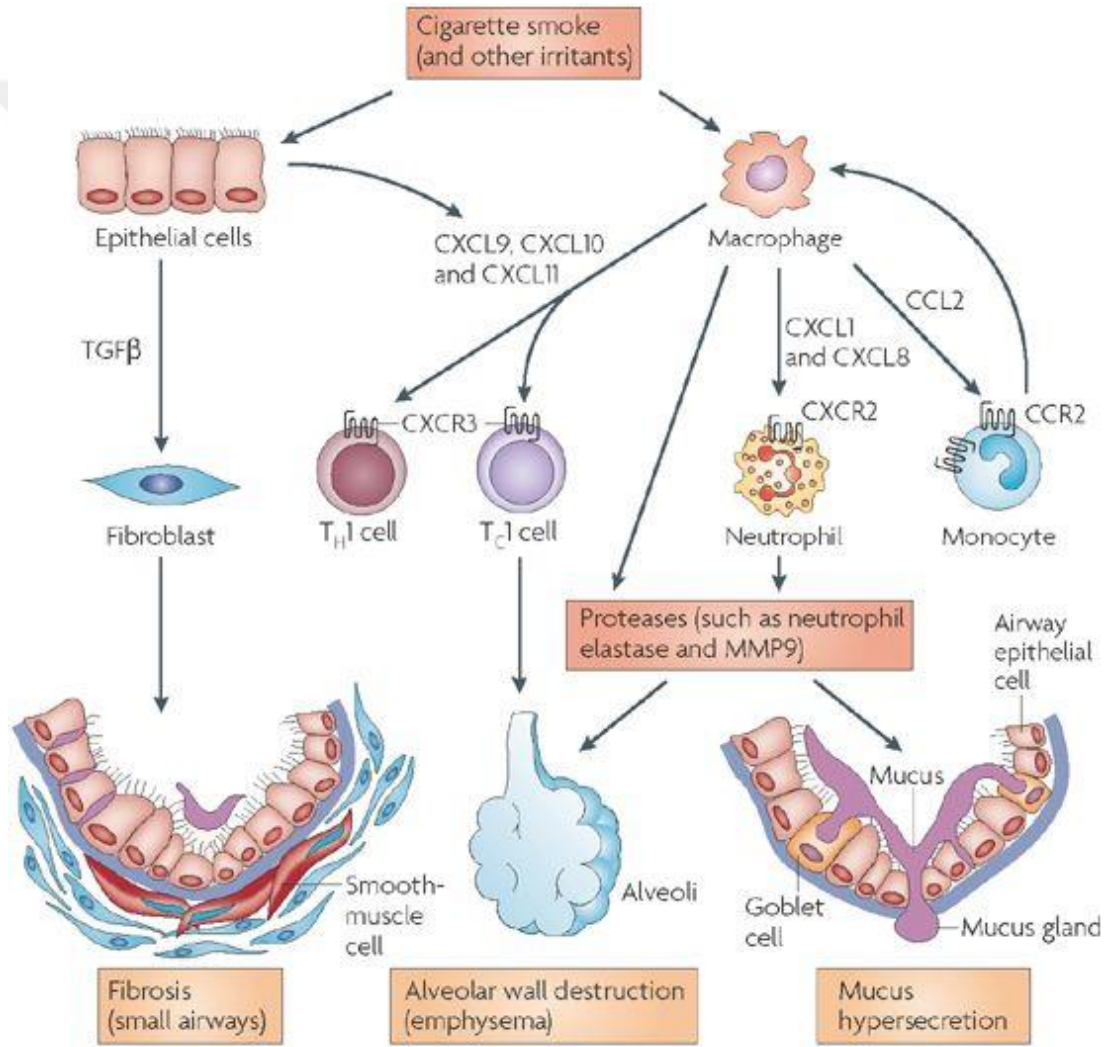
2.3.1. Patoloji

KOAH'ın karakteristik özelliği, solunum yollarını, akciğer parankimini ve pulmoner vasküler sistemi etkilemesi olarak gösterilmektedir (47). KOAH'ta gözlenen patolojik değişiklikler, yaralanma ve onarımın neden olduğu akciğerin farklı bölgelerinde artan sayıda spesifik inflamatuvar hücre tipine ve tekrarlanan yapısal değişikliklere neden olan kronik inflamasyonu içermektedir. Solunum yollarındaki kronik inflamatuvar süreç hastalık şiddeti ile artar ve sigaranın bırakılmasına rağmen devam eder. Çoğu patoloji verileri, sigara içen kişilerdeki çalışmalardan elde edilir ve bu durum sistemik inflamasyonun sağlıklı bir göstergesi olamaz. Sistemik inflamasyon KOAH'lı hastalarda bulunan çoklu komorbid koşulların oluşmasında etkin bir rol oynayabilmektedir (48).

2.3.2 Patogenez

KOAH'ın patogenezinde küçük hava yollarının etkilenmesi, hava yolu inflamasyonu ve fibrozisi, lümen daralma, artan hava yolu direnci, parankimal harabiyet, alveoler hacim ve elastik recoilde azalma rol oynamaktadır. Şekil 2'de anlatıldığı üzere inhale edilen irritanlar solunum yollarındaki epitel hücrelerini ve makrofajları aktive ederek birçok kemotaksik faktörün salınmasına neden

olmaktadırlar. Böylece akciğerde toplanan inflamatuvar hücrelerden proteazlar salınır. Proteazlar elastin yıkımına neden olarak amfizem gelişimini başlatır. Nötrofil elastaz enzimi eş zamanlı olarak mukus hipersekresyonuna neden olmaktadır. Epitel hücreleri ve makrofajlardan salınan büyüme faktörleri fibroblast çoğalmasına ve küçük hava yollarında fibroze yol açmaktadır. Oksidatif stresin de KOAH patogenezinde rolü vardır. Oksidanlar, antiproteazları inaktive ederek akciğer matrisi komponentinin direk olarak hasarlanmasına elastin sentezini bozarak tamir edilememesine neden olmaktadır. KOAH hastalarında Proteaz/antiproteaz dengesi bozulmuştur (49).



Nature Reviews | Immunology

Şekil 2: KOAH patogenezinde rol oynayan inflamatuvar ve immün hücreler (50)

2.3.3 Patofizyoloji

Yapılan çalışmalar KOAH gelişim sürecinde oluşan süreçleri net olarak göstermesine rağmen son yıllarda yapılan bazı çalışmalar KOAH'ın patofizyolojisinde net olmayan mekanizmalara ışık tutmuştur. Periferik hava yollarının daralması ve inflamasyonu FEV1 düşüşüyle ilişkili bulunmuştur (51). Ayrıca amfizeme bağlı hava yollarındaki yıkım gaz transferine engel olmaktadır (52). KOAH fizyopatolojisinde kanıtlanmış mekanizmalar aşağıda sırasıyla açıklanmıştır.

2.3.3.1. Mukus Hipersekresyonu:

Kronik bronşitte sıklıkla görülen mukus hipersekresyonu her zaman hava akımı kısıtlamasını göstermez. Benzer bir durumda KOAH hastalarında mukus hipersekresyonu görülmeyebilir. Submukozal bezlerin hipertrofisi ve goblet hücrelerinin sayısındaki artış nedeniyle KOAH hastalarında mukus hipersekresyonu gözlenebilmektedir. KOAH patogenezinde görülen nötrofilik inflamasyon çoğu kez artmış mukus salgılanmasıyla beraberdir (53).

2.3.3.2 Hava Akımı Kısıtlanması ve Hava Kollapsı:

Ekspiryum sonundaki hava akımının kısıtlanması KOAH hastalarında karşımıza çıkan en patognomik bulgudur. KOAH'da gözlenen hava akımı obstruksiyonunun asıl olarak bronşiolit ve fibrosis sonucu gelişen küçük hava yollarındaki lumen obstruksiyonuna mı bağlı yoksa parankim hasarı ve alveolar tutamak kaybı sonucu gelişen elastisite kaybı ve küçük hava yollarının kapanmasına mı bağlı olduğu konusunda tartışmalar sürmektedir KOAH'da akciğerlerde elastisite kaybı amfizem yokluğunda da görülür ve bunun KOAH'ı olan tüm hastalarda havayolu obstruksiyonuna önemli oranda katkıda bulunması olasıdır. Bronşiolit ve alveolar tutamakların kaybı da muhtemelen hava yolu obstruksiyonuna katkıda bulunmaktadır. Tüm bunlar neticesinde egzersiz kapasitesinde azalma ve dispne oluşur.

2.3.3.3 Gaz geçirgenlik bozuklukları:

KOAH'ın ilerleyen döneminde gerçekleşen ventilasyon perfüzyon dengesizliğiyle, akciğerlerde aşırı havalanma ve solunum gaz geçirgenliğinde bozulma gerçekleşir. Bu durum solunum yetmezliği ile sonuçlanır. Gaz alışverişinde bozulmaya bağlı hipoksemi değişmez bir bulgu iken hiperkapni genellikle ileri evrelerde görülür (54). Ventilatuvar dürtünün azalması ise ventilasyonun bozulmasına sonuçlanır. Alveol içi havalanmanın azalması ve pulmoner vasküler yatağın bozulması ventilasyon/perfüzyon dengesini olumsuz yönde etkiler.

2.3.3.4 Pulmoner Hipertansiyon:

KOAH'daki pulmoner hipertansiyon temel olarak küçük pulmoner arterlerin hipoksik vazokonstriksiyonundan kaynaklanmaktadır. Bu durum intimal hiperplazi, düz kas hipertrofisi veya hiperplazi dahil yapısal değişiklikler ile sonuçlanır. Hastalığın şiddeti arttıkça hafif pulmoner hipertansiyondan ileri derece kor pulmonaleye doğru uzanım gösteren kalıcı etkilenme görülür. KOAH'ta kronik hipoksemi devam ettikçe pulmoner arter düz kaslarında intimal kalınlaşma ve fibrozis belirginleşir.

2.3.3.5 Sistemik Özellikler:

KOAH'ta artan komorbiditeler hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Persistan hava akımı kısıtlanması ve hiperinflasyon sonucunda gaz değişimindeki bozulma ve eşlik eden kardiyak disfonksiyon ortaya çıkmaktadır. Yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp tüm metabolizmada gözlenen sistemik inflamasyon KOAH patogenezinde önemli ölçüde rol oynamaktadır. Akciğer çevresinde iltihaplanma TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinlerin sistemik dolaşıma katılmasına yol açarak C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A ve sürfaktan protein D gibi akut faz proteinlerinin kanda anormal derecede artışına neden olmaktadır. Bu artış ataklar sırasında oldukça belirgin hale gelmektedir. Sistemik

inflamasyon sonucunda iştah mekanizması baskılanıp kas atrofisi ve kaşeksi ortya çıkmaktadır. Aynı zamanda bu sistemik inflamasyon varlığı diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, anemi, depresyon gibi komorbit hastalıkların oluşum sũreçlerini hızlandırmaktadır. Kandaki CRP düzeylerinin hava akımı kısıtlanması (FEV1, FVC) ve hastalık şiddeti (GOLD evreleri, BODE indeksi) arasında korelasyon gösterdiği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (55).

2.3.3.6 Alevlenmeler:

KOAH'ta hastalık progresyonunu en çok hızlandıran başlıca faktör alevlenmelerdir. Alevlenmeye sebep olan önde gelen nedenler; bakteriyel veya viral enfeksiyonlar, çevresel partiküllere maruziyet veya bilinmeyen nedenlerdir. Eşlik eden pulmoner tromboembolizm, konjestif kalp yetmezliği ve pnömoni gibi durumlar alevlenmenin şiddetini artırabilmektedir (56). Alevlenme sırasında artmış hiperinflasyon ve ekspiratuvar akımda azalma dispneye yol açar. Ventilasyon/perfüzyon dengesindeki bozulmada hipoksemiyle sonuçlanır.

2.4. KOAH'nın tanısı ve ilk değerlendirilmesi

2.4.1. KOAH'nın tanısı

KOAH nefes darlığı çeken, balgam çıkarma güçlüğü olan ve uzun sũredir öksüren kişilerde öncelikle akla gelmeli ve hastalığın tanısı solunum fonksiyon testleriyle doğrulanmalıdır. Özellikle 40 yaşının üstündeki bireylerde çevresel maruziyetlerin ve tütün kullanımının olması ayrıca bu bireylerde eforla oluşan nefes darlığı, eşlik eden inatçı müzmin öksürük ve balgam çıkarma şikayetlerinin olması durumunda KOAH ilk olarak akla gelmelidir. Bu durumlarda tanı koymak için spirometri gereklidir. Post-bronkodilatatör FEV1 / FVC <0.70'in varlığı (tiffeneau oranı), uygun semptomları olan ve zararlı uyaranlara belirgin maruziyetleri olan hastalarda kalıcı hava akımı sınırlaması ve dolayısıyla KOAH varlığını doğrulamaktadır (1). Hastalığın evrelemesinde ve kesin tanının konmasında reversibilite sonrası spirometri ölçümü mutlak şart olmakla birlikte tanıya giden yolda çoğu kez reverzibilite bakılması

gereksiz bulunmuştur (57). Rutin olarak reverzibilite düzeyi bakmanın; Astım-KOAH ayırıcı tanısında gerekli olmadığı, hangi tedavinin etkin olacağını (beta agonist vs. inhaler steroid) göstermede yetersiz kalacağı yapılan çalışmalarla gösterildiği için klinik çalışmalar dışında gereksiz bulunmuştur (1). KOAH'ın yetersiz ve eksik tanısı giderek önemi anlaşılan önemli bir halk sağlığı problemidir. Tüm Dünya genelinde KOAH hastalarının tamamı düşünüldüğünde %60 ile %85 arasında hastanın tanı almadığı düşünülmektedir. Kocabaş ve arkadaşlarının ülkemiz genelinde yaptığı BOLD-Adana çalışmasında KOAH (kronik bronşit+amfizem+KOAH) tanısı konulmuş hastaların oranı, KOAH saptanan hastaların sadece % 84'ü olduğu bildirilmiştir (12).



Şekil 3: KOAH tanısı (Türk Toraks Derneği Temel Akciğer Sağlığı Ve Hastalıkları kitabından uyarlanmıştır.)

2.4.2. KOAH anamnez ve semptomları

KOAH aşırı balgam çıkaran, uzun süredir öksüren (>3 ay) ve sürekli nefes darlığı çeken 40 yaş üstü hastalarda ön tanı olarak mutlaka düşünülmelidir. Risk faktörü sigara maruziyeti yanısıra mesleki ve çevresel zararlı partiküllere maruziyet de sıklıkla akılda bulundurulmalıdır. Hastalığın ilk dönemlerinde hastalarda belirgin bir semptom görülmemesine rağmen ilerleyen süreçlerde nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkarmada güçlük yakınmaları giderek artmaya başlar. Öksürük ve balgam hastalar tarafından pek önemsenmez ve genellikle şikayetler sigaraya, yaşlılığa veya

kondüsyon kaybına bağlanır. Çoğu kez nefes darlığı hastalar tarafından farkedilmemesine karşın öksürük ve balgam çıkarmada güçlük hastalığın ilk semptomları olabilmektedir. Genellikle balgam çıkarmada güçlük şikayeti sabahın ilk saatlerinde görülebilmekte iken hastalığın ilerleyen dönemlerinde gün boyu balgam çıkarmada güçlük gözlenmektedir. Çoğu kez balgam az miktarda olup koyu ve yapışkan miktarda olmaktadır. Balgam içinde bulunan proteaz enzimleri balgam renginin koyu yeşil olmasına neden olabildiği için balgam rengi her zaman enfeksiyon varlığını göstermez. Hemoptizi çoğu kez yoğun öksürük ve KOAH'a eşlik eden bronşiektazi varlığında gözlenebilmektedir. KOAH'ın eşik ettiği hemoptizide ayırıcı tanı içerisinde bulunması gereken hastalıkları başlıcaları akciğer maliginiteleri, pulmoner tromboembolizm ve fırsatçı akciğer enfeksiyonlarıdır. Nefes darlığı hastalığın başlangıç dönemlerinde çoğu kez görülmemekle birlikte ilerleyici hava yolu kaybıyla beraber hastalığın son dönemlerinde kardinal semptom dispne olmaktadır. Başlangıçta ağır egzersizin eşlik ettiği nefes darlığı ilerleyen dönemlerde istirahat halinde bile hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler (58).

2.4.3. Fizik muayene

Tek başına fizik muayenenin hastalığın tanısında yol göstericiliği zayıftır. Solunum fonksiyonlarında belirgin bozulma oluncaya ve FEV1 kaybı derinleşinceye kadar, hava akım kısıtlanmasına ait fizik muayene bulguları görülmez (59). İnspeksiyon bulguları büyük dudak solunumu, intrkostal kasların solunuma katılması ve kaşeksi olarak gözlenebilir. Solunum hızı, hastalık şiddeti ile orantılı olarak artar. Aksesuar solunum kaslarının kullanımı ve alt interkostal boşlukların paradoksal olarak kesilmesi belirgindir (Hoover işareti olarak bilinir). İlerlemiş hastalıkta siyanoz, artmış jugüler venöz nabız (JVP) ve periferik ödem görülebilir. Palpasyonda juguler venöz dolgunluk, perküsyonda hipersonorite, oskültasyonda ise expiryum fazında uzama, ronküsler, hışıltılı solunum ve ileri hastalıkta solunum seslerinde azalma saptanabilir (60). KOAH'ta çok sayıda fizik muayene bulgusu olabilmesine rağmen bunların olmaması tanıyı ekarte ettirmez.

2.4.4. Spirometrik değerlendirme

Spirometreler zorlu vital kapasiteyi (FVC), FEV1 ve FEV1/FCV oranını hesaplamaktadır. Spirometrik ölçümlerde çıkan sonuçlar yaşa, ırka ve cinsiyete göre karşılaştırılmalıdır. Çünkü ölçüm değerlerinin referans aralıkları bu kriterlere göre değişiklik gösterebilmektedir. Bu ölçümlerden en güvenilir ve kullanışlı olan değeri FEV1'dir (61).

Spirometri, hava akımı sınırlamasının en tekrarlanabilir ve nesnel ölçümüdür. Tanı kriteri post-bronkodilatör FEV1/FVC oranının $<70\%$ olmasıdır. Bu oran tüm Dünya genelinde ortak olarak kullanılan sabit bir değerdir ve referans ölçümlerden etkilenmez. Yapılan çalışmalarda tedavi önerileri bu kriterin sağlanması şartına bağlanmıştır.(1). Öte yandan bu oran yaşlı nüfusta aşırı bir şekilde KOAH tanısının konulmasına, 45 yaşın altındaki genç popülasyonda ise yetersiz tanı konulmasına neden olmaktadır. %15 kadar olguda hatalı tanı konulmasını engellemek için Avrupa Solunum Cemiyeti (ERS) tarafından normalin alt sınırı (LLN) kullanımı önerilmiştir. (62). Öte yandan normalin alt sınırı değeri kullanılmasının kanıtlarını göstermeye yönelik uzunlamasına çalışmalar veya sigaranın major KOAH nedeni olmadığı toplumlarda referans değerler bulunmamaktadır (63).

Tüm toplumun spirometri testi ile taranması tartışmalı bir konudur. Tütün veya diğer zararlı uyanlara belirgin bir şekilde maruz kalmayan asemptomatik bireylerde rutin spirometri taraması gereksizdir (64). Semptomları veya risk faktörleri (örn., > 20 paket-yıl sigara veya tekrarlayan göğüs enfeksiyonu) olanlarda spirometrinin tanısal katkısı daha fazladır (65).

2.4.5. Diğer tanısal tetkikler

2.4.5.1. Akciğer Grafisi:

Akciğer grafisi KOAH için tanısal duyarlılığı düşük bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle ayırıcı tanıya giren hastalıkların tespitinde mutlaka akciğer grafisi çekilmelidir. Artan havalanma, diyafram konturlarında düzleşme, kalbin ve periferik vasküler bulguların silinmesi ve pulmoner hipertansiyon varlığında santral pulmoner

arterlerin genişlemesi, KOAH ve komplikasyonları ile ilişkili radyolojik bulgulardandır.

2.4.5.2. Akciğer Volümleri Ve Difüzyon Kapasitesi

KOAH'ın erken hastalık döneminden ilerleyen süreçlere kadar, rezidüel hacim artar ve hava akımı kısıtlaması arttıkça statik hiperinflasyon meydana gelir (toplam akciğer kapasitesi artar). Pletismografik ölçümlerin, akciğer hacimlerinin ölçümü için gaz seyreltme yöntemlerinden daha doğru olduğu unutulmamalıdır. Bu ölçümler, KOAH şiddetinin değerlendirilmesine katkıda bulunabilir, ancak tedaviyi yönlendirmek için gereken temel testler arasında değildir. Difüzyon kapasitesinin ölçülmesi; DLCO ve DLCO / VA, alveoler-kapiller membran bozukluğu varlığını doğrular ve amfizem tanısını destekleyen önemli bir bulgudur. Difüzyon testi, dispneyi hava akımı kısıtlaması derecesine uymayan olarak tanımlayan hastalarda amfizemin fonksiyonel etkileri hakkında değerli bilgiler sağlayabilir.

2.4.5.3 Arter kangazı ve oksijen satürasyonu

İlerlemiş KOAH'nda hasta oda havası solurken arteriyel kan gazı (AKG) ölçümü önemlidir. Bu test FEV1 < %50 (% beklenen) olan stabil hastalarda ya da solunum yetersizliği ya da sağ kalp yetersizliği düşündüren klinik bulgular saptanan hastalara yapılmalıdır. Oksijen satürasyonu %92'nin altında olan KOAH'lılarda arter kangazı ölçümü mutlaka yapılmalıdır (1).

2.4.5.4. Egzersiz testleri

KOAH'ta egzersiz kapasitesinin gösterilmesinde altı dakikalık yürüme testi (6DYT), mekik hızı yürüme testi (AHMYT) ve kardiyopulmoner egzersiz testleri (KPET) kullanılabilir. Akciğer rezeksiyonu ameliyatlarından önce nefes şiddetinin ve egzersiz kapasitesinin belirlenmesi, kombine skorlarla mortalite riskinin belirlenmesi ve preoperatif değerlendirme için önerilmektedir (66). Akselerometreler günlük egzersiz

kapasitesi ve prognozu göstermede egzersiz testlerinden daha yararlı veriler sağlayabilmektedir (67).

2.4.5.5. Alfa 1 Antitripsin eksikliği taraması

Genç yaşta (< 45 yaş), sigara içmeyen KOAH gelişen beyaz ırktan hastalarda ya da aile öyküsünde KOAH bulunan hastalarda ek olarak AAT eksikliği olup olmadığını saptamak tanıda yararlı olabilir.

2.4.5.6. Ekokardiyografik değerlendirme

KOAH'ta gelişen kor pulmonale ve pulmoner hipertansiyon doppler ekokardiyografi ile gösterilebilmektedir. Pulmoner hipertansiyonla ilişkili görüntüleme ve klinik bulguları, şüpheli obstrüktif uyku apne sendromu veya kronik hastalığı olan hastalarda mutlaka ekokardiyografi ve kardiyoloji konsültasyonu istenmelidir.

2.4.6. KOAH'ın birleşik değerlendirilmesi

2011 yılına kadar GOLD klavuzu FEV1 düzeyine bağlı bir evreleme sistemi ile hastalığın değerlendirmesini yapmaktaydı. 2017 yılında yayınlanan GOLD klavuzu ise hastalığın semptomları ve alevlenme sayılarının baz alındığı birleşik değerlendirme sistemini önermiştir. Bu iki evreleme sistemi karşılaştırıldığında mortaliteyi öngörme gücünde bir fark saptanmamıştır (68). 2017 yılının evreleme sisteminin karışık olduğu düşünüldüğünden bu değerlendirmede FEV1 devre dışı bırakılmıştır. Güncel olan evreleme aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 1: GOLD 2017'ye göre KOAH'ta yeni değerlendirmesi

Evre	Ciddiyet	FEV1 Düzeyi
GOLD 0	Normal	FEV1/FVC < 0,70
GOLD 1	Hafif	FEV1 ≥ %80
GOLD 2	Orta	%80-30
GOLD 3	Ağır	%50-30
GOLD 4	Çok ağır	< %30

KOAH'ın birleşik değerlendirmesi yapılırken kullanılması önerilen anketlerden birisi modifiye medical research council (mMRC) anketi diğeri ise KOAH değerlendirme anketi (CAT) anketidir (58). mMRC'in üstün tarafı pratik kullanımının olması iken, CAT skorunun üstün tarafı ise dispne harici diğer semptomları da içermesi ve yalnızca 8 adet sorudan oluşmasıdır (69). KOAH'ın birleşik değerlendirmesi sonucu yapılan evreleme tedavi konusunda yol gösterici olmaktadır. CAT daha kompleks bir skorlama sistemi olduğundan çoğu kez mMRC skorlarından yüksek puanlar verebilmektedir (70). mMRC dispne skalası Tablo 2'de ve CAT skoru Tablo 3'de verilmiştir (71).

Tablo 2: Nefes darlığının şiddetini değerlendiren mMRC dispne skalası

Derece	Tanım
Evre 1	Nefesim sadece ağır egzersizlerde daralıyor.
Evre 2	Düz yolda hızlı yürürken veya hafif yokuş çıkarken nefes darlığı hissediyorum.
Evre 3	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi akranlarımdan daha yavaş yürümek zorunda kalıyorum ya da ara sıra dinlenmem gerekiyor.
Evre 4	Düz yolda 100 metre ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve dinlenmek zorunda kalıyorum.
Evre 5	Giyinip soyunurken dahi nefes darlığım oluyor.

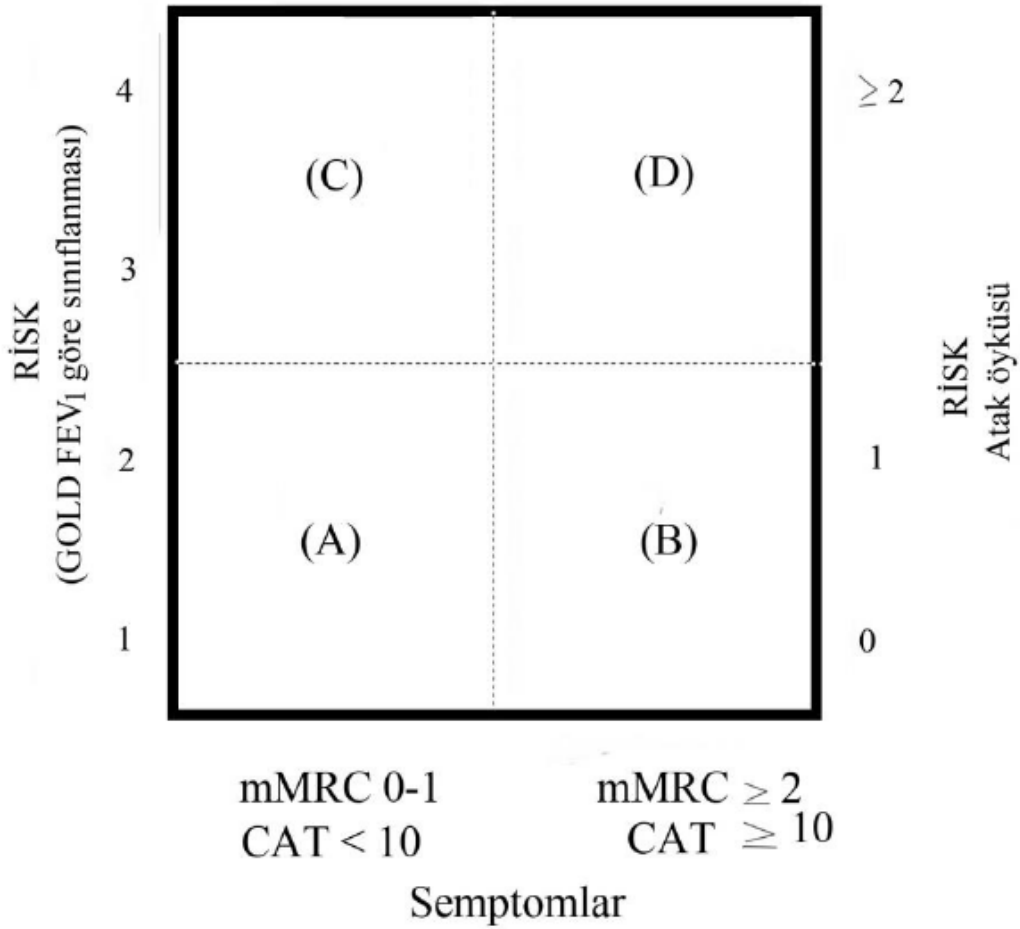
Tablo 3: CAT Skorlaması

Değerlendirilen parametreler	Derecelendirme	Değerlendirilen parametreler
Öksürüğüm yok.	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüğüm oluyor.
Balgamım olduğunu hiç hissetmiyorum.	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin balgamla dolduğunu düşünüyorum.
Göğsümde daralma ya da tıkanma hissetmiyorum.	0 1 2 3 4 5	Göğsüm çok daralıyor.
Yokuş veya merdiven çıksam dahi nefesim hiç daralmıyor.	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim tamamen kesiliyor.
Ev işlerini yaparken hiç zorlanmıyorum.	0 1 2 3 4 5	Ev işlerini yaparken çok zorlanıyorum.
Akciğerlerim evden çıkmama hiç engel olmuyor.	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim evden çıkmama engel oluyor.
Rahatlıkla uyuyabiliyorum.	0 1 2 3 4 5	Rahat uykum olmuyor.
Kendimi çok zinde/enerji dolu hissediyorum.	0 1 2 3 4 5	Kendimi çok yorgun/bitkin hissediyorum.

Birleşik değerlendirilmenin en önemli komponenti olan alevlenmeler GOLD 2018 rehberinde detaylı şekilde anlatılmıştır. KOAH hafif alevlenme (evde kısa etkili beta2 agonistler ile tedavi gerektiren), orta (kısa etkili beta2 agonistlere ek olarak antibiyotikler ve/veya oral kortikosteroidler ile tedavi gerektiren), ağır (acil servis başvurusu veya yatış gerektiren) alevlenmeler olarak kategorize edilmiştir. Ağır alevlenmeler solunum yetmezliği ile birlikte olabilmektedir Sık alevlenme tanımı br yılda ikiden fazla orta şiddette alevlenme geçiren hastaları ve yılda birden fazla hastaneye yatış gerektirecek kadar ağır alevlenme geçiren hastaları kapsamaktadır. Daha önceden geçirilmiş alevlenmeler sık alevlenmenin en önemli göstergesidir. Yıllar boyu giderek artan FEV1 kaybı alevlenme şiddeti ve sıklığının artışına, hastane yatışlarının artmasına ve sağlık bakım maliyetlerinin yükselmesine neden olmaktadır. Orta

şiddette hava yolu darlığı olan hastaların yaklaşık %20'sinde alevlenmeler antibiyotik veya sistemik steroid kullanımını gerektirmektedir. Atak riski, ağır (GOLD 2010 Aşama 3) ve çok ağır (GOLD 2010 Aşama 4) vakalarda daha fazladır. Bununla birlikte, sadece FEV1 alevlenme veya mortaliteyi öngörür. Tüm bu nedenlerden dolayı, alevlenmelerin sayısının ve şiddetinin belirlenmesi KOAH'ın birleşik değerlendirilmesinde yadsınamaz bir role sahiptir.

Semptomlar, Spirometrik Sınıflandırma ve Gelecekteki Alevlenme Riski Arasındaki Bağlantı



Şekil 4: Güncelleşmiş KOAH birleşik değerlendirilmesi (GOLD 2018'ten uyarlanmıştır (69).)

Grup A hasta; Düşük alevlenme riski ve az semptomlu hasta grubudur. Eski GOLD 1 veya 2 ye denk gelir. Hafif / orta hava akım kısıtlaması ve/veya yılda 1'den az atak ve mMRC skoru 2'nin altında veya CAT skoru 10'un altında olan hastalardır (70).

Grup B hasta; Düşük alevlenme riski ve çok semptomlu olan hastalardır. Eski GOLD'a göre 1 veya 2. evreye denk gelir. Hafif / orta akım kısıtlaması ve/veya atak sayısı yılda 1'in altında ve mMRC skoru 2'nin CAT skoru 10'un üstündedir. (70).

Grup C hasta; Yüksek alevlenme riski ve az semptomlu olan hastalardır. Eski GOLD'a göre 3 veya 4. evreye denk gelir. Ağır / çok ağır akım kısıtlaması ve/veya atak sayısı yılda 2'nin üzerinde ve mMRC skoru 2'nin altında ve CAT skorunun 10'un altında olmasıdır (70).

Grup D hasta; Yüksek alevlenme riski ve çok semptomu olan hastalardır. Eski GOLD'a göre 3 veya 4. evreye denk gelir. Ağır / çok ağır akım kısıtlaması ve/veya atak sayısı yılda 2'nin üzerinde ve mMRC skoru 2' nin üzerinde ve CAT skorunun 10'un üzerinde olmasıdır (70).

2.5. KOAH' ta Koruma ve Tedavi Yaklaşımları

KOAH'ta tedavinin en önemli hedefleri, semptomları kontrol altına almak, yaşam kalitesini arttırmak, hastalık ilerleyişini yavaşlatmak, alevlenmeleri önlemek ve mortalite hızını azaltmaktadır. Başarılı bir KOAH tedavisi için hastalığın her evresinde risk faktörlerinden kaçınmak oldukça önemlidir. Birleşik değerlendirme sonucunda belirlenen A,B,C,D gruplarına göre farmakolojik tedavi önerileri oluşturulmuştur (70). KOAH tedavisinde genel yaklaşımlar şu şekildedir:

2.5.1. Temel Yaklaşımlar

- 1-Yoksulluğun ve eşitsizliğin iyileştirilmesi
- 2-Risk faktörlerinin azaltılması
 - a-Sigara ve diğer tütün ürünlerinin bırakılması
 - b-İç ve dış ortam hava kirliliğini iyileştirmek
 - c-Mesleksenel faktörlerin önlenmesi.
- 3-Uygun diyet ve fiziksel aktivite
- 4-Toplum ve sağlık çalışanları bazında KOAH farkındalığı yaratılması
- 6-Hasta eğitimi
- 7-Aşılama

2.5.2. Semptomatik Yaklaşımlar (Farmakolojik Tedavi)

KOAH'ta farmakolojik tedavisinin ana hedefi semptom yükünü hafifletmek ve gelecekteki alevlenmelerin önüne geçmektir. KOAH ta semptomatik tedavinin temelini uzun etkili bronkodilatörler oluşturur. Etkili bir KOAH tedavisiyle hastaların yaşam kalitesi artar, egzersiz toleransı yükselir, atak sıklığı ve şiddeti azalır. FEV1 yüzdesininin 70'in üstü olduğu hastalarda ilaç tedavisi çoğu kez faydasızdır.

1-Bronkodilatör ilaçlar : KOAH'ın temel tedavisinde bronkodilatasyon yer alır. En çok kullanılan bronkodilatör ilaçlar, beta-2 agonistler, antikolinerjikler, teofilin veya kombinasyon tedavileridir. Uzun etkili inhale bronkodilatörler, kısa etkili olanlara göre semptom yükünü azaltmada daha etkili ve güvenlidir. Teofilinin etkinliği inhale bronkodilatör ilaçlara göre daha düşük ve kan terapötik aralığını ayarlamak zordur.

2-Antiinflamatuarlar: Uzun etkili bronkodilatörlerle uygun tedaviye rağmen alevlenme öyküsü olan hastalarda uzun etkili beta agonist ilaçlarla birlikte, uzun etkili beta agonist/inhale kortikosteroid (LABA/IKS) veya uzun etkili anti muskarinik/uzun etkili beta agonist/inhale kortikosteroid (LAMA/LAMA/IKS) tedavisine rağmen alevlenmeleri olan, kronik bronşit, ağır-çok ağır derecede hava akım kısıtlanması olan hastalarda, antiinflamatuar tedavi ek olarak verilebilir.

a-Kortikosteroidler: LABA ile kombine IKS orta- çok ağır KOAH'ta akciğer fonksiyonları ve sağlık durumunun düzelmesinde ve alevlenmelerin azaltılmasında her bir komponentten daha etkilidir.

b-Fosfodiesteraz - 4 inhibitörleri

İntrasellüler cAMP'nin hücre içi yıkımını baskılayarak inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu engelleyen roflimulast kronik bronşit fenotipi baskın olan KOAH hastalarında günde tek doz kullanılan oral bir ajandır (72). Roflimulastın fosfodiesteraz tip-4 inhibisyonu nedeniyle teofilin ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

3-Diğer farmakolojik tedaviler: Mukolitik (mukokinetik, mukoregülatör) ve antioksidan, alfa-1 antitripsin tedavisi, antitussifler ve antibiyotiklerdir. Antibiyotikler atak dönemi dışında kullanılmamalıdır. Antibiyotiklerin KOAH alevlenmelerini azaltmada profilaktik olarak kullanımı etkisiz bulunmuştur (73).

2.5.2. Diğer Tedavi Yaklaşımları

Diğer Tedavi Yaklaşımları

a-Pulmoner Rehabilitasyon: Multidisipliner bir yaklaşım gerektiren pulmoner rehabilitasyon KOAH hastalarında yaşam kalitesini artırır, alevlenme sıklığını azaltır, egzersiz kapasitesini iyileştirir. Etkili bir pulmoner rehabilitasyon programı solunum egzersizleri ve fizyoterapisi dışında psikososyal desteği beslenme durumunun düzeltilmesinide içermelidir (74).

b-Uzun Süreli Oksijen Tedavisi (USOT): Non-farmakolojik tedavilerden olan USOT kronik solunum yetmezliği olan çok ağır KOAH 'lı olguların mortalitesini azalttığı gösterilmiş önemli bir tedavi yöntemidir. Günlük en az 15 saat süreyle uyku periyodunda içine alındığı USOT terapisinin etkinliği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (75).

c-Uzun Süreli Mekanik Ventilasyon (USMV)

Etkili medikal tedaviye rağmen hiperkapnisi düzelmeyen Tip-2 solunum yetmezlikli hastalarda noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) tedaviye eklenmelidir. Alevlenme döneminde NIMV uygulaması klinik iyileşme sürecini hızlandırmasına rağmen stabil KOAH hastalarında bu tedavinin mortalite üstüne etkisi henüz kanıtlanmamıştır (76).

Sonuç olarak; KOAH hastaları semptom yükü ve alevlenme sıklığına göre sınıflandırılmalı, hasta özelinde bireyselleştirilmiş tedaviler gözden geçirilmelidir.

2.6. KOAH Akut Alevlenmesi

2.6.1. KOAH Akut Alevlenmesi Tanımı

KOAH' ın başlıca semptomları öksürük, aşırı balgam çıkarma, nefes darlığı ve “wheezing” ten oluşmaktadır. Bu semptomlar aşırı mukus üretimi ve hava akımının kısıtlanması sonucunda oluşmaktadır. Alevlenme haricinde bu bulgular hastalığın kronik ve ilerleyici seyrinde her zaman vardır. Alevlenme ise hastalığın semptomlarında akut olarak meydana gelen bir artış veya kötüleşmedir (77). Genel durumdaki bozulma en az 24 saattir sürmekteyse alevlenme varlığından bahsedilebilir. Ek olarak hastanın genel durumunda bir anda bozulma olması bu tanımın içinde sayılmaktadır. Hastanın genel durumunda bozulma net bir ifade değildir. İngiliz Toraks Derneği (BTS) atakda en belirgin semptomların balgam hacmi ve/veya pürülansında artma, dispnede artma ve/veya vizing, göğüste tutukluk hissi ve sıvı retansiyonu olduğunu bildirmiştir.

2.6.2. KOAH Akut Alevlenmesi Etyopatogenezi

KOAH akut alevlenmesinde, havayolu inflamasyonunda ve mukus üretiminde artış, havalanma artışı gibi komplike olaylar gelişir. Bu değişiklikler atağın anahtar semptomu olan dispnede artışa, balgam hacminde artışa, pürülansında artmaya, öksürük artışına, ateşlenme ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya yol açar. Yani akut ve epizodik bir kötüleşme durumu söz konusudur (70).

KOAH hastalarında yaygın komorbidite görüldüğü için, atak tablosunun akut koroner sendrom, konjestif kalp yetmezliğinin kötüleşmesi, pulmoner emboli veya pnömoni gibi diğer klinik durumlardan ayırt edilmesi gerekir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, KOAH'ın şiddeti arttıkça atak sıklığı da artmaktadır. Bakteriyel ve viral infeksiyonların atak gelişiminde önemli katkısı vardır.

Tablo 4: KOAH Akut Alevlenme etyolojisinde en sık rol oynayan faktörler

Primer	Sekonder (Akut atağı taklit eden durumlar)
Trakeobronşial enfeksiyonlar: Viral etkenler (Rhinovirus, influenza); Bakteri (Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis) Çevresel faktörler Hava kirliliği Uzun süreli oksijen tedavisine uyumsuzluk Pulmoner rehabilitasyona uyumsuzluk	Pnömoni Pulmoner tromboemboli Pnömotoraks Göğüs kafesi travması, kot fraktürü Sedatiflerin, narkotiklerin ve beta blokörlerin uygunsuz kullanımı Sağ ve/veya sol kalp yetmezliği Aritmiler

2.6.3. KOAH Akut Alevlenmesinin Sınıflandırılması

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda veya tanı-tedavi rehberlerinde farklı alevlenme kriterleri ele alınmıştır. Stabil KOAH' ın yaygın kullanılan bir sınıflandırma sistemi olmasına karşın, akut alevlenmeyi sınıflamaya yönelik standardize olmuş bir sistem yoktur. En bilinen ve yaygın kullanılan sınıflama sistemi, Anthonisen ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansını göz önüne alarak yapılmış sınıflama sistemidir (78).

Tablo 5: KOAH Alevlenmesinde Anthonisen kriterleri

KOAH Alevlenme Sınıflaması	Semptomlar (Nefes darlığı, Balgam miktarı, Balgam Pürülansı)
Tip 1 (Ağır dereceli alevlenme)	Üç semptomunda varlığı
Tip 2 (Orta dereceli alevlenme)	Üç semptomdan en az ikisinin olması
Tip 3 (Hafif dereceli alevlenme)	Üç semptomdan en az birinin var olması ve bunların yanı sıra şu klinik bulgulardan birinin de bulunması şart koşulmuştur: <ul style="list-style-type: none">• Son 5 gün içinde geçirilmiş üst hava yolu enfeksiyonu• Başka bir durumun eşlik etmediği ateş• “Wheezing” de artış• Öksürükte artış• Soluk frekansı veya kalp atım hızında bazal düzeye göre % 20 artış• Alevlenmeyi taklit eden kalp yetmezliği ve pulmoner emboli gibi tanılar da ekarte edilmiş olmalıdır.

Akciğer fonksiyonları ileri derece bozulmuş ve bazal yüksek nazal oksijen ihtiyacı olan hastalarda, akciğer fonksiyonlarında minimal gerileme olması durumunda dahi entübasyon ihtiyacı duyulabilir. Öte yandan akciğer fonksiyonları yeterli olan hastalar ciddi alevlenmeleri daha iyi tolere edebilir (64).

Alevlenme sıklığı ve akciğer fonksiyonlarındaki bozulma arasında pozitif yönlü korelasyon bildirilmiştir. Bu hastaların yaşam kalitesinin daha düşük, hospitalizasyon ve mortalite riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (4, 65). KOAH ağırlığından bağımsız olarak alevlenmeye duyarlı olduğu ve bu hasta grubunda alevlenme sıklığının en önemli belirleyicisinin geçmiş alevlenme öyküsü

olduğu bilinmektedir (66).

2.6.4. KOAH Akut Alevlenmesinin Tedavisi Ve Yönetimi

Alevlenmelerin tedavisinden önce tanının doğruluğu, alevlenmenin enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenlere bağlı olup olmadığı ve alevlenmenin şiddeti (düzey 1: evde tedavi edilen, düzey 2: hastanede tedavi edilen, düzey 3: yoğun bakımda tedavi edilen alevlenme) bilinmelidir.

Alevlenme döneminde hastanın kısa etkili bronkodilatörünün dozu ve sıklığı artırılıp ihtiyaç durumuna göre kısa etkili antikolinergik tedaviye eklenir (79). Hastanın genel durumu kötü ve inhalasyon yapamayacak durumda ise tedavi nebulizatör ile sağlanabilir (80). KOAH alevlenmesinde tedavi; kısa aralarla yüksek doz kısa etkili bronkodilatörler, sistemik glukokortikosteroidler (beş gün boyunca 30-40 mg prednizolon/gün), gerektiğinde antibiyotik, oksijen tedavisi ve mekanik ventilasyon uygulamasını içerir. KOAH alevlenmelerinin tedavisinde sistemik steroid kullanımı akciğer fonksiyonlarını ve hipoksemiye düzelter, iyileşme süresini kısaltır (70). Ek olarak tekrar alevlenme riskini azaltır. Atak sırasında mukolitik tedavinin ek bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir (70).

Tablo 6: KOAH Akut Alevlenmesinde hastaneye yatış endikasyonları

<p>Stabil dönemden görülmeyen fizik muayene bulgularının (siyanoz, periferik ödem, bilinç düzeyinde bozulma, aritmi vb.) gözlenmesi</p> <ul style="list-style-type: none">• Şiddetli KOAH ve evde USOT kullanımı• Başlangıçta verilen ilaç tedavisine yanıtızsızlık• Komorbid yüksek risk içeren akciğer (pnömoni vb.) veya akciğer dışı eşlik eden hastalık durumunun (kalp hastalığı, diabetes mellitus vb.) olması• Sık atak geçirmiş olmak• Aritmilerin yeni ortaya çıkması• Kesin tanı konulmamış olması• İleri yaş
--

- Evde tedavi koşullarının bulunmaması, yalnız yaşama, hastalıkla başa çıkamama veya evde yeterli destek olmaması
- Arter kan gazlarında pH <7.35 veya PaO₂ <60 mmHg veya SaO₂ <%90 olması
- Genel durum veya aktivite düzeyinin kötü olması veya immobilité
- İstirahat halinde dahi ani nefes darlığı olması ya da yaşamsal bulgularda değişiklik gibi semptomlarda belirgin bir artış

KOAH Alevlenmelerinde Antibiyotik Kullanımı:

Enfeksiyöz alevlenmelerde üç temel semptom (dispne, balgam miktarında ve balgam pürülansında artma) sahip hastalarda (grup 1) antibiyotik tedavisine başlanması, iki semptomu olanlarda (grup 2), bu iki semptomdan biri balgam pürülansında artış ise, antibiyotik verilmesi, tek bir semptomu olan alevlenmelerde (grup 3) ise antibiyotik verilmemesi önerilmektedir.

Bakteriyel alevlenmelerden en sık sorumlu olan bakteriler H. influenza, S. Pneumoniae ve M. catarrhalis'tir. Ancak; ciddi hava yolu obstrüksiyonu, hipoksemisi, malnütrisyonu, sık hastaneye yatış ve/veya antibiyotik kullanım öyküsü ve komorbiditesi olan olgularda enterik gram (-) bakteriler ve Pseudomonas aeruginosa artan sıklıkta izole edilmektedir (81).

Son yıllarda Chlamydia pneumoniae ve Mycoplasma pneumoniae' nin KOAH alevlenmelerinin önemli bir bölümünden (%4-34) sorumlu olabileceğine ilişkin çalışmalar yayımlanmış olmakla birlikte, tüm bu çalışmalarda tanı serolojik yöntemlerle konulmuştur. İzleyen dönemde PCR kullanılan araştırmalarda atipik bakteriler saptanmamıştır (82). Ayrıca, alevlenmelerde atipik bakterilere yönelik antibiyotik kullanımının klinik sonuçları değiştirmedeği gözlenmiştir (83).

Artmış öksürük ve balgam pürülansıyla seyreden KOAH alevlenmelerinde antibiyotiklerin etkinliğini araştıran çalışmaların derlendiği bir meta-analizde; antibiyotiklerin mortaliteyi %77 ve tedavi başarısızlığı oranını %53 azalttığı, ancak diyare insidansında küçük bir artışa neden olduğu belirlenmiştir (84).

2.7. KOAH'ın Ayırıcı Tanısı

KOAH'ın ayırıcı tanısında ilk düşünülmesi gereken hastalık astımdır. Kronik astımı olan bazı hastaların KOAH'tan kesin olarak ayrımı olası değildir ve bir hastada hem astım hem de KOAH birlikte olabilmektedir. Astımda çoğunlukla hava yolu obstrüksiyonu geri dönüşümlü olmaktadır. Öte yandan ağır kontrolsüz astımda ilerleyen dönemlerde fiks hava yolu obstrüksiyonu gelişebilir. Son yıllarda her iki hastalığın birlikte görülmesi astım KOAH Overlap (AKO) olarak tanımlanmıştır. Astım komponenti olan olgularda tedaviye İKS eklenmesi gerekir. Böyle olguların saptanması için öyküde astımla uyumlu olabilecek semptomların sorgulanması ve sinüzit, alerjik rinit gibi ek hastalıkların incelenmesi gerekir. Bu tür hastaların takiplerinde SFT'deki değişikliklerin monitorize edilmesi gerekmektedir (69).

2.8. KOAH'ta İnflamatuvar Sitokinler

KOAH'ta inflamasyon çok önemlidir. Birçok inflamatuvar hücre ve belirteç KOAH patogeneğinde yer almaktadır. Değişik yöntemlerle bu inflamasyon gösterilmektedir. Bronş biyopsileri özellikle havayolu duvarındaki inflamatuvar olayları gösterir, ancak akciğer periferi hakkında tüm patolojik değişiklikleri göstermez ve invaziv bir işlem olduğu için tekrarlanamaz. BAL (Bronkoalveoler lavaj), KOAH'ta periferik inflamasyon hakkında daha çok bilgi verse de, bazı belirteçlerin değişik dilüsyonlar kullanılarak ölçülmesinde ve değerlendirmesinde sorunlar vardır. İndükte balgamda hücre ve belirteç ölçümleri değerlidir, ancak bu belirteçlerin ölçümlerindeki değişkenliği azaltmak için tekniğin standartizasyonu gereklidir. Ayrıca bu teknik oksidatif stres hakkında önemli bilgiler veren bir yöntemdir. Bu teknikle daha çok proksimal havayolları örneklenmekte olup, akciğer periferindeki inflamasyonu yeterli şekilde göstermez. Ekshalasyon havasında belirteç ölçümleri invazif olmadığı ve kolay tekrarlanabilir olduğu için iyi bir yöntem gibi görünmekle beraber, belirteçlerin ölçümlerinde yaşanan yüksek değişkenliklerin azaltılabilmesine yönelik tekniğin standardizasyonu gereklidir. Aynı zamanda bu belirteçlerin KOAH'ta FEV1 düşüş hızı, alevlenme sıklığı ve mortalite gibi sonuç göstergeleri ile ilişkisi hakkında bilgiler de kısıtlıdır (85).

2.8.1 KOAH Alevlenmesinde inflamatuvar sitokinler

Hastalıkla ilişkili mekanizmalardan doğan bir molekül veya sitokin hastalık prognozunu net bir şekilde göstermesi ideal bir biyobelirtecin olmazsa olmazıdır. KOAH'ın altta yatan fizyopatogenezini gösteren çok sayıda biyobelirteç çalışılmasına rağmen alevlenme dönemiyle ilişkili çalışılan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (86). Serum, idrar, balgam, ekshalat nitrik oksit ve bronkoalveoler lavajdan KOAH ile ilgili biyobelirteç ölçümü yapılabilmektedir. Biyobelirteçlerin KOAH alevlenmelerinin seyirini ve şiddetini öngörme konusunda sınırlı sayıda bilgiye ulaşılabilmektedir.

KOAH da havayolları ve akciğer parankiminde bulunan inflamasyonun karakteri ve astımdan farkları çok ayrıntılı olarak incelenmiş ve tanımlanmıştır. Buna karşın, alevlenme ile inflamasyon belirteçlerinde artış gerekirse de bunun ayrıntıları çok iyi belirlenmemiştir. Ağır dönem KOAH hastalarında alevlenme ile stabil dönem bulgularının ayırt edilmesinde bazen oldukça güçlük çekilmektedir (87). Alevlenme sırasında bronşlarda ve akciğer parankiminde nötrofil (bazen eozinofil) ile bunlara ait bazı maddeler artar (87). Bu bulgular **Tablo 7**'de gösterilmiştir.

Tablo 7: KOAH alevlenmesinde inflamatuvar sitokinler

Bulgu	Parametre	Örnek
Sistemik bulgu	CRP	Kan
Lökosit	Nötrofil ve/veya eozinofil	Balgam, kan, bronş biyopsisi
Mediyatörler	IL-8, LTB ₄ , MPO, elastaz, IL-6	Balgam
Oksidatif stres belirteci	ROI, RNI, Plazma TEAC, Glutathione	Solunum havasından kondansasyon, kan, ELF

2.8.1.1. KOAH Alevlenmesinde inflamatuvar sitokinlerin kan düzeyleri

Stabil dönemdeki KOAH hastalarının kanında TNF- α , CRP ve IL-6 düzeyleri normal popülasyona göre yüksek bulunmakta fakat bu belirteçlerin alevlenmelerin seyri ve şiddetini gösterme konusundaki etkinliği hakkında veri bulunmamaktadır. Akut alevlenme sırasında TNF- α ve IL-6 dahil olmak üzere inflamatuvar biyobelirteçlerin plazma konsantrasyonlarının artması akciğerden dağıldıkları anlamına gelebilir (88). Yeni yapılan bir çalışma 90 adet KOAH'lı hastanın alevlenme sırasında ölçülen 36 değişik biyobelirteçi incelemiş alevlenmeyi öngörmeye spesifik olmasa dahi en seçici belirteçin CRP olduğu saptanmıştır (89). Değişik biyobelirteçler arasındaki ilişkilerden yola çıkıldığında alevlenme sırasında monosit ve lenfosit etkinliğinin arttığı düşünülmektedir. Biyobelirteçlerden hiçbirisi alevlenmenin ağırlık düzeyini öngörmek için kullanışlı bulunmamıştır. KOAH akut alevlenmesi sırasında artan plazma leptin düzeyleri KOAH'taki negative enerji düzeyleri ve malnütrisyonun nedeninin bir bulgusu olduğu düşünülmektedir. (90). Alevlenme sırasında oksidatif stres belirteç konsantrasyonlarının artması ve antioksidanların azalmasıyla sistemik oksidatif stres de artmaktadır (91).

2.8.1.2. KOAH Alevlenmesinde inflamatuvar sitokinlerin balgam düzeyleri

Akut alevlenme sırasında KOAH hastalarının uyarılmış balgamında bazı inflamatuvar belirteçler artmakta ve düzelmeye döneminde düşmektedir. TNF- α , IL-6, CXCL8, LTB4 ve endotelin-1'in balgam konsantrasyonlarının yükseldiği bildirilmiştir (92). Alevlenme sırasında balgam pürülansının artması ve renk değişikliği yeşil miyeloperoksidaz pigmenti içeren nötrofillerin sayısının arttığını göstermektedir (93). Renk antibiyotik tedavisinin etkili olabileceği konusunda yönlendirici olabilir (94).

2.8.1.3. KOAH Alevlenmesinde Ekshale NO düzeyleri

KOAH hastalarında ağızdan ölçülen ekshale NO düzeyi genellikle normaldir (95) ancak ekshale NO çoklu akım tekniği ile kısımlara ayrılarak incelendiğinde periferik NO (küçük hava yolları ve akciğer parankimini kapsayan) artmıştır, bronşiyal NO ise normaldir (96). Ekshale NO, KOAH alevlenmesi sırasında artmaktadır (97). Bu durumun alevlenme sırasında artan nitratif stresi yansıtabileceği düşünülmüş ve bu kuram, alevlenme sırasında indükte balgamda nitrotirozin-pozitif hücrelerin sayısının (artan nitrit ve peroksinitrit oluşması sonucunda) stabil duruma göre arttığının gösterilmesi ile desteklenmiştir (98).

2.9. Periostin

Periostin (POSTN), daha nadir kullanılan bir diğer adıyla Osteoblast spesifik faktör 2 (OSF-2) ilk kez 1993 yılında erişkin farelerin periost ve periodontal ligamentinde bulunmuş bir ekstrasellüler matriks proteindir (99). Periostin 90 kDA ağırlığında, ekstrasellüler olarak sekrete edilen, yapısal olarak adhezyon molekülü olan fasciclin I (FAS I) benzeyen ve ilk olarak osteoblast hücrelerinde tespit edilen fakat diğer organların mezenkimal dokularında da bulunan bir moleküldür. Takayama ve ark. yaptığı çalışmada periostinin adhezyon molekülü gibi davrandığı ve fibronectin, tenascin-c, kollajen V gibi ekstrasellüler matriks proteinleriyle subepitelyal fibrozise katkıda bulunduğu tespit edilmiştir (100). İnsan bronş epitelinde ve akciğer fibroblastlarında IL-4 ve IL-13 tarafından uyarılabildiği ve sonuç olarak TGF-beta aktivasyonu ile kollajen sentezi ve fibrogenezise yol açtığı gösterilmiştir. Sidhu ve ark. periostinin havayolu epitel bazal membranından IL-13'e cevap olarak salgılandığını ve bunun da TGF-beta gibi havayolu epitel hücrelerini etkilediğini göstermişlerdir (101). Blanchard ve ark. farelerle yaptığı çalışmada ise periostinden yoksun ve normal farelere *Aspergillus fumigatus* antijeni uygulanması sonrasında bronkoalveoler lavajda eosinofil düzeyi incelenmiş. Sonuç olarak periostin yoksun farelerde anlamlı derecede eosinofil düşüklüğü akciğerde periostinin eosinofilik inflamasyonda rol oynadığını tespit etmişlerdir (102). Daha sonraki fare çalışmalarında Sehra ve ark. periostinden yoksun olanlarda eosinofil, IL-4, IL-5, interferon-gama, düzeylerinde anlamlı fark

saptamamışlardır. Fakat havayolu aşırı duyarlılığında ve mukus sekresyonunda anlamlı oranda artış saptamışlardır (103).

Birçok kanserde periostin , kanser hücreleri üzerindeki integrinlere bağlanır , Akt/ PKB ve FAK aracılı sinyal yollarını active eder . Bu durum, hücre sağkalımı, invazyon, anjiyogenez , metastaz ve epitelyal-mezenkimal geçişe yol açar (104).

2.10. Myeloperoksidaz

65 yıl önce, Agner, peroksidaz aktivitesine sahip tüberküloz ampiyem hastalarının ampiyem sıvısından demir içeren bir proteini izole etti ve bu yeni proteini güçlü yeşil renginden dolayı verdoperoksidaz olarak adlandırdı. Agner' in keşfinin 30 yıl sonrasında Klebanoff, MPO'nun oksijen bağımlı öldürücü fagosit aktivitesi olduğuna dair katkıda bulunmuş ve diğer bilimadamlarına bu proteinin doğal immüitedeki spesifik rolünü araştırması için ışık tutmuştur. Çalışmalar sonucunda, MPO'nun antimikrobiyal aktivitesinin sonucunda, nötrofillerin fagolizozomlarındaki hipoklorik asit ve diğer toksik ajanları üreterek mikropları inhibe ettiği görülmüştür. Fagozoma MPO salınımı ile eş zamanlı olarak fagositlerin NADPH bağımlı oksidazı MPO'nun HOCl oluşturması için gerekli olan H₂O₂'i oluşturmak için aktive olur. Hayvan peroksidaz ailesinin diğer üyelerinin her biride (tiroid peroksidaz, laktoperoksidaz ve eozinofil peroksidaz) farklı H₂O₂ kaynakları kullanarak aynı paradigmayı takip ederler (105). MPO aracılı hasar intrafagozomal mikroplarla sınırlı değildir. HCOI ve deriveleri konak dokusunda aynı oranda hasarlarlar. MPO çeşitli inflamatuvar hastalıkların (örn; aterosklerozis, demyelinizan SSS hastalıkları ve bazı tümörler gibi) patogenezinde rol oynamaktadır (106). Örneğin; aterosklerotik lezyonlarda peroksidatif olarak aktive MPO tespit edilmiştir (107) ve MPO-katalizli lipoprotein oksidasyonunun kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunmakta olduğu kanısına varılmıştır (108). MPO eksikliği sağtanan kişilerde kardiyovasküler olaylar normal popülasyona göre daha az görülmektedir. (109). Kronik inflamatuvar hastalıkları patogenezinde rol oynayan myeloperoksidazın rolünün daha iyi aydınlatılması hastalık progresyonu ve önleme konusunda önemli veriler sağlayacaktır (105).

KOAH akut alevlenmesi sırasında hava yolu nötrofilik inflamasyon belirteçlerinin arttığı ve daha sonra 1 ay sonra azaldığını ve bu akut inflamatuvar yanıtın, görünür bir viral veya bakteriyel hava yolu enfeksiyonundan bağımsız olarak ortaya çıktığı ortaya konulmuştur. Bu durum myeloperoksidazın KOAH Akut Alevlenmesi etyopatogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Tüm bu özellikler göz önüne alındığında MPO'nun mikrobisidal etkisi yanında aterosklerozda, karsinogenezde, dejeneratif nörolojik hastalıklarda ve KOAH gibi sistemik inflamatuvar hastalıklarda rolü olduğu düşünülmektedir (110).

2.11. İnterlökin 18

IL-1 sitokin süper ailesinin yakın zamanda tanımlanmış bir üyesi olan interlökin-18 (IL-18), şu anda doğuştan gelen ve edinilmiş bağışıklık yanıtlarının önemli bir düzenleyicisi olarak kabul edilmektedir. IL-18, kronik iltihaplanma bölgelerinde, otoimmün hastalıklarda, çeşitli kanserlerde ve çok sayıda enfeksiyöz hastalık bağlamında eksprese edilir. Daha önce interferon- γ (IFN- γ) indükleyici faktör olarak bilinen IL-18, farelerde splenositler tarafından IFN- γ üretimini uyaran, endotoksinle indüklenen bir serum faktörü olarak tanımlanmıştır (111). 1995'te IFN- γ -indükleyici faktörün moleküler klonlanması ile ismi IL-18 olarak değiştirildi (112).

IL-18, doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtların önemli bir düzenleyicisi olarak görev yapar (113). Vücutta yapısal olarak makrofajlar, Kupffer hücreleri, keratinositler, osteoblastlar, adrenal korteks hücreleri, bağırsak epitel hücreleri, mikroglial hücreler ve sinovyal fibroblastlar olmak üzere çeşitli hücreler tarafından eksprese edilir. İnterlökin (IL) - 18 , ilk olarak bir interferon (IFN) - γ -indükleyici faktör olarak tarif edilen bir pro-inflamatuvar sitokindir. IL- 1'e benzer şekilde, IL - 18 , aktif bir sitokine kaspaz-1 tarafından işlenmeyi gerektiren bir inaktif ön-madde olarak sentezlenir. Kaspaz-1'i aktive etmek için kullanılan platform, bir çoklu protein kompleksi olan inflamazom olarak bilinir. Makrofajlar ve dendritik hücreler, aktif IL - 18'in salınması için birincil kaynaklardır. Bunun dışında inaktif öncü, mezenkimal hücrelerin hücre içi bölmesinde kalır. IL - 18 prekürsör yıkılan

hücrelerden salınır ve hücre dışı olarak işlenir. İnflammasomlar, proinflamatuvar kaspaz-1'in oto-aktivasyonunu kolaylaştıran hücre içi multiprotein kompleksleri olup, spesifik sinyallere yanıt olarak, enflamatuvar sitokinlerin IL-1 β ve IL-18 olgun formunun serbest bırakılmasını indükler. IL-18 konak savunması ve antitümör aktivitelerine sahiptir ve dokularda IL-18 seviyelerini arttırmak için gen terapisi, deney hayvanlarını enfeksiyon ve tümör büyümesi ve metastazdan korur (114). IL-18, doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtların önemli bir düzenleyicisi olarak görev yapar (115). Vücutta yapısal olarak makrofajlar, Kupffer hücreleri, keratinositler, osteoblastlar, adrenal korteks hücreleri, bağırsak epitel hücreleri, mikroglyal hücreler ve sinovyal fibroblastlar olmak üzere çeşitli hücreler tarafından eksprese edilir. Aktif immün hücreleri, dendritik hücreler, monosit ve makrofajlar, T ve B lenfositleri ve doğal öldürücü hücreler (NK) ve nötrofiller tarafından üretilir (251). IFN γ üretimi ve lenfosit proliferasyonu için polarize Th1 yardımcı (Th1) hücrelerinin güçlü bir aktivatörüdür. IL-18, inaktif bir prekürsör olarak (pro IL-18), 24 kDa, sekresyonu için gerekli bir sinyal peptidi olmadan üretilir. Pro IL-18'in matür IL-18'e bölünmesi, bu molekülün hücreden salınmasına izin verir, ancak önemli miktarda IL-18 öncüsü hücre içinde işlenmemiş halde kalır. IL-18 tarafından hücre içine iletilen bir sinyal, matür sitokinin ligandı olan IL-18 reseptör alfa zincirine (IL-18R α) bağlanmayı gerektirir. Bununla birlikte, IL-18 ve IL-18R α arasındaki bağlanmanın düşük afinitesi, sinyal iletim yolunun başlatılmasını ve immün hücre aktivasyonunu önler. Hücrelerin IL-18 ile tam aktivasyonu interlökin IL-18R α reseptörü ve IL-18 beta zincir koreseptörü (IL-18R β) arasındaki etkileşimi gerektirir. Bu kompleks, fonksiyonel ve yapısal olarak IL-1 ailesinin diğer üyeleriyle, IL-1RAcP koreseptör (IL-1 reseptör yardımcı proteini) ile benzerdir. IL-18 reseptörünün sitoplazmik parçası ve IL-1 ailesinin diğer reseptörleri, Toll benzeri (TLR) reseptörlere ait bir TIR alanına (Toll IL-1 reseptörü) sahiptir. IL-18'in aktivasyonu, Toll-IL-1 reseptörünün (TIR) katkı sağladığı reaksiyonlar kaskadıyla sonuçlanır. TNF reseptör ilişkili faktör 6'ya (TRAF6) ve IL-1 reseptör ilişkili kinazlara (IRAK'lara) sinyal iletimine aracılık eden miyeloid farklılaşma faktörü 88'e (MyD88) 57 bağlanır. Bu reaksiyon, gen transkripsiyonunu uyaran NF- κ B (Nuclear Factor kappa B) transkripsiyon faktörünün aktivasyonuna neden olur ve pro-inflamatuvar sitokinlerin üretilmesine yol açar. IL-18, çoğunlukla IFN- γ üretimini uyarak sayısız immün reaksiyonları modüle eder ve

modulator etkileri, mikro ortamdaki IL-18'in IL-12 veya IL-15 ile birlikteliğine bağlı olarak değişir. Bu sitokinler IL-18 sinyal iletiminde çok önemli olan IL-18R β reseptörünün ekspresyonunu artırabilir. Artmış konsantrasyonlarda IFN- γ , IL-18 aracılı IFN- γ üretimini azaltmak için daha fazla IL18BP'yi uyarmaktadır. Bu, inhibitör kB'nin (IkB) fosforilasyonuna ve çekirdekteki nükleer faktör kB'nin (NF-kB) nükleusa translokasyonuna neden olur. Buna ek olarak, IL-18 ile aktive olmuş hücreler, mitojen aktive edici protein (MAP) kinaz p38'i fosforile eder. IL-18 bağlayıcı protein (IL-18BP), IL-18'i bağlayıp nötrleştirdiği yer olan hücre dışı ortamda yapısal olarak eksprese edilen protein olarak bulunur. Böylece hücre yüzeyi reseptörlerinin aktivasyonunu önler. İlâveten, IL-18BP'nin IL-18 ve IL-18R β ile birlikte inaktif komplekslerinin oluşumu, hücrenin aktive edilmesinde IL-18R α zincirinin katılımından mahrum kalmaktadır. IL-18'in aktivitesi, IL-18 bağlayıcı protein (IL-18BP) tarafından düzenlenir. IL18BP, 40.000 daltonluk bir glikoproteindir ve IL-18 aktivitesinin doğal inhibitörü gibi gözükmektedir. IL-18'in çözünür reseptörlerinin aksine, IL-18BP bir transmembran alanına sahip değildir. IL-18BP, yüksek afiniteli bağlanma ve IL-18'i nötralize etme yeteneğine sahip sekretuar bir proteindir. IL-18BP insan idrarında keşfedilmiştir ve glomerüler filtrasyon ile atılır. Normal renal fonksiyonlu olanlarla karşılaştırıldığında böbrek fonksiyonlarında azalma olanlarda, dolaşımdaki IL-18BP konsantrasyonları yükselmiştir. Bu seviyeler IL-18 aktivitesinde azalmaya sonuçlanabilir. İnsanlarda, IL-18BP, immünolojik açıdan aktif dokular olan dalak ve bağırsak kanallarında yüksek oranda eksprese edilir. IL-18BP'nin alternatif mRNA eklenmesi, 4 izoform ile sonuçlanır. Önde gelen 'a' izoformu, sağlıklı insan serumunda IL-18'e kıyasla 20 kat molar fazlalıkta bulunur. IL-18, hücre adhezyon moleküllerinde artış, nitrik oksit sentezi ve kemokin üretimi gibi diğer proenflamatuar sitokinlerin özelliklerini gösterir. IL-18'in bir özelliği de Fas ligandını uyarmasıdır. Fas sinyalleme apoptozu tetiklemesine rağmen, IL-18 de dahil enflamatuar sitokin üretimini uyarır. IL-18'in uyarılmasına ilâveten, Fas sinyalleme, makrofajlar ve dendritik hücrelerde kaspaz-8'i aktive eder; bu da matür IL-1 β ve IL-18 işlenip serbest bırakılmasıyla sonuçlanır. Ayrıca, IL-1 β ve IL-18'in işlenmesinin NLRP3 (Nod benzeri reseptör proteini 3) (NALP3 yada kriyoprin olarak da bilinir) veya RIP3 (Reseptör etkileşimli protein) 'ten bağımsız olarak gerçekleştiği bildirilmiştir. Kaspaz-1 inhibitörleri, aktif IL-1 β ve IL-18'in serbest bırakılmasını önler. Böylece her iki

sitokinin aktivitesini azaltarak klinik yarar sağlayabilirler (116). Kaspaz-1 aktivitesini kontrol eden NLRP3 geninde mutasyonu olan hastalar, daha fazla IL-1 β ve IL-18 salgılar ve sistemik inflamatuvar hastalıklara maruz kalırlar. Bu genin kusurlu olduğu hastalarda dolaşımda yüksek konsantrasyonlarda IL-6, serum amiloid A ve C-reaktif protein bulunur. Bunların her biri IL-1 reseptörünün blokajıyla hızla azalır. Bu da IL-1 β 'nın yaşlanmanın inflamatuvar mekanizmalarında bu belirteçlerin yükselmesine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (122). Sağlıklı bireylerde serumda IL-18 seviyesi 80-120 pg/mL iken IL-18BP serum seviyeleri 2.000-3.000 pg/mL aralığındadır (117).

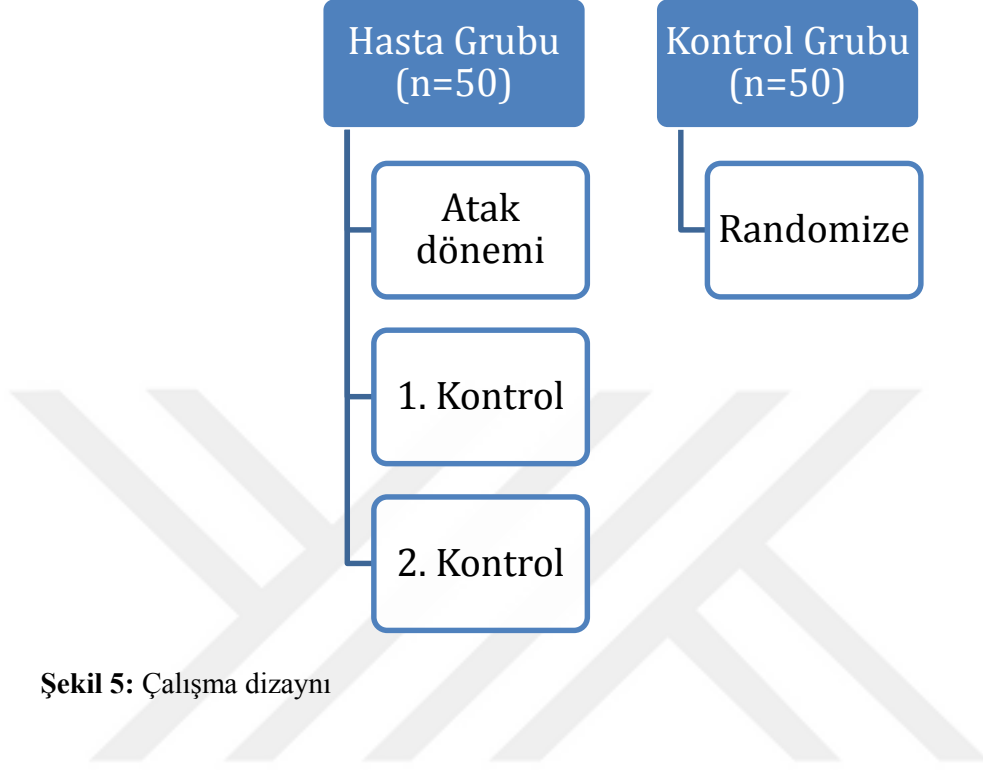


3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırma Yöntemi:

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine 1 Eylül 2017 ve 1 Mart 2018 tarihleri arasında KOAH alevlenmesiyle başvuran 50 hastanın sosyodemografik özellikleri, sigara öyküleri, solunum fonksiyon testleri, arter kan gazları serum periostin, myeloperoksidaz ve IL-18 düzeyleri değerlendirildi. Hastalardan yazılı onam alındı. Hastalar atak döneminden sonraki 15. gün ve 45. günlerde tekrar kontrole çağırıldı. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, meslek, sigara içme durumu, sigara paket/yıl sayısı, ek hastalık durumu, beden kitle indeksi, KOAH idame ve kurtarıcı ilaç kullanımı, inahaler ilaçlarını düzenli kullanıp kullanmadığı, inhale ilaçlarını doğru teknikle kullanıp kullanmadığı, KOAH GOLD evresi, mMRC skalası, son bir yılda geçirdiği KOAH akut alevlenme sayısı, son bir yılda KOAH akut alevlenme nedeniyle hastaneye başvuru sayısı, hastanın stabil dönemdeki en son FEV1 yüzdesi, hastanın stabil dönemdeki en son FVC yüzdesi, hastanın stabil dönemdeki FEV1/FVC oranı, KOAH atak ağırlığı, KOAH Akut Alevlenme döneminde arter kan gazı incelemesinde po_2 , pco_2 , so_2 oranları, alevlenme dönemi ve sonraki takip eden 15 ve 45nci günlerde hastaların beyaz küre, hemoglobin, platelet, crp, sedimantasyon hızları ve son olarak çalışmanın ana başlığını oluşturan serum periostin, myeloperoksidaz ve IL-18 düzeyleri istatistik programına kaydedildi. Aynı tarihler arasında polikliniğe başvuran 40-75 yaş arası kronik hava yolu hastalığı bulunmayan 50 kişi kontrol grubuna dahil edildi. Kontrol grubu hastalarından yazılı onam alındı. Çalışmaya alınan kontrol grubu hastalarında yaş, cinsiyet, meslek, sigara kullanım durumu, sigara paket/yıl sayısı, onam alınarak ön kol antekubital venden alınan serum periostin, myeloperoksidaz ve IL-18 düzeyleri istatistik programına kaydedildi. Ayrıca Çalışmamıza Hatay Mustafa Kemal

Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 29/03/2017/86 araştırma kod sayılı etik kurul onayı alındı.



Şekil 5: Çalışma dizaynı

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;

1. Hastaların GOLD kriterlerine göre KOAH tanısı almaları,
[Stabil dönemde uygulanan spirometride Postbronkodilatör FEV1/FVC <%70, FEV1 <%80 (beklenenin) olması]
2. Hastaların KOAH atağında olmaları,
3. Artan dispne, öksürük, pürülan / mukoprülan balgam çıkarmaları,
4. 40-75 yaş aralığında olmaları olarak belirlendi.

3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri;

1. İmmun sistemi etkileyen malignite, otoimmün, inflamatuvar hastalıklar,
2. İlaç kullanımı (İmmun sistemi baskılayan, antienflamatuvar vb. ilaçlar gibi)

3. Kronik infeksiyöz hastalıklar (tüberküloz) gibi ek hastalıklarının olması,
4. Çalışma esnasında hastanın kendi isteğiyle çalışmayı bırakması
5. Çalışma esnasında hastanın beklenmeyen komorbiditesi / exitus olması
6. 40-75 yaş aralığının dışında hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Ayrıca kontrol grubu gönüllülerinde herhangi bir hava yolu hastalığı bulunması durumunda gönüllü çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

3.2. Yapılacak ölçümler ve izlenecek parametreler:

İdeal bir biyobelirteç;

1. Hastalığın patofizyolojisiyle net bir ilişkinin olması,
2. Güvenli ve tekrar üretilebilir olmalı,
3. Tedavi yanıtını belirleyebilmeli,
4. Basit ölçülebilmeli,
5. Düşük maliyet,
6. Yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip olmalıdır.

Human periostin (POSTN/OSF-2) ölçümü ELİSA metodu ile Elabscience Research and Diagnostic Products (ABD) firmasının ürettiği E-EL-H2452 katalog numaralı ticari araştırma kiti kullanılarak Thermo Scientific™ Multiskan™ FC Microplate Photometer (ABD) marka elisa plate okuyucu ile ölçülmüştür. Test serum örneklerinde çalışılmıştır. Testin serum örneklerindeki ölçüm aralığı 0,16-10 ng/ml dir.

Test aşağıda sıralanan basamaklar uygulanarak yapılmıştır;

- 1- Standartlar, kalite kontrol serumları, örnekler ve kör 100 µl pipetlendi,
- 2- Plate oda sıcaklığında bir saat orbital microplate shaker üzerinde 300 rpm de inkübe edildi,
- 3- Kuyucuklar yıkama solüsyonu ile üç kez yıkandı,
- 4- Her kuyucuğa 100 µl biotin işaretli antikor eklendi,
- 5- İkinci aşama tekrarlandı,

- 6- Üçüncü aşama tekrarlandı,
- 7- Her kuyucuğa 100 µl streptavidin –upp konjugat eklendi,
- 8- İkinci aşama tekrarlandı,
- 9- Üçüncü aşama tekrarlandı,
- 10- Her kuyucuğa 90 µl substrat solüsyonu eklendi,
- 11- Plate oda sıcaklığında on dakika inkübe edildi,
- 12- 50 µl stop solüsyonu eklenerek renk değişimi sonlandırıldı,
- 13- Absorbans 450 nm de 630 nm dalga boyu referans alınarak microplate okuyucu ile okundu.

Human Myeloperoksidaz (MPO) ölçümü ELISA metodu ile Shanghai Sunredbio (SRB) Technology Co., Ltd (Çin) firmasının ürettiği 201-12-0881 katalog numaralı ticari araştırma kiti kullanılarak Thermo Scientific™ Multiskan™ FC Microplate Photometer (ABD) marka elisa plate okuyucu ile ölçülmüştür. Test serum örneklerinde çalışılmıştır. Testin serum örneklerindeki ölçüm aralığı 0,3-30 ng/ml dir. Test aşağıda sıralanan basamaklar uygulanarak yapılmıştır;

- 1- Standartlar hazırlandı, kalite kontrol serumları, örnekler ve kör 100 µl pipetlendi,
- 2- 40 µl standart, 10 µl MPO antikoru ve 50 µl eklenerek karıştırıldı, 60 dakika boyunca 37 °C’de sıcaklıkta inkübasyonu sağlandı.
- 3- Plate okuyucu haznesi 5 kez dikkatlice yıkandı, arkasından Kromojen A ve Kromojen B solüsyonlarından 10’ar µl her bir kuyucuğa eklendi. 10 dakika ışıktan uzak bir şekilde inkübasyonu sağlandı.
- 4- 50 µl stop solüsyonu eklenerek kuyucuklardaki reaksiyon durduruldu.
- 5- Absorbans 450 nm de 630 nm dalga boyu referans alınarak microplate okuyucu ile okundu.

Human Interleukin (IL-18) ölçümü ELISA metodu ile Shanghai Sunredbio (SRB) Technology Co., Ltd (Çin) firmasının ürettiği 201-12-0148 katalog numaralı ticari araştırma kiti kullanılarak Thermo Scientific™ Multiskan™ FC Microplate Photometer (ABD) marka elisa plate okuyucu ile ölçülmüştür. Test serum örneklerinde çalışılmıştır. Testin serum örneklerindeki ölçüm aralığı 0,6-100 ng/L’ dir.

Test aşağıda sıralanan basamaklar uygulanarak yapılmıştır;

- 1- Standartlar hazırlandı, kalite kontrol serumları, örnekler ve kör 100 µl pipetlendi,
- 2- 40 µl standart, 10 µl MPO antikoru ve 50 µl eklenerek karıştırıldı, 60 dakika boyunca 37 °C’de sıcaklıkta inkübasyonu sağlandı.
- 3- Plate okuyucu haznesi 5 kez dikkatlice yıkandı, arkasından Kromojen A ve Kromojen B solüsyonlarından 10’ar µl her bir kuyucuğa eklendi. 10 dakika ışıktan uzak bir şekilde inkübasyonu sağlandı.
- 4- 50 µl stop solüsyonu eklenerek kuyucuklardaki reaksiyon durduruldu.
- 6- Absorbans 450 nm de 630 nm dalga boyu referans alınarak microplate okuyucu ile okundu.

3.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS 21.0 paket programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart deviasyon olarak verildi. Çalışma verileri değerlendirilirken çeşitli gruplar arasındaki verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatiksel olarak tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi kullanılmıştır. Birbiri ile ilişkili iki yada daha fazla değişkene ait dağılımların karşılaştırılarak dağılımlar arasında anlamlı bir fark olup olmadığını test etmek için Friedman testi kullanılmıştır. İkili korelasyonlarda değişkenler oransal ya da aralıklı ölçek ile elde edilmiş ancak normal dağılıma uygunluk göstermediğinden Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Tüm istatistiksel veriler için $p < 0,05$ değer anlamlı olarak kabul edildi.

4-BULGULAR

4.1. Hastaların demografik özellikleri

Çalışmaya toplamda 51 hasta katılmış olup bu hastaların 45'i erkek (%88,2) 6'sı (%11,8) ise kadın hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalamaları $63,31 \pm 7,99$ olup en genç hasta 43 en yaşlı hasta 75 yaşındaydı. Hastaların 11 tanesi (%21,6) aktif sigara içmekte olup, 29 tanesi (%56,9) sigarayı bırakmış geriye kalan 11 hasta (%21,6) daha önce hiç sigara içmemiştir. Hasta erkek grubunda sigara paket/yıl ortalaması $52,2 \pm 43,5$ olup, hasta kadın grubunda sigara paket/yıl ortalaması $19,17 \pm 40,05$ olarak saptandı. Hasta erkek grubunda beden kitle indeksi ortalaması $31,58 \pm 6,14$ olup, hasta kadın grubunda beden kitle indeksi ortalaması $27,87 \pm 2,14$ olarak saptandı. Hasta grubunun geneline bakıldığında beden kitle indeksi ortalaması $31,14 \pm 5,93$ olarak saptandı. Hastaların meslek gruplarına bakıldığında ilk sırayı 18 hastayla (%35,3) emekliler, ikinci sırayı 9 hastayla (%17,6) işçiler, üçüncü sırayı ise 8 hastayla (%15,7) çiftçiler oluşturmaktaydı.

Tablo 8: Erkek ve kadın hastaların dağılımı

		Cinsiyet				Toplam	
		Erkek		Kadın			
		Ortalama ± SS	n(%)	Ortalama ± SS	n(%)	Ortalama ± SS	n(%)
Yaş		63,84 ± 8,21		59,33 ± 4,84		63,31 ± 7,99	
Sigara İçim Alışkanlığı	Aktif içici		10 (22,2%)		1 (16,7%)		11 (21,6%)
	Bırakmış		28 (62,2%)		1 (16,7%)		29 (56,9%)
	Hiç Kullanmamış		7 (15,6%)		4 (66,7%)		11 (21,6%)
Sigara Paket/yıl sayısı		52,2 ± 43,50		19,17 ± 40,05		48,31 ± 44,06	
Beden kitle indeksi		31,58 ± 6,14		27,87 ± 2,20		31,14 ± 5,93	
Son 1 yılda geçirdiği KOAH Akut Alevlenme sayısı		2,89 ± 1,42		3,83 ± 2,04		3 ± 1,51	
Son 1 yılda KOAH Akut Alevlenme nedeniyle hastane başvurusu		2,04 ± 0,88		2,5 ± 1,52		2,1 ± 0,96	
Meslek	Emekli		18 (40%)				18 (35,3%)
	Ev hanımı				6 (100%)		6 (11,8%)
	Çiftçi		8 (17,8%)				8 (15,7%)
	Serbest Meslek		3 (6,7%)				3 (5,9%)
	İşçi		9 (20%)				9 (17,6%)
	Memur						
	İşsiz						
	Şöför		7 (15,6%)				7 (13,7%)

4.2. Kontrol grubunun demografik özellikleri

Çalışmaya toplamda 50 sağlıklı gönüllü katılmış olup gönüllülerin 46'sı erkek (%92), 4'ü kadındı (%8). Gönüllülerin yaş ortalaması $61,04 \pm 10,88$ en genç gönüllü 34 en yaşlı gönüllü 74 yaşındaydı. Erkek gönüllülerin yaş ortalaması $61,54 \pm 10,66$ olup, kadın gönüllülerin yaş ortalaması $55,25 \pm 13,43$ idi. Gönüllülerin 9 tanesi (%18) aktif sigara içmekte olup, 17 tanesi (%34) sigarayı bırakmış geriye kalan 24 hasta (%48) daha önce hiç sigara içmemiştir. Gönüllü erkek grubunda sigara paket/yıl ortalaması $14,02 \pm 15,85$, gönüllü kadın grubunda sigara paket/yıl ortalaması $1,25 \pm 2,5$ olarak saptandı. Gönüllü erkek grubunda beden kitle indeksi ortalaması $28 \pm 2,65$ olup, hasta kadın grubunda beden kitle indeksi ortalaması $29,84 \pm 3,25$ olarak saptandı. Hasta grubunun geneline bakıldığında beden kitle indeksi ortalaması $28,15 \pm 2,71$ olarak saptandı. Gönüllülerin meslek gruplarına bakıldığında ilk sırayı 18 hastayla (%36) emekliler, ikinci sırayı 13 gönüllüyle (%26) çiftçiler, üçüncü sırayı ise 11 hastayla (%22) serbest meslek ile uğraşan gönüllüler oluşturmaktaydı.

Tablo 9: Erkek ve kadın gönüllülerin dağılım grafiği

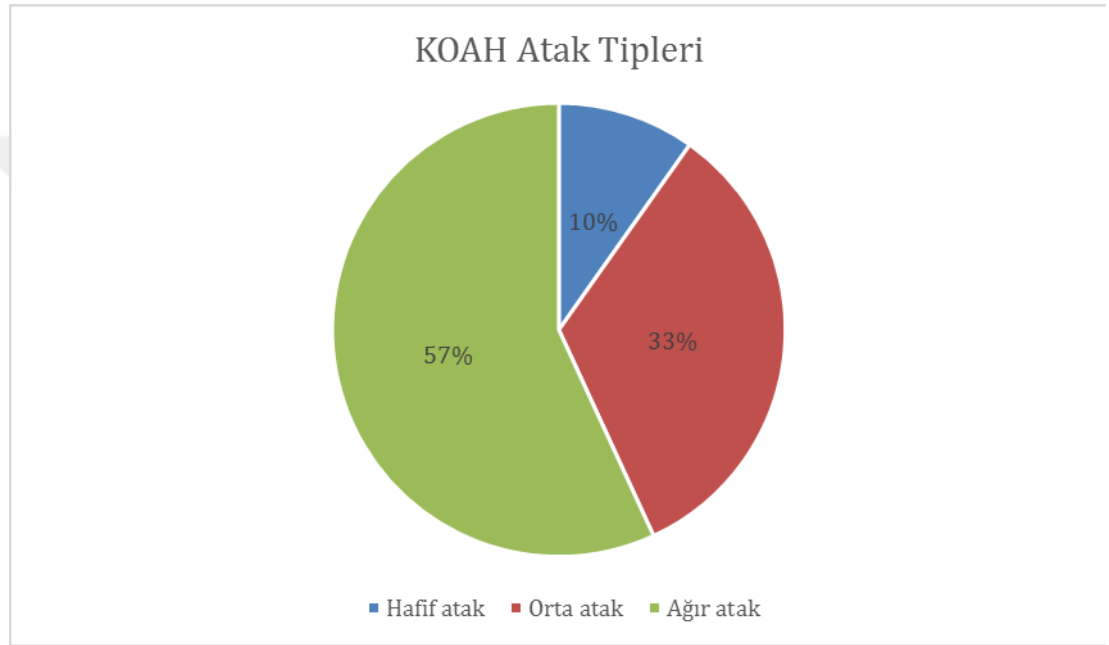
		Cinsiyet					
		Erkek		Kadın		Toplam	
		Ortalama \pm SS	n(%)	Ortalama \pm SS	n(%)	Ortalama \pm SS	n(%)
Yaş		61,54 \pm 10,66	46,00 (92%)	55,25 \pm 13,43	4 (8%)	61,04 \pm 10,88	50
Sigara içim alışkanl ığı	Aktif içici		9 (18%)		0		9 (18%)
	Bırakmış		16 (32%)		1 (2%)		17 (34%)
	Hiç kullanma mış		21 (42%)		3 (6%)		24 (48%)
Sigara Paket/yıl sayısı		14,02 \pm 15,85		1,25 \pm 2,50		13 \pm 15,6	
Beden Kitle İndeksi		28 \pm 2,65		29,84 \pm 3,25		28,15 \pm 2,71	
Meslek	Emekli		17 (34%)		1 (2%)		18 (36%)
	Ev hanımı		0		1 (2%)		1 (2%)
	Çiftçi		13 (26%)		0		13 (26%)
	Serbest Meslek		11 (22%)		0		11 (22%)
	İşçi		3 (6%)		1 (2%)		4 (8%)
	Memur		1 (2%)		1 (2%)		2 (4%)
	İşsiz		1 (2%)		0		1 (2%)
	Şöför		0		0		0

4.3. Tanımlayıcı analizler ve bulguların istatistiksel analizi

Tablo 10: Hastaların tanımlayıcı istatistikleri

		Cinsiyet				Toplam	
		Erkek		Kadın			
		Ortalama ± SS	n(%)	Ortalama ± SS	n(%)	Ortalama ± SS	n(%)
KOAHAlevlenmeAğırlığı	Hafif		5 (11,1%)			5 (9,8%)	
	Orta		14 (31,1%)		3 (50%)	17 (33,3%)	
	Ağır		26 (57,8%)		3 (50%)	29 (56,9%)	
Atak dışı FEV1 yüzdesi		50,62 ± 15,66		46,67 ± 22,65		50,16 ± 16,40	
Atak dışı FVC yüzdesi		63,89 ± 19,11		57,50 ± 22,66		63,14 ± 19,42	
Atak dışı FEV1/FVC oranı		64,78 ± 11,00		66,68 ± 7,06		65,00 ± 10,58	
Hastainhallerilaçlarınıdüzenlikullanmışmı?	Evet		30 (66,7%)		6 (100%)	36 (70,6%)	
	Hayır		15 (33,3%)			15 (29,4%)	
Hastainhalleriuygun teknikle kullanmışmı?	Evet		29 (64,4%)		5 (83,3%)	34 (66,7%)	
	Hayır		16 (35,6%)		1 (16,7%)	17 (33,3%)	

Çalışmaya katılan hastaların alevlenme döneminde Anthonisen kriterlerine göre gruplandırmaları yapıldığında 5 hastanın hafif atakta (%11,1), 17 hastanın orta atakta (%33), 29 hastanın ise ağır atakta (%57) olduğu tespit edildi. Hastaların alevlenme dönemi dışında stabil dönemdeki en son FEV1 ortalamaları $50,16 \pm 16,40$, FVC ortalamaları $63,14 \pm 19,42$, FEV1/FVC ortalamaları $65 \pm 10,58$ olarak tespit edildi. Hastaların 36'sının (%70,6) ilaçlarını düzenli kullandığı, 34'ünün (%66,7) ise ilaçlarını uygun teknikle kullandığı tespit edildi.



Şekil 6: Anthonisen kriterlerine göre hastaların atak tipleri

Çalışmaya katılan hastaların KOAH akut alevlenme dönemlerinde bakılan periostin düzeyleri ortalaması kontrol grubuna göre kıyaslandığından aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,116$). Aynı hastaların myeloperoksidaz ve interlökin-18 ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde yüksekti ($p=0,001$; $p=0,001$).

Tablo 11: Hastaların atak dönemi ve kontrol grubunda periostin, myeloperoksidaz ve İnterlökin - 18 düzeyleri

Grup	Hasta			Kontrol			Toplam			p
	Ort ± SS	Min	Max	Ort ± SS	Min	Max	Ort ± SS	Min	Max	
Periostin (ng/ml)	3,14 ± 1,90	1,07	7,92	2,24 ± 0,84	0,63	4,84	2,69 ± 1,53	0,63	7,92	0,116
MPO (ng/ml)	8,99 ± 5,97	2,8957	32,02	6,91 ± 6,50	0,1951	26,18	7,96 ± 6,29	0,1951	32,02	0,001
İnterlökin - 18 (ng/L)	30,39 ± 15,30	15,0701	64	22,55 ± 16,06	4	64	26,51 ± 16,09	4	64	0,001

Çalışmaya katılan hastaların KOAH akut alevlenme dönemlerinde bakılan periostin düzeyleri ortalaması sigara içen kontrol grubu gönüllülerine göre kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p=0,116). Aynı hastaların myeloperoksidaz ve interlökin-18 ortalamaları sigara içen kontrol grubu gönüllülerine göre istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde yüksekti. (p=0,001; p=0,002). Veriler normal dağılım göstermediği için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Tablo 12: Hastaların atak dönemi ve sigara içen kontrol grubunda periostin, myeloperoksidaz ve İnterlökin- 18 düzeyleri

Grup	Hasta			Kontrol			Toplam			p
	Ort ± SS	Min	Max	Ort ± SS	Min	Max	Ort ± SS	Min	Max	
Periostin (ng/ml)	3,14 ± 1,90	1,07	7,92	2,53 ± 0,80	1,21	4,84	2,93 ± 1,63	1,07	7,92	0,808
MPO (ng/ml)	8,99 ± 5,97	2,8957	32,02	6,35 ± 5,83	0,1951	24,8011	8,10 ± 6,02	0,1951	32,02	0,001
İnterlökin- 18 (ng/L)	30,39 ± 15,30	15,0701	64	21,44 ± 15,25	4	64	27,37 ± 15,77	4	64	0,002

Çalışmaya katılan hastaların Koah akut alevlenme dönemlerinde bakılan periostin myeloperoksidaz ve interlökin-18 ortalamaları sigara içmeyen kontrol grubu gönüllülerine göre istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde yüksekti (p= 0.018, p= 0.02 ve p= 0.007).

Tablo 13: Hastaların atak dönemi ve sigara içmeyen kontrol grubunda periostin, myeloperoksidaz ve İnterlökin- 18 düzeyleri

Grup	Hasta			Kontrol			Toplam			p
	Ort ± SS	Min	Max	Ort ± SS	Min	Max	Ort ± SS	Min	Max	
Periostin (ng/ml)	3,14 ± 1,90	1,07	7,92	1,93 ± 0,78	0,63	3,29	2,75 ± 1,72	0,63	7,92	0,018
Myeloperoksidaz (ng/ml)	8,99 ± 5,97	2,89	32,02	7,51 ± 7,23	0,23	26,18	8,52 ± 6,39	0,23	32,02	0,012
İnterlökin- 18 (ng/L)	30,39 ± 15,30	15,07	64	23,76 ± 17,15	4	64	28,27 ± 16,10	4	64	0,007

Çalışmaya katılan hastaların atak dönemi, birinci kontrol ve ikinci kontrol döneminde periostin düzeyleri incelenmiş, periostin düzeylerinin atak sonrası 15. ve 45. günlerde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düzeylerin düştüğü saptanmıştır (p= 0.001). İstatistiksel olarak tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi kullanılmıştır. Hastaların atak döneminde olduğu grupta normallikten sapma vardı. Ancak Friedman testine göre değerlendirilen sonuçlar benzerlik gösterdi. Ayrıca küresellik testi varsayımı sağlanmadığından (Mauchly's test of Sphericity p<0,05) Greenhouse-Geisser düzeltmesiyle sonuçlar verildi.

Tablo 14: Hastaların atak dönemi, birinci kontrol ve ikinci kontroldeki periostin düzeyleri

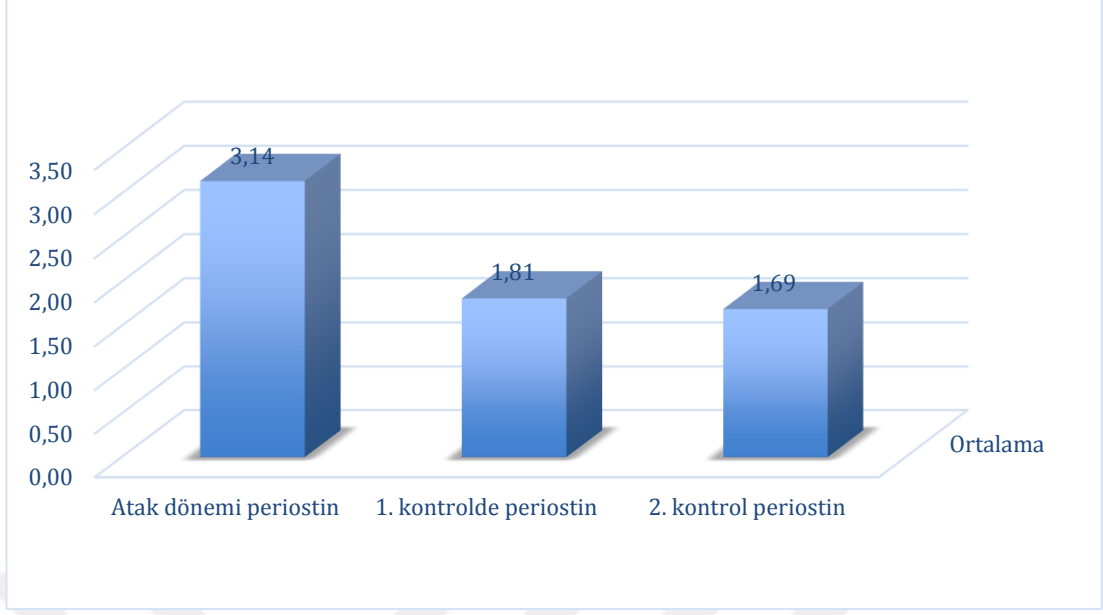
Serum Periostin Ölçümleri (ng/ml)					
	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma	p
Atak dönemi periostin düzeyi	1,07	7,92	3,14	1,90	0,001
Birinci kontroldeki Periostin düzeyi	0,06	3,41	1,81	0,83	
İkinci kontroldeki Periostin düzeyi	0,07	3,26	1,69	0,80	

Ayrıca çalışmaya katılan hastaların serum periostin düzeyleri atak dönemi, birinci kontrol dönemi ve ikinci kontrol dönemi olarak ikili karşılaştırma yapılmış, hastaların atak dönemi birinci ve ikinci kontrole göre anlamlı derecede yüksekken ($p=0,001$), birinci ve ikinci kontrol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 15: Hasta grubunda tekrarlayan periostin ölçümlerin ikili karşılaştırılması

Tekrarlayan ölçümlerin ikili karşılaştırılması				
1.(Atak)	2.(Birinci Kontrol)	3.(İkinci Kontrol)	Anlamlı farklılık (I-J)	p
1	2		1,325*	0,000
	3		1,442*	0,000
2	1		-1,325*	0,000
	3		,117	1,000
3	1		-1,442*	0,000
	2		-,117	1,000

Tahmini marjinal ortalamalara göre Ortalama fark, * $p=0,05$ seviyesinde anlamlıdır.
b. Birden çok karşılaştırma için Bonferroni modifikasyonu uygulanmıştır.

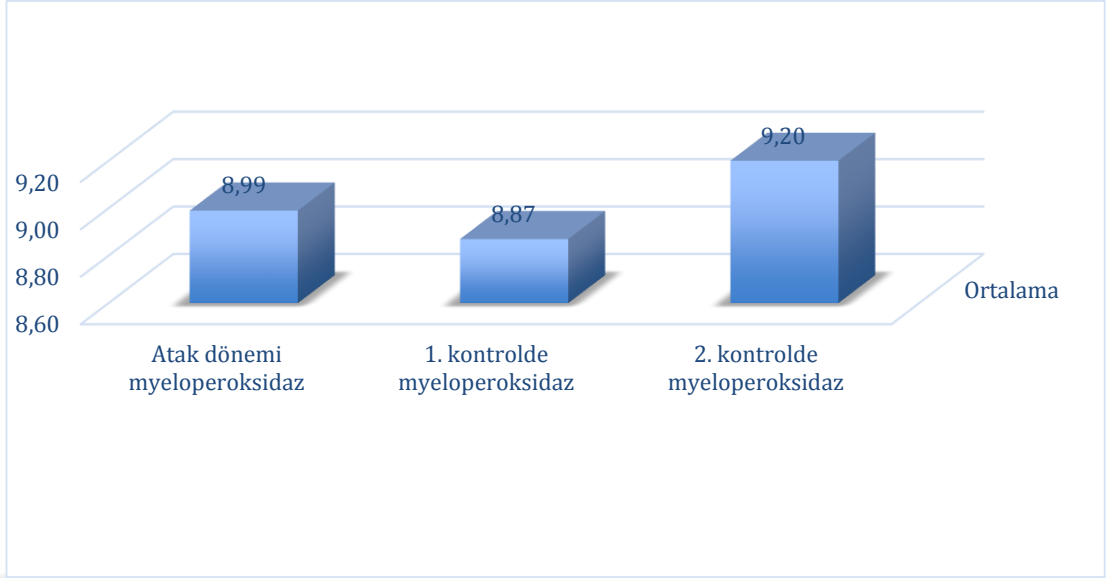


Şekil 7: Hastaların atak dönemi birinci kontrol ve ikinci kontroldeki periostin ortalamaları seyri

Çalışmaya katılan hastaların atak dönemi, birinci kontrol ve ikinci kontrol döneminde myeloperoksidaz düzeyleri incelenmiş, periostin düzeylerinin atak sonrası 15. Ve 45. günlerde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık saptanmamıştır ($p=0,731$). İstatistiksel olarak Friedman testi kullanılmıştır.

Tablo 16: Hastaların atak dönemi, birinci kontrol ve ikinci kontroldeki myeloperoksidaz düzeyleri

Serum Myeloperoksidaz Ölçümleri (ng/ml)						p
	N	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart Sapma	
Atak dönemi Myeloperoksidaz düzeyi	51	2,89	32,02	8,99	5,97	0,731
Birinci kontroldeki myeloperoksidaz düzeyi	51	2,52	29,15	8,87	6,50	
İkinci kontroldeki myeloperoksidaz düzeyi	51	2,96	32,36	9,20	6,59	

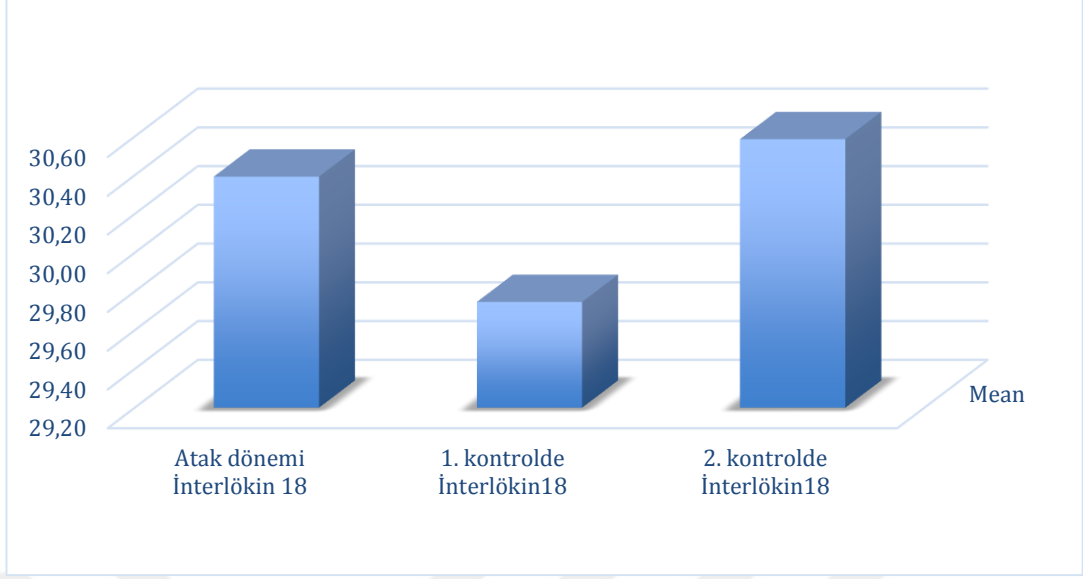


Şekil 8: Hastaların atak dönemi birinci kontrol ve ikinci kontroldeki myeloperoksidaz ortalamaları seyri grafiği

Çalışmaya katılan hastaların atak dönemi, birinci kontrol ve ikinci kontrol döneminde serum interlökin 18 düzeyleri incelenmiş, interlökin düzeylerinin atak sonrası 15. Ve 45. günlerde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık saptanmamıştır ($p=0,633$). İstatistiksel olarak Friedman testi kullanılmıştır.

Tablo 17: Hastaların atak dönemi, birinci kontrol ve ikinci kontroldeki IL-18 düzeyleri

Serum İnterlökin 18 Ölçümleri (ng/L)						
	N	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart Sapma	p
Atak dönemi İnterlökin 18 düzeyi	51	15,07	64,00	30,39	15,30	0,633
Birinci kontroldeki İnterlökin 18 düzeyi	51	12,98	64,00	29,74	16,28	
İkinci kontroldeki İnterlökin 18 düzeyi	51	14,04	64,00	30,58	16,11	



Şekil 9: Hastaların atak dönemi birinci kontrol ve ikinci kontroldeki İnterlökin 18 ortalamaları seyri grafiği

Çalışmaya katılan hastaların laboratuvar parametreleri atak döneminde incelenmiş, değişkenler oransal ya da aralıklı ölçek ile elde edilmiş ancak normal dağılıma uygunluk göstermediğinden Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Hastaların atak döneminde Wbc ve Plt değerleri arasında pozitif yönde, hemoglobin ve sedimantasyon değerleri arasında negatif yönde, Sedimantasyon ve Crp arasında pozitif yönde, Myeloperoksidaz ve İnterlökin 18 arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon (sırasıyla $p=0,00$; $p=0,001$; $p=0,008$, $p=0,00$) saptanmıştır.

Tablo 18: Atak dönemi hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin spearman's rho analizi ile korelasyonu

Spearman rank korelasyon (Atak dönemi)		Wbc	Plt	Hb	Crp	Sedim	Periostin (ng/ml)	Myelo peroksidaz (ng/ml)	İnterleukin 18 (ng/L)
Wbc	r	1,000	,604**	0,090	0,174	-0,149	-0,232	0,010	-0,046
	p		0,000	0,528	0,221	0,298	0,101	0,944	0,749
	N	51	51	51	51	51	51	51	51
Plt	r	0,604**	1,000	0,071	0,024	-0,005	-0,181	-0,063	-0,111
	p	0,000		0,623	0,866	0,974	0,203	0,662	0,437
	N	51	51	51	51	51	51	51	51
Hb	r	0,090	0,071	1,000	-0,106	-	-0,090	0,176	0,093
	p	0,528	0,623		0,457	0,463**	0,530	0,216	0,518
	N	51	51	51	51	51	51	51	51
Crp	r	0,174	0,024	-0,106	1,000	0,367**	-0,248	0,029	0,048
	p	0,221	0,866	0,457		0,008	0,080	0,841	0,736
	N	51	51	51	51	51	51	51	51
Sedimentasyon	r	-0,149	-0,005	-0,463**	0,367**	1,000	-0,192	0,144	0,073
	p	0,298	0,974	0,001	0,008		0,177	0,313	0,609
	N	51	51	51	51	51	51	51	51
Periostin	r	-0,232	-0,181	-0,090	-0,248	-0,192	1,000	-0,268	-0,220
	p	0,101	0,203	0,530	0,080	0,177		0,057	0,121
	N	51	51	51	51	51	51	51	51
Myeloperoksidaz	r	0,010	-0,063	0,176	0,029	0,144	-0,268	1,000	0,793**
	p	0,944	0,662	0,216	0,841	0,313	0,057		0,000
	N	51	51	51	51	51	51	51	51
İnterleukin 18	r	-0,046	-,111	0,093	0,048	0,073	-0,220	0,793**	1,000
	p	0,749	,437	0,518	0,736	0,609	0,121	0,000	
	N	51	51	51	51	51	51	51	51

** Korelasyon 0,01 düzeyinde (iki yönlü) anlamlıdır.

Çalışmaya katılan hastaların laboratuvar parametreleri atak sonrasındaki ilk stabil dönemde incelenmiş, değişkenler oransal ya da aralıklı ölçek ile elde edilmiş ancak normal dağılıma uygunluk göstermediğinden Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Hastaların ilk stabil döneminde Wbc, Plt ve Sedimentasyon değerleri arasında pozitif yönde, hemoglobinle crp ve sedimentasyon arasında negatif yönde, (sırasıyla p=0,004, p=0,044, p=0,001, p=0,01, p=0,00) saptanmıştır. Sedimentasyon

ile periostin değerleri arasında sınırlı derecede anlamlılık ($p=0,05$) saptanmıştır. Myeloperoksidaz ile interlökin 18 arasında güçlü derecede pozitif yönde korelasyon ($p=0,000$) saptanmıştır.

Tablo 19: Atak sonrasındaki ilk stabil dönemde hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin spearman's rho analizi ile korelasyonu

Spearman rank korelasyon (İlk stabil dönem)		Wbc	Plt	Hb	Crp	Sedim	Periostin (ng/ml)	Myeloperoksidaz (ng/ml)	İnterleukin 18 (ng/L)
Wbc	r	1,000	0,401**	0,146	-0,063	-0,283*	-0,187	0,132	0,120
	p		0,004	0,306	0,659	0,044	0,189	0,354	0,403
	N	51	51	51	51	51	51	51	51
Plt	r	0,401**	1,000	0,026	0,159	-0,061	-0,196	-0,027	-0,043
	p	0,004		0,858	0,264	0,668	0,167	0,851	0,765
	N	51	51	51	51	51	51	51	51
Hemoglobin	r	0,146	0,026	1,000	-0,436**	-0,591**	-0,210	-0,030	-0,002
	p	0,306	0,858		0,001	0,000	0,140	0,836	0,991
	N	51	51	51	51	51	51	51	51
Crp	rt	-0,063	0,159	-0,436**	1,000	0,465**	0,216	0,133	0,182
	p	0,659	0,264	0,001		0,001	0,128	0,351	0,2
	N	51	51	51	51	51	51	51	51
Sedimentasyon	rt	-0,283*	-0,061	-0,591**	0,465**	1,000	0,276*	0,050	0,072
	p	0,044	0,668	0,000	0,001		0,050	0,725	0,614
	N	51	51	51	51	51	51	51	51
Periostin	r	-0,187	-0,196	-0,210	0,216	0,276*	1,000	0,106	0,086
	p	0,189	0,167	0,140	0,128	0,05		0,460	0,547
	N	51	51	51	51	51	51	51	51
Myeloperoksidaz	r	0,132	-0,027	-0,030	0,133	0,050	0,106	1,000	0,814**
	p	0,354	0,851	0,836	0,351	0,725	0,460		0,000
	N	51	51	51	51	51	51	51	51
İnterleukin 18	r	0,120	-0,043	-0,002	0,182	0,072	0,086	0,814**	1,000
	p	0,403	0,765	0,991	0,200	0,614	0,547	0,000	
	N	51	51	51	51	51	51	51	51

Çalışmaya katılan hastaların laboratuvar parametreleri atak sonrasındaki ikinci stabil dönemde incelenmiş, değişkenler oransal ya da aralıklı ölçek ile elde edilmiş ancak normal dağılıma uygunluk göstermediğinden Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Hastaların Wbc ve platelet sayımları arasında pozitif yönde ($p=0,001$), hemoglobin değerleriyle crp ve sedimantasyon arasında negatif yönde ($p=0,09$ ve $p=0,00$), myeloperoksidaz ve interlökin 18 ölçümleri arasında pozitif yönde ($p=0,00$) istatistiksel anlamlılık saptanmıştır.

Tablo 20: Atak sonrasındaki ikinci stabil dönemde hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin spearman's rho analizi ile korelasyonu

Spearman rank korelasyon (İkinci stabil dönem)		Wbc	Plt	Hb	Crp	Sedi m	Periostin	Myeloperoksidaz	İnterleukin 18
Wbc	r	1,000	0,450**	-0,026	-0,104	0,045	-0,066	-0,023	-0,016
	p		0,001	0,855	0,467	0,754	0,643	0,870	0,914
	N	51	51	51	51	51	51	51	51
Plt	r	0,450**	1,000	-0,104	0,182	0,186	-0,137	-0,191	-0,153
	p	0,001		0,468	0,201	0,192	0,336	0,180	0,284
	N	51	51	51	51	51	51	51	51
Hemoglobin	r	-0,026	-0,104	1,000	-0,364**	-0,474**	0,085	0,006	-0,069
	p	0,855	0,468		0,009	0,000	0,552	0,964	0,632
	N	51	51	51	51	51	51	51	51
Crp	r	-0,104	0,182	-0,364**	1,000	0,457**	-0,006	0,168	0,147
	p	0,467	0,201	0,009		0,001	0,965	0,238	0,305
	N	51	51	51	51	51	51	51	51
Sedimantasyon	r	0,045	0,186	-0,474**	0,457**	1,000	0,175	0,068	0,047
	p	0,754	0,192	0,000	0,001		0,220	0,634	0,744
	N	51	51	51	51	51	51	51	51
Periostin	r	-0,066	-0,137	0,085	-0,006	0,175	1,000	-0,184	-0,164
	p	0,643	0,336	0,552	0,965	0,220		0,197	0,249
	N	51	51	51	51	51	51	51	51
Myeloperoksidaz	r	-0,023	-0,191	0,006	0,168	0,068	-0,184	1,000	0,832**
	p	0,870	0,180	0,964	0,238	0,634	0,197		0,000
	N	51	51	51	51	51	51	51	51
İnterleukin 18	r	-0,016	-0,153	-0,069	0,147	0,047	-0,164	0,832**	1,000
	p	0,914	0,284	0,632	0,305	0,744	0,249	0,000	
	N	51	51	51	51	51	51	51	51

Çalışmaya katılan hastaların mMRC dispne skalası atak dönemi, atak sonrasındaki ilk stabil dönem ve ikinci stabil dönemde periostin, myeloperoksidaz ve interlökin 18 değerleriyle karşılaştırılmıştır. Değişkenler oransal ya da aralıklı ölçek ile elde edilmiş ancak normal dağılıma uygunluk göstermediğinden Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Periostin ve myeloperoksidaz ölçümlerinin mMRC dispne skalası ile ilişkileri istatistiksel açıdan anlamsız bulunmuştur. mMRC dispne skalası arttıkça İnterlökin 18 düzeylerinin hem atak döneminde hem de birinci ve ikinci kontrol dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (p değerleri sırasıyla: 0,031; 0,010; 0,021).

Tablo 21: Atak dönemindeki hastaların mMrc skorlarının periostin, myeloperoksidaz ve interlökin 18 düzeyleriyle karşılaştırılması

		Atak dönemi Periostin Düzeyi	Atak dönemi MPO Düzeyi	Atak dönemi IL- 18 Düzeyi
mMRC Skoru	Korelasyon Katsayısı	-0,039	-0,270	-0,303*
	p değeri (iki yönlü)	0,787	0,056	0,031
	N	51	51	51

Tablo 22: Stabil dönemdeki ilk kontrolde hastaların mMrc skorlarının periostin, myeloperoksidaz ve interlökin 18 düzeyleriyle karşılaştırılması

		Birinci kontrolde Periostin Düzeyi	Birinci kontrolde MPO Düzeyi	Birinci kontrolde IL- 18 Düzeyi
mMRC Skoru	r	0,182	-0,260	-0,355*
	p	0,202	0,065	0,010
	N	51	51	51

Tablo 23: Stabil dönemdeki ikinci kontrolde hastaların mMrc skorlarının periostin, myeloperoksidaz ve interlökin 18 düzeyleriyle karşılaştırılması

		İkinci kontrolde Periostin Düzeyi	İkinci kontrolde MPO Düzeyi	İkinci kontrolde IL-18 Düzeyi
mMRC Skoru	r	0,110	-0,240	-0,323*
	p	0,442	0,090	0,021
	N	51	51	51

Çalışmaya katılan hastaların son bir yılda geçirdikleri KOAH alevlenme sayıları ve KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye başvuru sayıları; hastaların atak, ilk kontrol, ve ikinci kontrol dönemi peristotin myeloperoksidaz ve interlökin 18 değerleriyle ilişkisi incelenmiştir. Değişkenler oransal ya da aralıklı ölçek ile elde edilmiş ancak normal dağılıma uygunluk göstermediğinden Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmemiştir.

Tablo 24: Atak ve stabil dönemlerde Periostin, Myeloperoksidaz ve İnterlökin 18 düzeylerinin son bir yılda geçirilen KOAH alevlenme sayısı ve hastaneye başvuru sayısı ile karşılaştırılması

		Atak dönemi Periostin Düzeyi	Atak dönemi MPO Düzeyi	Atak dönemi IL-18 Düzeyi	Birinci kontrole Periostin Düzeyi	Birinci kontrole MPO Düzeyi	Birinci kontrole IL-18 Düzeyi	İkinci kontrol Periostin Düzeyi	İkinci kontrol MPO Düzeyi	İkinci kontrol IL-18 Düzeyi
Son bir yılda geçirilen KOAH alevlenme sayısı	r	-0,158	-0,126	-0,138	0,030	-0,225	-0,222	0,055	-0,225	-0,206
	p	0,268	0,378	0,334	0,837	0,113	0,117	0,704	0,112	0,148
	N	51	51	51	51	51	51	51	51	51
Son bir yılda KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye başvuru sayısı	r	-0,078	-0,098	-0,185	0,090	-0,092	-0,136	-0,014	-0,156	-0,132
	p	0,586	0,492	0,194	0,530	0,521	0,341	0,920	0,276	0,354
	N	51	51	51	51	51	51	51	51	51

Tablo 25: Atak ve stabil dönemlerde Periostin, Myeloperoksidaz ve İnterlökin 18 düzeylerinin alevlenme ağırlığına göre dağılımı

KOAİ Alevlenme Ağırlığı		Atak POSTN (ng/ml)	Atak MPO (ng/ml)	Atak İL-18 (ng/L)	Birinci Stabil POSTN (ng/ml)	Birinci Stabil MPO (ng/ml)	Birinci Stabil İL-18 (ng/L)	İkinci Stabil POSTN (ng/ml)	İkinci Stabil MPO (ng/ml)	İkinci Stabil İL-18 (ng/L)
Hafif	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Ort ± SS	2,56 ± 1,47	9,18 ± 7,08	29,92 ± 19,36	1,70 ± 1,03	9,08 ± 8,16	30 ± 19,05	1,55 ± 0,92	8,70 ± 6,21	31,99
	Min	1,38	5,3995	17,5531	,07	4,66	20,19	0,45	2,96	17,34
	Maximum	4,93	21,8208	64	2,85	23,66	64	2,51	19,24	64
Orta	N	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	Ort ± SS	3,80 ± 2,05	10,43 ± 6,98	35,79 ± 18,31	1,80 ± 0,87	10,38 ± 8,22	33,17 ± 18,89	1,56 ± 0,92	10,95 ± 8,53	35,94
	Min	1,24	4,1693	15,0701	0,3	2,52	12,98	0,07	3,43	16,19
	Max	7,92	32,02	64	3,41	29,15	64	2,92	32,36	64
Ağır	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29
	Ort ± SS	2,85 ± 1,82	8,12 ± 5,16	27,30 ± 12,06	1,84 ± 0,8	7,94 ± 5,01	27,69 ± 14,35	1,80 ± 0,71	8,25 ± 5,27	27,20
	Min	1,07	2,8957	16,2546	0,06	4,06	15,47	0,39	3,91	14,04
	Max	7,75	31,3895	64	3,21	25,88	64	3,26	28,90	64
Total	N	51	51	51	51	51	51	51	51	51
	Ort ± SS	3,14 ± 1,90	8,99 ± 5,97	30,39 ± 15,3	1,81 ± 0,83	8,87 ± 6,5	29,74 ± 16,28	1,69 ± 0,8	9,20 ± 6,59	30,58
	Min	1,07	2,8957	15,0701	0,06	2,52	12,98	0,07	2,96	14,04
	Max	7,92	32,02	64	3,41	29,15	64	3,26	32,36	64
p		0,205	0,481	0,365	0,979	0,894	0,885	0,788	0,953	0,492

Çalışmaya katılan hastaların stabil dönemdeki FEV1 yüzdesi, FVC yüzdesi ve FEV1/FVC oranlarının; hastaların atak, ilk kontrol, ve ikinci kontrol perisotin myeloperoksidaz ve interlökin 18 değerleriyle ilişkisi incelenmiştir. Değişkenler oransal ya da aralıklı ölçek ile elde edilmiş ancak normal dağılıma uygunluk göstermediğinden Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmemiştir.

Tablo 26: Atak ve stabil dönemlerde Periostin, Myeloperoksidaz ve İnterlökin 18 düzeylerinin stabil dönemdeki FEV1(%), FVC(%) ve FEV1/FVC oranıyla karşılaştırılması

		Atak POSTN (ng/ml)	Atak MPO (ng/ml)	Atak IL-18 (ng/L)	Birinci Stabil POSTN (ng/ml)	Birinci Stabil MPO (ng/ml)	Birinci Stabil IL-18 (ng/L)	İkinci Stabil POSTN (ng/ml)	İkinci Stabil MPO (ng/ml)	İkinci Stabil IL-18 (ng/L)
Stabil dönem FEV1(%)	r	0,037	0,235	0,219	0,165	0,150	0,092	-0,161	0,258	0,147
	p	0,799	0,097	0,123	0,248	0,294	0,520	0,258	0,067	0,303
	N	51	51	51	51	51	51	51	51	51
Stabil dönem FVC(%)	r	0,047	0,116	0,150	0,150	0,107	0,097	-0,191	0,246	0,166
	p	0,743	0,418	0,295	0,293	0,456	0,497	0,179	0,081	0,244
	N	51	51	51	51	51	51	51	51	51
Stabil dönem FEV1/FVC	r	-0,027	0,203	0,057	0,118	0,078	0,013	-0,044	0,027	-0,103
	p	0,848	0,154	0,693	0,411	0,588	0,927	0,758	0,850	0,472
	N	51	51	51	51	51	51	51	51	51

Çalışmaya katılan hastaların atak dönemlerinde alınan arter kangazları incelemelerinden elde edilen pO₂ düzeyi, SaO₂ düzeyi ve pCO₂ düzeyi; hastaların atak, ilk kontrol, ve ikinci kontrol peristin myeloperoksidaz ve interlökin 18 değerleriyle ilişkisi incelenmiştir. Değişkenler oransal ya da aralıklı ölçek ile elde edilmiş ancak normal dağılıma uygunluk göstermediğinden Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Atak dönemi pO₂ ve SaO₂ düzeyinin ilk kontroldeki peristin düzeyiyle pozitif yönde anlamlı korelasyon gösterdiği (p=0,013; p=0,031), atak dönemi pCO₂ düzeyinin myeloperoksidaz ve interlökin 18 düzeyleriyle negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (p=0,018; p=0,027).

Tablo 26: Atak ve stabil dönemlerde Peristin, Myeloperoksidaz ve İnterlökin 18 düzeylerinin atak dönemdeki arter kangazından alınan pO₂, SaO₂ ve pCO₂ düzeyleriyle karşılaştırılması

		Atak POSTN (ng/ml)	Atak MPO (ng/ml)	Atak IL-18 (ng/L)	Birinci Stabil POSTN (ng/ml)	Birinci Stabil MPO (ng/ml)	Birinci Stabil IL-18 (ng/L)	İkinci Stabil POSTN (ng/ml)	İkinci Stabil MPO (ng/ml)	İkinci Stabil IL-18 (ng/L)
Atak dönemi pO ₂ düzeyi (mmHg)	r	-0,102	0,230	0,187	0,345*	0,095	0,168	-0,059	0,157	0,179
	p	0,477	0,105	0,188	0,013	0,508	0,238	0,683	0,270	0,208
	N	51	51	51	51	51	51	51	51	51
Atak dönemi SaO ₂ Düzeyi (%)	r	-0,028	0,180	0,149	0,302*	0,071	0,146	-0,069	0,119	0,180
	p	0,843	0,206	0,296	0,031	0,619	0,306	0,628	0,407	0,205
	N	51	51	51	51	51	51	51	51	51
Atak dönemi pCO ₂ düzeyi (mmHg)	r	-0,056	-0,329*	-0,309*	-0,169	-0,363**	-0,401**	0,091	0-,381**	-0,364**
	p	0,695	0,018	0,027	0,237	0,009	0,004	0,524	0,006	0,009
	N	51	51	51	51	51	51	51	51	51

5-TARTIŞMA

Solunum fonksiyon testleri dışında günümüzde KOAH'ın progresyonu ve yeni ilaçların geliştirilmeleri aşamalarında hiçbir objektif biyobelirteç rutin kullanıma girmemiştir. Solunum fonksiyon testlerinin bile kısa süreli ilaç çalışmalarında kullanımı sakıncalıdır. Çünkü bu testler hastalık aktivitesi veya altta yatan patolojik süreç hakkında bilgi sağlamazlar. Ayrıca bu testler KOAH'ın çeşitli fenotiplerini ayıramaz, KOAH için spesifik değildir ve sağkalımı uzatan bilinen tedavilere nispeten tepkisizdir. Dünya çapında şu anda KOAH'ta yeni biyobelirteçleri tanımlamaya yönelik büyük ölçekli çalışmalar bulunmaktadır (118).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tek başına akciğer fonksiyonunun ölçülmesiyle belirlenemeyen çok sayıda fenotipe sahip karmaşık bir hastalıktır. KOAH'ta risk değerlendirmesinin öneminin anlaşılmasıyla, fenotip tanımlaması ve alevlenme prognozunu göstermek için KOAH'ta onaylanmış biyobelirteçlere olan ihtiyacı artmıştır. Çok sayıda potansiyel biyobelirteç daha önce değerlendirilmiş ve bazılarının gerçekten ümit verici olduğu görülmüştür. KOAH'ta çalışılan ilk biyomarkerlardan olan fibrinojen özellikle de ilaç onay sürecinde kalifikasyon için Gıda ve İlaç İdaresi'nce (FDA-ABD) kabul görmüştür. Kan fibrinojeni ve c-reaktif protein (CRP), KOAH varlığında ve bazı durumlarda hedeflenen popülasyonlarda KOAH gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. Balgam nötrofil sayımları, KOAH'ta tedaviye olumlu yanıtın biyobelirteçleri olarak kullanılmıştır, ancak klinik ortamlarda kullanım sınırlı olmaktadır. Diğer potansiyel kan biyomarkerleri, pulmoner ve aktivasyon düzenlenmiş kemokini (PARC / CCL-18) ve clara hücresi salgılatıcı protein 16 (CC-16) olarak dikkati çekmektedir. BODE indeksi gibi bütünleyici endeksler prognozu belirlemek, sonuçları öngörmek için bir çerçeve sağlar ve terapötik müdahalelere cevap verebilir. Bilgisayarlı tomografi, fenotipleri değerlendirmek ve prognozu ve terapötik karar vermeyi bildiren küçük hava yolu hastalığı ve amfizemin görece genişliklerini tanımlamak için önemli bir görüntüleme yöntemidir. Fibrinojen ve diğer sistemik inflamasyon belirteçleri, akut KOAH alevlenmelerinde yükselmektedir. Bu belirteçler ayrıca hızlı akciğer fonksiyonu azalması ve hastaneye yatma riski taşıyanları da belirleyebilmektedir. Şimdiye kadar,

KOAH'da tek bir biyobelirteç, geniş çaplı longitudinal çalışmalarda biyobelirteçlerin gelecekteki araştırılmasına duyulan ihtiyacı vurgulayan geniş bir kabul görmektedir.

Çalışmamızın sosyodemografik verilerine bakıldığında 45'i erkek (%88.2) 6'sı (%11.8) ise kadın hastalardan oluştuğu gözlemlendi. Hastanemizin otomasyon sisteminden alınan (Eroğlu HBYS) genel KOAH'lı hastaların verilerine bakıldığında benzer erkek popülasyon baskınlığı görülmüştür. Bu durumun epidemiolojik olarak dengesizlik oluşturduğu ilk başta düşünülse de KOAH'nın erkek hastalarda yaygın olarak görülmesi, coğrafi faktörler ve benzer çalışmalar bu durumun olağanlığını göstermiştir. Her ne kadar eskiden kabul gören bir durum olmasada artık kadınlarında erkekler kadar KOAH'tan etkilendikleri bununda tütün maruziyetiyle ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (119).

Periostin

Çalışmamızda ilk incelenen serum Periostin düzeylerinin KOAH alevlenme ve stabil döneminde incelendiği literatür çalışmaları bulunmamaktaydı. Literatüre bakıldığında periostinin TH-2 patogenezinde önemli rol oynaması nedeniyle daha çok astım çalışmalarında kullanıldığı gözlemlendi. Bazı astımlı hastalarda fix hava yolu obstruksiyonunun gözlenmesi periostin düzeyleriyle anlamlı ilişkisinin olmadığı yapılan kesitsel bir çalışmada gösterilmiştir (120). Periostin düzeylerinin astım, KOAH ve AKOS'lularda incelendiği başka bir kesitsel çalışmada KOAH ve AKOS'ta serum periostin düzeyleri astımlı hastalara göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (121). Shirai T. ve arkadaşlarının Japonya'da yapmış olduğu 177 astım, 115 AKOS ve 61 KOAH hastasını içeren bir çalışmada serum periostin ve YKL-40 düzeyleri kıyaslanmıştır. Serum periostin düzeyleri astım ve AKOS grubunda yüksek saptanırken, YKL-40 düzeyleri KOAH ve AKOS gruplarında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda serum periostin ve YKL-40 düzeylerinin combine kullanımıyla AKOS hastalarının diğer gruplardan ayrılabilmesine vurgu yapılmıştır (122). Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastaların farklı solunum örneklerinde periostin ekspresyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada serum periostin düzeyleri KOAH, astım ve kontrol örneklerinde anlamlı olarak farklı saptanmamış,

ekshale konsantre solunum havasında bakılan serum periostin düzeyi KOAH hastalarında astımlılara göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (123). Kanemitsu ve arkadaşlarının 2013 yılında 'Journal of Allergy and Clinical Immunology' dergisinde yayınlanan çalışmalarında ekstrasellüler bir matriks proteini olan periostinin astımlı hastalarda subendotelyal kalınlaşmaya katkıda bulunduğu ve eozinofilik inflamasyonu yansıttığına atıfta bulunulmuştur (124). Düzenli olarak inhale kortikosteroid tedavisi olan 202 hasta 4 yıl boyunca izlenmiş. Hastaların FEV1 (birinci saniyedeki zorlu ekspiryum volümü) düzeylerindeki düşüşün serum periostin düzeyleriyle korelasyon gösterdiği görülmüştür. Bu sayede hastalarda astımın neden olduğu remodellingin periostin düzeyleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Artmış periostinin hava yolu akımı kısıtlılığı ile ilişkili olması KOAH alevlenme döneminde gelişen subendotelyal fibrozis ve re-modelling patofizyolojisinde serum periostin değerlerinin yol gösterici olabileceği bu çalışmaya atıfta bulunularak düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda serum periostin düzeyleri KOAH ve kontrol grubunda benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

İnterlökin - 18

Dima ve arkadaşlarının 2015 yılında 'Cytokine' dergisinde yayınlanan çalışmalarında IL-18'in Interferon gamma indükleyici sitokin olarak bilinen bir proinflamatuvar sitokin olduğu, IL-18'in makrofaj ve dendritik hücrelerden salındığına atıfta bulunulmuştur. Yine bu derlemede IL-18'in biyolojik tedavilerin KOAH hastalığında gelecek yıllarda kullanılabilmesi yorumu yapılmıştır. Ayrıca fareler üzerinde deneysel olarak IL-18'in aşırı salınımının amfizematöz lezyonlarının oluşumunun arttığını belirten çalışmaya atıfta bulunularak IL-18'in KOAH patofizyolojisinde inflamasyon ve re-modelling'i uyaran bir etkiye sahip olabileceği yorumu yapılmıştır (114). Min-Jong ve arkadaşlarının 2012 yılında 'American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology' dergisinde yayınlanan çalışmalarında IL-18'in akciğerlerde hava yolu hasarı ve amfizem oluşumunda merkezi yolakta olduğu hipotezini öne sürmüşlerdir. Yapılan bu çalışmada transgenomik olarak uyarılan farelere IL-18 sitokininin aşırı salınımı sağlanmış. Yapılan immunohistokimyasal çalışmalarla IL-18'in IFN-gamma, IL-17A ve IL-13 yoluyla farelerin akciğer bronşlarında

destrüksiyon, re-modelling ve akciğer parankiminde amfizem oluşumunun arttığı ispatlanmıştır. Bu çalışmanın neticesinde IL – 18 geninin aşırı çoğaltılmasının farelerde amfizematöz lezyonlara yol açtığı gösterilmiştir (125). Stabil KOAH'ta alevlenmeler sırasında daha fazla artış ile birlikte, daha yüksek IL-1 üretimi gözlenmiştir. IL-1, makrofaj-monosit tarafından güçlü bir şekilde ifade edilir. Akciğerdeki IL-1 β aktivitesinin, akciğer iltihabı, amfizem ve hava yolu fibrozundan oluşan tipik KOAH özelliklerine sahip bir fenotipi indüklediği görülmektedir (126). Wang ve arkadaşlarının 65 adet KOAH alevlenme, 50 adet alevlenme sonrası iyileşme dönemi ve 30 adet stabil dönem KOAH hastasında ortak inflamasyon markerları olan NLRP3, Casp-1, ASC, IL-18 ve IL-1 β 'nin mRNA düzeyleri serum ve bronkoalveoler lavaj sıvısında bakılıp çoklu korelasyon yapılmıştır. Çok proteinli bir kompleks olan NLR pirin domeni içeren protein 3 (NLRP3) enflamasyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığında hava yolu enflamasyonunun gelişmesine katkıda bulunabilen pro-inflamatuvar sitokinler interlökin (IL) -1 β ve IL-18'i üretmektedir. Çalışmanın sonucunda NLRP3'ün MRNA seviyelerinin IL-18 düzeyi ile alevlenme döneminde korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (127). 94 KOAH'lı hastanın balgam ve serum IL-18 örneklerinin stabil ve atak döneminde araştırıldığı bir çalışmada balgam IL-18 örnekleri stabil dönemde göre alevlenme döneminde anlamlı ölçüde düşük bulunmuş fakat serum IL-18 örnekleri arasında alevlenme ve stabil dönemler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (128). Bizim çalışmamızda da benzer olarak serum IL-18 düzeylerinde alevlenme ve alevlenme sonrasındaki stabil dönemler arasında anlamlı olarak farklılık saptanmamıştır.

Myeloperoksidaz

Park ve arkadaşlarının 2013 yılında çevrimiçi Plos One dergisinde yayınlanan bir meta analizinde KOAH hastalarındaki myeloperoksidaz düzeyleri ile hastalığın ilerlemesi ve mortalite arasındaki ilişki araştırılmıştır. 4677 hastanın 11 yıllık izleminden elde edilen sonuçlara göre serum myeloperoksidaz konsantrasyonları hastaların FEV1 (birinci saniyedeki zorlu ekspiryum volümü) düzeylerindeki düşüş ile anlamlı bulunmuştur. Hastalardaki myeloperoksidaz düzeylerinin yüksekliği ayrıca

kardiyovasküler olaylarla ilişkili bulunmuştur (129). Bu çalışmaya atıfta bulunularak KOAH alevlenmesi yaşayan hastaların KOAH alevlenme ağırlığına göre serum myeloperoksidaz düzeylerinin korelasyonun gösterilmesi amaçlanmıştır. Zhu ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde KOAH hastalarında sağlıklı bireylere göre daha yüksek balgam MPO düzeyleri görüldüğü saptanmıştır. Yine bu çalışmaya atıfta bulunduğumuz ana hedeflerden birisi olan KOAH hastalarının alevlenme dönemlerindeki balgam MPO düzeyleri alevlenme sonrasına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (130).

Bizim çalışmamıza katılan hastaların Koah akut alevlenme dönemlerinde bakılan myepoeroksidaz düzeyi ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde yüksek saptandı.

Çalışma genel olarak bir bütün halinde değerlendirildiğinde birincil hedef alevlenme şiddetiyle biyobelirteçlerin korelasyonunun gösterilmesini sağlamaktı. Literatüre bakıldığında periostinle ilgili daha önce yapılmış benzer bir çalışma bulunmamaktaydı. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar alevlenme ve alevlenme sonrasında stabil dönemlerde ölçülen periostin düzeylerinin alevlenme şiddetini göstermede yol gösterici olmayacağı yönünde olmuştur. Yine interlökin 18 ve myeloperoksidazında alevlenme şiddetini ve hastalığın prognozunu öngörmede tek başlarına yeterli olmayacağı düşünülmüştür.

Çalışmanın tek merkezli yapılması, hasta ve kontrol gurubu sayısının istatistiksel olarak yeterli popülasyon büyüklüğünü sağlamasına rağmen daha büyük örneklem grubuna ihtiyaç duyulması, bulunduğumuz coğrafi bölge itibariylee hastaların büyük bir kısmının erkek, yaşlı ve komorbid hastalıkları olan kişilerden oluşması bizim çalışmamızın en başta gelen yetersizliklerindedir.

Astımda umut vaat eden periostin üzerine ve KOAH inflamatuvar patogenezinde rol oynayan myeloperoksidaz ve interlökin 18 üzerine yapılması gereken çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6 - SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Sonuç olarak her ne kadar inflamatuvar patogenez farklı olsada bu çalışmada KOAH hastalarının alevlenme döneminde uzun yıllardır astımda çalışılmış bir biyomarker olan periostin değerlendirilmiştir. Pro-inflamatuvar bir sitokin olan IL-18 ve anti-mikrobiyal etkinliği bilinen myeloperoksidaz enzim düzeylerinin alevlenmelerin seyri ve şiddeti ile ilişkisini incelemek için bu çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmanın ana hedefleri;

1.KOAH alevlenmesi ile hastaneye başvuran hastalardan ve kontrol grubundan toplanacak serum periostin, IL-18 ve myeloperoksidaz düzeylerini karşılaştırmak, atak sonrası seyrini incelemek olup bulgular istatistikse olarak anlamsız çıkmıştır.

2.KOAH hastaların sosyodemografik özellikleri ve yıllık atak sayılarının biyobelirteç düzeyleriyle ilişkisini saptanmak olup bulgular istatiksiksel olarak anlamsız çıkmıştır.

3.Alevlenme öncesi stabil dönemdeki hastaların solunum fonksiyon parametrelerinin biyobelirteç düzeyleriyle ilişkisini göstermek olup bulgular istatistiksel olarak anlamsız çıkmıştır.

KOAH'ta nötrofil aracılı inflamasyonun baskın olması çalışmamızdaki sonuçların anlamsız çıkmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Alevlenme şiddetini göstermede inflamatuvar patogenezde rol oynayan myeloperoksidaz ve İnterlökin 18 ile ilgili olarak yapılması gereken çok sayıda çalışma gerekmektedir.

7 - KAYNAKLAR

1. 2018 Global Strategy For Prevention, Diagnosis And Management Of COPD 2018. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf.
2. Kim V, Crapo J, Zhao H, Jones PW, Silverman EK, Comellas A, et al. Comparison between an alternative and the classic definition of chronic bronchitis in COPD. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(3):332-9. doi: 10.1513/AnnalsATS.201411-518OC.
3. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med*. 2016;374(19):1811-21. Epub 2016/05/12.
4. Ferkol T, Schraufnagel D. The global burden of respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(3):404-6.
5. Quach A, Giovannelli J, Cherot-Kornobis N, Ciuchete A, Clement G, Matran R, et al. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011-2013. *Respir Med*. 2015;109(12):1553-61.
6. Menezes AM, Victora CG, Perez-Padilla R. The Platino project: methodology of a multicenter prevalence survey of chronic obstructive pulmonary disease in major Latin American cities. *BMC Med Res Methodol*. 2004;4(15):1471-2288.
7. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the

population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011;139(4):752-63.

8. Al Ghobain M, Alhamad EH, Alorainy HS, Al Kassimi F, Lababidi H, Al-Hajjaj MS. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Riyadh, Saudi Arabia: a BOLD study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(10):1252-7.

9. Adeloje D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):05-020415.

10. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-71.

11. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27(2):397-412.

12. Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, et al. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006;3:543.

13. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28(3):523-32.

14. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(8):631-9.

15. Mannino DM, Higuchi K, Yu TC, Zhou H, Li Y, Tian H, et al. Economic Burden of COPD in the Presence of Comorbidities. *Chest*. 2015;148(1):138-50.
16. Derneği TT. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Koruma, Tanı ve Tedavi Raporu 2014. Available from: <http://toraks.org.tr/Download.aspx?book=2146>.
17. American Thoracic Society Foundation. The Global Burden of Lung Disease. 2014 22.06.2018. Available from: <http://foundation.thoracic.org/news/global-burden.php>
18. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013;5:235-45.
19. Sin DD, Stafinski T, Ng YC, Bell NR, Jacobs P. The impact of chronic obstructive pulmonary disease on work loss in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):704-7.
20. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):691-706.
21. Collaborators USBoD. The State of US Health, 1990-2010: Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. *JAMA*. 2013;310(6):591-608.
22. Hooper R, Burney P, Vollmer WM, McBurnie MA, Gislason T, Tan WC, et al. Risk factors for COPD spirometrically defined from the lower limit of normal in the BOLD project. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1343-53.
23. Prescott E, Vestbo J. Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(8):737-41.

24. Bossé Y. Updates on the COPD gene list. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2012;7:607-31.
25. Soler Artigas M, Wain LV, Repapi E, Obeidat M, Sayers I, Burton PR, et al. Effect of five genetic variants associated with lung function on the risk of chronic obstructive lung disease, and their joint effects on lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(7):786-95.
26. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax*. 2015;70(5):482-9.
27. Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, Menezes AM, Han MK, van der Molen T, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:597-611.
28. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, Hansel NN, Make B, Hokanson JE, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(4):414-20.
29. Tam A, Churg A, Wright JL, Zhou S, Kirby M, Coxson HO, et al. Sex Differences in Airway Remodeling in a Mouse Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(8):825-34.
30. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *Bmj*. 1991;303(6804):671-5.

31. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax*. 2005;60(10):851-8.
32. Britton JR, Pavord ID, Richards KA, Knox AJ, Wisniewski AF, Lewis SA, et al. Dietary antioxidant vitamin intake and lung function in the general population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(5):1383-7.
33. McKeever TM, Scrivener S, Broadfield E, Jones Z, Britton J, Lewis SA. Prospective study of diet and decline in lung function in a general population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1299-303.
34. Shahar E, Folsom AR, Melnick SL, Tockman MS, Comstock GW, Gennaro V, et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and smoking-related chronic obstructive pulmonary disease. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *N Engl J Med*. 1994;331(4):228-33.
35. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, et al. Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(9):1539-49.
36. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, Putcha N, Eisner MD, Kanner RE, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(5):557-65.
37. Gan WQ, FitzGerald JM, Carlsten C, Sadatsafavi M, Brauer M. Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):721-7.
38. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive

pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(6):532-55.

39. Chapman KR, Tashkin DP, Pye DJ. Gender bias in the diagnosis of COPD. *Chest.* 2001;119(6):1691-5.

40. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest.* 2004;126(1):59-65.

41. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax.* 2003;58(4):322-7.

42. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, Guo F, Sternberg AL, Van Natta ML, et al. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med.* 2016;374(19):1842-52.

43. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Anto JM, Gislason T, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(7):891-7.

44. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(6):662-72.

45. Drummond MB, Kirk GD. HIV-associated obstructive lung diseases: insights and implications for the clinician. *Lancet Respir Med.* 2014;2(7):583-92.

46. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis.* 2015;32:138-46.

47. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:435-59.
48. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):16-27.
49. Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD-- implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:1207-24.
50. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(3):183-92.
51. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350(26):2645-53.
52. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, et al. Small-Airway Obstruction and Emphysema in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The New England journal of medicine.* 2011;365(17):1567-75.
53. Butler A, Walton GM, Sapey E. Neutrophilic Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Copd.* 2018;31:1-13.
54. Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol.* 1985;106(6):1902-8.
55. Salvi S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2014;35(1):17-27.

56. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2005;26(3):420-8.
57. Albert P, Agusti A, Edwards L, Tal-Singer R, Yates J, Bakke P, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2012;67(8):701-8.
58. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi.* İstanbul: Aves yayıncılık, 2010;11:13-5.
59. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest.* 1993;104(1):254-8.
60. Loveridge B, West P, Kryger MH, Anthonisen NR. Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134(5):930-4.
61. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal.* 2005;26(5):948-68.
62. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38.
63. Mohamed Hoesein FA, Zanen P, Lammers JW. Lower limit of normal or FEV1/FVC < 0.70 in diagnosing COPD: an evidence-based review. *Respir Med.* 2011;105(6):907-15.
64. Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Davidson KW, Epling JW, Jr., Garcia FA, et al. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US

Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama*. 2016;315(13):1372-7.

65. Vaz Fragoso CA, McAvay G, Van Ness PH, Casaburi R, Jensen RL, MacIntyre N, et al. Phenotype of Spirometric Impairment in an Aging Population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(7):727-35.

66. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, Watkins ML, Pinto-Plata V, Vestbo J, et al. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):382-6.

67. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Muller KC, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*. 2011;140(2):331-42.

68. Gedeberg A, Szepligeti SK, Wackerhausen LH, Horvath-Puho E, Dahl R, Hansen JG, et al. Prediction of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease with the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2017 classification: a cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(3):204-12.

69. GOLD 2018 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. <https://goldcopd.org/gold-reports/2018>.

70. Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2017 KOAH Raporuna Bakışı 2017. Available from: <http://toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/1042017161917-tumu.pdf>.

71. Kocabaş A, Atış S, Çöplü L, ve ark. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Koruma, Tanı ve Tedavi raporu 2014. *Turk Thorac J* 2014;15:S1-S76.

72. Hatzelmann A, Morcillo EJ, Lungarella G, Adnot S, Sanjar S, Beume R, et al. The preclinical pharmacology of roflumilast--a selective, oral phosphodiesterase 4

inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010;23(4):235-56.

73. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(11):1139-47.

74. Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, Martin S, Wong E, Guyatt GH, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;3(10).

75. Koczulla AR, Schneeberger T, Jarosch I, Kenn K, Gloeckl R. Long-Term Oxygen Therapy. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(51-52):871-7.

76. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;13(6).

77. ERK M. KOAH alevlenmesi. *Eurasian J Pulmonol.* 2003;5(0):285-90.

78. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987;106(2):196-204.

79. (UK). NCGC. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care. 2010.

80. RR. R. COPD exacerbations 5: Management. *Thorax* ; 61: 535-44. 2006.

81. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(10).

82. Diederens BV, Paul & Kluytmans, Jan & Peeters, M & Hendrix, M. . The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 30. 240-4. 10.1183/09031936.00012707. 2007.
83. Başoğlu ÖK, Sayiner AA, Zeytinoğlu A, Sayiner A. The role of atypical bacteria in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *TRJ* 2005 ;6: 22-7.
84. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19(2).
85. Günen H, Hacıevliyagil S. KOAH'da İnflamatuvar Belirteçler Inflammatory Markers in COPD2007. 65-71 p.
86. Barnes PJ, Chowdhury B, Kharitonov SA, Magnussen H, Page CP, Postma D, et al. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(1):6-14.
87. Sohy C, Pilette C, Niederman MS, Sibille Y. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and antibiotics: what studies are still needed? *European Respiratory Journal*. 2002;19(5):966-75.
88. Calikoglu M, Sahin G, Unlu A, Ozturk C, Tamer L, Ercan B, et al. Leptin and TNF-alpha levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their relationship to nutritional parameters. *Respiration*. 2004;71(1):45-50.
89. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):867-74.

90. Creutzberg EC, Wouters EF, Vanderhoven-Augustin IM, Dentener MA, Schols AM. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(4 Pt 1):1239-45.
91. Rahman I, Skwarska E, MacNee W. Attenuation of oxidant/antioxidant imbalance during treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1997;52(6):565-8.
92. Roland M, Bhowmik A, Sapsford R, Seemungal T, Jeffries D, Warner T, et al. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2001;56(1):30-5.
93. Stockley RA, Bayley D, Hill SL, Hill AT, Crooks S, Campbell EJ. Assessment of airway neutrophils by sputum colour: correlation with airways inflammation. *Thorax.* 2001;56(5):366-72.
94. Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, Bayley DL, Stockley RA. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med.* 2000;109(4):288-95.
95. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1693-722.
96. Brindicci C, Ito K, Resta O, Pride NB, Barnes PJ, Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. *European Respiratory Journal.* 2005;26(1):52-9.
97. Maziak W, Loukides S, Culpitt S, Sullivan P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(3 Pt 1):998-1002.

98. Tsoumakidou M, Tzanakis N, Chrysofakis G, Siafakas NM. Nitrosative stress, heme oxygenase-1 expression and airway inflammation during severe exacerbations of COPD. *Chest*. 2005;127(6):1911-8.
99. Takeshita S, Kikuno R, Tezuka K, Amann E. Osteoblast-specific factor 2: cloning of a putative bone adhesion protein with homology with the insect protein fasciclin I. *Biochem J*. 1993;294(Pt 1):271-8.
100. Takayama G, Arima K, Kanaji T, Toda S, Tanaka H, Shoji S, et al. Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):98-104.
101. Gordon ED, Sidhu SS, Wang ZE, Woodruff PG, Yuan S, Solon MC, et al. A protective role for periostin and TGF-beta in IgE-mediated allergy and airway hyperresponsiveness. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(1):144-55.
102. Blanchard C, Mingler MK, McBride M, Putnam PE, Collins MH, Chang G, et al. Periostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses. *Mucosal Immunol*. 2008;1(4):289-96.
103. Sehra S, Yao W, Nguyen ET, Ahyi AN, Tuana FM, Ahlfeld SK, et al. Periostin regulates goblet cell metaplasia in a model of allergic airway inflammation. *J Immunol*. 2011;186(8):4959-66.
104. Morra L, Moch H. Periostin expression and epithelial-mesenchymal transition in cancer: a review and an update. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2011;459(5):465-75. Epub 2011/10/14.
105. Hansson M, Olsson I, Nauseef WM. Biosynthesis, processing, and sorting of human myeloperoxidase. *Arch Biochem Biophys*. 2006;445(2):214-24.

106. Nauseef WM. Contributions of myeloperoxidase to proinflammatory events: more than an antimicrobial system. *Int J Hematol.* 2001;74(2):125-33.
107. Podrez EA, Abu-Soud HM, Hazen SL. Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med.* 2000;28(12):1717-25.
108. Hazell LJ, Arnold L, Flowers D, Waeg G, Malle E, Stocker R. Presence of hypochlorite-modified proteins in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1996;97(6):1535-44.
109. Kutter D, Devaquet P, Vanderstocken G, Paulus JM, Marchal V, Gothot A. Consequences of total and subtotal myeloperoxidase deficiency: risk or benefit ? *Acta Haematol.* 2000;104(1):10-5.
110. S. J. Myeloperoxidase deficiency. *Allergy And Immunology; Pediatrics; eMedicine Specialties* 2004.
111. Gracie JA, Robertson SE, McInnes IB. Interleukin-18. *Journal of Leukocyte Biology.* 2003;73(2):213-24.
112. Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, Yutsudo M, Hakura A, Tanimoto T, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature.* 1995;378(6552):88-91.
113. Sebastian Wawrocki MD, Magdalena Kowalewicz-Kulbat and Wieslawa Rudnicka, . Interleukin 18 (IL-18) as a target for immune intervention, *Division of Cellular Immunology*, Vol. 63, No 1/2016 59–63.
114. Dima E, Koltsida O, Katsaounou P, Vakali S, Koutsoukou A, Koulouris NG, et al. Implication of Interleukin (IL)-18 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cytokine.* 2015;74(2):313-7.

115. Sebastian Wawrocki MD, Magdalena Kowalewicz-Kulbat, and Wieslawa Rudnicka. Interleukin 18 (IL-18) as a target for immune intervention, Division of Cellular Immunology, Vol. 63, No 1/2016 59–63.
116. Dinarello CA. Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(2).
117. Novick D, Schwartsburd B, Pinkus R, Suissa D, Belzer I, Stoecker Z, et al. A novel IL-18BP ELISA shows elevated serum IL-18BP in sepsis and extensive decrease of free IL-18. *Cytokine.* 2001;14(6):334-42.
118. Sin DD, Vestbo J. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(6):543-5.
119. Han MK, Postma D, Mannino DM, Giardino ND, Buist S, Curtis JL, et al. Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2007;176(12):1179-84. Epub 2007/08/02.
120. Mogensen I, Alving K, Dahlen SE, James A, Forsberg B, Ono J, et al. Fixed airflow obstruction relates to eosinophil activation in asthmatics. *Clin Exp Allergy.* 2018;26(10):13302.
121. Perez de Llano L, Cosio BG, Miravittles M, Plaza V. Accuracy of a New Algorithm to Identify Asthma-COPD Overlap (ACO) Patients in a Cohort of Patients with Chronic Obstructive Airway Disease. *Arch Bronconeumol.* 2018;54(4):198-204.
122. Shirai T, Hirai K, Gon Y, Maruoka S, Mizumura K, Hikichi M, et al. Combined Assessment of Serum Periostin and YKL-40 May Identify Asthma-COPD Overlap. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(1):134-45.
123. Gorska K, Maskey-Warzechowska M, Nejman-Gryz P, Korczynski P, Prochorec-Sobieszek M, Krenke R. Comparative study of periostin expression in

different respiratory samples in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(3):124-37.

124. Kanemitsu Y, Ito I, Niimi A, Izuhara K, Ohta S, Ono J, et al. Osteopontin and periostin are associated with a 20-year decline of pulmonary function in patients with asthma: *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Aug 15;190(4):472-4. doi: 10.1164/rccm.201403-0562LE.

125. Kang MJ, Yoon CM, Nam M, Kim DH, Choi JM, Lee CG, et al. Role of Chitinase 3-Like-1 in Interleukin-18-Induced Pulmonary Type 1, Type 2, and Type 17 Inflammation; Alveolar Destruction; and Airway Fibrosis in the Murine Lung. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2015;53(6):863-71.

126. Rogliani P, Calzetta L, Ora J, Matera MG. Canakinumab for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;31:15-27.

127. Wang H, Lv C, Wang S, Ying H, Weng Y, Yu W. NLRP3 Inflammasome Involves in the Acute Exacerbation of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Inflammation.* 2018;41(4):1321-33.

128. Mackay AJ, Donaldson GC, Patel ARC, Singh R, Hurst JR, Wedzicha JA. P119 Changes in airway and systemic IL-18 levels at exacerbation in COPD patients. *Thorax.* 2011;66(Suppl 4):A115-A6.

129. Park HY, Man SFP, Tashkin D, Wise RA, Connett JE, Anthonisen NA, et al. The relation of serum myeloperoxidase to disease progression and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *PloS one.* 2013;8(4):e61315-e.

130. Zhu A, Ge D, Zhang J, Teng Y, Yuan C, Huang M, et al. Sputum myeloperoxidase in chronic obstructive pulmonary disease. *European journal of medical research.* 2014;19(1):12-.

8 - EKLER

EK-A: KOAH Hastalarında Sosyodemografik Veriler Ve Klinik Özellikler Formu

1.Adı-Soyadı:

2.Yaşı:

3.Cinsiyeti: Erkek Kadın

4.Meslek:

5.Sigara kullanım durumu: Aktif içici Bırakmış Hiç kullanmamış

6.Sigara paket/yıl sayısı:

7.Ek hastalık / operasyon öyküsü:

8: Beden Kitle indeksi:

9Kullandığı KOAH ilaçları: SABA: SAMA: SABA+SAMA:

LABA: LAMA: IKS: IKS+LABA: Ultra-LABA:

IKS + Ultra-LABA: Teofilin: Roflumilast:

10. KOAH Evresi GOLD 2017: A: B: C: D:

11. m MRC dispne sklası: 0: 1: 2: 3: 4:

12.Son bir yıl içindeki KOAH atak sayısı:

13:Son bir yıl içerisindeki hastaneye başvuru gerektiren atak sayısı:

14.Koah Atak Ağırılığı (Anthonisen Kriterleri): Hafif: Orta: Ağır:

• balgam pürülansında artış • balgam hacminde artış • dispnede kötüleşme
• Tip I (ağır) üç semptomun hepsini, • Tip II (orta) üç semptomun ikisini, • Tip III (hafif) semptomlardan sadece birini ve aşağıdakilerden en az birini içerir: Son 5 gün içinde üst solunum yolu infeksiyonu, Başka bir nedeni olmayan ateş, Hişiltıda artış, Öksürükte artış, Solunum hızında veya kalp hızında bazale göre %20 artış.

15.Hastanın Atak öncesi dönemde solunum fonksiyon parametreleri: FEV1:

FVC: FEV1/FVC:

16.Hasta ilaçlarını doğru inhale tekniği ile kullanıyor mu? Evet: Hayır:

17.Hasta ilaçlarını düzenli olarak kullanıyor mu? Evet: Hayır:

18.Hastanın atak dönemindeki Hemogram: WBC: PLT: HB:

Seroloji: CRP: IL-18: Periostin: : Myeloperoksidaz:

Arter kangazı: po2: pco2: HCO3: ph: SO2:

19.Hastanın atak başvurusundan 14 gün sonraki Hemogram: WBC:

PLT: HB: Seroloji: CRP: IL-18: Periostin: Myeloperoksidaz:

20.Hastanın atak başvurusundan 45 gün sonraki Hemogram: WBC:

PLT: HB: Seroloji: CRP: IL-18: Periostin: Myeloperoksidaz:

EK-B: Kontrol Grubunda Sosyodemografik Veriler Ve Klinik Özellikler Formu

1.Adı-Soyadı:

2.Yaşı:

3.Cinsiyeti: Erkek Kadın

4.Meslek:

5.Sigara kullanım durumu: Aktif içici Bırakmış Hiç kullanmamış

6.Sigara paket/yıl sayısı:

7.Ek hastalık / operasyon öyküsü:

8: Beden Kitle indeksi:

9.Sağlıklı gönüllünün IL-18: Periostin: Myeloperoksidaz:

EK-C: Hasta Grubunun Gönüllülerinin Bilgilendirilmiş Olur / (Rıza) Formu

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ ETİK KURULU
Gönüllülerin Bilgilendirilmiş Olur / (Rıza) Formu
(Hasta)

Araştırmanın Konusu: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığının Akut Alevlenmesi Olan Hastalarda Serum Periostin, Myeloperoksidaz Ve IL-18 Düzeyleri Ve Alevlenmelerin Seyri ile İlişkisi
Araştırmanın Amacı: Koah alevlenmesi ile hastaneye başvuran hastalarda erken tanı sağlayacak kan testlerinin bulunmasını sağlamak ve bu kan testlerinin hastalığın ilerleyişiyle ilişkisini incelemek
Araştırmaya Katılma Süresi : Örnek alım süresince
Araştırmaya Katılacak Yaklaşık Hasta Sayısı: 50

Sayın Gönüllü;

'Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığının Akut Alevlenmesi Olan Hastalarda Serum Periostin, Myeloperoksidaz Ve IL-18 Düzeyleri Ve Alevlenmelerin Seyri ile İlişkisi' başlıklı münferit bilimsel araştırma projemize örnek sağlamak amacıyla rızanızla kanınızdan bir tüpe enjektör ile kan alınacaktır. Örnek uzman doktor veya hemşire tarafından alınacaktır. Bu esnada hastalığınız ile çeşitli bilgiler sorulup anket formuna kaydedilecektir. Hastalığınız normal seyrine döndükten sonra çağırılacağınız poliklinik kontrolünde ikinci bir tüpe enjektör ile kan alınacaktır. Beklenmeyen bir etki görüldüğünde uzman hekim tarafından müdahale edilecektir.

Çalışmaya gönüllü olmanız durumunda size herhangi bir ücret ödenmeyecek veya sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.

Çalışmaya katılmak istememeniz durumunda veya çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan çıkmak istemeniz durumunda tedavinizde bir değişiklik olmayacaktır.

Sağlayacağımız katkı için teşekkür eder, acil şifalar dilerim.

Yukarıdaki, araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bana, tank huzurunda aşağıda konusu belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı ve katılmama hakkımın olduğunu, araştırma başladıktan sonra devam etmeyi istememe hakkına sahip olduğum gibi kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızam ile katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza
Bilgi Verebilecek Kişi:	
VELİ, VASİ VEYA VEKİL (18 yaşından küçük olanlar için)	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza:
Yakınlığı:	
ARAŞTIRMACI	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza
GEREKTİĞİNDE GÖNÜLLÜ VEYA YAKINININ BAŞVURABİLECEĞİ KİŞİ:	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza
TANIK:	
Adı Soyadı: Görevi Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0)

EK-D: Kontrol Grubunun Gönüllülerinin Bilgilendirilmiş Olur / (Rıza) Formu

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ ETİK KURULU
Gönüllülerin Bilgilendirilmiş Olur / (Rıza) Formu
(Kontrol)

Araştırmanın Konusu	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığının Akut Alevlenmesi Olan Hastalarda Serum Periostin, Myeloperoksidaz Ve IL-18 Düzeyleri Ve Alevlenmelerin Seyri İle İlişkisi
Araştırmanın Amacı	:Koah alevlenmesi ile hastaneye başvuran hastalarda erken tanı sağlayacak kan testlerinin bulunmasını sağlamak ve bu kan testlerinin hastalığın ilerleyişiyle ilişkisini incelemek
Araştırmaya Katılma Süresi	: Örnek alım süresince
Araştırmaya Katılacak Yaklaşık Gönüllü Sayısı:	50

Sayın Gönüllü;

‘Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığının Akut Alevlenmesi Olan Hastalarda Serum Periostin, Myeloperoksidaz Ve IL-18 Düzeyleri Ve Alevlenmelerin Seyri ile İlişkisi’ başlıklı münferit bilimsel araştırma projemize örnek sağlamak amacıyla rızanızla kanınızdan bir tüp enjektör ile örnek alınacaktır. Bu esnada size sağlık durumunuz hakkında bir takım bilgiler sorulup anket formuna kaydedilecektir. Örnek uzman doktor veya hemşire tarafından alınacaktır. Beklenmeyen bir etki görüldüğünde uzman hekim tarafından müdahale edilecektir.

Çalışmaya gönüllü olmanız durumunda size herhangi bir ücret ödenmeyecek veya sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.

Çalışmaya katılmak istememeniz durumunda veya çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan çıkmak istemeniz durumunda tedavinizde bir değişiklik olmayacaktır.

Sağlayacağımız katkı için teşekkür eder, acil şifalar dilerim.

Yukarıdaki, araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bana, tanık huzurunda aşağıda konusu belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı ve katılmama hakkımın olduğunu, araştırma başladıktan sonra devam etmeyi istememe hakkına sahip olduğum gibi kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızam ile katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)
Adresi:	Faks : (0)
	İmza
Bilgi Verebilecek Kişi:	
VELİ, VASİ VEYA VEKİL (18 yaşından küçük olanlar için)	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)
Adresi:	Faks : (0)
Yakınlığı:	İmza:
ARAŞTIRMACI	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)
Adresi:	Faks : (0)
	İmza
GEREKTİĞİNDE GÖNÜLLÜ VEYA YAKINININ BAŞVURABİLECEĞİ KİŞİ:	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)
Adresi:	Faks : (0)
	İmza
TANIK:	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)
Görevi:	Faks : (0)
Adresi:	

Ek-E: Etik Kurul Karar formu

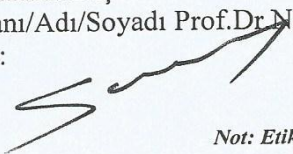
MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Kronik obstruktif akciğer hastalığının akut alevlenmesi olan hastalarda serum Periostin, Myeloperoksidaz ve IL-18 düzeyleri ve alevlenmelerin seyri ilişkisi”
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	29/03/2017/86

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	MKÜ Alahan Kampüsü Antakya HATAY
	TELEFON	0326 245 51 14
	FAKS	0326 245 51 14
	E-POSTA	tipetik@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Cenk BABAYİĞİT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MKÜ Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ✓	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLAR ARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr Nazan SAVAŞ
İmza:



ASLI GİBİDİR
Enver Sedat BORAZAN
Etik Kurul Sekreteri


Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

Ek-E: Etik Kurul Karar formu

MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Kronik obstruktif akciğer hastalığının akut alevlenmesi olan hastalarda serum Periostin, Myeloperoksidaz ve IL-18 düzeyleri ve alevlenmelerin seyri ilişkisi”
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	29/03/2017/86

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	2017/95	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 22	Tarih: 25/04/2017		
	<p>KARAR 22- Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim Üyesi Doç.Dr.Cenk BABAYİĞİT'in “Kronik obstruktif akciğer hastalığının akut alevlenmesi olan hastalarda serum Periostin, Myeloperoksidaz ve IL-18 düzeyleri ve alevlenmelerin seyri ilişkisi” isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın finans kaynağı olarak gösterilen Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden (BAP) gerekli belgeler Kurulumuza ulaştıktan sonra çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.</p>			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR.NAZAN SAVAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Nazan SAVAŞ	Halk Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Muhyittin TEMİZ	Genel Cerrahi	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Aydiner KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Burçin ÖZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAŞ
İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

Ek-E: Etik Kurul Karar formu

MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		“Kronik obstruktif akciğer hastalığının akut alevlenmesi olan hastalarda serum Periostin, Myeloperoksidaz ve IL-18 düzeyleri ve alevlenmelerin seyri ilişkisi”							
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		29/03/2017/86							
Yrd.Doç.Dr.Enver Ahmet DEMİR	Tıbbi Fizyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	
Yrd.Doç.Dr.Neslihan PINAR	Tıbbi Farmakoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E □	K ✓	E □	H ✓	E ✓	H □	
Doç.Dr.Erhan YENGİL	Aile Hekimliği	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	
Av.Süleyman TENKEKİOĞLU	Hukuk	MKÜ Hukuk Müşavirliği	E ✓	K □	E □	H ✓	E □	H ✓	Katılmadı
Yusuf COŞKUN	Esnaf	Serbest Çalışan	E ✓	K □	E □	H ✓	E □	H ✓	Katılmadı
Osman ÖZKAN	Eğitimci	Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı	E ✓	K □	E □	H ✓	E □	H ✓	Katılmadı
Murat EKENER	Kimyager	Serbest Çalışan	E ✓	K □	E □	H ✓	E □	H ✓	Katılmadı

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAŞ
İmza:

ASLI GİBİDİR.
Enver Savaş BORAZAN
Etik Kurul Başkanı

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

9 - ÖZGEÇMİŞ

Yusuf YÜMER, 1988’de Aksaray’da doğdu. 2006’da Aksaray Hazım Kulak Anadolu Lise’sini ve 2014 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni bitirdi. Mezuniyet sonrasında Aksaray İli Ortaköy İlçe Devlet Hastanesi acil servisinde toplam 4 ay pratisyen hekimlik yaptı. 9 Ocak 2015’te Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladı. Halen aynı klinikte görev yapmaktadır. İyi derecede İngilizce bilmektedir. Evlidir.

