



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANJİOTENSİN RESEPTÖR BLOKERLERİNİN KRONİK
OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI İNFLAMASYONUNA
ETKİSİNİN SOLUNUM HAVASINDAKİ 8-İSOPROSTAN DÜZEYİ
İLE ARAŞTIRILMASI**

Dr.Abdülkadir Geylani Şahan

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2010



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANJİOTENSİN RESEPTÖR BLOKERLERİNİN KRONİK
OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI İNFLAMASYONUNA
ETKİSİNİN SOLUNUM HAVASINDAKİ 8-İSOPROSTAN DÜZEYİ
İLE ARAŞTIRILMASI**

Dr.Abdülkadir Geylani Şahan

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr.Abdülkerim YILMAZ

TOKAT

2010



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANJİOTENSİN RESEPTÖR BLOKERLERİNİN KRONİK
OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI İNFLAMASYONUNA
ETKİSİNİN SOLUNUM HAVASINDAKİ 8-İSOPROSTAN DÜZEYİ
İLE ARAŞTIRILMASI**

Dr.Abdülkadir Geylani Şahan

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr.Abdülkerim YILMAZ

TOKAT

2010

TEŞEKKÜR

Tarafımıza sağlanan çalışma ortamı, yazım ve yazım sırasında karşılaştığımız zorlukları aşmak için gösterdiğiniz özverilerden dolayı, sevgili hocalarım Yrd. Doç. Dr. Pelin AYTAN'a, Yrd.Doç.Dr.Türker TAŞLIYURT'a, Yrd.Doç.Dr.Berna MURAT YELKEN'e, mesleğimin öznel niteliklerini, ve sorumluluklarını hatırlamamda ve rol model kişilik örnekleri hayatımın her aşamasında yol gösterecek olan Doç. Dr. Abdülkerim YILMAZ'a, Doç. Dr.Orhan ÖNALAN'a, Yrd.Doç.Dr.Handan İNÖNÜ'ye, Prof. Dr. Mücahit EĞRİ'ye, Yrd. Doç. Dr. Ali YILDIRIM'a, Yrd. Doç. Dr. Şener BARUT'a, Yrd. Doç. Dr. İlhan ÇETİN'e, Yrd. Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ'a, Doç. Dr. Safa YILDIRIM'a, Prof. Dr.Ongun ONARAN'a, Prof. Dr. Sadi GÜLEÇ'e, Doç. Dr. Alpay AZAP'a, Doç.Dr. Şemsettin ŞAHİN'e; yardımlarını esirgemeyen hastanemizin en yakışıklı doktoru Dr.Savaş GEGİN'e, hastanemizin en yetenekli biyolog'u İsmail BENLİ'ye; büyürken yaşamı ve gözden kaçırdığımız bütün güzellikleri bir tek gülümsemesiyle gözlerimin önüne seren biricik oğlum Toprak'a; beni memlekete hayırlı bir evlat olarak yetiştirmek için didinip duran anneme ve babama; yaşamıma girdiği günden beri hayatın meşakkatli yollarında omuz omuza yürüdüğüm, iyilik perim, canım karım Evren'e teşekkür eder, adını yazdığım ve yazamadığım tüm sevdiklerime saygılarımı sunarım.

OĞLUM'a

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), progresif inflamatuvar bir hastalık olup tüm dünyada önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Oksidatif stres ve havayolu inflamasyonu KOAH'ın patofizyolojisi ve progresyonunda önemli bir rol oynar. Mevcut kılavuzlarda önerilen tedaviler hastalığın progresyonunu yavaşlatsa da inflamasyonu tamamen ortadan kaldıramazlar. Renin anjiyotensin sisteminin (RAS) kan basıncının regülasyonu dışında önemli oksidatif ve inflamatuvar etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu etkilerin çoğu, RAS'ın merkezi elemanı olan anjiyotensin II üzerinden meydana gelmektedir. Bu nedenle anjiyotensin II aracılıklı oksidatif stres ve inflamasyonun KOAH progresyonunda önemli bir rolü olabilir. 8-isoprostan bir prostaglandin-F2 α izomeri olup araşidonik asidin peroksidasyonu ile meydana gelir. 8-isoprostan, oksidatif stres ve inflamasyonun güvenilir bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Biz bu çalışmada KOAH hastalarında anjiyotensin reseptör blokörlerinin (ARB) 8-isoprostan konsantrasyonu üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık. 8-isoprostan konsantrasyonu yoğunlaştırılmış nefes havasında çalışıldı. Çalışmaya evre 2 veya 3 KOAH tanısı almış (2007 de güncellenmiş GOLD kriterleri) stabil 50 hasta alındı (ortalama yaş: 63,08 \pm 15, 48 erkek, 2 kadın). Bu hastalardan 25'i (%50) herhangi bir ARB kullanıyordu (ortalama yaş: 63,4 \pm 15). Geriye kalan ve ARB kullanmayan 25 KOAH hastası (ortalama yaş: 62,72 \pm 16) kontrol grubu olarak alındı. Gruplar yaş, cinsiyet ve sigara içim oranları bakımından birbirine benzerdi (p>0.05). Ekshale 8-isoprostan konsantrasyonu ARB kullanan hastalarda ARB kullanmayanlara göre belirgin derecede daha düşük olarak bulundu (33,95 \pm 36 vs. 35,91 \pm 25, p<0.001). Sonuç olarak, RAS'ın ARB'ler ile blokajı ekshale havadaki 8-isoprostan konsantrasyonun düşürmektedir. Anjiyotensin reseptör blokörlerinin KOAH progresyonu üzerine yararlı etkileri olabilir.

Anahtar Kelimeler: KOAH, oksidatif stres, inflamasyon, 8-isoprostan

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive inflammatory disease and a leading cause of morbidity and mortality worldwide. Oxidative stress and airway inflammation play an important role in the pathophysiology and progression of COPD. Although currently available treatment options as suggested by guidelines may slow down disease progression they can't stop inflammation. In addition to its role in regulating blood pressure, renin angiotensin system (RAS) has been shown to have important inflammatory and oxidative actions. These effects are largely driven by production of angiotensin II, a central component of the RAS. Thus, angiotensin II-mediated oxidative stress and inflammation may play a role in the progression of COPD. 8-Isoprostane is a prostaglandin-F₂ α isomer, which is formed by peroxidation of arachidonic acid. It is regarded as a reliable marker of oxidative stress and inflammation. In this study, we aimed to investigate the effect of angiotensin receptor blockers (ARB) on 8-isoprostane concentrations in patients with COPD. 8-isoprostane concentrations were measured in exhaled breath condensate. 50 stable patients with a diagnosis of grade 2 or 3 COPD (2007 updated GOLD criteria) were included (mean age: 63,08 \pm 15, 48 man, 2 women). Of these, 25 patients were on an ARB (mean age: 63,4 \pm 15). The remaining 25 patients (mean age: 62,72 \pm 16) who were not on an ARB served as a control group. Both groups were similar in terms of age, sex and smoking ($p > 0.05$). Exhaled 8-isoprostane concentration were significantly lower (33,95 \pm 36 vs. 35,91 \pm 25, $p < 0.001$) in patient who were on ARB treatment than in the control group. In conclusion, blockage of RAS with ARBs reduces exhaled 8-isoprostane concentration in patients with COPD. ARBs may have beneficial effect on the progression of COPD.

Key Words: COPD, oxidative stress, inflammation, 8-isoprostane

SİMGELER VE KISALTMALAR

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

ATS: American Thoracic Society

ERS: European Respiratory Society

GOLD: Global Initiative Lung Disease

BTS: British Thoracic Society

UHY: Ulusal Hastalık Yüğü

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

PLATINO Study: The Latin American Project for The Investigation of Obstructive Lung Disease Study

LT-B4: Lökotrien B4

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör alfa

IL-8: İnterlökin 8

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

FVC: Zorlu Vital Kapasite

TAK: Total Akciğer Kapasitesi

RV: Rezidüel Volüm

FEV1: 1. saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm

EBC: Exhaled Breath Condensate

PGE2: Prostaglandin E2

PGF2 α : Prostaglandin F2alfa

PGD2: Prostaglandin D2

LTE4: Lökotrien E4

pH: Hidrojen İyon Konsantrasyonunun Negatif Logaritması

MDA: Malondialdehit

IL-6: İnterlökin 6

NO: Nitrik Oksit

LTC4: Lökotrien C4

COX: Siklooksijenaz

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DuP 753: Potasyum Tuzu

AT1: Anjiotensin-2nin Birinci Reseptörü

KC: Karaciğer

ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri

CRP:C-Reaktiv Protein

ACE:Anjiotensin Converting Enzim

EIA:Enzim Immünoassay

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi-vii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	12
2.GENEL BİLGİLER	14
2.1.Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	14
2.1.1.Tanım.....	14
2.1.2.Epidemiyoloji.....	15
2.1.3.Morbidite-Mortalite.....	16
2.1.4.Patogenez ve İnflamasyon.....	17
2.1.5.Tanı ve Evreleme.....	18
2.2.Solunum Fonksiyon Testi	18
2.3. Havayolu İnflamasyon Göstergeleri	20
2.4.Yoğunlaştırılmış Soluk Havası(EBC)	21
2.4.1.Tarihçe.....	21
2.4.2.Yöntem.....	22
2.5.EBC'nin KOAH'ta Kullanımı	23
2.5.1.Hidrojen Peroksit.....	24
2.5.2.Eikozanoidler.....	26
2.5.3.Lökotrienler.....	27
2.5.4.Prostaglandinler.....	27
2.5.5.NO-Bağımlı Ürünler.....	28

2.5.6.Nitrit ve Nitrat.....	28
2.5.7.pH.....	28
2.5.8.Aldehitler.....	29
2.5.9.Diğer Markerlar.....	29
2.5.10. EBC analizinin avantajları ve limitasyonları.....	30
2.5.11.Metodolojik Sorunlar.....	31
2.6. İsoprostanlar.....	31
2.6.1.8-isoprostan.....	31
2.6.1.1.Biyokimya.....	31
2.6.1.2.Klinik Kullanımda 8-isoprostan.....	32
2.7.Anjiotensin Reseptör Blokerleri.....	34
2.7.1.Biyokimya.....	34
2.7.2.Anjiotensin reseptör blokerlerinin anti inflamatuvar etkileri.....	

3.MATERYAL-METOD.....	38
3.1.Hastaların Seçimi.....	38
3.2.Çalışma Protokolü.....	38
3.2.1.Örneklerin Toplanması.....	38
3.2.2.Çalışma Yöntemi.....	39
3.3. İstatistiksel Yöntem.....	39
4.BULGULAR.....	40
5.SONUÇ VE TARTIŞMA.....	44
6.KAYNAKLAR.....	48

TABLolar DİZİNİ

Tablo-1: Uluslararası KOAH Evrelemeleri.....	19
Tablo-2: KOAH'ta EBC'de Bakılan Biyomarkerlar.....	24
Tablo-3: Anjiyotensin Reseptör Bloker İlaçların Farmakokinetik Özellikleri ve Dozları.....	35
Tablo-4: ARB Kullanımına Göre Hastalar Arasındaki T testi Sonuçları.....	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1:KOAH İnflamasyonunda Yer Alan Hücre ve Mediatorler.....	17
Şekil-2:EBC Makinası.....	22
Şekil-3:8-İsoprostan Kimyası.....	31
Şekil-4:Araşidonik Asit'in Enzimatik ve Non-Enzimatik Ürünleri.....	32
Şekil-5:Anjiyotensin Reseptör Blokerleri Kimyası.....	34
Şekil-6:ARB Kullanmayan Hastaların 8-isoprostan Düzeyleri.....	40
Şekil-7:ARB Kullanımı Olan Hastaların 8-isoprostan Düzeyleri.....	41
Şekil-8:ARB Kullanımı Olan Hastaların Veri Transformasyon Yöntemi Box-Cox'a Göre Lambda Değerleri.....	41
Şekil-9:ARB Kullanımı Olmadığında Veri Transformasyon Yöntemi Box-Cox'a Göre Lambda Değerleri.....	42
Şekil-10:Transforme Edilmiş ARB Kullanımı Olan Hastaların Normallik Testi Sonuçları.....	42
Şekil-11:Transforme Edilmiş ARB Kullanımı Olmayan Hastaların Normallik Testi Sonuçları.....	43

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı'nın tanımlanması konusundaki gelişmeleri gözden geçirdiğimizde, hastalığın Hipokrat zamanından beri bilinmekte olduğunu görürüz. 1800' lü yılların başında ilk kez Badham tarafından kronik bronşit ciddi ve maluliyete neden olan bir hastalık olarak tanımlanırken, aynı yüzyılda Laennec tarafından steteskop bulunarak hastalığın akciğer yapı ve fonksiyon ilişkisi ortaya konmuştur. Takiben Hutckinson' un spirometriyi keşfiyle KOAH konusunda önemli aşamalar kaydedilmiştir(1-2).

Amfizemin ilk tanımlaması 18. yüzyıl sonlarında M. Bailhe tarafından yapılmış, 20.yüzyıl başında Orsas akciğerlerdeki elastik liflerin varlığının ortaya koyarak bu liflerin harabiyetinin amfizemden sorumlu olduğunu öne sürmüştür(3).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı terimi, zararlı partikül ve gazların kronik inhalasyonu sonucu akciğerlerde oluşan anormal enflamatuvar yanıtın neden olduğu, hava yollarının kronik ilerleyici obstrüksiyonu ile karakterize, oldukça sık rastlanılan bir kliniği tanımlamakta kullanılır (1-3). Günümüzde KOAH'a ilişkin yeni bir anlayış da, KOAH'ın; hastalığın siddetini ve mortalitesini etkileyebilen, önemli akciğer dışı etkiler ve komorbiditeler ile seyreden sistemik bir hastalık olduğudur (2).

Hekimlerin, hastalığın erken tanısı ve etkin tedavisi konusunda yeterli bilgiye sahip olmamaları ve KOAH'lı hastaların düşük sosyokültürel koşulları, hastalığın uzun süredir ihmal edilmesine yol açmıştır. Gelecek on yılda, KOAH prevalansında ve mortalitesinde artış beklenmektedir (2).

Sigara alışkanlığının yaygınlaşması, KOAH tanısının temelini oluşturan spirometrik testlerin sağlık kuruluşlarımızda az kullanılması, hastalığın tanı ve tedavisi konusunda gözlenen ciddi yetersizlikler, KOAH'ın Türkiye açısından da ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunu düşündürmektedir.

Son yıllarda KOAH'ın tanı ve tedavisi konusunda birleşik ulusal ve uluslararası tanı-tedavi rehberleri yayınlanmıştır. Amerikan Toraks Derneği (American Thoracic Society, ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (European Respiratory Society, ERS) 2004'de KOAH kılavuzları yayınlamıştır (4). Bir başka uluslararası kılavuz da, GOLD tarafından yayınlanmıştır ve her yıl güncellenmektedir (5).

Rehberlerde vurgulanan, hastalığın erken dönemde tanısı ve etkin bir şekilde tedavi edilmesidir. Erken tanı ile hastaların sigarayı bırakmaları ve zararlı mesleki ortamdaki uzaklaşmaları sağlanabilir ve böylece hastalığın ilerlemesi durdurulabilir (6).

Buna karşın gerek dünyada, gerekse ülkemizde KOAH hastaları yeterince bilinmemekte, teknik imkansızlıklar nedeniyle yeterince teşhis edilmemekte ve teşhis edilenler de bir çok farklı faktöre bağlı olarak etkili bir şekilde tedavi edilmemektedir. KOAH; tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan inflamatuvar bir süreç sonucu gelişir. İnflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir (1-3-4).

Hastalığın sistemik inflamasyonda artışa neden olması hem akciğerlerde hem de diğer organlarda morbiditeler yapması açısından önemlidir. Renin anjiyotensin sistemini bloke eden ilaçların inflamasyon üzerine müsbet etkisi bu ilaçların klinik kullanımında oluşabilecek komplikasyonlar üzerindeki engelleyici etkilerini açıklamaktadır.

EBC' deki 8-isoprostan düzeyinin inflamasyonun ve oksidatif stresin artış gösterdiği özellikle KOAH alevlenmelerinde sağlıklı insanlara göre belirgin olarak yüksek düzeylerde saptandığı ve bu yükselişin 2 haftalık antibiyotik tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir(7). İnflamasyon artışına göre artış gösteren 8-isoprostanın anti-inflamatua etkileri bilinen ARB tarafından düzeyinin nasıl etkilendiğine ilişkin KOAH'lı hastalarda yapılmış çalışma literatürde yoktur. Çalışmamız da ARB'lerinin KOAH inflamasyonunu göstergelerinden biri olan 8-isoprostan üzerine azaltıcı etkileri olup olmadıkları araştırıldı. 8-isoprostan EBC'de oksidasyon ve inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada anjiyotensin reseptör blokerlerinin KOAH'ta inflamasyon belirteci olarak kullanılan 8-isoprostan düzeyine etkisi araştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

2.1.1.Tanım

KOAH terimi kronik seyirli progressif hava akımı kısıtlaması ile seyreden klinik bir hastalığı tanımlar. KOAH ATS/ERS'nin tanımına göre; tam olarak geri dönüşlü olmayan havayolu kısıtlılığı ile karakterize, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık durumudur. Havayolu kısıtlılığı genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partiküllere ve gazlara karşı verdiği anormal bir inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir. Primer olarak sigara içimi buna neden olmaktadır. Her ne kadar KOAH akciğerleri etkilese de aynı zamanda önemli sistemik sonuçlara da neden olur(8). GOLD'un tanımına göre KOAH; “hastalığın şiddetine katkıda bulunabilecek önemli akciğer dışı etkileri de olan önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık durumudur. Pulmoner bileşeni tam olarak geri dönüşlü olmayan bir havayolu kısıtlılığı ile karakterizedir. Havayolu kısıtlılığı genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partiküllere veya gazlara karşı verdiği anormal bir inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir (5).

Tanımlardan anlaşılacağı üzere, hava yolu kısıtlılığının genellikle ilerleyici olduğu ve tam bir geri dönüşlü olmadığı, bu inflamatuvar hastalığın önlenebilirliği ve tedavi edilebilirliği vurgulanmakta, zararlı partiküllere veya gazlara maruz kalmanın yanısıra sistemik veya akciğer dışı etkilerin olduğu görülmektedir. KOAH'ın ana bileşenleri kronik bronşit ve amfizemdir(5).

ERS kronik bronşiti “bronş sekresyonlarında ekspektorasyona neden olacak kadar, kronik veya tekrarlayan bir artışın bulunması” olarak tanımlanmaktadır(5). Sekresyonlar birbirini takip eden iki yıl, yılda en az üç ay boyunca günlerin çoğunda mevcuttur ve başka bir pulmoner veya kardiyak nedene bağlanamaz. Havayolu kısıtlılığının bulunmadığı durumlarda da hipersekresyon ortaya çıkabilir. Amfizem ise; anatomik olarak, belirgin bir fibrozis olmadan terminal bronşiyollerin distalindeki hava keselerinin kalıcı ve tahrip edici genişlemesi şeklinde tanımlanmaktadır (9).

(a) 2.1.2.Epidemiyoloji

KOAH'ın prevalansı, morbiditesi ve mortalitesi hakkındaki bilgilerin çoğu gelişmiş ülkelerden elde edilmektedir. Bu ülkelerde bile KOAH ile ilgili doğru epidemiyolojik verileri toplamak zor ve pahalıdır. Prevalans ve morbidite verileri KOAH'ın toplam yükünü, gerçekte olduğundan daha az gösterir, çünkü hastalık klinik olarak belirgin hale gelinceye kadar genellikle teşhis edilememektedir(10). KOAH'ın kesin olmayan ve değişken tanımlamaları da gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hastalığın morbidite ve mortalitesinin boyutlarının belirlenmesini güçleştirmektedir. Mortalite verileri de KOAH'ı gerçekte olduğundan daha az önemli bir ölüm nedeni olarak göstermektedir. Çünkü hastalık ölüm nedeni olmaktan çok, ölüme rol oynayan bir neden olarak bildirilmekte veya hiç bildirilmemektedir(10).

KOAH, tüm dünya da önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre KOAH, dünyada en yaygın görülen 4. ölüm nedenidir ve her yıl 2.7 milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır. 2004 yılında yayınlanan Sağlık Bakanlığı "Ulusal Hastalık Yüğü (UHY)" çalışmasına göre, KOAH Türkiye'de 3. ölüm nedenidir ve 2010 yılında 40 bin ölüme neden olması beklenmektedir (1-11) .

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Dünya Bankasının desteğı ile yapılan Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'nda 1990 yılında tüm dünyada KOAH prevalansı erkeklerde 9.34/1000, kadınlarda da 7.33/1000 olarak bildirilmiştir (12). Ancak bu tahminler tüm yaş gruplarını içermekte ve ileri yaşlardaki gerçek KOAH prevalansını olduğundan daha düşük olarak göstermektedir. Semptomlar ile hava akımı obstrüksiyonunun şiddeti arasındaki ilişki zayıf olduğundan hastalığın prevalansını saptamak zordur. KOAH hastalarının yaklaşık %25'inin bir sağlık kuruluşunca bilindiğı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir(13).

Amerika Birleşik Devletlerin'de 1996'da 16 milyon KOAH hastası olduğu bildirilmiştir, ancak gerçek sayının 30-35 milyon civarında olduğu tahmin edilmektedir (14). Son yıllarda Avrupa'nın çeşitli ülkelerinde yapılan, hava akımı obstrüksiyonunun spirometre ile saptandığı genel toplumu temsil eden çalışmalar KOAH prevalansının yetişkinlerde yaklaşık %9 olduğunu ortaya koymuştur (13-14-15-16).

Güney Amerika'da 5 ayrı ülkeye ait 5 ilde yapılan 2001-2004 yıllarını kapsayan PLATINO çalışmasında KOAH prevalansı 40 yaş altı nüfusda en düşük %7,8 (Mexico City'de), en yüksek %19,7 (Montevideo'de) bulunmuştur (17). Sağlık Bakanlığı'nın 1965-1997 yılları verilerine göre; KOAH, hastanelerde gerçekleşen en yaygın ölüm nedenleri sıralamasında 11. sırada yer almaktadır (18).

Sağlık Bakanlığı ve Dünya Sağlık Örgütü'nün 2000 yılında yürüttüğü bir çalışmada KOAH Türkiye'de hastanelerde 11. ölüm nedeni olarak bulunmuştur. Bu tüm ölümlerin %5.8'ini oluşturmaktadır. Türkiye'de KOAH gelişimine sigara içimine ek olarak, ısınma ve yemek pişirme amacıyla tezek ve odun sobası kullanımı, keten kenevir işçiliği ve asbestle karşılaşmanın da sıkça rolü olduğu bilinmektedir(18,19).

Hastalık erkeklerde 3. ölüm nedeni (tüm ölümlerin %7.8'i) kadınlarda ise 5. ölüm nedenidir (tüm ölümlerin %3.5'i)(20). Bu veriler ülkemizde her yıl yaklaşık 26 bin kişinin KOAH nedeniyle hayatını kaybettiğini göstermektedir. Adana ilinde 2004 yılında yapılan bir çalışmada da 40 yaş altı popülasyonda KOAH prevalansı %19.2 (erkeklerde %29.3, kadınlarda %9.9) olarak bulunmuştur (21).

2.1.3.Morbidite – Mortalite

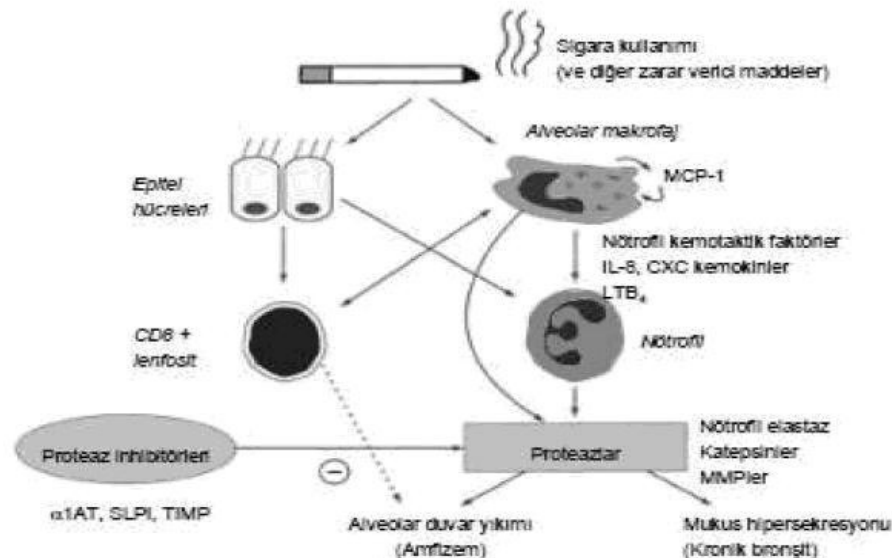
Mevcut verilere göre KOAH'a bağlı morbidite yaşla artmaktadır ve erkeklerde kadınlardan daha yüksektir. KOAH hekime başvurma, acil servise başvurma ve hastaneye yatışlardan önemli oranda sorumlu bir hastalıktır. Tüm dünya ülkelerinde giderek artan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. KOAH ve diğer hava yolu hastalıkları ile ilgili mortalite hızları, ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Bu durumun maruz kalınan risk faktörleri, kayıtlar ve kodlamalardaki ülkeler arası yöntem farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir(1).

KOAH, ABD'de ölüm nedenleri arasında 4. sırayı alırken, Avrupa Ülkelerinde (örneğin;İngiltere) astım ve pnömoni ile birlikte 3. ölüm nedenidir. DSÖ verilerine göre, tüm dünyada 600 milyon KOAH'lı hasta bulunmaktadır ve her yıl KOAH nedeniyle 2.3 milyon kişi ölmektedir (22).

KOAH, 1990`da tüm dünyada en sık görülen 6. ölüm nedeniyken, 2020`de 3. sıraya yükselmesi beklenmektedir (2). DSÖ verilerine göre KOAH`ta mortalite hızı erkeklerde % 0.455, kadınlarda % 0.419`dur (2). Ülkemizde kesin rakamlar tam bilinmemekle beraber, astım ile birlikte KOAH mortalite oranı Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2.3/100 000 olarak saptanmıştır. Yine aynı yıllar (1964-1994) içinde yataklı tedavi kurumlarına yatırılan tüm hastaların yüzüymiyedibininde kronik bronşit, amfizem ve astım tanısı bulunmaktadır ve bu hastalıklar, seçilmiş 150 hastalıktan ölüm nedenleri arasında 11. sırada yer almaktadır (18). Ancak, bu rakamlar ülkemizde KOAH`a bağlı mortalite oranlarını yansıtmaktan çok uzaktır. Bir toplumda KOAH ile ilgili epidemiyolojik veriler bu toplumdaki sigara içme alışkanlığının yaygınlığı ve yaşlı nüfusun oranı ile yakından ilişkilidir. Sigara içme alışkanlığının artmasına paralel olarak KOAH dünyada yaygınlaşan bir salgın haline gelmektedir. KOAH, neden olduğu tıbbi harcamalar ve işgücü kaybı nedeniyle tüm ülkelerde ciddi boyutlarda ekonomik ve sosyal yük oluşturmaktadır. ABD`de KOAH`a ikincil doğrudan ve dolaylı maliyetin 1993 yılında 23.9 milyar \$ olduğu, bu değer astımda 12.6 milyar, pnömonide 7.8 milyar ve tüberkülozda 1.1milyar \$ olduğu bildirilmiştir (22).

2.1.4.Patogenez ve İnflamasyon

KOAH hava yollarının, parankimin ve pulmoner damarların kronik inflamasyonu ile karakterizedir. Makrofajlar, T lenfositler (Özellikle CD8+) ve nötrofiller akciğerin bölümlerinde artmıştır.



(23) Şekil 1:KOAH inflamasyonunda yer alan hücre ve mediatörler

Aktive olmuş inflamatuvar hücreler, akciğer yapılarında hasara yol açan ve/veya nötrofilik inflamasyonun sürmesini sağlayan lökotrien B4 (LTB4), interlökin 8 (IL-8), tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi bir dizi mediyatör salgılar. İnflamasyona ek olarak, akciğerdeki proteinaz-antiproteinaz dengesi bozukluğu ve oksidatif stresin de KOAH patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (23).

2.1.5.Tanı ve Evreleme

Öksürük, balgam çıkarma, dispne şikayetleri olan veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine maruziyet öyküsü bulunan bir kaside KOAH düşünülmelidir. Klinik değerlendirmeden sonra KOAH varlığından şüphelenilir ve ardından yapılan basit spirometri ile tanı doğrulanır. KOAH'da solunum fonksiyon testleri (SFT) hastalığın tanısında, hastalığın şiddetinin belirlenmesinde, hastalık seyrinin ve prognozunun değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtı izlemede kullanılır(24).

2.2.Solunum fonksiyon testi

KOAH'taki en belirgin fonksiyonel bulgu ekspiratuvar akım hızlarında meydana gelen azalmadır (25). Ekspiratuvar akım hızlarında meydana gelen bu azalma spirometrik incelemelerle ayrıntılı olarak gösterilebilir. Bu kısıtlanmanın ortaya konması için zorlu vital kapasite (FVC) manevrası kullanılır. Bu manevra, total akciğer kapasitesi düzeyine kadar derin bir inspiriyum yapıldıktan sonra rezidüel volüm düzeyine kadar hızlı ve zorlu ekspirasyondan oluşur (26-27).

Ekspirasyonun erken dönemi (zirve akım hızı) efora bağımlıdır. Daha sonra alveollerden ağıza doğru basınç azalması meydana geldiğinden, intratorasik hava yollarındaki basıncı, plevral basınca göre azalır. Bunun sonucunda hava yolları dinamik olarak kompresyona uğrar. Bu bölümdeki zorlu ekspiratuvar akımlar efordan bağımsız olup akciğerin elastik geri çekilme gücü, hava akımına karşı oluşan direnç ve kompresyona uğrayan hava yollarının elastik özellikleri ile belirlenir (28).

Tablo -1:Uluslararası KOAH evrelemeleri

ERS	ATS	TORAKS DERNEĞİ	BTS	GOLD
FEV₁ Hafif: \geq %70 Orta: %50-70 İleri: < %50	FEV₁ Evre I: \geq %50 Evre II: %35-49 Evre III: < %35	FEV₁ Hafif: \geq %70 Orta: %50-70 Ağır: %35-50 Çok Ağır: < %35	FEV₁ Hafif: %60-79 Orta: %40-59 Ağır: < %40	Evre 0: SFT normal Evre I: FEV ₁ /FVC < %70 FEV ₁ > %80 Evre II: FEV ₁ /FVC < %70 %50 < FEV ₁ < %80 Evre III: FEV ₁ /FVC < %70 %30 < FEV ₁ < %50 Evre IV: FEV ₁ /FVC < %70 FEV ₁ < %30 veya FEV ₁ < %50 ve kronik solunum yetersizliği

Zorlu ekspirasyon eğrisi değerinde hesaplanan birinci saniye ekspirasyon volümü (FEV₁) ölçümünün kolaylığı ve değişkenliğinin az olması nedeniyle hava yolu obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan parametredir (24). FEV₁'in azalması hava yolu obstrüksiyonunun tipik bulgusudur; ancak genellikle bazı hava yollarındaki değişimleri yansıtmaması nedeniyle

KOAH'ın erken dönemlerinde hassas olmayabilir (28). Bu nedenle hafif şiddette KOAH'da FEV₁/FVC oranı duyarlı bir indeks olarak kabul edilirken, orta-ileri dereceli KOAH'da FEV₁ değerinin hava yolundaki kısıtlanmayı daha iyi yansıttığı kabul edilmektedir. GOLD, KOAH'da hava akımı kısıtlamasının şiddetinin ve hastalığın evresinin belirlenmesinde FEV₁'in mutlak değeri ve FEV₁/FVC oranının birlikte değerlendirme zorunluluğu getirmiştir(5). KOAH'lı hastalarda tipik olarak hem FEV₁ hem de FVC düşüktür. FEV₁/FVC oranının %70'in altında olması ile birlikte

bronkodilatör sonrası FEV1'in beklenen değerinin %80'inin altında olması, tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı sınırlandırmasının varlığını gösterir. FEV1/FVC oranının %70'in altında olması, FEV1 değeri normal sınırlar içinde kalan hastalarda hava akımı sınırlandırmasının erken bir göstergesi olarak kabul edilir (29).

2.3.Hava yolu İnflamasyon Göstergeleri

KOAH ilerleyici, geridönüşlü olmayan havayolu kısıtlılığı ile karakterize bir hastalıktır(30) KOAH, moleküler ve hücrel mekanizma açısından astımdan farklı bir hastalıktır. Bu durum kortikosteroidlerin astımda inflamasyonu belirgin kontrol altına alırken ; KOAH'ta neden kısmen kontrolü sağladığını açıklayabilir. KOAH patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bu noktada önemli olan husus, altta yatan inflamasyonu aydınlatmaya yönelik; inflamatuvar belirteçlerle ilgili çalışmaların devam etmesinin gerekli olduğudur(30-31)

KOAH'patogenezinde rol oynayan biyomarkerları tanımlamaya her geçen gün ilgi artmaktadır. İdeal bir biyomarker özellikleri: 1.hangi insanların KOAH'a yatkın olduğunu, 2. akciğer inflamasyonunu ve hastalık ağırlığını gösterebilmeli, 3. stabil klinik koşullarda ölçülebilir olmalı,4.uzun süreli hasta takibine izin vermeli yani ölçümleri tekraralanabilir olmalı 5. ekzersasyonlarda yükselmeli,6.farmakolojik tedavi yanıtını izlemek için uygun olmalı,7.prognostik önemi olmalıdır(32).

KOAH'ta inflamasyonun kantitatif tayini invaziv yöntemler olan bronkoalveoler lavaj ve bronş biyopsisi, yarı invaziv metod balgam indüksiyonu plazma inflamatuvar marker ölçümü ve idrar ölçümüne dayanır ancak bu ölçüm metodları akciğer inflamasyonundan çok sistemik inflamasyonu yansıtır (33-34-35-36). Bu nedenle doğrudan akciğerdeki inflamasyonu yansıtan yöntemler önem kazanmaktadır. Yoğunlaştırılmış soluk havası (exhaled breath condensate, EBC) elde etme yöntemi; havayolunu kaplayan materyalin çalışılması için kullanılan non-invaziv methoddur(37-38).

İdrarda inflamatuvar marker ölçümü EBC gibi non-invaziv analiz için kullanılabilen bir diğer yöntemdir; ancak çok sayıda serbest radikal içermesi nedeniyle EBC havayolu inflamasyonunu değerlendirme açısından daha sağlıklı analiz imkanı tanır(39). Bütün bu nedenlerden dolayı tüm dikkat bir kısmı gaz fazında (örneğin; nitrik oksit, karbon monoksit ve hidrokarbonlar) ve bir kısmı likid fazda (ebc

yoğunlaşmasında)(su buharı ve diğer buhar olmayan partiküller) materyaller bulunduran EBC, solunum yolları inflamasyonu hakkında daha özgül bilgi vermede öne çıkmaktadır (40).

EBC akciğer inflamasyonunda rol oynayan markerları monitörize etmek açısından yararlı invaziv olmayan bir metoddur. EBC uzun süreli çalışmalar ve farmakolojik terapilerin etkilerinin izlenmesi amaçlı kullanılmaya uygundur (38,39)..

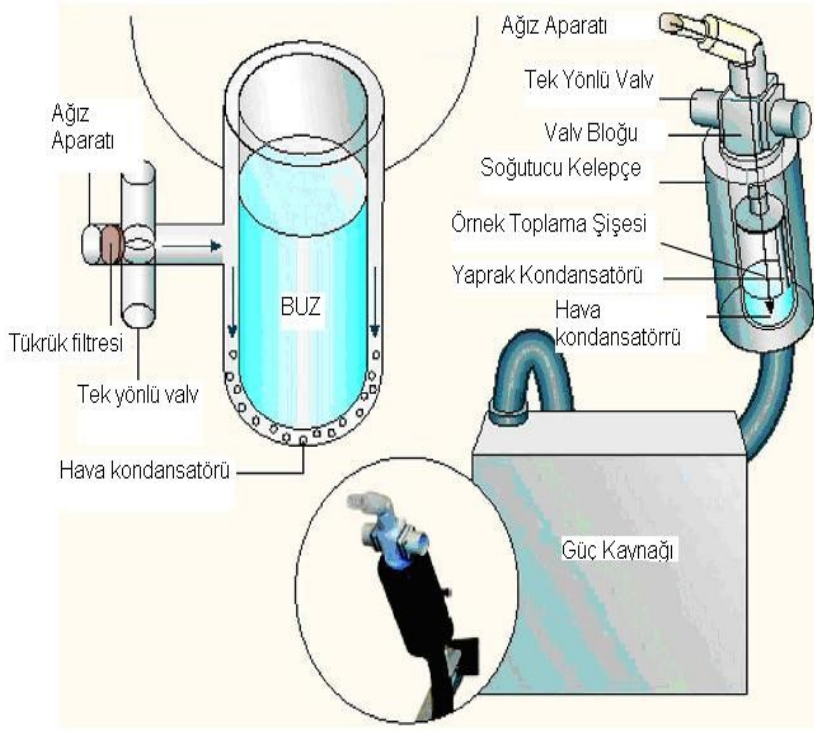
2.4.Yoğunlaştırılmış Soluk Havası (EBC)

2.4.1.Tarihçe:

İlk olarak 1980 yılında Rusya’da Sidorenko ve ark. solunum yollarından örneklem toplanması ve yoğunlaştırılması prensibine dayalı analiz metodunu bilimsel bir makalede kullanmıştır. (41)Non-invaziv bir metod olması, tekrarlanabilir olması gibi özellikleri sonraki çalışmalarda da solunum yollarından örneklem yapmak için tercih edilen bir metod olmasını kolaylaştırmıştır.

2.4.2.Yöntem:

EBC örnekleme sistemi toplamak soğutmayla yoğunlaştırma temeline dayanan basit bir metoddur. El yapımı bir ağızlık, tek yönlü bir valv, hava soğutucusu ünitesinde bir miktar buz veya sıvı nitrojen bulunan, yoğunlaşma ünitesinde yoğunlaşan sıvının birikeceği çift duvarlı bölmeden oluşan bir alettir(42-43).



Şekil 2: EBC Makinası

Örnekler sıklıkla bir burun klipsi takılarak ve yoğunlaşma ünitesi girişine yeni bir ağızlık takılarak, tidal volümde solutulma ile elde edilir. Burun klipsi kullanımının amacı oral hava ile burun havasının kontaminasyonunu engellemektir. Hava giriş ve çıkışı aynı yerden olmaktadır. Hava girişi sonrası ağızdan nefes alırken dış taraftan tek taraflı valv açılarak tidal volümde soluma sağlanır. İçerdeki hava yoğunlaşınca çift duvarlı yüzeyden akarak alt taraftaki haznede biriktirilmektedir.

. Bu şartlarda verilen örnekleme 10-15 dakikada toplansa da EBC toplanmasının çok fazla değişkenlik gösterdiği bilinmektedir(44-45). Bu durum dakika ventilasyonu, solunum sayısı, tidal volüm değişkenlikleri, ortam sıcaklığı, hava yolu türbülansı ve yoğunlaştırıcının etkinliği gibi faktörlere bağlıdır(45). EBC yoğunlaştırıcılarının bazılarında üreticilerin öngörüsüne göre sıklıkla yoğunlaştırılmış sıvının sıcaklığı -10 santigrad derecedir. Fakat bazı yoğunlaştırıcılar bazen de kısmi olarak donmuş şekilde(ortalama 0 santigrad derece) veya sıvı halde örnek elde edilir.

Bu makinaların bütün avantaj ve dezavantajları yanında önemli olanın örneklerin saklama şartlarına uygun olarak saklanacak bölgeye ya da laboratuara bir an önce yetiştirilmesidir.

2.5.EBC'nin KOAH'ta Kullanımı

KOAH'ta EBC kullanımını açısından bakılan biyomarkerlar çok çeşitlidir. Bir çok çalışma yapılmış ve temelde EBC'de kullanılan markerlar Tablo-1 de gösterilmiştir. Çalışmamızda ölçülen parametre olan 8-isoprostan daha sonra ele alınacaktır.

Tablo -2:KOAİ'İa EBC'de bakılan biyomarkerlar

HİDROJEN PEROKSİT

LTB4

LTE4

PGE2

PGF2 α

PGD2

NO ÜRÜNLERİ

S-nitrozotioller

Nitrit

pH

8-isoprostan

ALDEHİTLER

MDA

Hekzanal

Heptanal

SİTOKİNLER

IL-6

2.5.1.Hidrojen Peroksit

Birçok EBC çalışmasında saptanan başlıca markerlerinden biri olan hidrojen peroksit birçok çalışmada oksidatif stres markeri olarak tesbit edilmiştir. Buna rağmen oksidatif stresin örneğın isoprostanların olduğu kadar stabil olmayan bir markerdir.(46)

Fakat toplamadan sonra eğer - 70 santigrat derece de saklanmaya konulursa 40 gün kadar stabil halde korunabilir. (45,46)

EBC'de hidrojen peroksit spektrofotometrik, florimetrik ölçümle ve kemilüminesans yöntemle ölçülmektedir.(27-47-48-49-50)

Sensitif florimetrik metod ile hidrojen peroksit ölçümü için kullanımı için 10 dakika süresince solutulan KOAH hastasından alınan 2-5 ml EBC materyali yeterlidir(45,51).

Hastalarda sıklıkla benzer sürede bahsi geçen miktarın % 20-50 si toplanabileceğini iddia eden yazarlarda bulunmakla birlikte bu tekniğin 2 adet örnek toplama avantajının yanında gün be gün hidrojen peroksit üretim düzeyini ölçecek bir

teknik'in bulunmaması da dezavantajdır (44-45). Çok geniş çeşitlilik gösteren saptanmış hidrojen peroksit düzeyleri bildirilmiştir.(0.01 nM -0.45µM). Bu kadar çeşitlilik örnek toplama biçimi (akım hızı v.s) ve kullanılan analitik yöntemin farklılığına göre değişir. (47,52)

Toplanan EBC damlacıklarının içindeki hidrojen peroksit miktarını etkileyen diğer hidrojen peroksit kaynaklarını , respiratuar damlacıkların dilüsyon düzeyini ve sağlıklı gönüllülerden alınan EBC'lerde saptanan diurnal varyasyon göz önünde bulundurulmalıdır(47-53)

Buna ilaveten kontrollü çalışmalar sonrasında aynı hastalarda farklı günlerde bile farklı sonuçlar elde edilmiştir (49). Bunca değişkenlik ve etkilenmeden dolayı daha standardizasyonu belirli olan yeni bir teknik geliştirilene kadar hidrojen peroksidin havayolu inflamasyonundaki yararı kısıtlıdır(46)

Yine bir çalışmada hidrojen peroksit konsantrasyonunun ekspirasyon akım hızına bile bağlı olabileceği gösterilmiştir(49)

Üç farklı akım hızı ile astımlı ve sağlıklı bireylerden EBC toplanan çalışmalarda EBCdeki hidrojen peroksidin alveoler bölgeden çok havayollarından kaynaklandığını göstermektedir.Ancak bunu açıkça söyleyebilmek için daha çok çalışmaya ve benzer çalışmaların KOAH hastalarında da yapılmasına ihtiyaç vardır(44-46-47-54).Sağlıklı sigara içmeyen bireylere göre, sigara içenlerde daha yüksek tesbit edilir (47).

Hidrojen peroksit düzeyinin durum stabil KOAH'lı hastalarda da sağlıklı sigara içmeyen bireylerden daha yüksektir. Başka bir çalışmada stabil KOAH hastalarında, sigara içenlerde hastalarda veya eskiden sigara içen, sigarayı bırakmış hastalarda; ve hiç sigara içmemiş KOAH hastaları arasında fark bulunamamıştır. Ancak KOAH atakları sırasında hidrojen peroksid düzeyinde artış sağlanmıştır(54). KOAH hastalarında kullanılan kortikosteroid tedavisinin EBC'deki hidrojen peroksit konsantrasyonu üzerine etkisi ile ilgili araştırma sonuçları ise halen tartışmalıdır(55-56)

20 stabil sigara içmeyen hastada yapılan çift-kör karşılaştırmalı plasebo kontrollü çalışmada 2 haftalık günde 2 kez 500 µg beklametazon alan KOAH hastalarının solunum havasının EBC incelemesindeki hidrojen peroksit düzeyi üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir(55) Bunu karşılığında yapılan diğer bir çalışmada daha alt havayollarına ulaşan(HFA-beklametazon dipropionate ile yapılan 4 hafta günde 2 kez kullanım 400 µg) ve daha santral ulaşımı olan (flutikazon dipropionate 374µg 4 hafta

günde 2 kez) ilaçlarla stabil KOAH hastalarında yapılan çalışmada ise bu ilaçların hidrojen peroksit düzeylerinde azalttığı gösterilmiştir(56).

Alt havayolları enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılmış 25 KOAH hastasının üzerinde yapılan çalışmada ise hastalara verilen dexametazonun tek başına etkinliği olmadığı mutlaka hastalara salbutamol/ipratropium ve antibiotik tedavisi verilmesiyle ancak solunum havasındaki hidrojen peroksit düzeylerinin üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (57).

44 stabil KOAH hastasının alındığı çift kör, çift sağır placebo kontrollü 12 ay süren günde 600 mg oral N-asetil sistein ile yapılan diğer bir çalışmada çalışma başlangıcından 9 ay sonra hidrojen peroksit düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir.

Bu yapılan araştırmalarda saptanan bulguların klinik değerleri henüz bilinmemekle birlikte, kronik obstrüktif akciğer hastaları üzerinde daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Bununla birlikte yapılacak bu çalışmaların girişimsel diğer çalışmalarla öncelikli olarak bağlantısının kurulması ve girişimsel analizlerle yapılacak sonuçlarla doğrulanması gerekir(46)

2.5.2.Eikozanoidler

Kronik obstrüktif akciğer hastalarında lökotrienlerin ve prostaglandinlerin patofizyoloji üzerine etkileri net değildir. Lökotrien B4 nötrofiller için güçlü kemotaktik ajandır, ve KOAH patogenezinde suçlanmaktadır(58).

Patogenezinde sisteinil lökotrienler örneğin; LTC₄ , LTD₄ ve LTE₄ KOAH patogenezinde varolan ancak hakların da pek fazla bilgi olmayan prostaglandinlerdir. PGE₂ bronkodilatasyona yol açan ve havayollarında anti inflamatuvar etkisi olan prostaglandindir.(59-60)

İsoprostanlar prostaglandin benzeri biyomarkerlerdir. İn-vivo oluşan sikloksijenazdan bağımsız araziidonik asitin radikal bağımlı peroksidasyon ürünleridir(61)

Lökotrienlerle ve prostanoidlerle EBC yle hali hazırda bulunan bir çok marker ölçüm kitleriyle yapılmış çalışmalar çok fazla değer kazanamamıştır; çünkü bu çalışmaları sınırlayan yaklaşımlar ve eikozanoid düzeyine kantitatif ölçüm sağlayabilecek sağlam

bir analitik ölçüm sonuçları özellikle vurgulanmalıdır(62)Yapılan EBC ölçüm çalışmalarında , lökotrien , 8-isoprostan ve PGE₂ sıklıkla kitle spektrofotometrik analizle gösterilmiştir(63-64)

Yapılacak kalitatif inceleme ise 8 –isoprostan için radioimmünoassay, PGE2 için ise yüksek performanslı likit kromatografi ile ölçülür. (65)

2.5.3. Lökotrienler

LTB4 konsantrasyonu; steroid alan, steroid almayan stabil KOAH hastalarında ve sigarayı bırakmış sağlıklılarda sigara içmeyen sağlıklı kişilere göre düzeyleri ölçülmüştür(66). KOAH'lı olan 2 grup arasında fark bulunamamıştır. Bu sonuca göre lökotrien profilleri açısından astım hastaları ile KOAH hastaları arasında farklılık saptanmıştır(67).

LTE4 astımlılarda artar ancak KOAH'lılarda artmaz, bununla birlikte LTB4 düzeyleri hem astımlılarda hem KOAH'lılarda artış gösterir. (66) KOAH ataklarında LTB4 düzeyi 2 haftalık antibiyotik tedavisi sonrası normal düzeyine iner ve bu etki 2 ay kadar devam eder (7). LTB4 düzeylerinde sigara içen sağlıklılarda içmeyenlere göre bir miktar yüksektir(68).

Düzeyleer arasında çok küçük farklılıklar bulunması çok yüksek analitik çeşitlilik olması ve herhangi bir biyolojik duruma bağılı olarak düzeylerinin değışmesi dolayısı ile bu yöntemin sınırlayıcı unsurlarıdır(46).

2.5.4.Prostaglandinler

PGE2 düzeyi hiç sigara içmemiş kişilere göre steroid kullanan ve kullanmayan stabil KOAH hastalarında daha önce sigara içmemiş insanlara göre daha yüksek düzeyde saptanır.

(66)Steroid kullanan ve kullanmayan KOAH'lılarda ekspirasyon havasında saptanan PGE2 ve LTB4 arasında korelasyon vardır(66) PGE2 Akciğer inflamasyonu artışında endojen anti-inflamatuar markerların örneğın PGE' nin de düzeyi artar. Ancak steroid tedavisi alan ve almayan hastalarda PGE2 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan fark yoktur.

Çift kör randomize çarpaz plasebo kontrollü bir çalışmada non-selektif siklooksijenaz inhibitörü olan ibuprofen kullanımının KOAH'lı hastalar üzerinde etkisinin izlendiğı bir EBC çalışmasında oral ibuprofen alan hastaların solunum havasında PGE2 düzeyinin ibuprofen kullanan hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. (69)Gerçekte ibuprofenin bu etkisi akciğer inflamasyonunun modülasyonu

önemli olabilir. Bir başka çalışmada COX-2 selektif oral 25 mg /5 gün boyunca verilmiş ve KOAH hastalarında EBC deki PGE2 ve LTB4 üzerine etkili olmadığı gösterilmiş çalışmalarda mevcuttur; bu nedenle nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçların etkilerinin muhtemelen COX-1(siklooksijenaz 1 üzerinden olduğunu düşünülmektedir(70)

Bütün bu çalışmalara rağmen halen COX-2 inhibitörlerinin ve non-selektif COX inhibitörlerinin KOAH üzerinde etkisi net değildir.

2.5.5.NO-Bağımlı Ürünler

Havayollarında sentez edilen nitrik oksit miktarını kantitatif olarak indirekt yöntemlerle ölçülebilir, hale gelir. Nitrik oksit bağımlı bu ürünler sıvılarda ve respiratuar sistemde bulunmaktadır. Snithrosothiol nitrat ve nitrat nitrik oksit bağımlı bu ürünlerdir(71). Fakat hava yollarında nitrik oksidin biyokimyasal yolları halen kısmen bilinmektedir.

2.5.6.Nitrit ve Nitrat

Nitrit ve nitrat NO metabolizmasının son ürünleridir(71). Nitrit sigara içmeyen sağlıklı gönüllülerde de EBC'de saptanmış bir üründürve KOAH hastalarında yükseldiği gösterilmiştir(72). Sigara içimi akut olarak nitrat düzeyinde artış yapmasına rağmen nitrit düzeyini etkilemez. Özellikle sağlıklı sigara içicilerde ard arda içilen iki sigaranın ardından nitrat düzeyi otuz dakika sonra aniden yükselir(73).

2.5.7.pH

EBC ile havayolu inflamasyonunun ölçümü amacıyla müteakip kereler pH düzeyine bakılması özellikle KOAH hastalarının tanısı ve verilen tedavinin faydasını ölçmede faydalıdır(74-75). Özellikle astım hastalarıyla ayırıcı tanısının yapılmasında pH değerlendirilmesinde KOAH'lı hastalarda pH normalden ciddi biçimde düşük ölçülürken dağılım aralığı 7.09-7.23; astım hastalarında dağılım aralığı 7.35-7.52 ve sağlıklı gönüllülerde dağılım aralığı 7.51-7.64 ölçülmüştür(76).

KOAH hastalarında pH değerlendirilmesi ile balgamda nötrofil düzeyi ve EBC deki hidrojen peroksit düzeyiyle çok yakın korelasyon göstermektedir(76). Fakat yine aynı çalışmada EBC'de pH düzeyi üzerine steroid kullanan ve kullanmayan hastalar arasında fark gösterilememiştir. Benzer birkaç kesitsel çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiş

olup bu durumun net olarak ortaya konulması halen kontrollü çalışmalara ihtiyaç duymaktadır.

2.5.8.Aldehitler

MDA ölçümü özellikle oksidatif stres ölçümünde ciddi anlamda kullanılan bir marker olmuştur; lipid peroksidasyon ürünüdür ve biyolojik sıvıların hepsinde bulunur(77). Fakat MDA(malondialdehit) 'in invivo tek kaynağı lipid peroksidasyon ürünü olmadığından halen bu markerin güvenilirliği ve değeri net değildir(78). Bir sürü farklı aldehit biçimi solunum havasında EBC de toplanıp likid kromatografi kitle spektrofotometri yöntemiyle düzeyleri ölçülebilmesine rağmen sadece MDA düzeyi KOAH lı hastalarda sağlıklı sigara içen bireylere göre daha yüksek ölçülmüştür(79)

2.5.9.Diğer Markerlar

EBC de bir sürü farklı yapıda marker izole edilebilir, ancak bu markerların yukarıda sayılan örnekleri dışında bu bölümde sadece birkaç gelecek vadeden birkaç üründen bahsedeceğim. Bu ürünlerden bazıları EBC nin güvenilirliği amaçlı - tükrük kontaminasyonu v.b.- kullanılabilir(örn;tükrük amilazı) EBC'de amilaz konsantrasyonu sıklıkla ya çok düşüktür ya da tesbit edilemeyecek miktardadır; eğer konsantrasyonu 4.67 ünite/ml üzerine çıkarsa tükrük kontaminasyonu olduğu anlamına gelir(53). Ancak özellikle yeni yapılan sadece soluk havasının geçişine izin veren cihazların kullanılmasıyla kontaminasyon olasılığı artık engellenmiştir.

EBC de özellikle sitokinlerde incelemeye alınıp ölçümlerine göre değerlendirmeler yapılmış özellikle IL-1, TNF, IL-6, IL-8 ve diğer sitokinler incelenmiş olmasına rağmen ; sitokin düzeyi çalışılan materyalin ölçüm düzeylerinden çok düşük miktarda ölçülmüş veya anlaşılmamış davranışlar gözlenmiştir. Bu ölçüm sonuçlarında çok ciddi zorluklar ve çeşitlilikler mevcuttur. Bu sitokinler genellikle çok düşük miktarlarda yükseldiğinden bu nedenle biyolojik anlamının KOAH inflamasyonu olup olmadığı şüphelidir(46-80-81).

2.5.10.EBC analizinin avantajları ve limitasyonları

EBC havayolu inflamasyonu markerleri ölçümü için değerli ve faydalı bir metoddur. KOAH'taki havayolu inflamasyonunu ve bu inflamasyonun patogenezi deneysel

hayvan modellerine sınırlı kalmadan, non-invaziv olarak, uzun çalışmalara izin verecek şekilde, küçük çocuklarda bile uygulanmaya uygun ,zararsız ve tedavi faydasını ölçecek incelemeler yapmaya uygun bir analiz metodudur. Noninvaziv olması nedeniyle kişilerdeki havayolu inflamasyonunu monitörize etmeyede yarar. EBCde markerların tesbiti KOAH'la birlikte diğer hastalıklarında tanısında ve takibinde kullanılabilir. Bazı teorisyenlere göre EBC yakın gelecekte; sigara içenlerde daha KOAH semptomları ve solunum değişkenliği tabloya hakim olmadan bu gidişin ön görölmesini sağlayabilecektir. EBC ile analiz sırasında saptanan bir diğer durum anti-inflamatuar olarak kullanılan (örn:kortikosteroid) ajanların etkinliğinin tesbit edilmesidir.

Ancak buna rağmen halen arada kalınan ya da tanısı konulamamış hastalarda tanı amaçlı olarak EBC'deki biyomarker düzeyleri kullanılabilir ve klinik çalışmalara göre daha doğru tanı koydurabilir. EBC yöntemi akciğer kanseri olgularında kullanılmış ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olgularının hepsinde p53 gen defekti gösterilmiştir. Bu nedenle EBC sigara içen sağlıklı gönüllülerde tütünün oluşturduğu DNA hasarlanmasını göstermek ve gen defektlerinin ayırıcı tanısını yapmakta kullanılabilir(82).Tüm bu avantajlarına ve yapılan bunca çalışmaya rağmen EBC'nin yinede en önemli limitasyonu halen farklı ölçüm sonuçları nedeniyle standardizasyonu olmamasıdır. Bir diğer göz önünde bulundurulması gereken nokta halen yapılan çalışmaların az sayıda hasta üzerinde yapılmış olması ve bu sayının standardizasyon için yeterli olmaması; KOAH veya diğer inflamatuvar akciğer hastalıklarının patogenezinde önemli olan immün yanıt hücreleri ile ilgili verilerin EBC ile alınamaması ve invaziv(bronş biyopsisi v.b.) ya da yarı invaziv (balgam indüksiyonu v.b.) testlere bağımlı olarak incelenebilir olmasıdır.

Bilinen diğer bir gerçek EBC nin akciğer inflamasyonunu sistemik inflamasyondan daha belirgin göstermesidir, ancak akciğerle ilgili olarak toplanan biyomarkerlerin hava yollarından mı geldiğini yoksa alveoler bölgeden mi gelip gelmediğini anlamak pek mümkün olmaz.

2.5.11. Metodolojik Sorunlar

Sağlam bir metodolojik EBC kullanımı henüz mümkün değildir. EBC'deki standardizasyonu engelleyen sorunlar; hava akımı; biyomoleküllerin zaman bağımlı değişimleri ; muhtemel tükruk, burun ve balgam kontaminasyonu; ortam sıcaklığı; nem ve yoğunlaştırıcı sitemin yapıldığı materyaller; günlük ve zamanlık değişimler; saklama

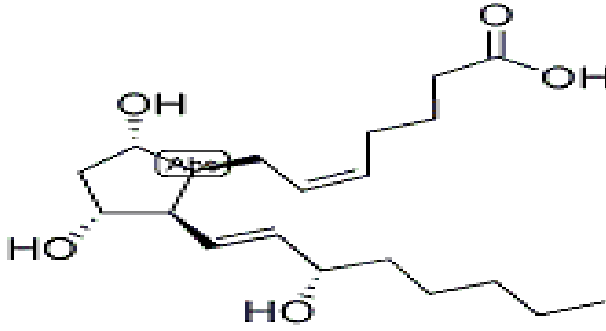
sorunları; fizikokimyasal değişimler, havanın içindeki partiküller gibi değişkenlerin hepsidir. Bütün bunların yanında hastaya ait solunum sayısı, volüm miktarı gibi değişkenlerden de etkilenir (83-85).

2.6.İsoprostanlar

2.6.1.8-isoprostan

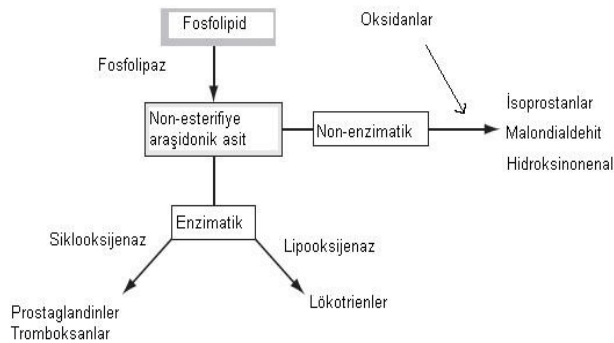
2.6.1.1.Biyokimya

8-isoprostan F2 sınıfı isoprostanlardandır. Sağlıklı insanlardan alınan EBC örneklerinde gösterilmiş olup, oksidatif stresin fizyolojik sınırlarında bile görünür. (63,86)



Şekil 3: 8-isoprostan kimyası

Non enzimatik yoldan, oksidan ajanlara ikincil olarak araşidonik asitten oluşur.



Araşidonik asit enzimatik yolda, prostaglandinlere, tromboksanlara ve lökotrienlere çevilirken; enzimatik olmayan yolda (redoks reaks.) isoprostanlar, malondialdehitler ve hidroksinonenaller oluşur.

Şekil 4: Araşidonik Asit'in Enzimatik ve Non-Enzimatik Ürünleri

2.6.1.2.Klinik Kullanımda 8-isoprostan:

Oksidatif strese bağılı olarak artan 8-isoprostan, sigarayı bırakmış insanlarda, stabil KOAH'lılarda ve sağılıklı sigara içenlerde, sağılıklı hiç sigara içmemiş insanlara göre daha yüksek düzeyde tesbit edilmiştir(86)

KOAH'lı hastalardaki EBC de 8- isoprostan düzeyi üzerine kişinin halen sigara içmesinin ya da içmemesinin etkisi yoktur, ancak bu durum kronik sigara içiminin belirli bir noktasından sonra bu şekildedir.Yani o kritik nokta aşılıncaya değin sigara içen ve içmeyenlerde düzeyler arasında fark vardır. KOAH hastalarından sigarayı bırakmış olanlarla bırakmamış olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı 8-isoprostan düzeyi farkı olduğu ortaya konulmuştur(87).

Bununla birlikte, bazı yazarlar tarafından KOAH'lı hastalardaki EBC 8-isoprostan düzeyiyle stabil, hafif ve orta düzey hastalık ayrımı yapılabileceğı bildirilmiştir(76).

EBC' deki 8-isoprostan düzeyinin inflamasyonun ve oksidatif stresin artış gösterdiği KOAH alevlenmelerinde sağılıklı insanlara göre belirgin olarak yüksek düzeylerde saptandığı ve bu yükselişin 2 haftalık antibiyotik tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir(7).

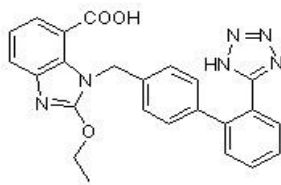
Sonuç olarak isoprostanlar oksidatif stresi en iyi gösteren markerlerdir. Kimyasal olarak stabildir, normal dokularda ve vücuttaki sıvılarda bulunurlar,ve normal düzeyleri tanımlanmıştır(46). Hayvan deneylerinde oksidatif hasara bağılı olarak seviyelerinde artış tesbit edilmiştir. Diyetdeki lipid miktarıyla düzeyinde değışiklik olmaz, biyokimyasal olarak antioksidan ilaçların kullanımına bağılı olarak düzeyleri izlenebilir(88).

2.7.Anjiotensin Reseptör Blokerleri

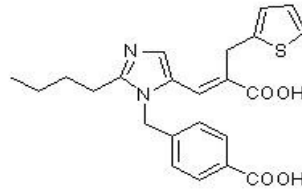
2.7.1.Biyokimya

2-n-butyl-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[1H-tetrazol-5-yl) bifenil-4-yl) metil] imidazol, potasyum tuzu(DuP 753) etkili, antihipertansif bir ajandır. Etkisini, anjiotensin 2 reseptörlerinin spesifik blokasyonu ile gösterir(89). Ağızdan alınabilen peptid yapılı olmayan anjiyotensin reseptör blokerlerihipertansiyon tedavisinde 1990 ların başında kullanıma girmiştir (68). Anjiotensinle yarışmaya girerek onun reseptöre bağlanmasını dolayısı ile etkilerini terapötik dozlarda yarışmalı olarak bloke eder. Hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğinde anjiotensin dönüştürücü enzim blokerleri kadar etkilidirler ve enzim blokasyonu yapmadıkları için bradikinin ve diğer kinin peptidlerinin yıkımını inhibe etmezler ; bu nedenle öksürük ve anjiödem yapma olasılıkları anjiotensin dönüştürücü enzim blokerleri kadar yüksek değildir (44).

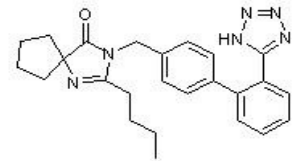
Şekil 5:Anjiotensin Reseptör Blokerleri Kimyası



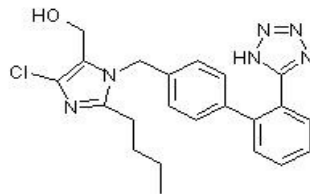
candesartan



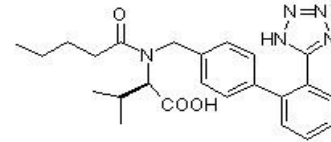
eprosartan



irbesartan



losartan



valsartan

Böbrek kan akımını arttırlar , diyabetik nefropati ve kronik böbrek yetmezliğindeki proteinüriyi azaltırlar.Tedavi edilmeyen hipertansiyonlu hastalarda meydana gelen sol ventrikül hipertrofinin gelişmesini önledikleri veya azalttıkları gösterilmiştir. Terapötik ve farmakolojik etkileri bakımından anjiotensin reseptör bokerleri ile anjiotensin dönüştürücü enzim blokerleri arasında pek fark yoktur. Öksürük ve anjiödem gibi yan etkiler ACE inhibitörleri ile daha sık görülürken , döküntü, kaşıntı, nöropsikiyatrik bozukluklar(uykusuzluk, depresyon,konfüzyon, kabus ve ajitasyon v.b.), hiperglisemi ve karaciğer işlev bozukluğu seyrek de olsa bildirilmiştir.

Kanda renin düzeyini ve ayrıca, ACE inhibitörlerinden farklı olarak anjiotensin düzeyini yükseltirler; bunun nedeni böbrekte renin salgılayan hücreler üzerinde AT-1 reseptörü (anjiotensin –II reseptörü -1) üzerindeki feed-back inhibisyon etkiyi de bloke etmeleridir.

Tablo-3: Anjiotensin Reseptör Blokeri İlaçların Farmakokinetik Özellikleri ve Dozları

İlaç	Biyoyararlanım	Besinle Etkilenme	Ön İlaç	Eliminasyon Yolu	Yarılanma Ömrü	Günlük Doz
Losartan	33	Hayır	Evet	Böbrek>KC	6-9	50-100
Valsartan	25	Evet(%40)↓	Hayır	KC>Böbrek	9	80-320
İrbesartan	70	Hayır	Hayır	KC>Böbrek	11-15	150-300
Kandesartan	?	Hayır	Evet	Böbrek>KC	3-11	4-16
Telmisartan	43	Hayır	Hayır	KC	24	40-80
Eprosartan	15	Evet(%25)↓	Hayır	KC	5-7	400-800

Tablo kaynak (90) dan alınmıştır.

2.7.2.Anjiotensin reseptör blokerlerinin anti inflamatuvar etkileri

Elimizde ACE inhibitörleri ve ARB'lerin kardiyovasküler hastalıklar ve diyabette komplikasyonlara yol açan inflamasyonu ve oksidative stresi azalttıklarına dair güçlü klinik kanıtlar vardır(91)

Anjiotensin -2 proinflamatuvar bir maddedir. Bu etkilerini invivo koşullarda farklı mekanizmalar üzerinden yapar. Yararlanılan bu çalışmalar dolayısıyla ARB ‘nin anti-inflamatuvar etkilerininide tanımlamaktadır. Anjiotensin-2 özellikle dokularda TLR-4(toll-like reseptör)ve NF-kappa B reseptörünü uyarır.Proinflamatuvar sitokinlerin, (IL-6,TNF- α) miktarını arttırarak özellikle doku hasarını arttırır. Bu doğrultuda anjiotensin 2 nin tip 1 reseptörü üzerinden etkilediği bu mekanizma ARB’ler ile bloke edilir (92). Anjiotensin reseptör blokerlerinin endikasyonu olmayan başka hastalıklarda da etkisi incelenmiştir. Anjiotensin-2 özellikle kronik hepatit C enfeksiyonuna bağlı hepatik fibrozis üzerine arttırıcı etkisi olan fagositik olmayan NADPH oksidaz sentezini arttırarak hepatik fibrosizi arttırır. Bu etkiyi bloke eden ARB’lerin, proinflamatuvar sitokinlerin düzeyini azalttığı, hepatik fibrozise gidişi yavaşlattığı da gösterilmiştir.(93)

Kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon, inflamatuvar etkilerdeki artışla birliktelik göstermektedir. Yapılan araştırmalarla gösterilmiştir ki anjiotensin 2 vasküler olarak oksidatif strete ve inflamatuvar mediatörlerde artışa yol açmaktadır. Bu nedenle verilen ARB terapisi hastada inflamatuvar etkilerin azalmasına yol açmaktadır(94) Bu konuda, ARB ile anti-inflamatuvar etkilerinin gösterildiği bir çok çalışma bulunmakla birlikte, farklı ARB moleküllerinin benzer etkilerini gösteren çalışmalar vardır. Bizim çalışmamıza esin kaynağı olmuş bazı çalışmalara örnek olarak; telmisartanın kandaki hidrojen peroksit düzeyini azalttığı sigara içen kişilerde içmeyenlere göre; ARB kullanımı olan sigara içenlerde normal kişilere göre kanda daha dūřuk yüksek duyarlı CRP düzeyi bulunduğu, kandesartan molekülünün nükleer faktör kapa B yolağını, TNF alfa ve IL-6 sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (95-96-97). Bu çalışmalara ek olarak diğer bir kronik hastalık olan diyabetik hastalarda; benzer kan şekeri düzeyi olan hipertansif hastalarda anti-hipertansif tedavi olarak anjiotensin reseptör blokeri kullanan hastalarda yapılan inflamasyon markerları analizinde de istatistik olarak anlamlı olarak, inflamatuvar markerlerin daha dūřuk düzeyde bulunduğu gösterilmiştir(98)

Sonuç olarak anjiotensin 2 reseptör blokerleri ve ACE inhibitörleri, kullanım endikasyonuna ek olarak inflamasyon markerleri olan yüksek duyarlılıktaki C-reaktif protein, IL-6, TNF- α v.b. düzeyleri üzerine olumlu etkileri olduğu birçok çalışmada gösterilmiş ajanlardır. Bu olumlu özellikleri nedeniyle, etyopatogenezinde yavaş inflamasyonun vurgulandığı aterogenezin önlenmesinde de anjiotensin reseptör blokerlerinin etkili olduğu ve böylece kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin yanı

sıra; inflamatuvar kökenli kronik hastalıklar üzerine de olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir(99).

Bütün bu verilerden yola çıkarak; kronik obstrüktif akciğer hastalığı kronik inflamasyonla ilerleyici bir akciğer hastalığıdır. Hastalık aktivitesi; inflamasyonla birlikte artış gösteren solunum havasındaki oksidatif maddelerin artışı ile progresyon izlenebilir ve yine bu markerlarla takip edilebilir. Bu nedenle ikincil olarak KOAH'ta inflamasyonu göstermek ve takip etmek amaçlı olarak kullanılan 8-isoprostan düzeyi birçok çalışmada anlamlı bulunmuştur.(7,63,68) Hastalarda anjiotensin reseptör blokerlerinin organizma üzerine antihipertansif etkinlik yanında birçok faydalı etkisinin olduğu bilinen ilaçlardır.

Bu çalışmada; ARB'lerin KOAH'lı olgularda, havayolundaki inflamasyon üzerine etkilerinin araştırılması planlandı. Bu amaçla, stabil dönemlerinde olan , evre 2-3 KOAH tanısı bulunana olgular çalışmaya dahil edildi. Olgulardan bir kısmı hipertansiyon nedeni ile anti-hipertansif tedavi olarak ARB kullanmakta idi. Diğer olgular normotansifti. KOAH'lı tüm olgular standart tedavilerini almakta idi. ARB'lerin antiinflamatuvar etkileri, soluk havasında 8-isoprostan düzeyi ölçümü ile araştırıldı.

Çalışmamızda, patofizyolojisinde yavaş inflamasyonun suçlandığı KOAH hastalarının hastalığın progresyonunda temel mekanizma olarak görülen yavaş inflamasyonun hali hazırda en az 1 yıldır anjiotensin reseptör blokleri kullanan hastalarda ebc ile 8-isoprostan düzeyindeki değişim açısından yavaş inflamasyona dolayısı ile hastalığın progresyonuna etkisi olup olmadığını araştırmak istedik.

3.MATERYAL-METOD

3.1.Hastaların Seçimi

GOLD kriterlerine göre stabil dönemdeki evre 2 ve evre3 KOAH tanısı konulan ve standart tedavi klavuzuna göre tedavi kullanan , toplam 50 olgu çalışmaya alındı. Olgular 47-77 yaşa aralığında 2 'si kadın 48 tanesi erkekti. Stabil KOAH hastaları rutin kontrol amaçlı poliklinik başvurusunda bulunan tamamı standart KOAH medikal tedavisini almakta olan hastalardı. 25 olgu hipertansiyon nedeniyle en az bir yıldır ARB kullanıyordu; 25 olgu ise normotansifti ve ARB kullanmıyordu. Hastaların aktif enfeksiyon bulgusu olmayan (CRP=Normal), kontrolsüz diyabet hastalığı bulunmayan (HbA1c<7), malignite tanısı olmayan, astım tanısı olmayan, allerjik rinit tanısı olmayan, gastroözofageal reflü semptomları tariflemeyen ve son 1 ay içinde NSAID ve lökotrien reseptör antagonisti kullanımı olmayan hastalardı, bu kriterlere dahil olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 22.10.2009 tarihinde 2009/101 numaralı çalışma olarak etik kurul onayı, hastaların her birinden EBC öncesi çalışmamız için hasta onamı alındı.

3.2.Çalışma Protokolü:

3.2.1.Örneklerin Toplanması:

Seçilen hastalardan ekshale edilen soluk havası örnekleri kondansatör kullanılarak toplandı. (ECOScreen, Jaeger,Würzburg, Germany) Örnekler kondansatör içine tükrük kapağı kullanılarak, burun mandalı ile solutulma yöntemiyle alındı.

Normalde tükrük kontaminasyonu için rutin bakılan amilaz düzeyine, tükrük kontaminasyonuna izin verilmediği ve tükrük filtresi kullanıldığı için bakılmadı. 5-15 dakika (yeterli örneklem alınıncaya kadar) boyunca normal tidal volümde solutuldu. Solunum havasının yoğunlaşması sonucu oluşan sıvı toplandı, toplanan sıvı gecikmeden 600 mikrolitrelik parçalar halinde tüplere ayrıldı ve -70 derecede saklandı.

3.2.2.Çalışma Yöntemi:

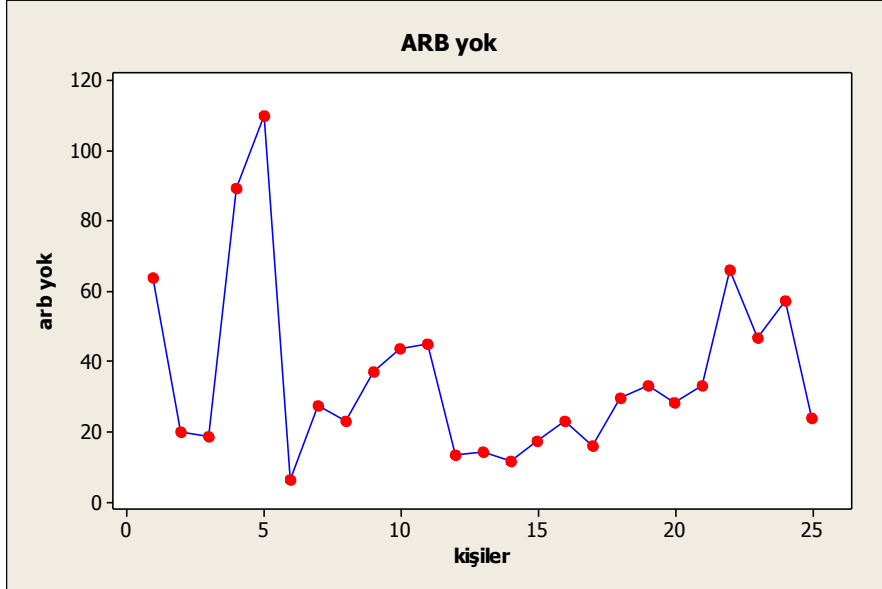
Hastalardan alınan EBC örnekleri -70 dereceden çıkarılarak oda ısısında çözümleri sağlandı. Kullanılan 8 –isoprostan kitleri (Cayman Chemical 8-isoprostan EİA kit) kullanılarak enzim immünoassay(EIA) metoduyla ölçülmüştür.Ölçülen değerler grafik ve tablo sonuçlarına göre analiz tamamlandı.

3.3. İstatistiksel Yöntem:

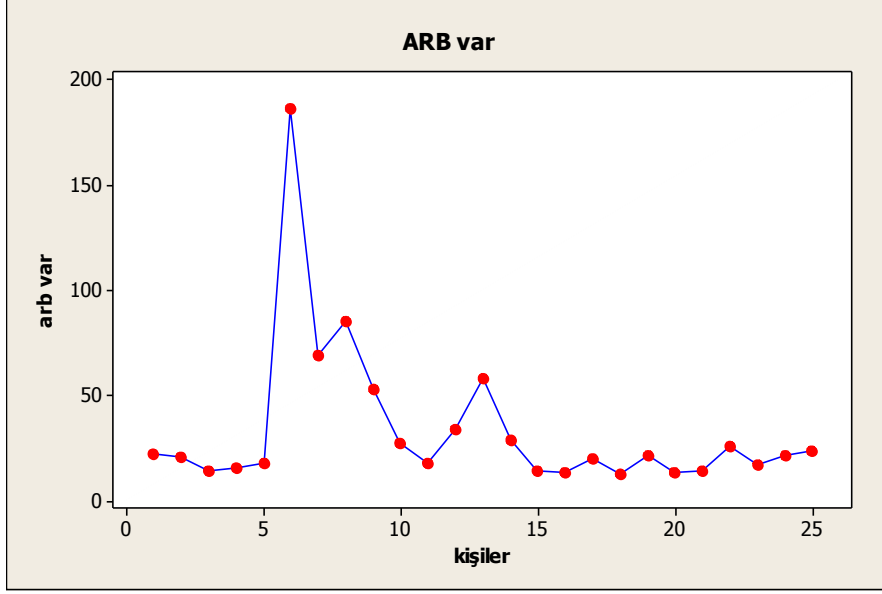
Her iki grup arasındaki fark T testiyle analiz edilmeden önce T testinin ön şartı olarak verilerin normal dağılıma sahip olup olmadıklarına bakıldı. Normal dağılıma sahip olmayan veriler BOX-COX veri transformasyon yöntemiyle transforme edildi, transforme edilen verilerin normal dağılıma sahip oldukları görüldü. Veriler SPSS 15.0 programıyla bağımsız 2 grup T testi yapılarak analiz edildi ve sonuçlar yorumlandı.

4.BULGULAR

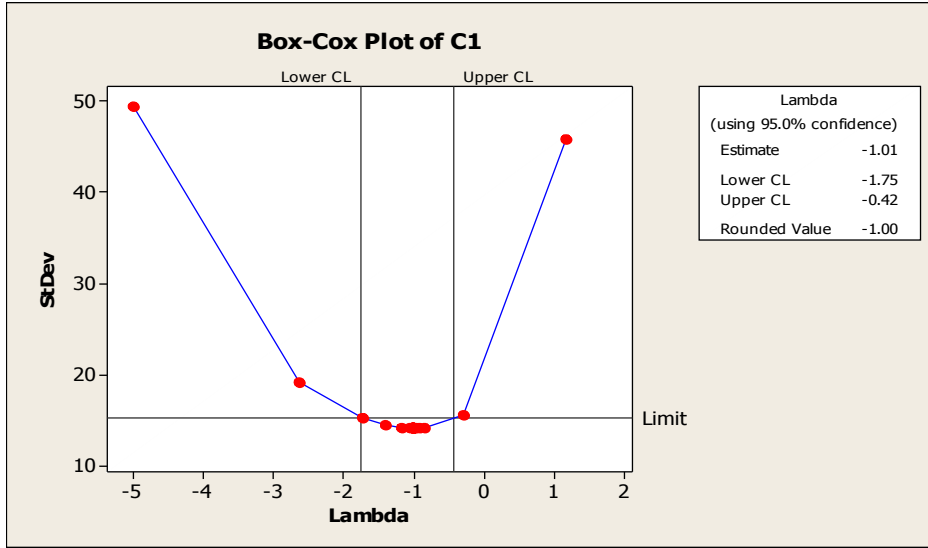
Çalışmada yaş ortalaması 63,08 olan 48 erkek 2 kadın KOAH hastası kullanıldı. Hastalar iki gruba ayrıldı.Çalışmaya anjiotensin reseptör blokeri kullanan 25 erkek hasta ile (yaş ortalaması 63.4); anjiotensin reseptör blokeri kullanmayan 23 erkek 2 kadın hasta (yaş ortalaması 62.72) alındı.Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve aktif smoker olma yönünden istatistiksel olarak fark yoktu. Yorumlanan verilere göre, çalışmaya katılan kişilerin istatistiksel olarak anlamlı olarak ARB kullanımı olan kişilerde daha düşük 8-isoprostan düzeyi tesbit edilmiş olduğu görüldü.(p<0,001)



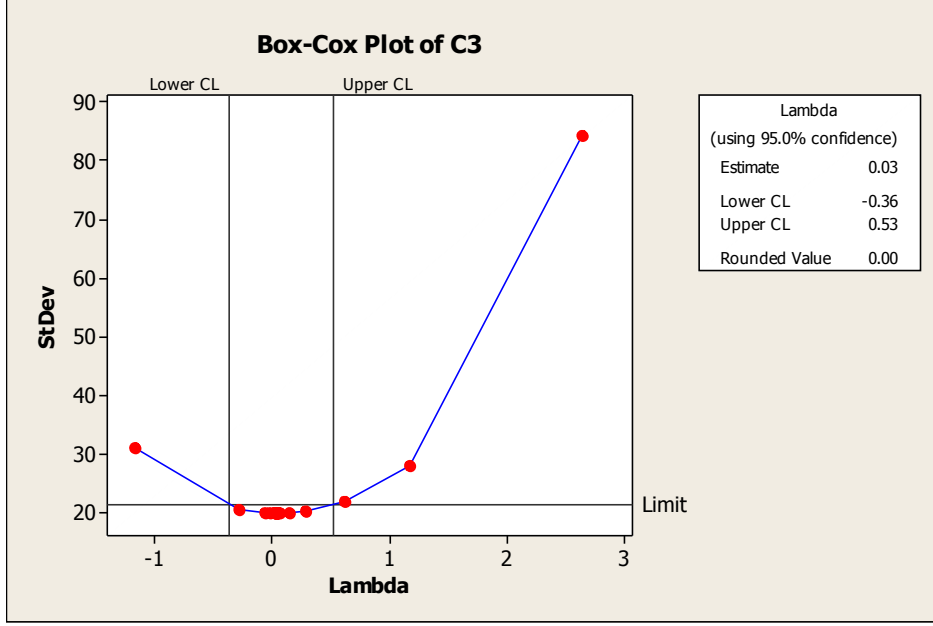
Şekil 6: ARB kullanmayan hastaların 8-isoprostan düzeyleri



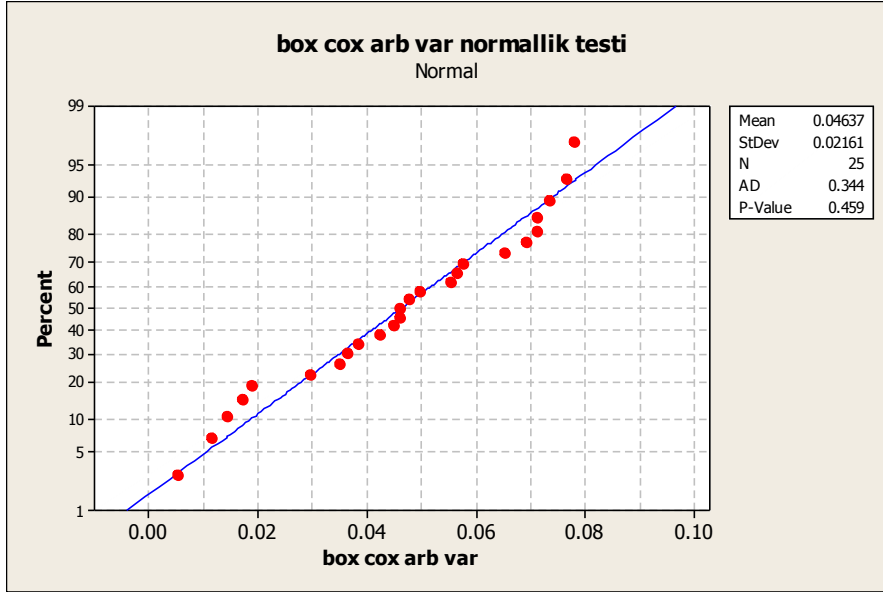
Şekil 7: ARB kullanımı olan hastaların 8-isoprostan düzeyleri



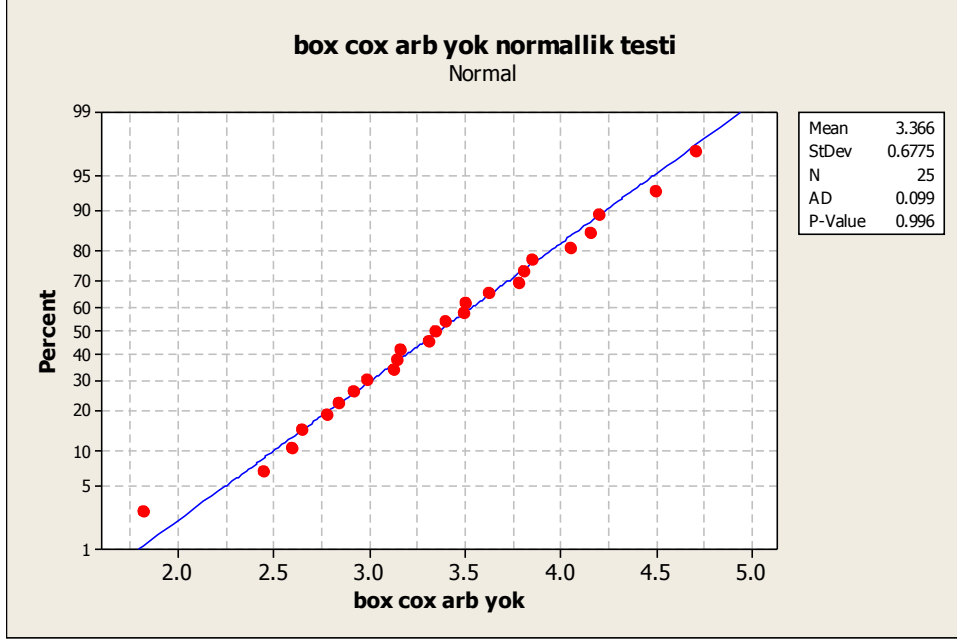
Şekil 8: ARB kullanımı olan hastaların veri transformasyon yöntemi box cox'a göre lamda değerleri



Şekil 9: ARB kullanımı olmadığında veri transformasyon yöntemi box cox'a göre lamda değerleri



Şekil 10: Transforme edilmiş ARB kullanımı olan hastaların normallik testi sonuçları



Şekil 11: Transforme edilmiş ARB kullanımı olmayan hastaların normallik testi sonuçları

Tablo -4: ARB kullanımına göre hastalar arasındaki T testi sonuçları

	GRUP	n	8-isoprostan Ortalama	Standart Sapma	P değeri
ARB KULLANIM I	ARB Kullanan	25	33.9528	36.9844 2	.000*
	ARB Kullanmayan	25	35.9102	25.2097 0	

(p<0,001)

Araştırmaya katılan kişilerin ARB'si olup olmamasıyla, 8-isoprostan düzeyi incelendiğinde aralarında ($t = -24.486$, $p < 0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir.

5.SONUÇ VE TARTIŞMA

KOAH'ın kesin olmayan ve değişken tanımlamaları da gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hastalığın morbidite ve mortalitesinin boyutlarının belirlenmesinigüçleştirmektedir. Mortalite verileri de KOAH'ı gerçekte olduğundan daha az önemli bir ölüm nedeni olarak göstermektedir. Çünkü hastalık ölüm nedeni olmaktan çok, ölümden rol oynayan bir neden olarak bildirilmekte veya hiç bildirilmemektedir(10). KOAH ve hipertansiyon tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önlenebilir komplikasyonları olan önemli birer halk sağlığı sorunudur. Hastalıkların kronik oluşu ve başlangıcından sonra tedavilerle komplikasyonlarının ve dolayısı ile hastalık progresyonunun önlenmeye çalışılması temel amacı oluşturmakta hastalığı geri döndüren veya progresyonunu etkili tedavilerin araştırılmasına halen devam edilmektedir.

Bu iki hastalığında özellikle ileri yaşlarda görülen diğer hastalıklarla birlikte olması, bu ve benzeri diğer hastalıkların tedavilerinin farklı ilaçlarla kontrol altına alınmaya çalışılması hastaların çoklu ilaç kullanımı ile birlikte uyumlarını da kaybetmesine yol açabileceği gerçeği tıp mesleği uygulayıcıları için sıklıkla karşılaşılan problemlerdir. 8-isoprostan ve diğer markerlar solunum yollarında oksidatif stres ve inflamasyon açısından tanı ve takiple ilgili veriler açısından yararlıdır. Buna rağmen yinede standartizasyon açısından halen geniş ölçekli kontrollü çalışma eksikliği bulunan ve etkilendiği faktörler açısından belirli düzeylerde doğrulanmayı gerektiren ekspirasyon solunum havasında bakılan markerlar halen solunum havasıyla analiz metodunun en büyük sorunlarıdır. Hastalarda tedavi ve takip monitorizasyonunu non-invaziv bir metodla sağlaması açısından halen eşsiz bir metod olarak kullanılmaya devam eden solunum havası kondanzasyonu yöntemi bu sorunların üstesinden geldiğinde bilimsel alanda gelişime açıktır.

Asıl olarak antihipertansif etkileri göz önünde bulunan anjiotensin reseptör blokleri ilaçların, birincil endikasyonları dışında özellikle anti-inflamatuar etkileri ilede bir çok araştırmacıya ilham kaynağı olmuşlardır(68). Otoinflamasyonun harabiyete neden olduğu romatoid artrit gibi romatizmal hastalıklarda sedimentasyon düzeyine dahi etkili olabilen ARB'lerin, multiple sklerozis gibi santral sinir sistemi inflamasyonunun ön planda olduğu hastalıklarda T-hücreleri üzerinden ve/veya antijen

sunan hücreler üzerinden anti-inflamatuar etkilerinin olduğu gösterilen çalışmalar(102) literatürde mevcuttur(100-101).

Bu etkilerine ek olarak; Larrayoz IM ve ark. yaptığı bir çalışmada anjiotensin reseptör blokerlerinden olan kandesartanın lipopolisakkarit bağımlı olarak monositlerce üretilen TNF alfa, interlökin-1 beta, interlökin -6 gibi inflamatuvar mediatörlerin oluşumunu azalttığı ortaya konulmuş(97),

Tian Q ve ark. tarafından telmisartan molekülünün farelerde interlökin -6 bağımlı TNF-alfa sentezini azalttığı(telmisartan bu etkiyi IL-6 bağımlı promoter aktivasyon bölgesi bulunan TNF-alfa geninin baskılayarak etkisini gösterir) (26),

Bencky J ve ark. yaptığı bir çalışmada ARB'lerin hipertansiyon bağımlı vasküler inflamasyonu azalttığı gösterilmiş(102),

Zhao W ve ark. Amerika'da 2009 yılında yaptığı bir çalışmada radyasyon bağımlı geç inflamasyon ve doku hasarını azaltan ilaçlar arasında renin ajiotensin sistem blokerleri olduğunu gösterilmiş(103),

Wang T ve ark. farelerde yapılan deneysel astım modelinde kullanılan antijenlere bağımlı olarak valsartan kullanan farelerde belirgin olarak inflamatuvar hücre akümülyasyonunun azaldığı bronkoalveoler sıvıda gösterilmiş(valsartana bağılı olarak havayolu duvar kalınlığı ve düz kas hücre alanının düzeyini, TGF-beta ve PDGF düzeylerini de düşürdüğü gözlenmiş) (104),

Colmenero J ve ark.'nın 18 aylık losartan kullanımı sonrası kronik hepatit C inflamasyon ve fibrozisini gözlemlediği çalışmalarında profibrojenik ve inflamatuvar genlerin PCR yöntemiyle belirgin olarak ekspresyonunun azaldığı tesbit edilmiş, (93),

Hagiwara S. ve ark. losartan kullanan fareler üzerinde lipopolisakkarit kullanarak yaptığı deneysel sepsis modelinde farelerde de lipopolisakkarit bağımlı inflamasyonun istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı (105),

Sakuta T ve ark. yaptığı farelerde deneysel olarak oluşturulan adjuvanla indüklenen deneysel artrit modelinde irbesartan ve losartanın inflamasyon artışına neden olan süperoksit dismutaz ve NADPH oksidaz enzimlerinin düzeyini azalttığı gösterilmiştir(106).

Ülkemizde de Burcu Gemici ve ark. yaptığı iskemik reperfüzyon hasarının fare midesi kullanarak gösterildiği bir başka çalışmada ise anjiotensin reseptör blokerlerinden biri olan kandesartanın fare midesindeki iskemik reperfüzyon sonrasında

nötrofil akümülyasyonunu, indüklenebilir nitrik oksit sentetaz düzeyini düşürerek anti-inflamatuar etki yaptığını göstermişlerdir(107).

KOAH hava yollarının, parankimin ve pulmoner damarların kronik inflamasyonu ile karakterizedir. Makrofajlar, T lenfositler (Özellikle CD8+) ve nötrofiller akciğerin bölümlerinde artmıştır. Aktive olmuş inflamatuvar hücreler, akciğer yapılarında hasara yol açan ve/veya nötrofilik inflamasyonun sürmesini sağlayan lökotrien B4 (LTB4), interlökin 8 (IL-8), tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi bir dizi mediyatör salgılar. İnflamasyona ek olarak, akciğerdeki proteinaz-antiproteinaz dengesi bozukluğu ve oksidatif stresin de KOAH patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Bu çalışmalar ARB'lerin etkilerinin kullanım endikasyonları yanında inflamasyon azaltmak açısından yarar zarar oranının yarar kefesinin ağırlığını bu açıdan yapılan çalışmada gözönünde bulundurularak, belirgin arttırdığı gözlenmektedir.

Literatürde bulunan bunca farklı inflamasyon çalışmasına rağmen, ARB'lerin insanlarda KOAH inflamasyonu üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda 8-isoprostan üzerinden bu etkilerinin, benzer özellikte iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı gösterilmiş olması dolayısı ile edinilen bilgiler, anjiotensin reseptör blokeri olan ilaçların KOAH hastalığı benzeri patofizyolojisinde inflamasyonun sorumlu tutulduğu tüm hastalıklar üzerine etkisinin hastaların yararına olabilecek fırsatları kullanmak açısından önemlidir.

Çalışmamızın inflamatuvar aktivite belirteci olan 8-isoprostan düzeyinin azalmasının gösterdiği sonuçlardan yola çıkarak; ileri yaşta, hipertansiyonu olan KOAH'lı hastaların tedavisinde seçilecek antihipertansif ajanın ARB grubundan tercih edilmesi, hastada hem kan basıncı regülasyonunu sağlayacak hem de altta yatan KOAH hastalığının inflamatuvar süreci üzerine olumlu etkiler yaratacaktır. Böylece birden çok komorbiditesi bulunan hastalarda polifarmasi ve buna bağlı oluşabilecek ilaç etkileşimlerinin, yan etkilerin ve aşırı maliyetin de önüne geçilmiş olacaktır

KOAH 'ta halen inflamatuvar harabiyeti engelleyerek progresyonunu yavaşlatmakta olan standart tedavi protokolleri kullanılmaktadır. Alanda tüm gelişmelere rağmen, halen KOAH progresyonunu durduracak bir tedavi protokolü yoktur. Bu eksiklikten yola çıkarak inflamatuvar progresyonu ve oksidatif strese bağlı hasarı yavaşlatacak moleküllerin birlikte kullanılması yakın bir gelecekte KOAH patogeneğinde havayollarındaki harabiyetin derecesini, sürecini uzatmaya ve/veya engellemeye yararı

olacak diğer kimyasalların tedavi protokolüne katılmasına, yeni bir tedavi protokolü sürecinin oluşmasına kılavuz olacak kanaatindeyiz.

6.KAYNAKLAR

1. Snider GL. Defining chronic obstructive pulmonary disease.In: Calverley P, Pride N (eds) Chronic Obstructive Pulmonary Disease. London: Arnold; 1999: 1-8
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1498-504.
3. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, ve ark. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:532-55.
4. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004;23:932-46.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: an Asia-Pacific perspective. Respirology 2005;10:9-17.
6. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP ve ark. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1987;106:196-204.
7. Biernacki WA, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased leukotriene B4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD. Thorax 2003;58:294-8.
8. Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. Thorax 2010;65:930-6.
9. Umut S, Erdiñ E. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları Turgut Yayıncılık İstanbul. 2008; (2): 10-17.
10. Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, ve ark. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2001;17:982-94.
11. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü: Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet-Etkinlik Projesi Hastalık Yüğü Final Rapor 2004: 129
12. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Lancet 2004;364:613-20.

13. Kocabas A. Kronik obstruktif akciğer hastalığı notları. Toraks Derneği Kış Okulu 2005
14. Mannino DM. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971-2000. MMWR Surveill Summ 2002; 51(6): 1-16.
15. Lundback B, Nystrom L, Rosenhall L, ve ark. Obstructive lung disease in northern Sweden: respiratory symptoms assessed in a postal survey. Eur Respir J 1991;4:257-66.
16. Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, ve ark. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. Chest 2000;118:981-9.
17. Menezes AM, Perez-Padilla R, Hallal PC, ve ark. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part II. Burden of chronic obstructive lung disease in Latin America: the PLATINO study. Int J Tuberc Lung Dis 2008;12:709-12.
18. Sağlık İstatistikleri 1964-1994. Sağlık Bakanlığı Arastırma, Planlama ve Koordinasyon Kurulu Başkanlığı Yayınları. Ankara 1995
19. Rushton L. Occupational causes of chronic obstructive pulmonary disease. Rev Environ Health 2007;22:195-212.
20. Kronik obstruktif akciğer hastalığı notları. Toraks Derneği Kış Okulu: TORAKS DERNEĞİ, 2005.
21. Zeynep A , Baysak A., Bayındır Ü. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı Ataklarında Mortalite. Türk Toraks Dergisi 2002;3:22-25.
22. Foster TS, Miller JD, Marton JP, ve ark. Assessment of the economic burden of COPD in the U.S.: a review and synthesis of the literature. COPD 2006;3:211-8.
23. Barnes PJ. Mechanisms in COPD: differences from asthma. Chest 2000;117:10S-4S.
24. Society AT. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:S77-120.
25. Pare PD, Wiggs BR, James A, ve ark. The comparative mechanics and morphology of airways in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1991;143:1189-93.

26. Tian Q, Miyazaki R, Ichiki T, ve ark. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-6 expression by telmisartan through cross-talk of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma with nuclear factor kappaB and CCAAT/enhancer-binding protein-beta. *Hypertension* 2009;53:798-804.
27. Horvath I, Loukides S, Wodehouse T, ve ark. Increased levels of exhaled carbon monoxide in bronchiectasis: a new marker of oxidative stress. *Thorax* 1998;53:867-70.
28. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, ve ark. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5-40.
29. Baykal Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerine epidemiyolojik bir araştırma. *Tüberküloz ve Toraks* 1976;(24):3-18.
30. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:269-80.
31. Barnes PJ. New treatments for COPD. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:437-46.
32. Wielders PL, Dekhuijzen PN. Disease monitoring in chronic obstructive pulmonary disease: is there a role for biomarkers? *Eur Respir J* 1997;10:2443-5.
33. Adelroth E. How to measure airway inflammation: bronchoalveolar lavage and airway biopsies. *Can Respir J* 1998;5 Suppl A:18A-21A.
34. Hargreave FE, Leigh R. Induced sputum, eosinophilic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:S53-7.
35. Seggev JS, Thornton WH, Jr., Edes TE. Serum leukotriene B4 levels in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991;99:289-91.
36. Viglio S, Iadarola P, Lupi A, ve ark. MEKC of desmosine and isodesmosine in urine of chronic destructive lung disease patients. *Eur Respir J* 2000;15:1039-45.
37. Montuschi P. Indirect monitoring of lung inflammation. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:238-42.
38. Montuschi P, Barnes PJ. Analysis of exhaled breath condensate for monitoring airway inflammation. *Trends Pharmacol Sci* 2002;23:232-7.
39. Dwyer TM . Expired breath condensate (EBC) and the ultimate disposition of airway surface liquid (ASL). *Am J Respir Crit Care Med* 2001;A:163.

40. Mutlu GM, Garey KW, Robbins RA, ve ark. Collection and analysis of exhaled breath condensate in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:731-7.
41. Sidorenko GI , Levina DI. Surface-active properties of the exhaled air condensate (a new method of studying lung function). *Ter Arkh* 1980;52:61-68.
42. Montuschi P CM, Ciabattini G, Nightingale J, ve ark. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:216– 220.
43. Society OsotAT. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:2104– 2117.
44. De Benedetto F AA, Dragani B, Spacone A, ve ark. Validation of a new technique to assess exhaled hydrogen peroxide: results from normals and COPD patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000;55:185-188.
45. van Beurden WJ , Dekhuijzen PN, van den Bosch JP, ve ark. An efficient and reproducible method for measuring hydrogen peroxide in exhaled breath condensate. *Respir Med* 2002;96:197–203.
46. Montuschi P. Exhaled breath condensate analysis in patients with COPD. *Clin Chim Acta* 2005;356:22-34.
47. Nowak D , Bialasiewicz P, Krol M. Exhalation of H₂O₂ and thiobarbituric acid reactive substances (TBARs) by healthy subjects. *Free Radic Biol Med* 2001;30:178– 186
48. Jobsis Q, Raatgeep HC, Hermans PW, ve ark. Hydrogen peroxide in exhaled air is increased in stable asthmatic children. *Eur Respir J* 1997;10:519-21.
49. Schleiss MB, Holz O, Behnke M, ve ark. The concentration of hydrogen peroxide in exhaled air depends on expiratory flow rate. *Eur Respir J* 2000;16:1115-8.
50. Zappacosta B, Persichilli S, Mormile F, ve ark. A fast chemiluminescent method for H₂O₂ measurement in exhaled breath condensate. *Clin Chim Acta* 2001;310:187-91.
51. van Beurden WJ, van den Bosch MJ, Janssen WC, ve ark. Fluorimetric analysis of hydrogen peroxide with automated measurement. *Clin Lab* 2003;49:637-43.

52. Antczak A, Nowak D, Shariati B, ve ark. Increased hydrogen peroxide and thiobarbituric acid-reactive products in expired breath condensate of asthmatic patients. *Eur Respir J* 1997;10:1235-41.
53. Effros RM, Hoagland KW, Bosbous M, ve ark. Dilution of respiratory solutes in exhaled condensates. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:663-9.
54. Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker I, ve ark. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:813-6.
55. Ferreira IM, Hazari MS, Gutierrez C, ve ark. Exhaled nitric oxide and hydrogen peroxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: effects of inhaled beclomethasone. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1012-5.
56. van Beurden WJ, Harff GA, Dekhuijzen PN, ve ark. Effects of inhaled corticosteroids with different lung deposition on exhaled hydrogen peroxide in stable COPD patients. *Respiration* 2003;70:242-8.
57. van Beurden WJ, Smeenk FW, Harff GA, ve ark. Markers of inflammation and oxidative stress during lower respiratory tract infections in COPD patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003;59:273-80.
58. Woolhouse IS, Bayley DL, Stockley RA. Sputum chemotactic activity in chronic obstructive pulmonary disease: effect of alpha(1)-antitrypsin deficiency and the role of leukotriene B(4) and interleukin 8. *Thorax* 2002;57:709-14.
59. Gauvreau GM, Watson RM, O'Byrne PM. Protective effects of inhaled PGE2 on allergen-induced airway responses and airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:31-6.
60. Pavord ID, Tattersfield AE. Bronchoprotective role for endogenous prostaglandin E2. *Lancet* 1995;345:436-8.
61. Morrow JD, Hill KE, Burk RF, ve ark. A series of prostaglandin F2-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:9383-7.
62. Mountuschi P ed. *New Perspectives in Monitoring Lung Inflammation: Analysis of Exhaled Breath condensate*. Boca Raton: CRC Press, 2004.
63. Carpenter CT, Price PV, Christman BW. Exhaled breath condensate isoprostanes are elevated in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 1998;114:1653-9.
64. Montuschi P, Martello S, Felli M, ve ark. Ion trap liquid chromatography/tandem mass spectrometry analysis of leukotriene B4 in exhaled breath condensate. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2004;18:2723-9.

65. Montuschi P, Ragazzoni E, Valente S, ve ark. Validation of 8-isoprostane and prostaglandin E(2) measurements in exhaled breath condensate. *Inflamm Res* 2003;52:502-7.
66. Montuschi P, Kharitonov SA, Ciabattini G, ve ark. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in COPD. *Thorax* 2003;58:585-8.
67. Montuschi P, Barnes PJ. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:615-20.
68. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Foschino-Barbaro MP, ve ark. Increased inflammatory markers in the exhaled breath condensate of cigarette smokers. *Eur Respir J* 2003;21:589-93.
69. Montuschi P CG, Kharitonov SA, Barnes PJ. Non-selective cyclo-oxygenase inhibition decreases exhaled prostaglandin E2 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:908.
70. Montuschi P, Macagno F, Parente P, ve ark. Effects of cyclo-oxygenase inhibition on exhaled eicosanoids in patients with COPD. *Thorax* 2005;60:827-33.
71. van der Vliet A, Eiserich JP, Shigenaga MK, ve ark. Reactive nitrogen species and tyrosine nitration in the respiratory tract: epiphenomena or a pathobiologic mechanism of disease? *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1-9.
72. Corradi M, Montuschi P, Donnelly LE, ve ark. Increased nitrosothiols in exhaled breath condensate in inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:854-8.
73. Balint B, Donnelly LE, Hanazawa T, ve ark. Increased nitric oxide metabolites in exhaled breath condensate after exposure to tobacco smoke. *Thorax* 2001;56:456-61.
74. Hunt J. Exhaled breath condensate: an evolving tool for noninvasive evaluation of lung disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:28-34.
75. Vaughan J, Ngamtrakulpanit L, Pajewski TN, ve ark. Exhaled breath condensate pH is a robust and reproducible assay of airway acidity. *Eur Respir J* 2003;22:889-94.
76. Kostikas K, Papatheodorou G, Ganas K, ve ark. pH in expired breath condensate of patients with inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1364-70.

77. Gutteridge JM, Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem Sci* 1990;15:129-35.
78. Halliwell B. Lipid peroxidation, antioxidants and cardiovascular disease: how should we move forward? *Cardiovasc Res* 2000;47:410-8.
79. Corradi M, Rubinstein I, Andreoli R, ve ark. Aldehydes in exhaled breath condensate of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1380-6.
80. Scheideler L, Manke HG, Schwulera U, ve ark. Detection of nonvolatile macromolecules in breath. A possible diagnostic tool? *Am Rev Respir Dis* 1993;148:778-84.
81. Cunningham S, McColm JR, Ho LP, ve ark. Measurement of inflammatory markers in the breath condensate of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2000;15:955-7.
82. Gessner C, Kuhn H, Toepfer K, ve ark. Detection of p53 gene mutations in exhaled breath condensate of non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2004;43:215-22.
83. Effros RM, Biller J, Foss B, ve ark. A simple method for estimating respiratory solute dilution in exhaled breath condensates. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1500-5.
84. Gessner C, Kuhn H, Seyfarth HJ, ve ark. Factors influencing breath condensate volume. *Pneumologie* 2001;55:414-9.
85. McCafferty JB, Bradshaw TA, Tate S, ve ark. Effects of breathing pattern and inspired air conditions on breath condensate volume, pH, nitrite, and protein concentrations. *Thorax* 2004;59:694-8.
86. Montuschi P, Collins JV, Ciabattini G, ve ark. Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1175-7.
87. Kostikas K, Papatheodorou G, Psathakis K, ve ark. Oxidative stress in expired breath condensate of patients with COPD. *Chest* 2003;124:1373-80.
88. Montuschi P, Barnes PJ, Roberts LJ. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *FASEB J* 2004;18:1791-800.
89. Chiu DEM A T., W A Price, P C Wong, ve ark. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. VII. Cellular and biochemical pharmacology of DuP 753, an orally active antihypertensive agent. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1990;252:2 711-2718.

90. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000;355:637-45.
91. Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, ve ark. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hum Hypertens* 2007;21:20-7.
92. Yang J, Jiang H, Ding JW, ve ark. Valsartan preconditioning protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through TLR4/NF-kappaB signaling pathway. *Mol Cell Biochem* 2009;330:39-46.
93. Colmenero J, Bataller R, Sancho-Bru P, ve ark. Effects of losartan on hepatic expression of nonphagocytic NADPH oxidase and fibrogenic genes in patients with chronic hepatitis C. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;297:G726-34.
94. Savoia C, Schiffrin EL. Reduction of C-reactive protein and the use of anti-hypertensives. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:975-83.
95. Cianchetti S, Del Fiorentino A, Colognato R, ve ark. Anti-inflammatory and anti-oxidant properties of telmisartan in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Atherosclerosis* 2008;198:22-8.
96. Kyvelou SM, Vyssoulis GP, Karpanou EA, ve ark. Beneficial effects of angiotensin II type 1 receptor blocker antihypertensive treatment on inflammation indices: the effect of smoking. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9:21-7.
97. Larrayoz IM, Pang T, Benicky J, ve ark. Candesartan reduces the innate immune response to lipopolysaccharide in human monocytes. *J Hypertens* 2009;27:2365-76.
98. Touyz RM, Savoia C, He Y, ve ark. Increased inflammatory biomarkers in hypertensive type 2 diabetic patients: improvement after angiotensin II type 1 receptor blockade. *J Am Soc Hypertens* 2007;1:189-99.
99. Sakuta T, Morita Y, Satoh M, ve ark. Involvement of the renin-angiotensin system in the development of vascular damage in a rat model of arthritis: effect of angiotensin receptor blockers. *Arthritis Rheum* 2010;62:1319-28.
100. Perry MC, Ferrell MM. Angiotensin receptor blockers reduce erythrocyte sedimentation rate levels in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1646-1647.
101. Luhder F, Lee DH, Gold R, ve ark. Small but powerful: short peptide hormones and their role in autoimmune inflammation. *J Neuroimmunol* 2009;217:1-7.

102. Benicky J, Sanchez-Lemus E, Pavel J, ve ark. Anti-inflammatory effects of angiotensin receptor blockers in the brain and the periphery. *Cell Mol Neurobiol* 2009;29:781-92.
103. Zhao W, Robbins ME. Inflammation and chronic oxidative stress in radiation-induced late normal tissue injury: therapeutic implications. *Curr Med Chem* 2009;16:130-43.
104. Wang T, Yin KS, Liu KY, ve ark. Effect of valsartan on the expression of angiotensin II receptors in the lung of chronic antigen exposure rats. *Chin Med J (Engl)* 2008;121:2312-9.
105. Hagiwara S, Iwasaka H, Hidaka S, ve ark. Antagonist of the type-1 ANG II receptor prevents against LPS-induced septic shock in rats. *Intensive Care Med* 2009;35:1471-8.
106. Sakuta T. Involvement of the Renin–Angiotensin System in the Development of Vascular Damage in a Rat Model of Arthritis. *American College of Rheumatology* 2010;62:1319-1328.
107. Gemici B, Tan R, Ongut G, ve ark. Expressions of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in gastric ischemia-reperfusion: role of angiotensin II. *J Surg Res* 2010;161:126-33.