

T.C  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**KOAH VE TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİ  
OLGULARINDA SERUM NEOPTERİN VE IL-8  
DÜZEYLERİ VE HASTALIK AĞIRLIĞI İLE  
İLİŞKİSİ**

**Dr. Songül ÖZYURT**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman  
Prof. Dr. Ahmet AKKAYA**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma fonu tarafından 1110- TU- 05  
proje numarası ile desteklenmiştir**

**ISPARTA  
2006**

## ÖNSÖZ

Gerek ihtisas sürem ve gerekse tezimin hazırlık, yazım ve düzeltme aşamaları boyunca yardım ve anlayışlarını esirgemeyen başta Prof. Dr. Ahmet AKKAYA olmak üzere bütün hocalarıma, Yrd. Doç. Dr. A. Bircan'a, Uzm. Dr. Ö. Öztürk'e, bütün çalışma arkadaşlarıma, Dr. Aynur Kılbaş'a, emeklerinden dolayı hemşiremiz Engin Kaya'ya ve manevi desteklerinden dolayı aileme teşekkür ederim

**KISALTMALAR**

<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	: İnterferon-gama
<b>KOAH</b>	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>G-CSF</b>	: Granülosit- koloni stimülatör faktör
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit- makrofaj koloni stimülatör faktör
<b>TNF</b>	: Tümör nekrozis faktör
<b>TGF</b>	: Doku büyüme faktörü
<b>NK</b>	: Natural killer
<b>PMNL</b>	: Polimorfonükleer lökosit
<b>AAT</b>	: Alfa-1 antitripsin
<b>BAL</b>	: Bronkoalveoler lavaj
<b>GTP</b>	: Guanozin triphosphate
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>RIA</b>	: Radio immun assay
<b>ELİSA</b>	: Enzym linked immunosorbent assay
<b>HPLC</b>	: High Performance Liquid Chromatography
<b>GOLD</b>	: Global initiative for chronic obstructive lung disease
<b>SFT</b>	: Solunum fonksiyon testi
<b>PORT</b>	: Pneumonia patient outcomes research
<b>AKG</b>	: Arter kan gazı
<b>DM</b>	: Diyabetes mellitus
<b>KBY</b>	: Kronik böbrek yetmezliği
<b>TKP</b>	: Toplum kökenli pnömoni

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
KISALTMALAR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. İnflamasyon.....	2
2.1.1. Akut İnflamasyon.....	2
2.1.2. Kronik İnflamasyon .....	4
2.1.3. İnflamasyonun Sistemik Etkileri.....	7
2.2. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOA)H) .....	9
2.2.1. KOAH Patolojisi .....	12
2.3. Pnömonilerde İnflamasyonun Patogenezi.....	15
2.4. Neopterin.....	16
3. MATERYAL ve METOD .....	25
3.1.Grupların Oluşturulması .....	25
3.3. Neopterin Ölçümü .....	28
3.4. IL-8 Ölçümü .....	28
3.5. AKG Analizi .....	29
3.6. Solunum Fonksiyon Testi (SFT).....	29
3.7. İstatistiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA .....	36
6. SONUÇ .....	41
7. ÖZET .....	43
8. SUMMARY .....	44
9. KAYNAKLAR .....	45
10. EKLER.....	52

## 1. GİRİŞ

İnflamasyon, organizmanın enfeksiyöz, fiziksel, kimyasal ve diğer birçok nedenle meydana gelen doku hasarlanmasına karşı oluşturduğu fizyolojik bir cevaptır. Oluş şekline göre akut, subakut ve kronik olarak sınıflandırılır. Hem akut hem de kronik inflamatuvar süreçte inflamasyon bölgesinde birçok mediyatör salgılanır ve bu mediyatörlerin bazıları inflamasyona karşı sistemik cevaba neden olur. Bu mediyatörlerin dolaşımdaki seviyeleri ile hastalık ağırlığı arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmıştır.

Bu mediatörlerden biri olan neopterin; guanozin trifosfattan sentez edilen, hücrel immünitinin aktivasyonunu gösteren düşük molekül ağırlıklı bir pteridindir. Aktive T lenfositlerden salınan IFN- $\gamma$  (interferon gama)'nın stimülasyonu ile aktive olan insan monosit/makrofajlarından salgılanır (1). Malign, otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklar gibi pek çok akut ve kronik inflamatuvar olaylarda salınımı artar. Klinik durum ile serum neopterin düzeyi arasında pozitif yönde bir ilişkinin olduğu da bildirilmektedir (2).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) tümüyle reversibl olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hava akımı kısıtlanması, hem ilerleyici hem de zararlı partikül ya da gazlara karşı anormal inflamatuvar yanıt ile birliktedir. KOA'nın patogenezinde kronik inflamasyonun rolü çok önemlidir. KOA'ta kronik inflamatuvar değişiklikler hava yollarında, parankimde ve damarsal yapıların tümünde birden izlenmektedir. KOA'nın semptomları, fonksiyonel anormallikleri ve komplikasyonları altta yatan inflamasyon ve patoloji temeli üzerinde açıklanabilmektedir (3,4). KOA'lı hastalarda hava yolunda farklı inflamatuvar hücrelerin sayısında artış olduğu saptanmıştır. Gerçekte bu hücrelerin hangilerinin, ne ölçüde hastalık patogenezine ya da hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu tam olarak bilinmemektedir (3,4).

Bu çalışmada; patogenezinde kronik inflamasyonun rol oynadığı KOA'lı hastalarda ve akut inflamasyonla seyreden toplum kökenli pnömonili hastalarda serum neopterin ve IL-8 düzeylerini saptamayı ve bu inflamatuvar sitokinlerin serum düzeylerinin hastalık ağırlığını ve progresyonunu belirlemede yararlı olup olmayacağını araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İnflamasyon

İnflamasyon, enfeksiyöz, fiziksel, kimyasal ve diğer etkenlerin neden olduğu doku hasarına karşı organizmada hücrel ve hümoral düzeyde oluşan, güçlü ve abartılmış fizyolojik bir yanıttır. İnflamasyon, oluş süresine göre akut ya da kronik olarak sınıflandırılır (5,6).

#### 2.1.1. Akut İnflamasyon

Akut inflamasyon, hasara karşı ani ve erken oluşan bir cevaptır. Birkaç gün ya da hafta sürer, sonra normal yapı ve fonksiyonun yeniden kazanılması ile iyileşme gerçekleşir. Bu yanıtın en önemli fonksiyonu enfeksiyöz ajanları ve hasar sonucu oluşan nekrotik dokuları ortadan kaldırmak için, lökositleri hasarlı bölgeye toplamaktır. Akut inflamasyon esnasında dokuda bir takım değişiklikler meydana gelir. Özellikle mikrodolaşımda, kapiller ve postkapiller venüllerde lokal değişimler oluşur. Buna bağlı olarak plazma, plazma proteinleri, polimorfonükleer lökositler ve daha sonra monosit, lenfosit, trombosit ve eritrositler damar dışına çıkarlar (7,8). Akut inflamasyondaki değişiklikleri şu şekilde özetleyebiliriz:

#### Vasküler Değişiklikler

Hasarlanmadan sonra hızla başlar, hasarın şiddetine ve çeşidine göre bu hız değişir. Arteriollerde önce geçici ve saniyeler süren bir daralma, sonrasında vazodilatasyon oluşur. Lokal kan akımı artışı, akut inflamasyonda karakteristik olarak görülen eritem (kızarıklık) ve ısı artışına neden olur. Daha sonra küçük damarlarda geçirgenlik (permeabilite) artışı ve damar dışı dokulara proteinden zengin sıvı eksüdasyonu olur. Buna bağlı hemokonsantrasyon, kan viskozitesinde artma ve dolaşımda yavaşlama olur. İçi eritrositlerle dolu çok sayıda geniş küçük damarlar olarak görülen bu olay staz olarak adlandırılır (8).

İnflamasyonun erken fazında, kan akımı artışına bağlı olarak damar içi hidrostatik basınç artar ve sıvının kapillerlerden filtrasyonuna neden olur. Önce, protein içeriği az olan transüda vasküldeki sıvı, kısa süre sonra da damar geçirgenliğinin artışına bağlı olarak proteinden zengin sıvı ile hücreler interstisyuma

geçmeye başlar. Böylece damar içi osmotik basınç azalırken, interstisyumda osmotik basınç artar. Bu olayın net sonucu ödem olarak adlandırılır (7,8,9).

### **Lökositlerdeki Hücresel Olaylar**

İnflamasyonda meydana gelen önemli olaylardan biri de, hasarlı alana doğru olan lökosit göçüdür. Lökositler yabancı mikroorganizmayı fagosite eder, bakterileri öldürür, nekrotik dokuyu ve yabancı antijenleri etkisiz hale getirir. Ancak, salgıladıkları enzimler, kimyasal mediyatörler ve toksik radikaller aracılığı ile doku hasarına ve inflamasyonun uzamasına da neden olabilirler. Lökositlerin damar dışına çıkışındaki olaylar sırasıyla; marginasyon ve yuvarlanma, adezyon ve endotelial hücreler arasından transmigrasyon, interstisyel dokuda kemotaktik uyarımlarla migrasyon şeklindedir (7,8,9).

### **İnflamasyonun Kimyasal Mediyatörleri**

İnflamasyonun her aşamasında görev alan mediyatörler plazma veya hücre kökenlidir. Kompleman, kininler, pıhtılaşma faktörleri gibi plazma kökenli mediyatörler, prekürsörler şeklinde bulunurlar ve aktive edilmeleri gerekir. Hücre kökenli mediyatörler ise genellikle hücre içi granüllerde gereğinde salınmak üzere bulunurlar (mast hücresindeki histamin gibi), veya uyarıya yanıt olarak sentezlenirler (prostaglandinler gibi).

İnflamatuar mediyatörler bir veya birkaç hedef üzerine etkili olabileceği gibi çok yaygın bir aktivite de gösterebilirler. Etkiledikleri hücre tipine göre oldukça değişik sonuçlar gözlenebilir (9,10). Başlıca kimyasal mediyatörler:

- a- Vazoaktif Aminler: Histamin, Serotonin
- b- Plazma Proteazlar: Pıhtılaşma Sistemi, Kinin Sistemi, Kompleman Sistemi
- c- Araşidonik Asit Metabolitleri
- d- Platelet Aktive Edici Faktör
- e- Sitokinler
- f- Nitrik Oksit
- g- Serbest Oksijen Radikalleri
- h- Lizozomal maddeler

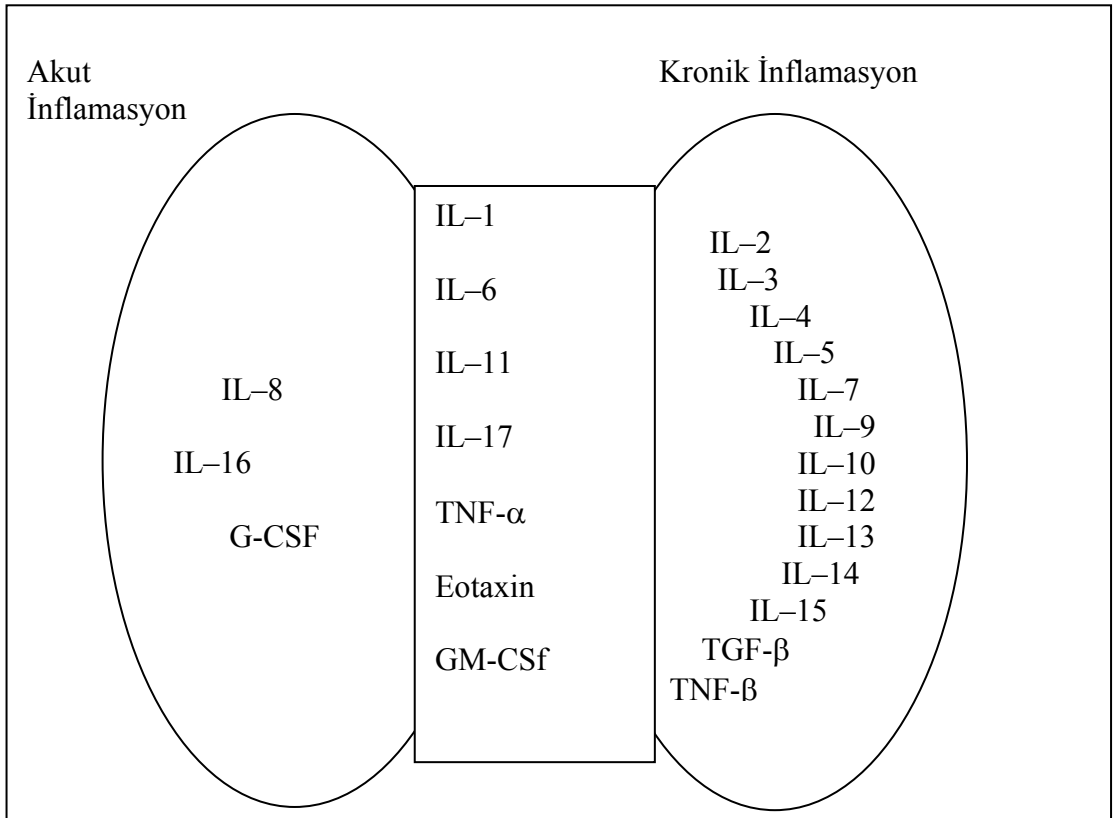
### **2.1.2. Kronik İnflamasyon**

Haftalar, aylar, bazı durumlarda yıllarca süren inflamasyona kronik inflamasyon denir. Akut inflamasyonu takiben gelişebileceği gibi, başlangıçtan itibaren sıklıkla belirti vermeksizin kronik karakterde de olabilir. Kronik inflamasyon, makrofajlar, lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşan mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize olup, iltihabi hücreler tarafından oluşturulan doku yıkımı ile sonuçlanabilir. Kronik inflamasyonu ortaya çıkaran zedeleyici etkenler, akut inflamasyona neden olan etkenlerden daha az toksik olmalarına rağmen, iyileşmedeki yetersizlik daha uzun süren bir zedelenmeye neden olabilir (7,11).

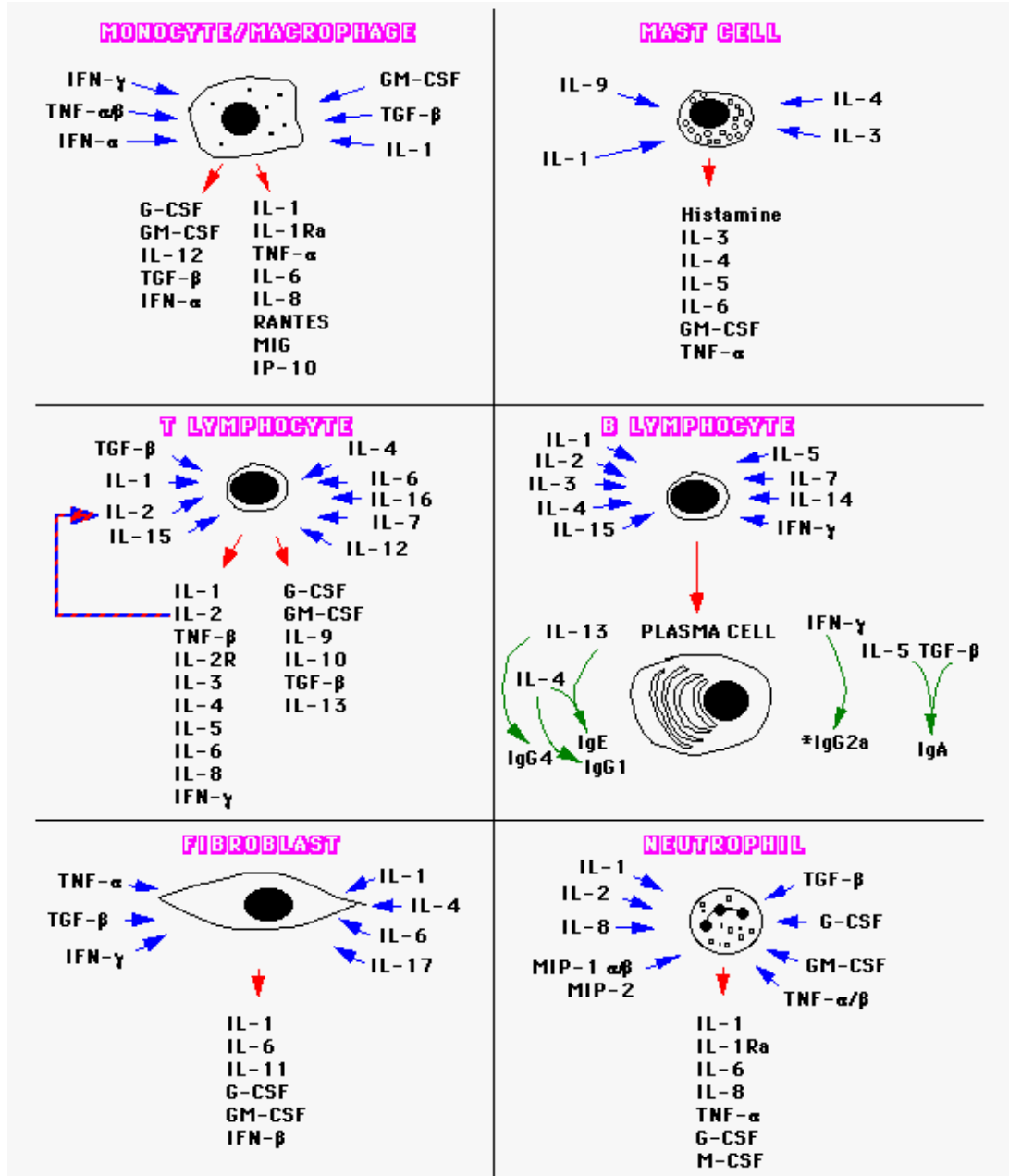
#### **Kronik İnflamasyon Hücreleri**

Makrofajlar mononükleer fagositik sistemin bir parçası olup, kemik iliği orijinli monositlerden köken alan dokulardaki hücrelerdir. Dokudaki makrofajlar kan monositlerinin bir dizi değişime uğraması ile oluşur. Yarı ömürleri kısa olup, yaklaşık bir gündür. Akut iltihabi olayın başlamasından sonraki ilk 24–48 saat içinde hasarlanma bölgesine göç ederler. Makrofajlar, çeşitli kimyasal mediyatörlerle aktive olabilmeye yeteneğine sahiptir. Aktive olduklarında hücrelerin büyüklüğü ve lizozomal enzim içerikleri artar, metabolizması daha da aktif hale gelir. Böylece fagosite ettikleri organizmaları öldürebilmeye yetenekleri de artar. Duyarlılaşmış T lenfositlerden salınan sitokinler (özellikle IFN- $\gamma$ ), bakteriyel endotoksinler, akut inflamasyon esnasında salınan çeşitli mediyatörler ve fibronektin gibi hücre dışı matriks proteinleri makrofajları aktive edici sinyallerdir. Aktive makrofajlardan çok sayıda biyolojik aktif ürünler salgılanır. Bunlar arasında; diğer inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonuna neden olan monokinler, sitokinler (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6), kemokinler (IL-8) ile doku yıkımı, anjiyogenezis ve fibrozise neden olan kollajenazlar, elastazlar ve reaktif oksijen-nitrojen ürünleri yer alır (10,11).





**Şekil 1.** Akut ve kronik inflamasyonda rol oynayan sitokinler (12)



**Şekil 2.** İnflamatuar sitokinlerin kaynakları ve hedef hücreleri (12' nolu kaynaktan alınmıştır)

Kronik inflamasyonda rol alan diğer hücreler T lenfositler, B lenfositler (Plazma hücreleri), eozinofiller, multinükleer dev hücreler ve fibroblastlardır. T ve B lenfositler, monositler gibi, hasarlı bölgeye adezyon molekülleri ve kemokinler aracılığı ile göç ederler. T lenfositler kronik inflamasyonda makrofajlarla karşılıklı bir ilişki içerisinde. T lenfositler, fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için öncelikle aktive edilmeleri gerekir. Bu aktivasyon monokinler aracılığı ile olabileceği gibi bazı vakalarda da direk antijenler ile olabilmektedir. Uyarılmış

lenfositlerden salınan lenfokinler ise makrofajları aktive eder. Sonuç olarak, zedelenmeyi başlatan olay ortadan kalkıncaya kadar veya bazı düzenleyici olaylar başlayana kadar makrofaj ve T hücrelerinin devamlı olarak birbirini uyardığı inflamatuvar bir odak oluşur (11). Eozinofiller, nötrofiller gibi segmentli nükleusa sahiptir ve polimorfonükleer lökosit olarak adlandırılır. Periferik kanda %3 oranında bulunur. Bu hücreler tüm kronik inflamatuvar reaksiyonlarda görülmez. Daha çok parazitik enfeksiyonlarda, hipersensitivite reaksiyonlarında, bazı otoimmün durumlarda artış görülür (8).

### 2.1.3. İnflamasyonun Sistemik Etkileri

İnflamasyona eşlik eden değişiklikler birçok organ sistemini de içeren inflamasyon bölgesinden uzak yer veya yerlerde gerçekleşmektedir. Bu değişikliklere ilk olarak 1930 yılında akut pnömokokal pnömoni geçiren hastaların plazmalarında C-reaktif protein bulunması ile dikkat çekilmiştir (13). Bu sistemik etkilere her ne kadar akut faz yanıtı denilse de aslında akut ve kronik olaylara eşlik etmektedir (7,14,15). “Akut faz yanıtı” deyimi, lokal inflamasyonu takiben hepatositlerden salınan çok sayıda proteinin plazma konsantrasyonundaki değişikliklerini ifade etmek için kullanılmıştır. Bu değişiklikler inflamasyonun başlangıcından itibaren saatler-günler içinde görülür ve sitokinler aracılığı ile başlatılır (10,14,16–18). Akut faz yanıtının en bilinen uyarıcısı bakteriyel enfeksiyonlardır. Ayrıca viral enfeksiyonlar, travma, cerrahi girişimler, yanıklar, doku infarktları, çeşitli immunolojik ve inflamatuvar olaylar ile malign hastalıklar da akut faz yanıtına neden olabilirler (14,19). Bu yanıtta metabolik, nöroendokrin, hematopoetik ve immunolojik olaylar ile akut faz proteinleri olarak adlandırılan plazma proteinlerinin konsantrasyonundaki değişiklikler meydana gelir.

Akut faz yanıtı sırasında plazma düzeyleri, % 25’in üzerinde değişiklik gösteren proteinler akut faz proteinleri olarak adlandırılır. Plazma düzeyleri artanlar pozitif akut faz proteinleri (C-reaktif protein, kompleman sistemi, fibrinojen, seruloplazmin, haptoglobülin vb), düzeyleri azalanlar ise negatif akut faz proteinleri (albümin, transfferin, tiroksin bağlayıcı protein vb) olarak adlandırılır. Bu proteinlerde saptanan değişikliklerin nedeni ve organizmaya ne gibi yararlar sağladığı tam olarak bilinmemektedir (14,20).

Sitokinler, aktive lenfosit ve makrofajlar başta olmak üzere, birçok hücre tarafından salınan düşük molekül ağırlıklı polipeptid ve glikopeptidlerdir (21). Antijen sunumu, kemik iliği diferansiyasyonu, hücre matürasyonu, adezyon molekülünün ekspresyonu ve akut faz cevapları da dahil olmak üzere inflamasyonun ve immünitinin her fazında etkilidirler. Her bir sitokinin kaynaklandığı hücrelerin çeşitlilik göstermesi ve biyolojik aktivite spektrumlarının çok geniş olması sitokin kaskadını tanımlamada zorluklara yol açar. Sitokinler, infeksiyon ajanları veya endotoksin gibi ürünlerinin yanı sıra inflamatuvar mediyatörler, mekanik yaralanmalar veya sitokinlerin kendi uyarımı sonucu da salgılanabilirler. Hedef hücre yüzeyindeki özel reseptörlerine bağlanarak etki ederler. Sitokinlerin, hormon benzeri otokrin, parakrin bazen de endokrin aktiviteleri vardır. Sitokinler, inflamasyon ve immünitadaki rollerine göre sınıflandırılırlar (proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler). Bazı sitokinler inflamatuvar yanıtı başlatır ve arttırırken bazıları ise duraklatır veya çözülmesine neden olur (21,22).

Akut ve kronik inflamatuvar olaylara aracılık eden birçok sitokin tanımlanmıştır. IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-11 yanı sıra IL-8 ve diğer kemokinler ile G-CSF ve GM-CSF akut inflamasyonda rol oynayan sitokinlerdir. Kronik inflamasyona aracılık eden sitokinler ise inflamasyonun humoral veya hücresele oluşuna göre farklılıklar gösterir. Humoral inflamasyonda IL-3- IL-7, IL-9, IL-10, IL-13 ve TGF- $\beta$  rol oynarken, hücresele inflamasyonda ise IL-1-IL-4, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, interferonlar, IFN- $\gamma$  indükleyici faktör, TGF- $\beta$  ve TNF-  $\alpha$  , TNF-  $\beta$  beta rol oynar (12).

Kemokinler en az 14 üyesi olan, yapısal ve fonksiyonel olarak birbirine benzeyen bir sitokin ailesidir. Mononükleer fagositik hücrelere ek olarak T lenfositlerden, NK hücrelerden, nötrofillerden, hepatositlerden, fibroblastlardan, endotel ve epitel hücrelerinden de sentezlenir. Sistein rezidülerinin pozisyonlarına göre C-X-C ve C-C kemokinler olarak sınıflandırılırlar (23,24). Kemokinler akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), alerjik astım, artrit, psöriyazis gibi nötrofil aracılı akut inflamasyon durumlarında ve kronik inflamatuvar bozukluklarda rol oynarlar (12).

Kemokin ailesinin üzerinde en çok çalışılan üyesi IL-8'dir. IL-8 yapımı lipopolisakkarid, IL-1, TNF ve virüsler tarafından artırılır. IL-8 nötrofiller için güçlü kemoatraktandır. Ayrıca polimorfonükleer nötrofillerin degranülasyonuna neden olurken CD11b/CD18 yoluyla PMNL'lerin endotel hücrelerine aderansını stimüle eder (23).

Akut faz reaktanları ve inflamatuvar sitokinler hastalığın ağırlığının saptanmasında, lokal doku hasarı ve sistemik doku hasarının karşılaştırılmasında ve çoklu organ yetmezliğinin tayininde potansiyel bir belirteç olarak kullanılmışlardır (18,20,25).

## 2.2. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

**Tanım:** Kronik bronşit ve amfizeme bağlı, genellikle geri dönüşsüz (irreversible) hava akımı obstrüksiyonu (kısıtlaması) ile karakterize bir hastalıktır. Hava akımı obstrüksiyonu çoğu olguda ilerleyicidir ve zararlı partikül ve toksik gazlara karşı anormal inflamatuvar yanıt vardır. KOAH'ın temel özelliği olan kronik hava akımı obstrüksiyonu hava yolları ve parankimde bulunan inflamasyonla yakından ilişkilidir (4).

**Kronik Bronşit:** klinik bir tanımlamadır. Tüberküloz, bronşektazi, akciğer absesi gibi başka bir hastalığa bağlanamayan, birbirini izleyen en az iki yıl süre ile ve her yıl en az üç ay devam eden öksürük ve balgamla karakterize bir hastalıktır (4,26).

**Amfizem:** Anatomik bir tanımdır. Terminal bronşiollelerin distalindeki hava yollarının belirgin fibrozis olmaksızın duvar hasarı ile birlikte anormal ve kalıcı genişlemesidir (4,26).

Kronik bronşit ve amfizemli hastalarda kronik hava akımı obstrüksiyonu gelişmedikçe KOAH varlığından söz edilemez. KOAH'da kronik hava akımı obstrüksiyonunun nedeni, akciğerlerde gelişen inflamasyonun yol açtığı parankim harabiyeti ve/veya küçük hava yollarındaki daralma ve peribronşiyal fibrozistir (küçük hava yolu hastalığı). KOAH'lı hastalarda amfizem ve küçük hava yolu hastalığı genellikle bir arada bulunur (4,27).

**Risk faktörleri:** KOAH gelişiminde risk faktörleri kişiye ait özellikler ve çevresel faktörler olmak üzere iki gruba ayrılır. Risk faktörleri Tablo-1 de sınıflandırılmıştır.

### **Sigara**

KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü sigara içiciliğidir. Hastalığın oluşumunda sigara %80–90 tek başına rol oynar. Fakat sigara içicilerinin sadece %10–15 inde KOAH gelişmektedir. Sigara içimine başlama yaşı, zaman içinde içilen toplam miktar ve içilen sigaranın özelliği KOAH mortalitesini etkiler (27,28). Sigara hava yollarında inflamatuvar değişiklikleri başlatır. Proteaz-antiproteaz, oksidan-antioksidan dengesini bozar. Silyalı epitelyum hücre harabiyeti, mukus viskozitesinde artış ve bozulmuş mukosilyer klirens ile bakteriyel kolonizasyonu kolaylaştırır (29,30).

### **Pasif sigara içiciliği**

Pasif sigara içiciliği, sigara içmeyen kişilerin sigara içilen bir ortamda sigara dumanına maruz kalmaları olarak tanımlanır. Anne-babası sigara içen çocuklarda solunum sistemi semptomları ve solunum hastalıklarının prevalansı sigara dumanına maruz kalmayan çocuklarınkinden daha fazladır, akciğer fonksiyonlarında az da olsa ölçülebilir değişiklikler vardır. Bu değişiklikler ile daha sonraki yıllarda KOAH gelişimi arasında ilişki olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Fakat bu değişiklikler erişkin yaşlarda bronş hiperreaktivitesine ve akciğer fonksiyonlarını normalden düşük olmasına yol açabilir (27).

**Tablo I.** KOAH'da Risk Faktörleri

<b>Kişiye ait faktörler</b>	<b>Çevresel faktörler</b>
Sigara içimi	Ev içi ve dışı hava kirliliği
Yaş	Meslek
Cinsiyet	Sosyo – ekonomik durum
Beslenme	İklim
Genetik	Yükseklik
Düşük doğum ağırlığı	
Toraks deformiteleri	

### **Alfa-1 Antitripsin (AAT)**

KOAH etiolojisinde bilinen tek genetik anormalliktir. AAT, proteolitik enzimlerin majör inhibitörü olup, alt solunum yollarında kuvvetli bir doku yıkıcı proteaz olan nötrofil elastazın akciğer dokusunda yaratacağı yıkımı önler. Bu koruyucu mekanizma çalışmadığında, alveol duvarları hasarlanır ve amfizem oluşur (4,27).

### **Mesleki Maruziyet**

Meslek nedeniyle toz, duman ve gazlara maruz kalmanın, KOAH gelişiminde önemli rolü vardır. KOAH riski yüksek olan meslekler arasında maden işçiliği (silika, kadmiyum, kömür vb), metal işçiliği, ulaşım sektörü ve odun/kağıt üretiminde çalışma, çimento, tahıl ve tekstil işçiliği gelmektedir (27).

### **Hava Kirliliği**

Hava kirliliğinin rolü sigaraya göre oldukça azdır. Evlerde ısınma ve yemek pişirme amacıyla kullanılan çeşitli bitkisel ve hayvansal yakıtlar (biomass); karbonmonoksit ve iritan özellikteki nitrikoksit kaynakları olup, havalandırmanın yetersiz olduğu durumlarda iç ortam kirliliğine yol açarak KOAH gelişmesinde rol oynayabilir. Bu yakıtlardan çevreye yayılan azot dioksit, kükürt dioksit ve karbon monoksit başta olmak üzere pek çok gazın yada partikülün akciğerlere önemli zararları vardır (27).

### **Cinsiyet ve Sosyo-Ekonomik Durum**

KOAH erkeklerde daha sık görülmektedir. Bunun nedeni erkeklerin daha erken yaşta sigaraya başlayıp, daha fazla içmeleri ve mesleki maruziyetlerinin daha fazla olmasıdır. Fakat son birkaç dekatta kadınlar arasında da sigara içiminin yaygınlaşması ve ev dışında çalışmaya başlamaları kadınlarda KOAH prevalansının artmasına yol açmıştır (31,32)

İlk iki yaşta sık geçirilen alt solunum yolu enfeksiyonları (33), kötü sosyoekonomik şartlar ileri yaşlarda solunum fonksiyonlarında kötüleşmeye yol açar (34). Omega-3 yağ asidinden zengin besinlerle beslenenlerde KOAH gelişiminin daha az olduğu bildirilmektedir (35).

### **2.2.1. KOAH Patolojisi**

KOAH'daki patolojik tabloyu, büyük hava yolları, küçük hava yolları ve akciğer parankiminde görülen inflamatuvar değişiklikler oluşturur. Buna ek olarak hastalık ilerlediğinde pulmoner vasküler sistem, kalp, diyafragma ve diğer solunum kasları da etkilenmektedir (36).

#### **Büyük Hava Yolları**

Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması büyük hava yollarından kaynaklanmaktadır. Sigara dumanı, sık geçirilen bakteriyel enfeksiyonlar ve diğer irritanlara kronik olarak maruziyet, submukozal bez kütlelerinde (bez hücrelerinin sayısı ve büyüklüğünde), kas dokusunda ve yüzey epitelinde birçok değişikliklere yol açmaktadır. Epitelyal değişiklikler arasında; yerel squamoz metaplazi, atrofi, siliyer hücrelerin sayısında ve ortalama siliyer uzunlukta azalma görülür. Yüzey epitelinde mukus salgılayan goblet hücrelerinin sayısında artış meydana gelir. Böylece aşırı mukus salgısına, mukosiliyer fonksiyon bozukluğu da eklenerek hava akımı kısıtlamasına katkıda bulunur (4,30,36). Yapılan son çalışmalarda, hava yolu epiteli ve submukozal bezlerde T lenfosit ve nötrofillerin, submukozada ise T lenfositlerin ve makrofajların yoğun olduğu bir inflamasyon varlığı bildirilmiştir. CD<sub>8</sub> + T lenfositlerin hakim olduğu inflamasyonda, hava yolu inflamasyonu ile hava yolu obstrüksiyonu arasında yakın bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Kronik inflamasyon bronş duvarında fibroblast birikimi ve fibrotik değişiklikler ile sonlanabilir, hava yolu duvarında kalınlaşmaya ve lümeninde ilerleyici daralmaya yol açabilir (4,36).

#### **Küçük Hava Yolları**

Çapı 2 mm'den küçük bronş ve bronşiyollerden oluşan periferik hava yollarında histopatolojik olarak başlıca; bronş lümeninde mukus artışı ve tıkaçları, goblet hücre metaplazisi, bronş duvarında inflamasyon, peribronşiyal fibrozis, düz kas hipertrofisi, bronşiyollerde daralma ve bükülme gibi bulgular görülür (4,37).

#### **Akciğer Parankimi**

Terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarında belirgin fibrozis olmaksızın, duvar hasarı ile birlikte anormal ve kalıcı genişleme olarak tanımlanan



amfizem KOAH'ta akciğer parankiminde gözlenen temel değişikliktir (4). Destruktif süreç hava boşluklarında genişleme olmadan yani amfizematöz değişiklikler başlamadan önce mikroskopik olarak belirlenebilir (4).

### **Diğer Değişiklikler**

KOAH'da uzun süreli hipoksemi sonucunda pulmoner arterlerde intimal kalınlaşma başlar. Buna ek olarak amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişir. Oluşan pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikülde dilatasyon ve hipertrofi gelişimine (kor pulmonale) yol açabilir. Bazı vakalarda diyafragma atrofisi de görülebilir (38).

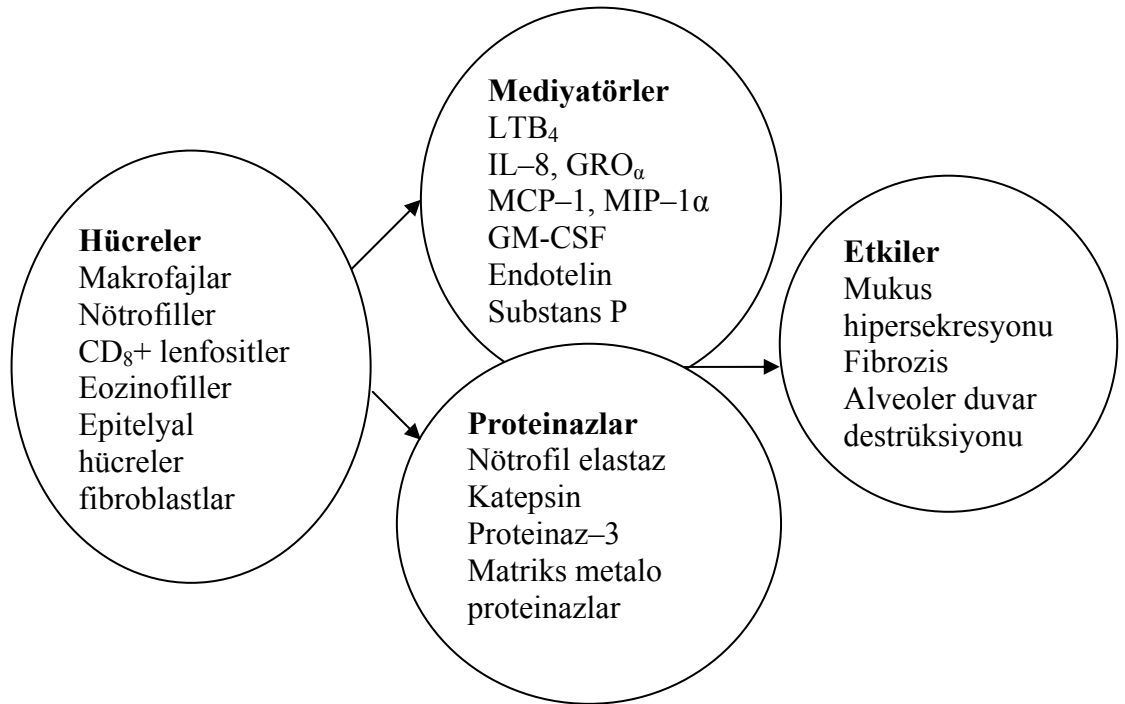
Sigara dumanı ve solunum yolu ile alınan diğer irritan maddeler hava yolları ve akciğer parankiminde inflamatuvar yanıt gelişimine yol açabilir. Bu inflamasyon, akciğerlerin koruyucu-tamir mekanizmaları ile ortadan kaldırılamazsa doku hasarına neden olabilmektedir. KOAH'taki inflamasyonun mekanizması henüz çok iyi bilinmemektedir (4,27). Değişik inflamatuvar hücre ve birçok mediyatörün olaya karıştığı kompleks bir inflamatuvar hastalıktır (39).

Inflamasyona katılan değişik hücreler (makrofajlar, nötrofiller, T lenfositler; özellikle CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T lenfositler) ve bunlardan salınan proteazlar, oksidanlar ve toksik peptitler gibi değişik mediyatörler akciğer hasarına yol açmaktadır. KOAH'lı hastalarda CD<sub>4</sub><sup>+</sup> / CD<sub>8</sub><sup>+</sup> oranı tersine dönmüş olup hastaların hava yolunda bulunan T hücrelerin büyük kısmını Tc 1 (IFN- $\gamma$  üreten) subtipi oluşturmaktadır (3).

Zararlı gaz ve partiküllerin inhalasyonu hava yolu epitel hücrelerini ve makrofajları uyarmaktadır. Bu durum, büyük olasılıkla, aktive makrofajlardan, epiteloid hücrelerden, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T lenfositlerden hava yollarına nötrofil kemotaktik faktörlerin salınmasına yol açmaktadır (4,27).

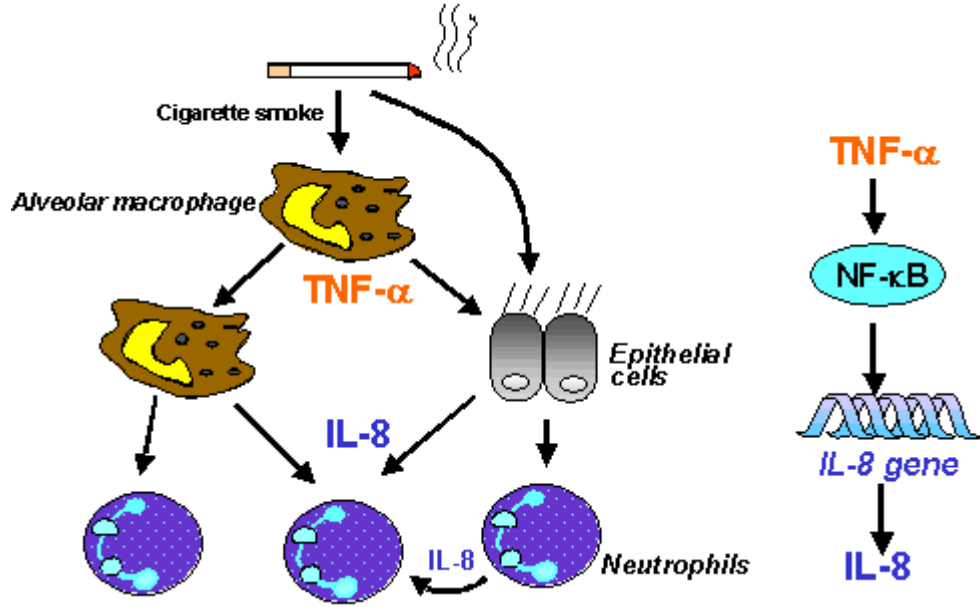
İnterlökin 8 (IL-8) güçlü ve selektif bir nötrofil kemoatraktan sitokindir (CXC kemokin). Aynı zamanda nötrofillerin aktivasyonunda da rol alır. Makrofajlardan, nötrofillerden ve hava yolu epitel hücrelerinden salgılanabilmektedir. Sigara içenlerde ve KOAH'lı hastalarda balgam ve bronkoalveoler lavaj (BAL) örneklerinde IL-8 seviyesi yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda hava yolu inflamasyonunun ciddiyetinin belirlenmesinde de kullanılabilir (41-43)

<b>Tablo 2: KOAH' taki inflamatuvar hücreler (40)</b>	
Büyük hava yolları	Makrofajlar T lenfositler ( özellikle CD <sub>8</sub> + ) Nötrofiller ( ağır hastalıkta ) Eosinofiller ( bazı hastalarda )
Küçük hava yolları	Makrofajlar T lenfositler ( özellikle CD <sub>8</sub> + ) Eosinofiller ( bazı hastalarda )



**Şekil 3:** KOAH'taki çeşitli inflamatuvar hücreler ve mediyatörler (40'nolu kaynaktan alınmıştır).

Makrofajlar normal akciğerde temel savunma hücreleridir. KOAH'ın patogeneğinde temel rol oynadığı düşünülmektedir. KOAH'lı hastaların hava yollarında, akciğer parankiminde, BAL sıvısında ve balgamında makrofaj sayısının 5–10 kat arttığı gösterilmiştir. Sayıları parankim hasarının boyutu ve hastalığın ağırlığı ile yakından ilişkilidir. Makrofajlardan salınan çeşitli inflamatuvar mediyatörler ve proteolitik enzimlerin KOAH'taki inflamatuvar süreci yönlendirdiği düşünülmektedir. Bu inflamasyon proteaz-antiproteaz, oksidan-antioksidan dengesini bozarak hava yollarında ve akciğer parankiminde hasar gelişimine neden olmaktadır (4,27,39).



**Şekil 4.** Makrofajlar, nötrofiller ve epitelial hücreler arasındaki etkileşim. (40'nolu kaynaktan alınmıştır)

### 2.3. Pnömonilerde İnflamasyonun Patogenezi

Pnömoni, terminal hava yolları, alveoller ve interstisyumun inflamatuvar hastalığıdır. Birçok bakteriler, virüsler, parazitler ve mantarlar pnömoniyeye neden olabilir. Toplum kökenli pnömoni ise kişinin günlük yaşamı sırasında ortaya çıkan pnömonidir (44).

Pnömonide potansiyel patojenler, infekte damlacıkların solunması, kontamine orofaringeal sekresyonların aspirasyonu, nadiren de hematojen yol veya komşu bir yapıdan yayılımla solunum yollarına ulaşabilir (45). Sağlıklı bireyde infeksiyon gelişmesi için genellikle mikroorganizmanın virulansının yüksek olması gerekmektedir. Genel olarak, hastalık bulguları dokularda mikroorganizmanın bulunmasının değil, infeksiyona karşı verilen bağışık yanıt ve bunun oluşturduğu doku hasarının bir sonucudur. Bu durum akciğer infeksiyonları için de geçerlidir (45). Yabancı olduğu anlaşılan mikroorganizmalar, kompleman komponentleri, pıhtılaşma faktörleri, immünglobülinler gibi sıvısal faktörler ve mast hücreleri, nötrofiller, makrofajlar, NK hücreleri, T lenfositler gibi hücreler tarafından tanınır. Bu durum birçok mediyatörün, sitokinin, kemokinlerin üretimi ile sonlanan bir zincirin başlamasına neden olur. Nötrofiller infeksiyon alanına göç eder. Bakteri ne kadar çok

virulan ise o kadar çok miktarda nötrofil göçüne neden olur (46). Çoğunlukla bu süreç klinik yangı bulguları ortaya çıkmadan mikroorganizmaların ortadan kaldırılması ile sonlanır. Ancak şiddetli durumlarda yangısal süreç patolojik süreçlere dönüşerek organ yetmezlikleri, şok, ölüme yol açabilir. Hafif ve ağır infeksiyon tablolarında salınan mediyatörler aynıdır, ancak düzeyleri birbirinden farklıdır (45).

Alveoler makrofajlar, alt solunum yollarında yerleşik immüniteden sorumlu majör hücre popülasyonudur. Akut akciğer hasarlanmasında, reaktif oksijen ürünleri, litik enzimler ve TNF-alfa, IL-8, IL-6, IL-1 $\beta$  gibi birçok sitokin salınımından sorumludur (47). Alveoler kompartmandaki PNML, fibroblast ve epitelyal hücreler gibi birçok hücre grubu da proinflamatuvar sitokin üretimine katkıda bulunur. IL-8, kemokin ya da kemotaktik sitokin olarak adlandırılır, akciğerde nötrofiller için majör kemotaktik faktördür (48).

Akciğer dokusunda yangı gelişimi ile kapiller konjesyon, iltihabi hücre infiltrasyonu, alveollere fibrinöz eksuda doluşu, doku hasarı ile karakterize olan pnömoni histopatolojisi ortaya çıkmış olur. Hastada sitokinlerin etkisi ile ateş, alveollere sıvı toplanması nedeniyle matite ve dinlemekle raller, inflamasyon bölgesinde ventilasyon-perfüzyon oranının bozulması ile hipoksemi, siyanoz, takipne gibi pnömoni bulguları saptanır (45).

## **2.4. Neopterin**

### **Neopterin**

Neopterin aktive monosit, makrofaj ve dentritik hücrelerden interferon- $\gamma$  stimülasyonu sonucu üretilen ve hücre sel aracılı immün sistemin özgül olmayan bir belirleyicisi olarak kabul edilen bir sitokindir. Kimyasal yapısı nedeniyle pteridinler ailesine mensuptur (49,50). Pteridinler ilk kez 1889 yılında izole edilmiştir (50). Başlangıçta böceklerin ve küçük vertebralıların bir pigmenti olarak tanımlanmış olup (51), insan materyalinden ise ilk olarak 1967 yılında Sakurai ve Goto tarafından izole edilmiştir (52). Neopterinle ilgili ilk makale ise 1979 yılında yayınlanmış olup malign hastalıklarda ve viral infeksiyonlarda neopterin üretiminin arttığını bildirmiştir (53).

Daha sonraki yıllarda yapılan invitro çalışmalarda interferon- $\gamma$  ile uyarılmış insan makrofajlarında neopterin üretiminin ve salınımının arttığı tesbit edilmiştir (54,55). Günümüze kadar yapılan çok sayıda klinik ve deneysel çalışmada neopterin üretiminin hücrel immün aktivasyonla ilişkisi kanıtlanmış, neopterin düzeyleri ile infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkların şiddeti ve progresyonu arasında güçlü bir bağlantının olduğu gösterilmiştir (2,56,57).

### **Kimyasal Yapısı**

Neopterin bir 2-amino-4-hydroxy-1'2'3'-trihydroxypropildir. Moleküler ağırlığı düşük olup 253 daltondur. Neopterin, aktive olmuş monosit ve makrofajlar tarafından guanozin triphosphate (GTP) cyclohidrolaz-1 enzimi aracılığıyla GTP den sentezlenir (50,58). Vücutta dihidroneopterin ve tetrahidroneopterin şeklinde bulunur. D-eritro, L-eritro, D-treo ve L-treo olmak üzere dört izomeri vardır. İnsanda D-izomerleri önemlidir. Neopterin sadece insan ve primatlarda saptanmıştır. Sıçan ve hamsterlarda ise tesbit edilememiştir (59,60).

### **Sentezi Salınımı ve Metabolizması**

Neopterin biyosentezi şekil-1 de görüldüğü gibi, monosit, makrofaj ve dentritik hücrelerde GTP'nin dönüşümü ile başlar (56). GTP'nin tetrahidrobiopterin dönüşümü üç enzimatik basamaktan oluşan bir reaksiyon dizisi sonucu gerçekleşir. Birinci basamakta bu sürecin anahtar enzimi olan GTP-cyclohidrolaz-1, 7-8 dihidroneopterin trifosfat oluşumunu katalizler. Bu enzimin aktivitesi interferon- $\gamma$  stimülasyonu ile büyük oranda artar (51,61). Bunun yanında interferon- $\alpha$ , diğer sitokinler ve endotoksinler de çok düşük oranlarda da olsa GTP-cyclohidrolaz-1 aktivitesini arttırabilirler (51,62). 7-8 dihidroneopterin trifosfat, Mg bağımlı gerçekleşen ve 6-provoyl tetrahidrobiopterin sentaz enzimi ile katalizlenen basamakta, 6-provoyl tetrahidrobiopterin dönüşür. Son basamakta provoyl yan zincirinin iki ketoik parçasının, NADPH bağımlı speapterin redüktaz enzimi ile katalizlenen reaksiyonla indirgenmesi sonucu tetrahidrobiopterin (BH4) meydana gelir. İnsan doku ve hücrelerinde 6-provoyl tetrahidrobiopterin sentaz enzim aktivitesi diğer memelilerle karşılaştırıldığında daha azdır. En düşük enzim aktivitesi olan hücreler ise monosit ve makrofajlardır (56,61,63). Bundan dolayı bu hücrelerde 7-8 dihidroneopterin trifosfatın 6-provoyl tetrahidrobiopterin dönüşümü

gerçekleşmez ve 7–8 dihidroneopterin trifosfat birikimi olur. Bu maddenin oksidasyonu sonucunda ise neopterin meydana gelir (56,61).

Neopterin sentezi sırasında meydana gelen tetrahidrobiopterin, karaciğerde fenilalaninin tirozine, nöroendokrin dokuda tirozinin L-dopaya ve serotonin sentezi için triptofanın 5-hidroksitriptofana dönüşümünde kofaktör olarak rol oynar (64). Ayrıca nitrik oksit sentazın da bir kofaktörüdür (65). Tetrahidrobiopterin birikiminde eksiklik sonucu, fenilalanin birikimi ve nörotransmitterlerin azalmasına bağlı olarak şiddetli nörolojik hastalıklar ortaya çıkar ki bu şekilde gelişen hiperfenilalaninemiler atipik fenilketonüri olarak tanımlanır. Bu olgularda idrarda neopterin atılımında oldukça arttığı saptanmıştır (66).

Neopterin üretiminin en güçlü indükleyicisi T lenfosit tip 1 ve natural killer (NK) hücrelerinden salınan interferon- $\gamma$ 'dır. Bu nedenle vücut sıvılarındaki neopterin konsantrasyonları interferon- $\gamma$  varlığını da gösterir (50,67). Bundan dolayı neopterin hücreli aracılı immünitenin sensitif bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (49,68).

İnterferon- $\gamma$  nın yanı sıra, interferon- $\alpha$  ve interferon- $\beta$  nın da neopterin üretimini indükleyebileceği, ancak daha yüksek konsantrasyonlarda bu etkilerinin başladığı bildirilmiştir (69). Tümör nekrotizan faktör (TNF) - $\alpha$  ise tek başına indükleyici değildir. Ancak, interferon- $\gamma$  ile birlikte neopterin üretimini stimüle edebilir (56). Bütün bunlara ek olarak bakteriyel pirojenler ve toksinlerde neopterin üretimini uyarıcı mekanizmaları harekete geçirebilir (56).

Neopterinin dolaşım sistemindeki yarılanma ömrü ortalama 90 dakikadır (56). Metabolize olmadan böbrekler aracılığı ile atılır. Neopterin klirensi inülin klirensinden yüksek olduğu için, atılımı sadece glomerüler filtrasyonla değil tubuler sekresyonla da gerçekleşir (50).

### **Neopterinin Fizyolojik Rolü**

Neopterinin fizyolojik rolü henüz tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, sadece TH-1 aracılı hücreli immün sistemin bir göstergesi değil, konak savunma reaksiyonlarının akışında da fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonları olan bir sitokindir (56). Yapılan pek çok çalışmada reaktif oksijen metabolitleriyle etkileşimin ve oksidatif stresin yükselmesinin neopterinle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

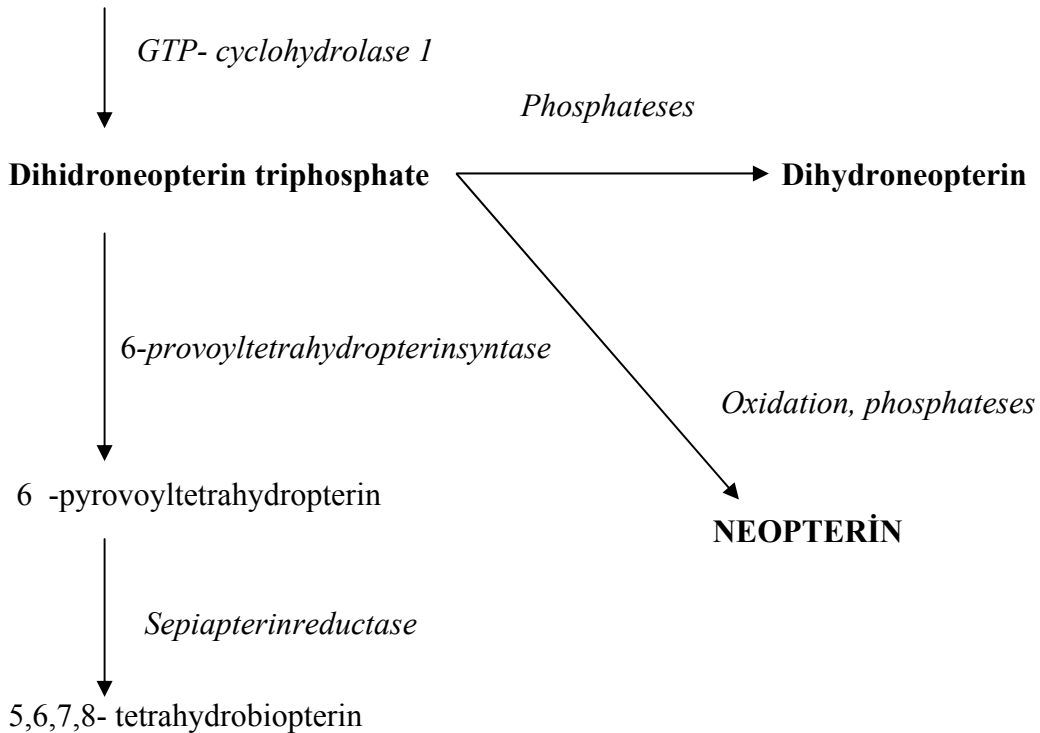
Neopterin invaziv patojenlere karşı vücutta oluşan reaktif oksijen metabolitlerinin sitotoksik etkilerini artırarak savunmada rol oynar. Uygun hücrel çevre içinde, sellüler redoks durumunu, üretim, salınım, stabilite veya reaktif oksijen ve nitrojen metabolitlerinin etkisini artırarak etki eder. Böylece neopterin, interferon- $\gamma$ 'nın stimüle ettiği monosit, makrofaj ve muhtemelen monositten köken alan dentritik hücrelerin ekstrasellüler sitotoksik savunma mekanizmasının bir parçası durumuna gelir (56).

Neopterin serum düzeylerinin artışı ile inflamasyon, infeksiyon ve malignitenin şiddetinin artıyor olması da, neopterin savunma sisteminin bir parçası olduğunu göstermektedir (3).

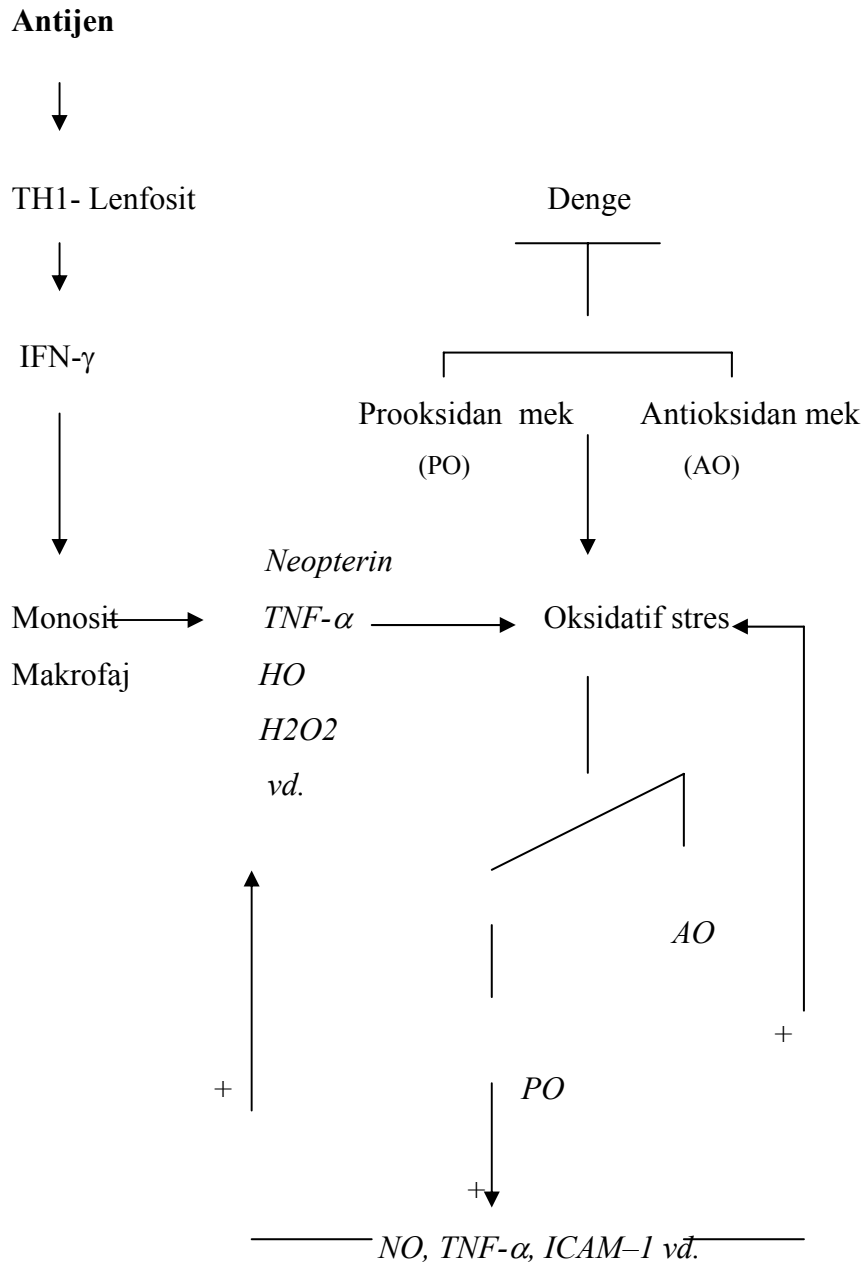
Neopterinden oluşan maddelerin antioksidan özellikleri de vardır. Ancak aşırı neopterin üretimi oksidan-antioksidan mekanizmayı bozarak insan hücrelerinin apoptozisine yol açabilir (70).

Neopterin etkileri, biyokimyasal fonksiyonları ve diğer hücrel aracılı modulator ve mediatörlerle etkileşimi Şekil-5 ve şekil 6'da gösterilmiştir. Bunların dışında neopterin henüz açıklanamayan fizyolojik özelliklerinin de olduğu iddia edilmektedir.

Guanozin trisphosphate



Şekil 5: Neopterin biyosentezi (56)



**Şekil 6:** Neopterinin etkileri, biyokimyasal fonksiyonları ve diğer hücrel mediyatörlerle etkileşimi (56' nolu kaynaktan alınmıştır).

### Neopterin Ölçme Yöntemleri ve Vücut Sıvılarında Neopterin Düzeyleri

Biyolojik sıvılardaki neopterin düzeyleri, enzim linked immunosorbant assay (ELISA), radio immun assay (RIA) ve yüksek performanslı likid kromatografisi (HPLC) gibi yöntemlerle ölçülebilir (50,71,72). Örnekler 24 saate kadar 2–8 °C de, 6 aya kadar -20 °C de ışıktan korunarak saklanabilirler. Daha uzun süreli saklamalarda ise – 80 °C kullanılmalıdır. Serum dışında beyin omirilik sıvısı



(BOS), sinovyal sıvı, pankreatik sıvı, idrar, tükürük ve asit sıvısı gibi çeşitli biyolojik materyallerden neopterin izole edilebilir (67,73,74).

İdrar neopterin düzeyleri yaşa ve cinsiyete bağlı hafif değişiklikler gösterebilir. Ancak kreatinin düzeyleri ile idrar neopterin konsantrasyonları yakından ilişkilidir (49,50). Bu nedenle idrar neopterin konsantrasyonları  $\mu\text{mol/kreatinin}$  olarak ifade edilir. Erişkindeki normal değerler 50–250  $\mu\text{mol/kreatinin}$ dir (51).

RIA ve ELISA yöntemleriyle saptanan ortalama serum neopterin konsantrasyonları  $5,2 \pm 2,7$  nmol/l'dir (71). Ancak serum neopterin konsantrasyonları yaşa bağlı olarak değişiklikler gösterir ki, çocuklarda ve yaşlı insanlarda daha yüksek düzeyler elde edilebilir (50).

Sinoviyal sıvı, tükürük ve BOS gibi vücut sıvılarının temini invazif işlem gerektirdiğinden, bilgiler kısıtlı olmakla birlikte, bu sıvılardaki neopterin konsantrasyonlarının 1,0–9,0 nmol/l arasında olduğu bildirilmektedir (56).

### **Neopterinin Klinik Kullanımı**

Biyolojik sıvılardaki stabilitesi nedeniyle neopterin, hücrel aracılı (TH1 tip) immün cevabın şiddetini değerlendirmek amacıyla kullanılabilir yararlı bir göstergedir. Vücut sıvılarında neopterin ölçümleri hücrel immün cevabın durumu ve sıklıkla hastalığın progresyonunun takibi açısından bilgi sahibi olmamızı sağlar. Neopterin klinikte inflamasyonun erken bir göstergesi olarak kullanılabilir (1,2).

### **Neopterin ve İnfeksiyon Hastalıkları**

Yüksek neopterin konsantrasyonlarının, viral, bakteriyel, parazitik veya fungal infeksiyonların şiddetini belirlemede güvenilir bir indikatör olduğu bildirilmektedir. Özellikle viral infeksiyonlar oldukça yükselmiş neopterin düzeyleriyle ilişkilidir. Cytomegalo virüs (CMV) ve Epsteinbarr virüs (EBV) infeksiyonlarında (75), akut viral hepatitlerde (76), kızamıkçık ve suçiçeği gibi döküntü ile seyreden infeksiyonlarda (77) yükselmiş neopterin düzeyleri gösterilmiştir. Akut dönemde yükselen neopterin düzeyleri, antikorlar geliştikten sonra iyileşme döneminde azalma gösterir.

Asemptomatik human immun deficiency virus (HIV) infeksiyonunda neopterin düzeylerinin yükseldiği gözlenmiştir (50,78). AIDS basamağına

gelinmeden çok önce neopterin düzeyleri yükselir. Neopterin düzeyleri ile HIV-1 RNA kopya miktarı doğru orantılı, CD4 pozitif hücre sayısı ise ters orantılı olarak değişir (50,67,79). Ancak neopterin konsantrasyonları HIV enfeksiyonunda hastalığın progresyonu açısından bir fikir vermez. Hafif yükselmiş neopterin düzeylerine rağmen hızlı progresyon gösteren vakalar bildirilmiştir (50).

Bakteriyel enfeksiyonlarda da yükselmiş serum neopterin düzeyleri bulunur (50). En yüksek düzeyler septik şokta saptanmıştır ve sepsisli hastalarda neopterin düzeyleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki vardır. Yoğun bakım hastalarında prokalsitonin ve neopterin düzeylerini araştıran bir çalışmada, infekte hastalarda neopterin düzeylerinin belirgin miktarda arttığı saptanmış, ancak enfeksiyon ile inflamasyonun ayırımında yetersiz kaldığı gösterilmiştir (80).

Özellikle intrasellüler bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda, savunmadan sorumlu primer lenfokin interferon- $\gamma$  olduğundan bu tür enfeksiyonlarda daha yüksek neopterin düzeyleri dikkati çekmektedir (1,2). Akciğer tüberkülozu ve lepra gibi mikobakteri enfeksiyonlarında da serum neopterin konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir(50).

Bakteriyel ve viral enfeksiyonların yanında sıtma (81) ve leismaniazis (50) gibi paraziter enfeksiyonlarda da serum neopterin düzeylerinin arttığı dikkati çekmiştir.

BOS neopterin düzeylerinin periferik ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonunu ayırmada oldukça spesifik olduğu (73), ancak viral ve bakteriyel etyolojiyi ayırmada yetersiz kaldığı bildirilmiştir(82).

### **Neopterin ve Malign Hastalıklar**

Değişik malign hastalığı olan hastaların önemli bir çoğunluğunda yüksek serum neopterin konsantrasyonları saptanmıştır. Yüksek neopterin konsantrasyonları tümör progresyonu, evresi, metastaz gelişimi ve mortalite açısından bir gösterge olabilir (56,83). Tümör hücreleri primer olarak neopterin üretmez. Yükselmiş neopterin konsantrasyonları tümör büyümesine bağlı olarak gelişen konak defansının reaksiyonuna bağlıdır. Bu nedenle tipik bir tümör markeri değildir. Akciğer kanseri, tiroid kanseri, mesane ve prostat kanseri, kolon kanseri ve hematolojik malignansiler neopterin düzeylerinin yükseldiği malignitelere sadece birkaçıdır (50,72,84,85).

Kanserli hastalarda neopterin düzeylerinin takibi tümörün evresi, relaps ve rezidülerin değerlendirilmesi açısından faydalı gibi gözükmektedir. Takip esnasında meydana gelen artışlar klinisyen için uyarıcı olmalıdır.

### **Neopterin ve Otoimmün Hastalıklar**

Otoimmün hastalıkların oluşumunda hücrel immün sistem önemli bir yer teşkil eder. Bu nedenle bu hasta grubunda neopterin düzeylerinin artması beklenir ve özellikle hastalığın aktivasyonu açısından takibi önemlidir. Romatoid Artritli hastalarda (56,86), Sistemik Lupus Eritematozusda (87), Sjögren Sendromunda (50), Graves Hastalığında (50), İnsüline Bağımlı Diyabette (88), Akut Romatizmal Ateşte (56,89), İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında (90) yükselmiş neopterin düzeyleri gösterilmiştir. Asıl önemlisi otoimmün paterni olan bu tür hastalıkların takibinde neopterin düzeylerinin bir aktivasyon markeri olarak kullanılabilirliğidir. Yapılan çalışmalarda romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus hastalarında hastalığın aktivitesine bağlı olarak neopterin düzeylerinin yükseldiği ve bir aktivasyon markeri olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (86,87).

### **Neopterin ve Kalp Hastalıkları**

Yapılan çalışmalarda akut ve kronik koroner arter hastalarında yükselmiş neopterin düzeyleri gösterilmiştir. Stabil koroner arter hastalığında aktive makrofaj sayısının azlığından dolayı daha hafif yükselmeler söz konusudur. Koroner arter hastalığı olan hastalarda yapılan araştırmalarda, unstabil anjinalı hastalarda stabil anjinalı hastalarla karşılaştırıldığında neopterin düzeylerinin anlamlı derecede yükseldiği tesbit edilmiştir (91,92). Ateromatöz plak rüptürü arter duvarındaki makrofajların migrasyonuna ve aktivasyonuna bağlı olarak neopterin düzeylerini yükseltir. Koroner arter hastalarında neopterin düzeyleri ile etkilenen damar sayısı arasında doğru orantılı bir değişim vardır (50). Akut myokard infarktüsünde de neopterin düzeylerinde anlamlı bir yükselme olur ve trombolitik tedavinin başlanmasından sonraki ilk dört saat içinde önemi derecede azalma gösterir (50,93). Q dalgasının saptanmadığı myokard infarktüslü hastalarda tanının yanısıra komplikasyonların tahmini açısından da güvenilir bir göstergedir (94).

Koroner arter hastalıkları dışında konjestif kalp yetmezliğinde de hastalığın evresi ile ilişkili olarak neopterin düzeylerinin yükseldiği görülmüştür (95).

### **Neopterin ve Böbrek Hastalıkları**

Renal yetmezlikte, diyabetik nefropati ve glomerulonefritler gibi çeşitli böbrek hastalıklarında neopterin düzeylerinin yükseldiği görülmüştür (50). Diyabetik nefropatide hastalığın evresi ile anlamlı bir ilişki vardır.

### **Neopterin ve Transplantasyon**

Kemik iliği, böbrek, kalp, karaciğer, akciğer, pankreas transplantasyonları sonrası gelişen graft reddi ve infeksiyöz komplikasyonların tahmini açısından neopterin düzeylerinin takibinin klinik önemi olduğu bildirilmiştir (56). Kemik iliği transplantasyonları sonrası gelişen immunolojik veya infeksiyöz komplikasyonlarda neopterin düzeyleri artar. Genellikle neopterin düzeyleri ne kadar yüksekse komplikasyonun şiddeti de o kadar fazladır. Aynı zamanda neopterin düzeyleri kemik iliği bankalarında tarama amaçlı olarak kullanılabilir. Çünkü otoimmün veya malign hastalığı olan bireylerin çoğunluğunda neopterin yükselmiştir (56).

Kalp, böbrek, karaciğer, pankreas gibi solid organ transplantasyonları sonrası gelişen infeksiyöz ve immunolojik komplikasyonların tesbiti açısından neopterin düzeylerinin klinik olarak anlamlı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (50,68).

### 3. MATERYAL ve METOD

#### 3.1. Grupların Oluşturulması

Çalışmamıza Haziran-Kasım 2005 tarihleri arasında Göğüs hastalıkları polikliniğimize başvuran hastalar alınmıştır. 30 KOAH, 30 toplum kökenli pnömoni hastası ve her bir hasta grubu için 30'ar sağlıklı kişi çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan araştırma ve kontrol gruplarının ayrıntıları aşağıdaki gibidir:

**Grup 1 (KOAH):** Sigara içim öyküsü, nefes darlığı, öksürük, balgam şikayetleri olan ve postbronkodilatör solunum fonksiyon testinde ( SFT ) FEV<sub>1</sub>/ FVC değeri beklenenin < % 70 olan hastalar Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease ( GOLD ) 2004 rehberi kriterlerine göre KOAH olarak kabul edildi. Hastalık ağırlığı postbronkodilatör FEV<sub>1</sub> değerlerine göre belirlendi (Tablo 3). Nefes darlığında artış, balgam miktarı veya pürülansında artış KOAH akut atağı olarak tanımlanmış olup ataktaki hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu gruptaki hastalar stabil dönem orta, ağır ve çokağır KOAH'lı hastalardan oluşturuldu.

#### Çalışmaya alınma kriterleri:

1. Postbronkodilatör FEV<sub>1</sub>/ FVC değeri < % 70 (beklenenin) ve GOLD 2004 rehberi kriterlerine göre orta, ağır ve çok ağır evre KOAH'lı olgular
2. En az 1 yıldır sigarayı bırakmış olmak
3. Klinik, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile immün sistemi etkileyen malignite, otoimmün ve infeksiyöz hastalıkların (tüberküloz gibi) olmadığı kanıtlanmış hastalar.
4. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal olan hastalar
5. Kronik böbrek yetmezliği (KBY), Diyabetes Mellitus (DM), Koroner arter hastalığı gibi ek hastalığı olmayanlar

#### Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Postbronkodilatör FEV<sub>1</sub>/ FVC değeri < % 70 (beklenenin) ve GOLD 2004 rehberi kriterlerine göre hafif evre KOAH'lı olgular,
2. Sigara içmeye devam eden veya 1 yıldan kısa sürede sigarayı bırakmış olanlar,

3. KOAH akut atakta olan hastalar,
4. En az bir ay önce akut atak nedeni ile antibiyotik tedavisi görenler,
5. KBY, DM, Koroner arter hastalığı, malignite, otoimmün veya infeksiyöz hastalıkların varlığı,
6. İmmün sistemi etkileyen ilaç kullananlar (son 1 ay içerisinde immün supressif ya da sistemik yolla 20 mg/ günden fazla kortikosteroid kullanımı).

**Tablo 3 – KOAH Ağırlik Sınıflaması ( GOLD 2004 rehberi ) (4).**

EVRE	KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLERİ
<b>0: Riskli Grup</b>	Normal spirometre, Kronik semptomlar (öksürük, balgam)
<b>I: Hafif KOAH</b>	FEV <sub>1</sub> / FVC < 70 %, FEV <sub>1</sub> ≥ 80 % (beklenen) Kronik semptomlar var ya da yok
<b>II: Orta KOAH</b>	FEV <sub>1</sub> / FVC < 70 %, 50 % ≤ FEV <sub>1</sub> < 80 % (beklenen) Kronik semptomlar var ya da yok
<b>III: Ağır KOAH</b>	FEV <sub>1</sub> / FVC < 70 %, 30 % ≤ FEV <sub>1</sub> < 50 % (beklenen) Kronik semptomlar var ya da yok
<b>IV: Çok Ağır KOAH</b>	FEV <sub>1</sub> / FVC < 70 %, FEV <sub>1</sub> < 30 % (beklenen) ya da FEV <sub>1</sub> < 50 % (beklenen) artı kronik solunum yetmezliği

\* sınıflandırma postbronkodilatatör FEV<sub>1</sub> değerlerine göre yapılmıştır.  
FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in one second; FVC: forced vital capacity

**Grup 2 (TKP):** Bu grupta erişkin yaştaki toplumdan kazanılmış pnömonisi (TKP) olan olgular yer aldı. Pnömoni tanısı akciğer grafisinde yeni gelişen radyolojik infiltrasyon ile birlikte alt solunum yolu enfeksiyonunu düşündürecek ateş (> 38.5 °C), pürülan balgam, plöretik göğüs ağrısı ve lökositoz (WBC > 10.000 / mm<sup>3</sup>) gibi durumlardan en az ikisinin varlığında konuldu (96). Pnömoni ağırlığı, Toraks Derneği Erişkinlerde Toplum Kökenli Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi (44) (Ek:1) ve PORT (Pneumonia Patient Outcomes Research) (97) kriterlerine göre (Ek:2) gruplandırıldı. Aşağıdaki ölçütlerden en az 2'sinin varlığı durumunda sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) (24) olarak kabul edildi. Çalışmaya SIRS kriterleri olan hastalar dahil edildi.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ( SIRS ) kriterleri :

1. Vücut ısı  $> 38^{\circ}\text{C}$  ya da  $< 36^{\circ}\text{C}$
2. Kalp hızı  $> 90 / \text{dk}$
3. Takipne ( Solunum sayısı  $> 20 / \text{dk}$ ,  $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$  )
4. Lökositöz veya lökopeni (Lökosit sayısı  $> 12.000 / \text{mm}^3$  ya da  $< 4.000 \text{ mm}^3$  ya da immatür formlar  $> \% 10$ )

**Pnömonili olgularda çalışmadan dışlanma kriterleri:**

1. SIRS kriterleri taşımayan olgular,
2. Sigara içmeye devam eden veya 1 yıldan kısa sürede sigarayı bırakmış olanlar,
3. En az bir ay önce antibiyotik tedavisi görenler,
4. KBY, DM, Koroner arter hastalığı, malignite, otoimmün veya diğer infeksiyöz hastalıkların varlığı,
5. İmmün sistemi etkileyen ilaç kullananlar (son 1 ay içerisinde immün supressif ya da sistemik yolla 20 mg/ günden fazla kortikosteroid kullanımı).

**Grup 3 (KOAİ kontrol grubu):** KOAİ grubu ile benzer yaş ve cinsiyette, hiç sigara içmemiş ya da en az bir yıldır bırakmış sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edildi. Tüm grubun detaylı fizik muayenesi yapıldı. Tam kan sayımı ve kan biyokimyasında enfeksiyon ya da başka bir hastalığın semptom ve bulguları olmaması ve hiçbir ilaç tedavisi almamalarına dikkat edildi. Tüm grupta SFT ve arter kan gazı (AKG) analizi yapıldı.

**Grup 4 (TKP kontrol grubu):** TKP grubu ile benzer yaş ve cinsiyete sahip, sigara içim öyküsü olmayan sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Tüm grubun detaylı fizik muayenesi, tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkikleri, SFT ve AKG analizi yapıldı.

### 3.2. Serum Örneklerinin Alınması

Tüm gruplardaki hastalardan ve kontrollerinden hastaneye başvuruları esnasında herhangi bir tedavi başlamadan önce neopterin ve IL-8 düzeylerini tespit etmek üzere biyokimya tüpüne venöz kan örneği alındı. Kanlar 1500 devirde 10 dk

santrifüj edildikten sonra serumları ayrılıp, analiz edilene kadar -80 °C de saklandı. Tüm bu işlemler esnasında örnekler ışıktan korundu.

### 3.3. Neopterin Ölçümü

Neopterin ölçümleri, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında neopterin ELISA (IBL Immuno-Biological- Laboratories, Hamburg) kiti ile ELISA yöntemiyle çalışıldı. Kitin normal değer Aralığı <10 nmol/l idi.

Test Çalışması:

- 1- Mikroplak kuyucukları içine, 10'ar µl standart, serum kontrol ve örneklerden konuldu.
- 2- Ardından kuyucuklara test prosedürüne göre hazırlanan enzim konjugattan 100'er µl ilave edildi.
- 3- Kuyucuklara 50'şer µl neopterin antiserumu ilave edildikten sonra, mikroplak siyah bant ile kapatılıp, orbital çalkalayıcıda (500/1 dak.) oda sıcaklığında 90 dakika inkübe edildi.
- 4- Kuyucuklardaki süpernatant döküldü ve 3 defa yıkama işlemi gerçekleştirildi.
- 5- Kuyucuklara test prosedürüne göre hazırlanan TMB substrat solüsyonundan 200'er µl ilave edildi ve mikroplak oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi
- 6- Kuyucuklara 100'er µl TMB substrat solüsyonu eklendi
- 7- Karıştırılarak, 15 dak. İçerisinde 450 nm ELISA okuyucusunda okundu.

### 3.4. IL-8 Ölçümü

Human IL-8/NAP-1 (BioSource International, Inc. 542 Flynn Road Camarillo, California 93013 USA) kiti ile ELISA yöntemi ile ölçüldü. Kitin Minimum saptanabilir düzeyi < 0,7 pg/ml.

Test çalışması:

- 1- Mikroplak kuyucuklar içerisine standart serum ve kontrol örneklerden 50 µl konuldu



- 2- Kuyucuklara 50 µl Biotin konjugat konuldu ve oda sıcaklığında 90 dakika inkübe edildi
- 3- Kuyucuklar aspire edildi ve dört kez yıkandı
- 4- 100 µl Streptavidin-HRP solüsyonu eklendi ve oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi
- 5- Kuyucuklar aspire edildi ve dört kez yıkandı
- 6- 100 µl stabilize kromojen eklenip oda ısısında 30 dakika inkübe edildi
- 7- 100 µl bitiş solüsyonu eklendi ve 450 nm ELİSA okuyucusunda okundu.

### **3.5. AKG Analizi**

Tüm gruplara Allen testi yapıp ulnar arterin açık olduğunu gözlemlendi. Oda havası solurken ve oturur pozisyonda radial arterden 2 cc kan alındı ve Bayer-Chiron marka ısı selektif elektrotla ölçüm yapan cihazda merkezimizde bakıldı ve pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub> ve SO<sub>2</sub>% değerleri kaydedildi.

### **3.6. Solunum Fonksiyon Testi (SFT)**

Basit spirometrik yöntemle, Schiller- spirovit SP-10 cihazı ile ölçüm yapıldı.

### **3.7. İstatistiksel Analiz**

Veriler bilgisayarda SPSS istatistik programına yüklenerek analizleri yapıldı. Gruplar arasındaki bağımsız örneklerin karşılaştırılmasında Independent sample T- test, grup içindeki bağımsız örneklerin korelasyonu için pearson ve spearman korelasyon testi kullanıldı. p <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı değer olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 30 KOAH, 30 pnömoni ve 30 KOAH kontrol, 30 pnömoni kontrol grubu olmak üzere toplam 120 kişi alındı. Tüm grupların serum neopterin ve IL- 8 düzeylerine bakıldı.

30 erkek hastadan oluşan KOAH grubunun yaş ortalaması  $66.63 \pm 6.95$ , 26 Erkek ve 4 Kadın hastadan oluşan pnömoni grubunun yaş ortalaması  $32.47 \pm 19.59$  idi. Her iki hasta grubunun yaş ortalaması farklı olduğu için yaş grubuna uygun kontrol grupları oluşturuldu. 30 sağlıklı erkekten oluşan KOAH kontrol grubunun yaş ortalaması  $66.73 \pm 4.84$ , 26 erkek ve 4 kadından oluşan pnömoni kontrol grubunun yaş ortalaması  $30.47 \pm 13.64$  yıl olarak saptandı. Grupların yaş ortalaması, sedimantasyon, CRP, total beyaz küre sayıları ve SFT ortalama değerleri ve AKG analizleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4:** Çalışma gruplarının özellikleri

	<b>Grup 1 (KOAH)</b>	<b>Grup 2 (PNÖMONİ)</b>	<b>Grup 3 (KOAH K)</b>	<b>Grup 4 (PNÖMONİ K)</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	66.63±6.95	32.47±19.59	66.73±4.84	30.47±13.64
<b>PO<sub>2</sub> (mm/Hg)</b>	62.6±16.99	63.52±14.60	87.27±6.55	90.94±3.29
<b>PCO<sub>2</sub> (mm/Hg)</b>	40.70± 7,5	31.5±7.09	38.92±1.44	38.79±1.88
<b>O<sub>2</sub> sat (%)</b>	87.79±9.77	95.56±5.03	96.19±1.22	97.47±0.77
<b>FEV<sub>1</sub>(%beklenen)</b>	62.07±10.57	-	90.33±10.99	100.43± 6,6
<b>FEV<sub>1</sub> (litre)</b>	1.22±0.50	-	3.25±0.44	4.53±0.54
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC (%beklenen)</b>	56.43±9.86	-	84.67±6.36	88.47±5.05
<b>CRP (mg/ml)</b>	3.97±1.45	151±58.66	2.13±0.90	2.47±0.93
<b>Lökosit/ mm<sup>3</sup></b>	7966±1924	18006±7737	7766±1149	10409±5958
<b>ESR (mm/h)</b>	7.4±4,3	57.30±22.08	7.37±3.30	6.77±2.56

KOAH grubunda yer alan 30 olgunun GOLD 2004 rehberi kriterlerine göre hastalık ağırlığı sınıflandırıldığında bu gruptaki hastaların 11'i orta (%36.7), 15'i ağır (%50), 4'ü çok ağır (%13.3) evre idi.

Pnömoni grubundaki 30 hastadan 13'ü (%43.3) TKP grup 1, 12'si (%40) TKP grup 3a, 3'ü (%10) TKP grup 3b, 2'si (%6.7) TKP grup 4a idi. Bu gruptaki hastaların PORT kriterlerine göre hastalık ağırlığı sınıflandırıldığında 25'i PORT düşük risk grubunda, 4'ü PORT orta risk grubunda, 1'i PORT yüksek risk grubundaydı (Tablo 5).

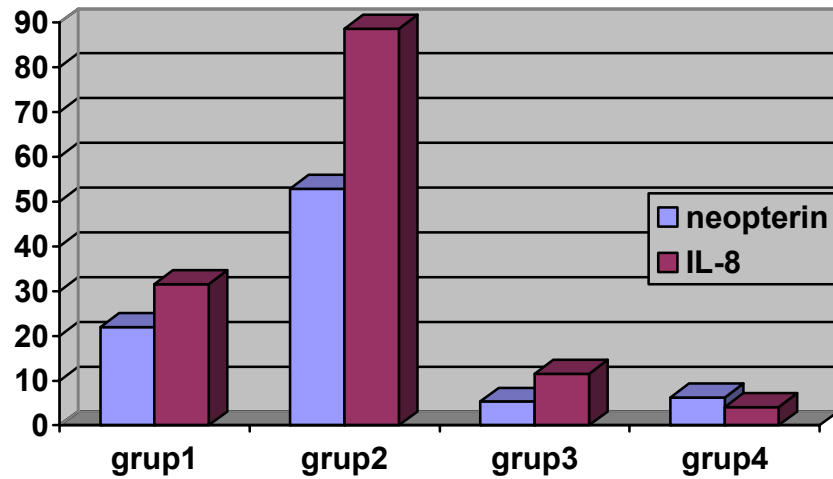
**Tablo 5:** Grup 2 (Pnömoni) de yer alan hastaların PORT risk grupları

Port risk grup	n	%
Düşük (< 70 puan)	22	73.3
Düşük (71–90 puan)	3	10
Orta (91–130 puan)	4	13.3
Yüksek (> 130 puan)	1	3.3
Toplam (n)	30	100

Serum ortalama neopterin düzeyleri KOAH grubunda;  $22.08 \pm 5.27$  nmol/l, pnömoni grubunda  $52.91 \pm 24.82$  nmol/l, KOAH kontrol grubunda  $5.36 \pm 2.42$  nmol/l, pnömoni kontrol grubunda ise  $6.21 \pm 2.73$  nmol/l olarak bulundu (Tablo 6). Serum ortalama IL-8 düzeyleri KOAH grubunda  $31.63 \pm 16.49$  pg/ml, pnömoni grubunda  $88.69 \pm 113.62$  pg/ml, KOAH kontrol grubunda  $11.59 \pm 3.15$  pg/ml, pnömoni kontrol grubunda ise  $4.17 \pm 3.6$  pg/ml olarak saptandı (Tablo 7). Gruplara göre Neopterin ve IL-8 düzey ortalamaları Grafik-1'de gösterilmiştir.

**Tablo 6:** Gruplara göre ortalama serum neopterin düzeyleri (nmol/l)

Grup	n	Neopterin	Min	Max
1	30	$22.08 \pm 5.27$	14.58	43.04
2	30	$52.91 \pm 24.82$	12.1	100.2
3	30	$5.36 \pm 2.42$	1.78	9.17
4	30	$6.21 \pm 2.73$	1.31	9.91



grup1 = KOAH  
 grup2 = Pnömoni  
 Grup3 = KOAH kontrol  
 Grup4 = Pnömoni kontrol

**Tablo 7:** Gruplara göre ortalama serum IL-8 düzeyleri (pg/ml)

Grup	n	IL-8	Min	Max
1	30	31.63±16.49	10.2	92.05
2	30	88.69±113,62	13.1	360
3	30	11.59±3.15	5	19.47
4	30	4.17± 3.6	0.97	13.3

Bu bulgulara göre KOAH'lı hastalarda serum ortalama neopterin düzeyleri; KOAH kontrol grubunun serum ortalama neopterin düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Independent-Samples T test,  $p=0.000$ ). KOAH'lı hastalarda serum ortalama IL-8 düzeyleri; KOAH kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Independent-Samples T test,  $p=0.000$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8:** KOAH ve KOAH kontrol grubunda serum neopterin ve IL-8 düzeyleri

	Grup 1 (KOAH)	Grup 3 (KOAH K)	p
Neopterin (nmol/l)	22.08± 5.27	5.36±2.42	0.000
IL-8 (pg/ml)	31.63±16.49	11.59±3.15	0.000

Pnömoni grubunda serum ortalama neopterin düzeyleri; pnömoni kontrol grubunun serum ortalama neopterin düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Independent-Samples T test,  $p= 0.000$ ). Pnömoni grubunda serum ortalama IL-8 düzeyleri ise pnömoni kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Independent-Samples T test,  $p= 0.001$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9:** Pnömoni ve pnömoni kontrol grubunda ortalama serum neopterin ve IL-8 düzeyleri

	<b>Grup 2 (pnömoni)</b>	<b>Grup 4 (pnömoniK)</b>	<b>p</b>
<b>Neopterin (nmol/l)</b>	52.91±24.82	6.21±2.73	0.000
<b>IL-8 (pg/ml)</b>	88.69±113,62	4.17± 3.6	0.001

Pnömoni grubunda serum neopterin düzeyleri ile pnömoni PORT risk puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde kuvvetli korelasyon tespit edildi (pearson korelasyon testi,  $r= 0.583$ ,  $p= 0.001$ ). Serum neopterin düzeyi ile PORT risk grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde kuvvetli korelasyon saptandı (spearman korelasyon testi,  $r= 0.585$ ,  $p= 0.001$ ). Pnömoni grubunda CRP ile PORT risk puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönde orta kuvvette korelasyon saptandı (pearson korelasyon testi,  $r= 0.354$ ,  $p= 0.055$ ). Pnömoni grubunda serum ortalama IL-8 düzeyi ile ateş, CRP, lökosit sayısı, PORT puanı ve PORT risk grubu arasında korelasyon bulunamadı. Serum ortalama IL-8 ile TKP grup dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta kuvvette korelasyon saptandı (spearman korelasyon testi,  $r= 0.411$ ,  $p= 0.024$ ).

Hastaların %76'sında ( $n=23$ ) tek lobda, %7'sinde ( $n=7$ ) bilateral infiltrasyon mevcuttu. Serum neopterin düzeyleri ile akciğer grafisindeki infiltrasyonun yaygınlığı ve pnömoni komplikasyonları arasında ve serum IL-8 düzeyleri ile akciğer grafisindeki infiltrasyonun yaygınlığı ve pnömoni komplikasyonları arasında korelasyon bulunamadı.

Pnömoni grubunda balgam direk bakı özellikleri şöyle dağılım gösteriyordu: % 43.3 ( $n=13$ ) direk bakıda özellik yok, % 50 ( $n=15$ ) direk bakıda sadece bol lökosit gözlendi, % 6.7 ( $n=2$ ) direk bakıda hem bol lökosit hem de gram pozitif kok görüldü.

Serum ortalama neopterin düzeyleri ile balgam direk bakı özellikleri arasında korelasyon saptanmadı, balgam direk bakı özellikleri ile serum ortalama IL-8 düzeyleri arasında ise pozitif yönde orta kuvvette korelasyon saptandı (spearman korelasyon testi,  $r= 0.437$ ,  $p= 0.011$ ). Pnömoni grubundaki hastaların % 83,3'ünde ( $n= 25$ ) etken mikroorganizma saptanamazken, % 16,7'sinde ( $n=5$ ) balgamda üreme vardı. Balgam kültüründe 4 hastada streptokok, 1 hastada pnömokok ve klebsiella üredi

KOAH grubunda serum neopterin düzeyleri ile hastalığın ağırlığı arasında korelasyon bulunamadı. KOAH grubunda serum ortalama IL-8 ile FEV<sub>1</sub> % beklenen arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif orta kuvvette korelasyon bulundu (pearson korelasyon testi,  $r= -0.389$ ,  $p= 0.036$ ). Aynı şekilde IL-8 ile FEV<sub>1</sub> lt arasında istatistiksel olarak anlamlı orta kuvvette negatif korelasyon bulundu (pearson korelasyon testi,  $r= -0.412$ ,  $p= 0.024$ ). KOAH grubunda arteriyel PO<sub>2</sub> ile serum ortalama IL-8 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif orta kuvvette korelasyon saptandı (pearson korelasyon testi,  $r= 0.456$ ,  $p= 0.011$ ). Arteriyel PO<sub>2</sub> ile serum ortalama neopterin düzeyi arasında, arteriyel PCO<sub>2</sub> ile serum ortalama IL-8 düzeyi arasında ve arteriyel PCO<sub>2</sub> ile serum ortalama neopterin düzeyi arasında korelasyon saptanmadı. KOAH grubunda hastalığın süresi, sigara kullanım süresi (paket-yıl) ile serum ortalama neopterin ve IL-8 düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. KOAH'ta hastalığın süresi ile sigara kullanım süresi (paket-yıl) arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı orta kuvvette korelasyon saptandı (pearson korelasyon testi,  $r= 0.492$ ,  $p= 0.006$ ). Serum ortalama neopterin düzeyleri ve serum ortalama IL-8 düzeyleri pnömoni grubunda KOAH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Independent-Sample T test, sırasıyla  $p= 0.000$ ,  $p= 0.011$ )(Tablo 10).

**Tablo 10:** Pnömoni ve KOAH grubunda neopterin ve IL-8 düzeyleri

	<b>Pnömoni</b>	<b>KOAH</b>	<b>p</b>
<b>Neopterin (nmol/l)</b>	52.91±24.82	22.08± 5.27	0.000
<b>IL-8 (pg/ml)</b>	88.69± 113.62	31.63±16.49	0.011

Tüm çalışma grubunda arter kan gazı düzeyleri ile serum neopterin ve IL-8 seviyeleri karşılaştırıldığında ise PO<sub>2</sub> ile neopterin arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde kuvvetli korelasyon saptandı (pearson korelasyon testi, (r= -511, p=0.000). PCO<sub>2</sub> ile neopterin arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta kuvvette korelasyon saptandı (pearson korelasyon testi, r= - 451, p=0.000). IL-8 ile PO<sub>2</sub> arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta kuvvette korelasyon saptandı (pearson korelasyon testi, r= - 356, p=0.000), IL-8 ile PCO<sub>2</sub> arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Serum ortalama neopterin düzeyleri ile serum ortalama IL-8 düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (r= 0.349, p=0.000).

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada serum ortalama Neopterin ve IL-8 düzeyleri hem KOAH'lı olgularda hem de TKP olgularında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Her iki sitokin serum seviyeleri TKP olgularında KOAH'lı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek tespit edildi.

Literatürde KOAH'lı hastalarda serum neopterin düzeylerinin araştırıldığı çok az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmalardan birisi Takabatake ve ark.(1) tarafından yapılmış olup, stabil dönem KOAH olgularında serum neopterin düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Takabatake ve ark.(1) stabil dönem KOAH'lı olgularda serum neopterin düzeylerini  $7.23 \pm 4.24$  nmol/lt olarak saptamışlardır. Bu çalışmaya benzer olarak, bizim çalışmamızda da stabil dönem KOAH olgularında serum neopterin düzeyleri  $22.08 \pm 5.27$  nmol/lt bulundu ve kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik gözlemlendi. Bizim çalışmamız ve Takabatake ve ark. çalışmasından farklı olarak Bühling ve ark.(101) yaptığı çalışmada ise stabil dönem KOAH'lı hastalarda serum neopterin düzeyleri sağlıklı kontrollere benzer şekilde düşük bulunmuştur. Ancak bu çalışmaya sadece 8 hasta alınmıştır. Bu nedenle elde edilen sonucun çalışmaya alınan az sayıdaki hasta ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Serum neopterin seviyesinin düzeyi hem makrofajların hem de makrofaj aktivatörü olan IFN- $\gamma$ 'nın bir aktivasyon göstergesi olduğu kabul edilmektedir (1,2,55,56). Stabil dönem KOAH olgularında serum neopterin düzeylerinin yüksek olmasının fizyolojik önemi bilinmemekle birlikte stabil dönemde bile inflamasyonun devam ettiğini ve sistemik hücrel immün cevabın aktif olduğunu desteklemektedir. Böylece KOAH'ta antiinflamatuvar tedavinin önemini ve gerekliliğini birkez daha vurgulamıştır. Bilindiği gibi KOAH'lı hastalarda çeşitli sitokinlerin (TNF $\alpha$  , IL-1 gibi) plazma ya da serumda artmış olması lokal inflamatuvar yanıtın bu mediyatörler aracılığıyla sistemik dolaşımına bağlantılı olduğunu kuvvetle desteklemektedir (99). Bu nedenle inflamatuvar sitokinlerin serum düzeylerinin hastalığın ağırlığını ve progresyonu saptamaya yardımcı olabileceği düşünülebilir.



Daha önce yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda neopterin üretiminin hücrel immün aktivasyonla ilişkisi kanıtlanmış, neopterin düzeyleri ile infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkların şiddeti ve progresyonu arasında güçlü bir bağlantının olduğu gösterilmiştir (2,56,57,100). Ancak bu çalışmada KOAH olgularında serum neopterin düzeyi ile bakılan klinik parametreler (beklenen % FEV<sub>1</sub>, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>) arasında korelasyon saptanamadı. Takabatake ve ark.(1) yaptığı çalışmada da benzer şekilde stabil dönemdeki KOAH'lı hastalarda klinik parametrelerle serum neopterin seviyeleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. KOAH olgularında hastalık ağırlığını belirleyen klinik parametreler ile serum neopterin düzeyi arasında korelasyon saptanamamış olması hasta sayısının az olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Ayrıca çalışmaya hafif KOAH olgularının alınmaması ve diğer subgrup sayılarının yetersiz olması nedeniyle subgruplar arasında serum neopterin düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirilememiştir. Dolayısı ile hastalık evresi ile ilişkisi olup olmadığına bakılamamıştır.

Yapılan çalışmalarda pnömonili hastalarda serum neopterin düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu saptanmıştır (101-103). Böhling ve ark.(101) yaptığı çalışmada pnömonili hastalar ile KOAH'lı hastaların neopterin seviyeleri karşılaştırılmış, pnömonili grupta serum neopterin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da toplum kökenli pnömoni olgularında serum neopterin seviyesi hem kontrol grubu ile hem de KOAH grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışmaya aldığımız KOAH olgularının stabil dönemdeydi, pnömoni olgularında ise akut inflamatuvar olayların daha yoğun olması bu sonuca neden olduğu düşünüldü. Çünkü akut inflamatuvar olaylarda daha fazla inflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır ve dolayısıyla bu hücrelerden ortama salınan inflamatuvar mediyatörler de daha yüksek seviyelerde saptanabilmektedir.

Çalışmamızda pnömonili grupta ortalama serum neopterin düzeyi  $52.91 \pm 24.82$  nmol/Lt bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda serum neopterin düzeyi HIV negatif akut bakteriyel pnömoni hastalarında  $13 \pm 8$  nmol/Lt, pnömokoksik pnömonili hastalarda ise  $22.14$  ng/ml bulunmuştur (102–103). Neiderwieser ve ark.(104) ise stafilokokkal pnömonili hastalarda neopterin düzeylerini yüksek saptamışlardır.

Akut bakteriyel enfeksiyonlarda hümmoral immunitte baskındır ve hücre dışı bakteriyel enfeksiyonlar hümmresel immünitenin aktivasyonu ile çoğunlukla bağlantılı değildir. Bu nedenle neopterin üretiminin düşük olması beklenir (103,105). Akut bakteriyel pnömonilerde neopterin sentezinin artış mekanizması bilinmemektedir. Çünkü akciğer enfeksiyonlarına karşı primer savunma mekanizması hücre dışı bakterilere karşı oluşan antikorlar ile alveoler makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler tarafından gerçekleştirilen fagositozdur (103). Pnömokoklar ve *Heamophilus influenza*'nın lipopolisakkarit komponentleri interferonların serbestleşmesine neden olabilir ve böylece alveoler makrofajlardan neopterin sentezini tetikleyebilir görüşü benimsenmiştir (103).

Pnömokoklar ve *Heamophilus influenza*'nın toplum kökenli pnömonilerde en sık etkenlerden olduğu bilinmektedir. Fakat en karmaşık yöntemlerle bile toplum kökenli pnömonilerin yarısından fazlasında etken saptanamamaktadır (44). Çalışmamızda otuz hastanın sadece beşinde etken saptanabilmiştir. Bu nedenle serum neopterin düzeyinin tespit edilen etkenlere göre farklılık gösterip göstermediğine bakılamamıştır. Bu konuda Prat ve ark. yaptığı bir çalışmada pnömonili hastalar etiyolojik ajana göre sınıflandırılmış ve en yüksek neopterin düzeyi *L. pneumophila* pnömonisi olan grupta saptanmıştır (62.84 ng/ml) (102). Diğer pnömonilerden farklı olarak *L. pneumophila* pnömonisinde IFN- $\gamma$  üretimi ve makrofaj aktivasyonunu baskındır (102). Bu nedenle sitotoksik T lenfosit aktivasyonunun bir belirteci olan neopterin *L. pneumophila* pnömonisinde yüksek olması doğaldır.

Serum ve idrarda yüksek neopterin konsantrasyonları viral, bakteriyel, protozoal ya da fungus enfeksiyonlarını takiben gelişen sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun güvenilir bir göstergesidir (56). Pnömonili hastalarda hastalık ağırlığını ve yaygınlığını belirlemede, neopterin düzeylerinin yararlı olduğuna dair görüşler mevcuttur (102,106). Ayrıca daha önceki çalışmalarda sepsisli hastalarda artmış inflamatuvar mediyatörler ile hastalık ağırlığı arasında ilişki olduğu saptanmıştır (80,102,106,107). Çalışmamızda TKP olguları Toraks Derneği Toplum Kökenli Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberine göre gruplandırıldı ve "Pneumonia Outpatient Research Team" (PORT) kriterlerine göre hastalık ağırlığı skorlandı (44,97). Bu çalışmada TKP grupları ile serum neopterin seviyeleri arasında ilişki çalışma

grubundaki hastaların çoğunun TKP grup 3a olması diğer gruplarda hasta sayılarını az olması nedenleri ile analiz edilemedi. Ayrıca ek hastalığı olmayan, yaş ortalaması düşük genç hastalardan oluşmasının sonuçlarımızı kısmen etkileyebileceği düşünüldü. Ancak olgularımız Fine kriterlerine göre değerlendirildiğinde serum neopterin düzeyleri ile PORT risk grubu ve PORT risk puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon saptandı. Prat ve ark.(102) yaptığı bir çalışmada bakteriyemik pnömokokkal pnömoni olgularında serum ortalama neopterin düzeyi 39.70 ng/ml, bakteriyemi saptanmayan pnömokokkal pnömoni olgularında ise serum ortalama neopterin düzeyi 17.62 ng/ml saptanmıştır. Bir başka çalışmada da artmış neopterin seviyelerinin artmış mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (106). Bu çalışmalardan anlaşıldığı gibi yüksek serum neopterin seviyeleri artmış inflamatuvar yanıtla ilişkilidir ve hastalığın ağırlığı ile korelasyon göstererek hastalığın prognozunu belirlemede yardımcı olabilmektedir.

Radyolojik olarak pnömonik lezyonların yaygınlığı kötü prognoz ve mortalite ile ilişkilidir. Prat ve ark.(102) yaptığı çalışmada pnömokoksik pnömonili hastalarda radyografide multilober infiltrasyon varlığı ile serum neopterin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ve hastalığın ağırlığı ile neopterin düzeylerinin korele olduğu ileri sürülmüştür. Radyolojik olarak multilobar infiltrasyonlu hastalarda ortalama neopterin düzeyi 47.12 ng/ml iken unilobar infiltrasyonlu hastalarda ise 19.40 ng/ml bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hastalarımızın büyük çoğunluğunda tek lob tutulumu olması nedeniyle radyolojik yaygınlık ile neopterin düzeyleri arasında korelasyon yapılamamıştır.

Nötröfiller için kemoatraktan ve aktivatör bir sitokin olan IL-8 hava yolu inflamasyonunun ciddiyetini belirlemede bir belirteç olarak kullanılabilir. Daha önce yapılan bir çok çalışmada indükte balgamda, bronkoalveoler lavaj sıvısında ve serumda IL-8 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (39-41,43,100,108,109). Bizim çalışmamızda da serum IL-8 düzeyi hem KOAH olgularında hem de TKP olgularında kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti.

KOAH olgularında serum IL-8 düzeyi ile FEV<sub>1</sub> ve PaO<sub>2</sub> düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı. KOAH'da FEV<sub>1</sub> ve hipoksinin derecesi hastalık ağırlığını belirlemede kullanılan parametrelerdir. Bizim

çalışmamızda da serum IL-8 düzeyi ile bu klinik parametreler arasında negatif yönde korelasyon saptanması IL-8'in inflamasyonun, dolayısı ile de hastalığın ağırlığını belirlemede bir gösterge olabileceğini desteklemektedir. Ek olarak, hava yollarındaki inflamasyonun yoğunluğunu da yansıtır.

Pnömonide konağın proinflamatuvar yanıtı akciğerde sınırlı olabileceği gibi oldukça yaygın da olabilir ve inflamatuvar sitokinler periferik kanda da tespit edilebilir (109). Ağır pnömonilerin patogenezinde sitokinlerin aşırı salınımını da içeren birçok inflamatuvar mekanizma rol oynar. Ağır enfeksiyonlara bağlı ölüm ve organ hasarının patogenezinde TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8'in katkıda bulunduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (110,111). Anton ve ark.(110) yaptığı çalışmada SIRS kriterleri bulunan ağır pnömonili hastaların ağır olmayan vakalar ile karşılaştırıldığında sirkülasyondaki IL-8 düzeyinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Fakat Dehoux ve ark (112) sitokin üretiminin etkilenen akciğerde sınırlı olduğunu ve inflamatuvar yanıtın yaygın olmadığını ileri sürmüşlerdir. Aynı şekilde yapılan başka çalışmalarda da serum IL-8 düzeyi enfeksiyon bulunan akciğerden alınan BAL sıvısında yüksek saptanırken serumda normal saptanmıştır (113,114). Bu çalışmada pnömoni grubunda serum IL-8 düzeylerini anlamlı olarak yüksek saptadık, TKP grup dağılımı ile anlamlı pozitif korelasyon göstermesi inflamasyonun şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada serum neopterin düzeyi ile serum IL-8 düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Ayrıca hem serum neopterin düzeyi hem de serum IL-8 düzeyi TKP olgularında KOAH bulunan olgulardan daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamıza benzer olarak Bühling ve ark. (101) da serum IL-8 ve neopterin düzeylerini pnömonili olgularda KOAH olgularından daha yüksek bulmuş ve neopterin ile IL-8 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. IL-8 nötrofiller için potent bir kemotaktik faktördür. Aynı zamanda hem nötrofillerin hem de makrofajların aktivasyonuna neden olur. Neopterinin de aktive makrofajlardan salındığı düşünüldüğünde bu sonuçların elde edilmesi gayet doğaldır.

## 6. SONUÇ

Neopterin insan monosit ve makrofajlarından IFN- $\gamma$ 'nın stimülasyonu sonucu salgılanır. Hücrel immün aktivasyonun bir göstergesidir. Kronik infeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar, otoimmün hastalıklar, maligniteler ve allograft rejeksiyonu gibi klinik durumlarda hastalık aktivitesini belirlemede sensitif bir belirteçtir. Bu çalışmamızda stabil dönem KOAH ve toplum kökenli pnömoni olgularında serum neopterin ve IL-8 düzeylerini belirlemeyi ve hastalık ağırlığı ve prognozu ile ilişkili olup olmadığını saptamayı amaçladık.

Çalışmamızın sonucunda serum neopterin ve IL-8 düzeylerinin hem stabil dönem KOAH olgularında hem de toplum kökenli pnömonilerde kontrol grubundan anlamlı yüksek olduğu bulundu. Ayrıca her iki sitokinin akut inflamasyonla seyreden pnömoni olgularında kronik inflamatuvar sürecin olduğu KOAH'lı olgulardan istatistiksel anlamlı daha yüksek olduğu saptandı. Bu sonuç inflamasyonun yoğunluğu ile ilişkilendirildi.

KOAH'lı olgularda hastalık ağırlığını belirleyen klinik parametrelerle (beklenen % FEV<sub>1</sub>, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>) serum neopterin seviyesi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Bu sonucun çalışmaya alınan KOAH grubundaki hasta sayısının ve hastalık ağırlığına göre belirlenen subgrup sayılarının azlığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Bu nedenle daha geniş hasta katılımlı çalışmalar ile bu durumun değerlendirilmesine ihtiyaç olduğu düşünüldü. Pnömoni olgularında PORT risk grubu ve PORT risk puanı ile serum neopterin düzeyi arasında anlamlı korelasyon bulundu. Bu durum pnömoni olgularında serum neopterin düzeyinin hastalık ağırlığını belirlemede bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

KOAH akciğerlerin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. İnflamatuvar hücrelerden salınan pek çok sitokin (TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6, GM-CSF v.b) sistemik dolaşıma geçer ya da pulmoner dolaşım aracılığı ile inflamatuvar hücrelerin aktivasyonuna katkıda bulunur. Salınan bu sitokinlerin KOAH alevlenme dönemlerinde serum düzeylerinin daha da arttığı bilinmektedir. Yaptığımız çalışmada serum neopterin düzeylerinin kontrol grubuna göre stabil dönem KOAH olgularında artmış olması neopterinin KOAH'ın patogeneze katkısı olduğunu

desteklemektedir. Ancak hastalık ağırlığını belirlemede kullanılan GOLD kriterleri ile korelasyon göstermemesi serum düzeylerinin hastalığın ağırlığını ve prognozunu belirlemede kullanılamayacağını düşündürebilir. Ayrıca çalışmamıza alevlenme dönemindeki KOAH olgularının yer almaması neopterinin alevlenme dönemlerindeki yeri hakkında yorumu zorlaştırmaktadır.

Daha önce yapılan çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da stabil dönemdeki KOAH olgularında kontrol grubuna göre serum IL-8 düzeylerinin daha yüksek saptanması, arter kan gazları ve solunum fonksiyon testleri ile korelasyon göstermesi IL-8'in KOAH'taki inflamasyonun derecesini ve hastalığın ağırlığını belirlemede kullanılabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte inflamasyonun daha yoğun olduğu akut ataklarda stabil döneme göre balgam, bronkoalveoler lavaj sıvısında ve serumda daha da yüksek olduğu yapılan araştırmalar ile ortaya konulmuş bir gerçektir.

## 7. ÖZET

Yaptığımız bu prospektif, randomize klinik kontrollü çalışmadaki amacımız stabil dönemdeki KOAH ve toplum kökenli pnömoni olgularında serum neopterin ve IL-8 düzeylerini saptamak ve bunların hastalık ağırlığını ve prognozunu belirlemede kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktı.

Çalışmamıza Haziran-Kasım 2005 tarihleri arasında Göğüs hastalıkları polikliniğimize başvuran 30 KOAH, 30 toplum kökenli pnömoni hastası ve her bir hasta grubu için 30'ar sağlıklı kişi dahil edildi. Bu gruplarda serum neopterin ve IL-8 seviyeleri analiz edildi.

Serum ortalama neopterin düzeyleri KOAH ve KOAH kontrol grubunda sırasıyla;  $22.08 \pm 5.27$  nmol/l,  $5.36 \pm 2.42$  nmol/l ( $p=0.000$ ) idi. Pnömoni ve pnömoni kontrol grubunda ise sırasıyla;  $52.91 \pm 24.82$  nmol/l,  $6.21 \pm 2.73$  nmol/l ( $p=0.000$ ) saptandı. Serum ortalama IL-8 düzeyleri KOAH ve KOAH kontrol grubunda sırasıyla;  $31.63 \pm 16.49$  pg/ml,  $11.59 \pm 3.15$  pg/ml ( $p=0.000$ ) bulundu. Serum ortalama IL-8 düzeyleri pnömoni ve pnömoni kontrol grubunda ise sırasıyla;  $88.69 \pm 113.62$  pg/ml,  $4.17 \pm 3.6$  pg/ml bulundu ( $p=0.001$ ). Serum ortalama neopterin düzeyleri ve serum ortalama IL-8 düzeyleri pnömoni olgularında KOAH olguları ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.000$ ,  $p=0.011$ ) ve serum ortalama neopterin düzeyleri ile serum ortalama IL-8 düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ( $r=0.349$ ,  $p=0.000$ ). KOAH olgularında hastalık ağırlığını belirleyen klinik parametrelerler (beklenen % FEV<sub>1</sub>, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>) ile neopterin arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmazken, IL-8 ile FEV<sub>1</sub> arasında istatistiksel olarak anlamlı orta kuvvette negatif korelasyon bulundu ( $r=-0.412$ ,  $p=0.024$ ). Pnömoni olgularında serum neopterin düzeyi ile PORT kriterlerine göre belirlenen risk grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde kuvvetli korelasyon saptandı ( $r=0.585$ ,  $p=0.001$ ).

Sonuç olarak birçok inflamatuvar hastalıkta olduğu gibi KOAH ve TKP olgularında neopterin yüksek saptanması sistemik inflamatuvar cevabın aktivasyonunun bir göstergesi olabilir. Fakat hastalık ağırlığını ve prognozunu belirlemede bir kriter olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için daha fazla hasta katılımlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

**Anahtar sözcükler:** Akut ve kronik inflamasyon, neopterin, IL-8, KOAH, pnömoni.

## 8. SUMMARY

The objective of this prospective and randomized study was to determine the levels of serum interleukin-8 (IL-8) and neopterin in stable COPD and CAP patients. At the same time, they were searched for if they could be used in determination of severity and prognosis of these diseases.

Patients (30 COPD, 30 CAP) attending our clinic between July and November 2005 and 30 healthy people for each group were evaluated for the levels of serum neopterin and IL-8. The mean levels of serum neopterin in COPD group and control group were respectively  $22.08 \pm 5.27$  nmol/l,  $5.36 \pm 2.42$  nmol/l ( $p=0.000$ ). The mean levels of serum neopterin in CAP group and control group were respectively  $52.91 \pm 24.82$  nmol/l,  $6.21 \pm 2.73$  nmol/l ( $p=0.000$ ). The mean levels of serum IL-8 in COPD group and control group were respectively  $31.63 \pm 16.49$  pg/ml,  $11.59 \pm 3.15$  pg/ml ( $p=0.000$ ). The mean levels of serum IL-8 in CAP group and control group were respectively  $88.69 \pm 13.62$  pg/ml,  $4.17 \pm 3.6$  pg/ml ( $p=0.000$ ). The serum neopterin and IL-8 levels in CAP patients were significantly higher than the serum levels in COPD patients ( $p=0.000$  and  $p=0.011$  respectively) and there was a significant positive correlation between the mean levels of serum neopterin and IL-8 ( $r=0.349$ ,  $p=0.000$ ). Although there was not any significant correlation between the clinical parameters of COPD (predicted % FEV<sub>1</sub>, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>) and neopterin, there was a moderate negative correlation between IL-8 and FEV<sub>1</sub> ( $r=-0.412$ ,  $p=0.024$ ). However, there was a significant positive correlation between neopterin and PORT criteria in CAP patients ( $r=0.585$ ,  $p=0.001$ ).

As a conclusion, high serum neopterin levels which are mostly determined in inflammatuar diseases may the sign of the activation of systemic inflammatuar process in COPD and CAP patients. However, further studies with large attendings are needed in order to determine the severity and prognosis of the disease.

**Keywords:** Acute and chronic inflammation, neopterin, IL-8, COPD, pneumonia.



## 9. KAYNAKLAR

1. Takabatake N, Sata M, Abe S, Inoue S, Saito H, Yuki H, Shibata Y, Kubota I. Impaired systemic cell-mediated immunity and increased susceptibility to acute respiratory tract infections in patients with COPD. *Respiratory Medicine* 2005; 99: 485–492.
2. Hausen A, Fuchs D, Reibnegger G. Neopterin in clinical use. *Pteridines* 1989;1: 3–10
3. Gülbay BE, Acıcan T. Patogenez ve İnflamasyon. In: Sayral S.B, Acıcan T, eds. *Güncel Bilgiler Işığında KOAH*. Bilimsel Tıp Yayınevi. 2003 p: 21–33.
4. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD NHLB/ WHO Workshop Report. Update 2004. Available from <http://www.goldcopd.org> 2004
5. Ballou SP, Kushner I: Laboratory evaluation of inflammation. In textbook of romatology. Edited by Kelley WN, Haris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB. Philadelphia: W B sounders co, 2000: 697–703.
6. Kılınçturgay K. Enfeksiyonlara Karşı Savunma. *İmmunolojiye Giriş*, 3. Baskı. Tayf Ofset 1994, S:127–128.
7. Güç D. Enflamasyon. *Aktüel Tıp Dergisi* 1998; 3: 126–130.
8. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Inflammation and Repair. In: Robbins, *Pathologic Basis of Disease*. 8 th ed. WB Saunders Co., Philadelphia, 2000: p 25-45.
9. Cotran RS, Briscoe DM. Endotelial cells in inflammation. In *Textbook of Rheumatology*, 5 th ed. Kelly W, et al (eds). WB Saunders Publishing Co., Philadelphia, 1997: p183-198
10. Lukacs NW, Ward PA. Inflammatory mediators, cytokines and adhesion molecules in pulmonary inflammation and injury. *Adv. Immunol* 1996; 62: 257–304.
11. Whaley K, Burt AD. Inflammation, Healing and Repair. In: Mac Sween RNM and Whaley K (eds) *Muir's Text book of Pathology*. Edward Arnold (ed), London, 1996: p 112-116
12. Carol A Feghali, Ph. D. and Timothy M, Wright M.D. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Frontiers in Bioscience* 1997; 2: 12–26.
13. Borish L, Lanny JR. Update on cytokines. *J Clin Allergy Immunol* 1996; 97: 719–34.
14. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic response to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448–54.
15. Johnson AM, Rohlf EM, Silverman LW. Proteins, In Burtis CA, Ashwood (ed). *Clinical Chemistry Tietz Textbook* 3th ed. WBSC, 2000; 477–507.
16. Kushner I. Regulation of the acute phase response by cytokines. *Perspect Biol Med* 1993;36: 611–22.
17. Oppenheim JJ, Neta R. Pathophysiological roles of cytokines in development immunity and inflammation. *FASEB J* 1994;8: 158–62.
18. Kushner I. Semantics, inflammation cytokines and common sense. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1998; 9: 191–6.
19. Whicher JT, Dieppe PA. Acute phase proteins. *Clin Immuno Allergy* 1985; 5: 425–46.

20. Yenen Ş. İnfeksiyon hastalıklarında akut faz reaktanları. In: Çalangu S, Eraksoy H, Özsüt H, (ed). İnfeksiyon hastalıkları, I. Baskı. Alemdar Ofset, 1990; 21–42.
21. Michael H. Kogut. Cytokines and prevention infectious diseases in poultry: a review. *Avian pathology* 2000; 29: 395–404.
22. Horuk R. The interleukin-8-receptor family: from chemokines of malaria. *Immunol Today* 1994; 15: 169–74
23. Baggiolini M, Dahinden CA. Chemokines in allergic inflammation. *Immunol Today* 1994; 15: 127–33
24. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864–874.
25. Bone RC. Toward a the regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996; 24: 163–72.
26. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 5: 77–121
27. Prescott E, Vestbo J. Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 737–741.
28. Sethi S. Bacterial infection and pathogenesis of COPD. *Chest* 2000; 117: 286–291.
29. Sherk PA, Grossman RF. The Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Clinics in Chest Medicine* 2000; 21: 705–721.
30. Murphy TF, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1067–1083.
31. Chapman KR, Taskhin DP, Pye DJ. Gender bias in the diagnosis of COPD. *Chest* 2001; 119: 1691–1695.
32. Busset AS. Risk factors for COPD. *Eur Respir Rev* 1996; 6: 253–258
33. Shahee SO, Barker DJP, Shiell AW, et al. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 616–619.
34. Prescott E, Vestbo J. Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 737–741.
35. Britton J. Dietary fishoil and airways obstruction. *Thorax* 1995; 50: 11–15.
36. O’Byrne PM, Postma DS. The many faces of airway inflammation. *Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Medicine* 1999; 159: 41–66.
37. Thurlbeck WM. Pathology of chronic airflow obstruction. *Chest* 1990; 97: 6–10.
38. Saetta M, Timens W, Jeffery PK. Pathology. In: Postma DS, Siafakas NM (eds). *Management of COPD. ERS Monograph* 1998; 92–101.
39. P.J. Barnes, S.D Shapiro, R.A. Pauwels. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. Review. *Eur Respir J* 2003; 22: 672–688.
40. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD NHLB/ WHO Workshop Report. Update 2003 Available from <http://www.goldcopd.org> 2003
41. K.F. Chung. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18: Suppl. 34, 50–59.

42. Peter J. Barnes. New treatments for chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Ist Super Sanita* 2003; 39: 573–582.
43. Pease JE, Sabroe I. The role of interleukin–8 and its receptors in inflammatory lung disease: implication for therapy. *Am J Respir Med*. 2002;1: 19–25.
44. Arseven O, Özlü T, Aydın G ve ark. Toraks Derneği Erişkinlerde Toplum Kökenli Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi 2002. *Toraks dergisi* 2002;3: 3–15.
45. Gülay Z. İnfeksiyon Patogenezi. In: Ekim N, Çavdar T, eds. *Solunum Sistemi Enfeksiyonları*. İstanbul: 2001. p: 11–47.
46. C. Delclaux, E. Azoulay. Inflammatory response to infectious pulmonary injury. *Eur Respir J* 2003; 22 suppl. 42, 10–14.
47. U. Maus, S. Rosseau, U. Knies, W. Seeger, J. Lohmeyer. Expression of pro-inflammatory cytokines by flow-sorted alveolar macrophages in severe pneumonia. *Eur Respir J* 1998;11: 534–541.
48. Kelley J. Cytokines of the lung. *Am Rev respir Dis* 1990; 141: 765–788
49. Vrecko K, Staedtler P, Mischak I, Maresch L, Reibnegger G. Periodonditis and concentration of the cellular immune activation neopterin in saliva and urine. *Clinica Chimica Acta* 1997; 268: 31–40.
50. Berdowska A, Zwiriska K, Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Phar Ther* 2001; 26: 319–329.
51. Müller MM, Curtius HC, Herold M, Huber CH. Neopterin in clinical practice. *Clinica Chimica Acta* 1991;201:1–16.
52. Sakurai A, Goto M. Neopterin: Isolation from human urine. *J Biochem* 1967;61: 142–145.
53. Wachter H, Hausen A, Grassmayr K. Increased urinary excretion of neopterin in patients with malignant tumors and with virus diseases. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1979; 360:1957–1960.
54. Ravel R. Viral Infections. *Clinical Laboratory Medicine. Clinical application of laboratory data*. Ravel R (ed). Mosby-Year book, 1995; p 274-275.
55. Fuchs D, Kalkovsky M, Reibnegger G. Endogenous release of interferon-gama and diminished response of peripheral blood mononuclear cells to antigenic stimulation. *Immunol Lett* 1989; 23: 103–108.
56. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immun system activation-associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflamm Ress* 2003; 52: 313–321.
57. Hamerlinck FFV. Neopterin: a review. *Exp Dermatol* 1999;8: 167–176.
58. Fuchs D, Weiss G, Watcher H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker cellular immune reactions. *Int Arc All Immunol* 1993; 101:1–6.
59. Bacon TH, Ozbajir F, Elms CA, Denman AM. Interferon–gama production by peripheral blood mononuclear cell from patients with Behçet’s sendrom. *Clin Exp Immunol* 1984; 57: 541–547.
60. Fukushima T, Nixon JC. Analysis of reduced forms of biopterin in biological tissues and fluids. *Anal Biochem* 1980; 65: 1228–1231.

61. Werner ER, Werner-Felmayer G, Fuchs D. Tetrahydrobiopterin biosynthetic activities in human macrophages, fibroblasts, THP-1 and T-24 cells. *J Biol Chem* 1990; 265:3189–3192.
62. Radunovic N, Kuczynski E, Rebarber A, Nastic D. Neopterin concentrations in fetal and maternal blood: a marker of cell mediated immune activation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;181:170–173.
63. Werner-Felmayer G, Werner ER, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Wachter E. Neopterin formation and tryptofan degradation by a human myelomonocytic cell line (THP-1) upon cytokine treatment. *Cancer Res* 1990; 50: 2863–2867.
64. Kaufman S. Regulatory properties of pterin dependent hydrosylases; variation on a theme. In Usdin E, Weiner N, Yoidim M (eds). *Function and regulation of monoamine enzymes*. Newyork; Macmillan 1981; 165–173.
65. Andert SE, Griesmacher A, Zuckermann A, Muller MM. Neopterin release from human endothelial cells is triggered by interferon-gamma. *Clin Exp Immunol* 1992; 88: 555–558.
66. Özalp İ. Fenilketonüri ve ülkemizde görülme sıklığı. *STED* 1992;1: 178–180.
67. Zangerle R, Sarcletti M, Gallati H, Reibnegger G, Wachter E, Fuchs D. Correlation of body mass index with urinary neopterin in individuals infected with human immunodeficiency virus. *Int Arc All Immunol* 1994;104:150–154.
68. Müller TF, Vogl M, Neumann MC, Lange H, Grimm M, Müller MM. Noninvasive monitoring serum amyloid A and serum neopterin in cardiac transplantation. *Clinica Chimica Acta* 1998; 276: 63–74.
69. Wirleitner B, Reider D, Ebner S, Bock G, Widner B, Jaeger M. Monocyte-derived dendritic cells release neopterin. *J Leukoc Biol* 2002; 72: 1148–1153.
70. Baier-Bitterlich G, Fuchs D, Wachter H. Chronic immune stimulation, oxidative stress and apoptosis in HIV infection. *Biochem Pharmacol* 1997;53: 755–763.
71. Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER. Neopterin as a marker for activation of cellular immunity.: immunologic basis and clinical application. *Adv Clin Chem* 1989; 27: 81–141.
72. Weiss G, Kronberger P, Conrad F, Bodner E, Wachter H, Reibnegger G. Neopterin and prognosis in patients with adenocarcinoma of the colon. *Cancer Research* 1993; 53: 26–265.
73. Millner MM, Franthal W, Thalhammer GH. Neopterin concentration in cerebrospinal fluid and serum as an aid in differentiating central nervous system and peripheral infections in children. *Clin Chem* 1998; 44: 161–167.
74. Oda K, Arai T, Nagase M. Increased serum and urinary neopterin in nephrotic syndrome indicate cell-mediated immune dysfunction. *American Journal of Kidney Diseases* 1999; 34: 611–617.
75. Backman L, Ringden O, Björkhem I. Monitoring of serum neopterin levels in renal transplant recipients increased values during impaired renal function and cytomegalovirus infections. *Nephron* 1987; 46: 319–322.
76. Reibnegger G, Auhuber I, Fuchs D, Hausen A, Judmaier G, Prior C, Werner E, Wachter H. Urinary neopterin levels in acute viral hepatitis. *Hepatology* 1998; 8: 771–774.

77. Denz H, Fuchs D, Hausen A, Huber H, Nachbaur D, Reibnegger G. Value of urinary neopterin in the differential diagnosis of bacterial and viral infections. *Klin Wochenschr* 1990; 66: 218–222.
78. Aziz N, Nishanian P, Taylor JM, et al. Stability of plasma levels of cytokines and soluble activation markers in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1999; 179:843–848.
79. Stein DS, Lyles RH, Graham NM, et al. Predicting clinical progression or death in subjects with early stage human immunodeficiency virus infection: a comparative analysis of quantification of HIV RNA, soluble tumor necrosis factor type 2 receptors, neopterin and  $\beta$ 2 microglobulin. *J Infect Dis* 1997; 176:1161–1167.
80. Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 398–404.
81. Brown AE, Webster HK, Isawadharan P. Macrophage activation in falciparum malaria as measured by neopterin and interferon gamma. *Clin Exp Immunol* 1990;82: 97–101.
82. Hagberg L, Doewall L, Norrkrans G, Larsson M, Wachter H, Fuchs D. Cerebrospinal fluid neopterin concentrations in central nervous system infection. *J Infect Dis* 1993;168:1285–1288.
83. Reibneger G, Fuchs D, Fuith LC, Hausen A, Werner ER, Werner-Felmayer G, et al. Neopterin as a marker for activated cell mediated immunity: Application in malignant disease. *Cancer Detect Prevent* 1991;15: 483–490.
84. Kronberger P, Weiss G, Tschmelitsch J. Predictive value of urinary neopterin in patients with lung cancer. *European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry* 1998;16: 1861–1868.
85. Abate G, Camella P, Marfella A. Prognostic relevance of urinary neopterin in nonhodgkin's lymphomas. *Cancer* 1989; 63: 484–489.
86. Altindag ZZ, Sahin G, Inanici F, Hascelik Z. Urinary neopterin excretion and dihydropteridine reductase activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology International* 1998;18: 107–111.
87. Leohirun L, Thuvasethakul P, Sumethkul V, Pholcharoen T, Boonpucknavig V. Urinary neopterin in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Chem* 1991;37: 47–50.
88. Manna R, Salvatore M, Di Leo MA, Scuderi F, Greco AV, Ghirlanda G, et al. Relationship between urinary neopterin excretion and islet cell antibodies in type 1 (insulin dependent) diabetes. *Diabetes Res* 1991;17: 33–36.
89. Samsonov MY, Tilz GP, Pisklakov VP, et al. Serum soluble receptors for tumor necrosis factor-alpha and interleukin 2 and neopterin in acute rheumatic fever. *Terap Arkh* 1992;64: 69–72.
90. Granditch G, Fuchs D, Hausen A. Urinary neopterin as a marker for disease activity in children and adolescents with crohn's disease. *Pteridines* 1990; 2: 23–27.
91. Garcia-Mool X, Cole D, Zouridakis E, Kaski JC. Increased serum neopterin: a marker of coronary artery disease activity in women. *Heart* 2000;83: 346–350.
92. Smith DA, Zouridakis EG, Mariani M, Frederics S, Cole D, Kaski JC. Neopterin levels in patients with coronary artery disease are independent Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Am Heart J* 2003; 146: 69–74.

93. Schumacher M, Halwachs G, Tayzber F, et al. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes. *J of the American College of Cardiology* 1997; 30: 703–707.
94. Haelst PL, Liem A, Boven AJ, Veeger NJ, Veldhuisen DJ, Tervaert JW, Gans RO, Zijlstra F. Usefulness of elevated neopterin and C reactive protein levels in predicting cardiovascular events in patients with non Q wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1201–1203.
95. Rudzite V, Skards J, Fuchs D. Serum kynurenin and neopterin concentration in patients with cardiomyopathy. *Immunol Lett* 1992; 32: 125–130.
96. Tillet WS, Francis T Jr. Serological reactions in pneumonia With no-protein fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930;52: 561–571.
97. Fine M.J, Stone R.A, Singer D.E, et al. Processes and Outcomes of care for Patients with Community- Acquired Pneumonia: results From the Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) Cohort Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 970–980.
98. Hyland K, Howels WD. Analysis and clinical significance of Pterins. *J Chromatogr* 1988; 429: 95–121.
99. Oudijk EJ, Lammers JW, Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J suppl* 2003; 46: 5–13.
100. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Pharm Ther* 2001;26: 319–329.
101. Bühling F, Thölert G, Kaiser D, Hoffmann B, et al. Increased release of transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 and chemoattractant mediators in pneumonia. *Journal of interferon cytokine research* 1999; 19: 271–278.
102. Prat C, Dominquez J, Andreo F, Blanco S, et al. Procalcitonin and Neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *Journal of Infection* 2006; 52: 169–177.
103. Carstens J, Andersen P.L. Changes in serum neopterin and serum beta<sub>2</sub>- microglobulin in subjects with lung infections. *Eur Respir J* 1994; 7: 1233–1238.
104. Niederwieser A, Joller P, Seger R, et al. Neopterin in AIDS, other immunodeficiencies and bacterial and viral infections. *Klin Wochenschr* 1986;64: 335–343.
105. Chieko Mitaka. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Rewiew, Clinica Chimica Acta* 2005; 351: 17–29.
106. Delogu G, Casula MA, Mancini P, Tellan G, Signore L. Serum neopterin and soluble interleukin-2 receptor for prediction of shock state in gram-negative sepsis. *J Crit Care* 1995; 10: 64–71.
107. Adamik B, Kübler-Kielb J, et al. Effect of cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on plasma levels of nitric oxide metabolites, Neopterin and procalcitonin: correlation with mortality and postoperative complications. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1259–1267.
108. Pesci A, Balbi B, Majori M, et al. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1998; 12: 380–386.

109. Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Crit Care Med* 1999; 160: 893–898.
110. Anton A, Igonin, Victor W, Armstrong, et al. Circulating Cytokines as markers of systemic inflammatory response in severe community-acquired pneumonia. *Clinical Biochemistry* 2004; 37: 204–209.
111. Wu CL, Chan MC, Chang GC, et al. Etiology and cytokine expression in patients requiring mechanical ventilation due to severe community acquired pneumonia. *J Formos Med Assoc* 2006 Jan; 105: 49–55.
112. Dehoux MS, Boutten A, Ostinelli j, et al. Compartmentalized cytokine production within the human lung in unilateral pneumonia. *Am J Respir Crit Care med* 1994; 150: 710–716.
113. Boutten A, Dehoux MS, Seta N, et al. Compartmentalized IL-8 and elastase release within the human lung in unilateral pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Jan; 153: 336–342.
114. Kolsuz M, Erginel S, Alataş O, et al. Acute phase reactants and cytokine levels in unilateral community-acquired pneumonia. *Respiration*. 2003; 70: 615–622.

## 10. EKLER

**Ek-1: Toraks Derneği Toplum Kökenli Pnömoni gruplaması (44)**

Risk Faktörleri ve Ağırlaştırıcı Faktörler		
Risk Faktörleri	Ağırlaştırıcı Faktörler	
	Fizik Muayene	Laboratuvar
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 65 yaş ve üzeri</li> <li>• Eşlik eden hastalık</li> </ul> KOAH Bronşektazi Kistik fibroz Diyabet Böbrek hastalığı Konjestif kalp Y Karaciğer hastalığı Malignite Serebrovasküler H <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bir yıl içinde pnömoni tanısı ile yatış</li> <li>• Aspirasyon şüphesi</li> <li>• Splenektomi</li> <li>• Alkolizm</li> <li>• Malnütrisyon</li> <li>• Huzurevinde yaşama</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilinç değişikliği</li> <li>• Ateş &lt; 35°C veya &gt; 40°C (oral)</li> <li>• Kan basıncı (sistolik &lt; 90 mmHg, diyastolik &lt; 60 mmHg)</li> <li>• Solunum sayısı &gt; 30/dak.</li> <li>• siyanoz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beyaz küre &lt; 4000 mm<sup>3</sup>; &gt; 30000 mm<sup>3</sup> nötrofil &lt; 1000 mm<sup>3</sup></li> <li>• Kan gazları (oda havasında) PaO<sub>2</sub> &lt; 60 mmHg, PaCO<sub>2</sub> &gt; 50 mmHg, SaO<sub>2</sub> &lt; % 92, pH &lt; 7.35</li> <li>• BUN &gt; 30 mg/dl ( 10.7 mmol/L</li> <li>• Na &lt; 130 mEq/L</li> <li>• Akciğer filminde multilober tutulum, kavite, plevral effüzyon, hızlı progresyon</li> <li>• Sepsis veya organ disfonksiyon bulguları (metabolik asidoz, uzamış PT, aPTT, trombositopeni, fibrin yıkım ürünleri &gt; 1:40</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ağırlaştırıcı biri veya daha fazlası olan olgular hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir.</li> <li>• BUN: kan üre azotu, PT: Protrombin zamanı, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, Na: sodyum, PaO<sub>2</sub>: Arteriyel oksijen basıncı, PaCO<sub>2</sub>: Arteriyel karbondioksit parsiyel basıncı.</li> </ul>		



## EK-1 (devam)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Yoğun bakıma yatırılma ölçütleri</b></li> </ul>
<p><b>MAJÖR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği veya <math>PaO_2/ FiO_2 &lt; 200</math> mmHg</li> <li>• Septik şok tablosu</li> </ul>
<p><b>MİNÖR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>PaO_2/ FiO_2 &lt; 300</math> mmHg</li> <li>• Konfüzyon</li> <li>• Kan basıncı: sistolik <math>&lt; 90</math> mmHg, diyastolik <math>&lt; 60</math> mmHg</li> <li>• Solunum sayısı <math>&gt; 30/dak.</math></li> <li>• İdrar miktarının <math>&lt; 20</math> ml/saat veya <math>80</math> ml/ <math>4</math> saat olması veya diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği</li> <li>• Akciğer filminde bilateral veya multilober tutulum, <math>48</math> saat içinde opasitede <math>\%50'</math>den fazla artış</li> </ul>
<p><b>Tek majör veya en az iki minör ölçütün var olması koşulu aranmalıdır.</b></p>

Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risk faktörü ve ağırlaştırıcı faktör yok</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risk faktörü var</li> <li>• Ağırlaştırıcı faktör yok</li> </ul>	<p>Ağırlaştırıcı faktör var</p> <p>a) Risk faktörü yok</p> <p>b) Risk faktörü var</p>	<p>Yoğun bakım birimine yatırılma ölçütleri var</p> <p>a) pseudomonas riski yok</p> <p>b) pseudomonas riski var</p>

**EK-2: Toplum kökenli pnömonilerde risk dağılımını belirleyen skorlama (PORT)(97)**

<b>Hasta özellikleri</b>	<b>verilen skor*</b>
<b>Demografik faktör</b>	
Yaş: erkek	yaş (yıl olarak)
kadın yaş	(yıl olarak) – 10
<b>Bakımevinde kalıyor</b>	+10
<b>Eşlik eden hastalık</b>	
• Neoplastik hastalık	+30
• Karaciğer hastalığı	+20
• Konjestif kalp yetmezliği	+10
• Serebrovasküler hastalık	+10
• Renal hastalık	+10
<b>Fizik muayene bulguları</b>	
• Mental durumda değişiklik	+20
• Solunum hızı 30/dk	+20
• Sistolik kan basıncı < 90 mmHg	+20
• Vücut sıcaklığı < 35 °C ya da > 40 °C	+15
• Nabız > 125/dk	+10
<b>Laboratuvar bulguları</b>	
• pH < 7.35	+30
• BUN > 65 mg/dl	+20
• Sodyum < 130 mEq/L	+20
• Glukoz > 250 mg/dl	+10
• Hematokrit < % 30	+10
• PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg ya da sat % O <sub>2</sub> < 90	+10
• Plevral efüzyon varlığı	+10

\* Her bir hasta için risk skoru (total skor) hastanın yıl olarak yaşı (kadınlar için-10) ve uygulanabilir nitelikteki her skorun toplanması ile elde edilir.

**Risk Skorlarının dağılımı**

<b>Risk</b>	<b>Risk sınıfı</b>	<b>Skor</b>
Belirlenemeyen	I	Herhangi bir olumsuzluk yok
Düşük	II	< 70
	III	71-90
Orta	IV	91-130
Yüksek	V	> 130