

**T. C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KRONİK OBSTRUKTİF AKCİĞER HASTALIĞI
(KOAİ) HASTALARINDA SOLUNUM SİNSİTYAL
VİRUS (RSV) İg G ve ADENOVİRUS İg G**

Asiye Aslı EMNİYET SERT

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üye. Gülçin ALP AVCI**

**EYLÜL – 2018
ÇORUM**

Asiye Aslı EMNİYET tarafından hazırlanan “Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Hastalarında Solunum Sinsityal Virus (RSV) Ig G ve Adenovirus Ig G” adlı tez çalışması 17/09/2018 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Aydın ÖZLÜK
Jüri Başkanı



Dr. Öğr. Üye. Gülçin ALP AVCI
Tez Danışmanı



Doç. Dr. Gülçin AKCA



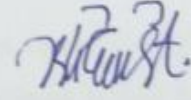
Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun 24/09/2018 tarih ve 2018/222 sayılı kararı ile Asiye Aslı EMNİYET SERT’in Biyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans derecesi alması onanmıştır.



Doç. Dr. Cengiz BAYKASOĞLU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BEYANI

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını beyan ederim.



(İmza)

Asiye Ash EMNİYET SERT

TEŞEKKÜR

Akademik yaşama hazırlanmam için değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Hocalarım Dr. Öğr. Üye. Gülçin ALP AVCI'ya ve Doç. Dr Emre AVCI'ya yine kıymetli tecrübelerinden faydalandığım Hocam Prof. Dr. Aydın ÖZLÜK'e ayrıca laboratuvar çalışmaları boyunca desteğini ve dostluğunu hep hissettiğim Arş. Gör. Burçin ÖZÇELİK'e, Örneklerimizin temini için ve klinik bilgileri için sayın Dr. Öğr. Üye. Sertaç ARSLAN'a en kalbi duygularıyla teşekkür ederim.

Hayatımın her alanında yanımda olan beni tamamlayan canım kardeşlerim Nihat Egemen, Atilla Samed ve her zaman en iyi arkadaşım olacak biricik kız kardeşim Derya Gülenay'a, beni okutup bu günlere getiren annem Öğretmen Nilüfer Mehtap BİÇMEN'e Anneannem Fazilet BİÇMEN Dayım Faysal BİÇMEN'e ve Babam Atilla EMNİYET'e ve okyanuslar ötesinden yanımda olduğunu hissettiren sevgili eşim Kadir SERT'e teşekkürü bir borç bilirim.

KRONİK OBSTRUKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ)
HASTALARINDA SOLUNUM SİNSİTYAL VİRUS (RSV) İgG ve
ADENOVİRUS İgG

Asiye Aşlı EMNİYET

HİTİT ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Eylül 2018

ÖZET

Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAİ) en önemli semptom bölümleri alevlenme olan hastalıktır. Alevlenmelerin çoğu, alt solunum yolunu enfekte eden ve solunum yolu inflamasyonunu arttıran solunum virüsleri ve bakteriler tarafından tetiklenir. Yapılan bu tez çalışmasında KOAİ hastalarında mevsime bağılı olarak artış gösteren atak ve alevlenmelerde Respiratory Sinsityal Virüs (RSV) ve Adenovirus etkenlerinin seroprevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda KOAİ tanısı almış ve tedavi olan 40 yaş üstü hastalardan alınan serum örneklerinde ELISA yöntemi ile RSV ve Adenovirus İgG seroprevalansı araştırılmıştır. Toplam 172 (107 erkek/65 kadın) hasta örneği kullanıldı. RSV İgG çalışmasında, örneklerin %42'si pozitif, %49,4'i negatif olarak belirlendi. Cinsiyet açısından RSV İgG verileri değerlendirildiğinde, 107 erkek hastanın 38'i, 65 kadın hastanın 35'i pozitif bulundu. Adenovirus İgG çalışmasında, örneklerin %30,2'i pozitif, %59,3 olarak tespit edildi. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, 107 erkek hastanın 32'u, 65 kadın hastanın 20'u Adenovirus İgG pozitif bulundu. Ayrıca, 172 hastanın 23 (%13,4)'ünde hem RSV hem de adenovirus birlikteliği belirlenmiştir. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde, KOAİ hastalarında hem de viral etken açısından pozitif olan

hastalarda cinsiyet açısından (erkek/kadın) istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi ($p < 0.05$). Yapılan bu tez çalışmasında KOAH atak/alevlenmelerinde rol oynayan RSV ve adenovirusa karşı bireyde gelişen özgül immün yanıt prevalansı ortaya konmuştur. Bu alışma ile KOAH hastalarında çeşitli nedenlerle görülen alevlenmelerin şiddetini artıran viral etkenlerin ortadan kaldırılması için tedavi olarak etkene özgü aşı uygulanmalarına özen gösterilmesinin etkili olacağını öngörmekteyiz.

Anahtar kelimeler: KOAH, Adenovirus, Solunum sinsityal virüs, IgG, ELISA



**ADENOVIRUS IgG AND RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS (RSV) IgG
IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
(COPD)**

Asiye Ash EMNİYET

HİTİT UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

September 2018

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease which the most important symptom part is exacerbation. Most of the exacerbations are triggered by respiratory viruses and bacteria that infect the lower respiratory tract and important for inflammation. In this thesis study, it was aimed to determine the seroprevalence of respiratory syncytial virus (RSV) and adenovirus agents in attacks and exacerbations that increase in seasonal COPD patients. Seroprevalence of RSV and Adenovirus IgG was investigated by ELISA method in serum samples taken from 172 patients (107 male/65 female) over 40 years of age and treated with COPD. In the RSV IgG study, 42% of the samples were positive, 49.4% were negative. When sex of RSV IgG was evaluated, 38 of 107 male patients and 35 of 65 female patients were positive. When the individual data were evaluated RSV IgG in terms of sex, 107 male patients, 35.5% (n=38) from 65 to 53.8% of female patients (n=35) was positive. In adenovirus IgG study, 30.2% of the samples were positive, 59.3% negative. 30% (n=32) of 107 male patients and 30.8% (n=20) of 65 female patients were positive for Adenovirus IgG when evaluated in terms of gender. In addition, 23 (13.4%) of 172 patients were found to have both RSV and adenovirus

coexistence. There was a statistically significant difference ($p < 0.05$) in terms of gender (male/female) in COPD patients and patients with positive viral cause. In this thesis study, the prevalence of specific immune response developed in individuals against RSV and adenovirus, which play a role in COPD attacks and exacerbations, has been revealed. We anticipate that taking care of administering an efficacy-specific vaccine as treatment for the elimination of viral agents that increase the severity of exacerbations seen in COPD patients.

Key words: COPD, Adenovirus, Respiratory syncytial virus, IgG, ELISA



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
RESİMLER DİZİNİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1.GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	5
2.1.Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAİ) Tanımı.....	5
2.2. Etiyolojisi ve Prevelansı	5
2.3. Semptomları	6
2.4. Patolojisi	10
2.5. Tedavisi.....	12
2.6. KOAİ' ta Solunum Yolu Mikroorganizmalarının Rolü	13
2.7.KOAİ' da Solunum Yolu Virüsleri	14
2.7.1. Solunum Sinsityal Virus (RSV).....	16
2.7.1.1. Genel özellikler	16
2.7.1.2. Klinik bulgular	18
2.7.1.3. Patogenez	18
2.7.1.4. Epidemiyoloji	18
2.7.2. Adenoviruslar.....	18
2.7.2.1. Genel özellikler	19
2.7.2.2. Klinik bulgular	20
2.7.2.3. Patogenez	20

2.7.2.4. Epidemiyoloji	21
2.8. Viral Etkene Özgü Konakta İmmün Cevap	21
2.9. Virusların Tanı Yöntemleri	22
2.9.1. Serolojik tanı	22
2.9.2. Enzime Bağlı Immunosorbent Deneyi (ELISA)	23
2.9.4. Virusların Moleküler Tanı Yöntemleri	24
3. MATERYAL VE YÖNTEM	27
3.1. Materyal	27
3.1.1. Serum örnekleri	27
3.1.2. Etik kurul onayı	27
3.2. Yöntem	27
3.2.1. Respiratory Syncytial Virus (RSV) IgG düzeylerinin belirlenmesi ...	28
3.2.2. Adenovirus IgG düzeylerinin belirlenmesi	30
3.3. İstatistiksel Analiz	33
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA	34
4.1. Sonuçlar	35
4.1.1. RSV IgG sonuçları	35
4.1.2. Adenovirus IgG Sonuçları	36
4.1.3. RSV ve Adenovirus viral birliktelik sonuçları	37
4.2. Tartışma	38
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	48
EKLER	58
EK-1. Etik Kurul Formu	59
ÖZGEÇMİŞ	60

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. GOLD'a göre Spirometrik KOAH tanı kriterleri (GOLD, 2017) ...	8
Çizelge 2.2. Solunum yolunda hastalık oluşturan hastalık etkenleri ve solunum yollarında oluşturduğu hastalıklar aşağıdaki çizelgede özetlenmiştir (Tortora, Funke, & Case, 2004; Türk Toraks Derneği, 2017)	15
Çizelge 4.1. RSV IgG değerlendirilmesi sonuçlarının cinsiyetlere göre dağılımı	36
Çizelge 4.2. Adenovirüs IgG değerlendirilmesi sonuçlarının cinsiyetlere göre dağılımı	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı	35
Şekil 4.2. RSV IgG sonuçlarının dağılımı (pozitif, negatif ve gri zon)	36
Şekil 4.3. Adenovirus IgG sonuçlarının dağılımı (pozitif, negatif ve gri zon) ...	37
Şekil 4.4. RSV ve Adenovirüs pozitiflik dağılımları	38



RESİMLER DİZİNİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. Bir RSV virüsünün şematik gösterimi	17
Resim 2.2. Bir adenovirüs partikülünün şematik görünümü.....	19



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

%	Yüzde
°C	Celsius derece
µl	Mikrolitre

Kısaltmalar

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
APC	Antigen Precursor Cells
BAL	Bronko Alveolar Lavaj
BREATHE	On oBServational cRoss-sEctionAl epidemiology sTudy in cHronic obstructive pulmonary disease in the Middle East Area (MEA)
CD4	Cluster of Designation-4
CD8	Cluster of Designation-8
CMV	Sito Megalo Virüs
CO	Cut Off değeri
CRP	C Reaktif Protein
CSF-2	Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör-2
CXC	Kemokinler
CXCL	CXC kemokin Ligandı
cDNA	Komplementer DNA
DNA	Deoksi Ribonükleik Asit
EBV	Ebstein Barr Virus
ELISA	Enzym Linked ImmunoSorbent Assay
FEV-1	1.saniyedeki Zorlu Ekspresyon Volümü

Kısaltmalar

FVC	Zorlu Vital Kapasite
GST P-1	Glutasyon S-Transferaz Proteini-1
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HEK	İnsan Embriyonik Böbrek Kültürü
Hep-2	İnsan Epidermoid Karsinom-2 kültürü
HHV-6	Human Herpes Virüsleri-6
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HSV-1	Herpes Simpleks Virüs-1
IgA	İmmüoglobulin A
IgE	İmmüoglobulin E
IgG	İmmüoglobulin G
IL	İnterlökin
KHY	Küresel Hastalık Yüğü
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
Mcg	Mikrogram
Mm	Milimetre
ml	Mililitre
MMP9	Matriks Metalloproteinaz 9
MMP12	Matriks Metalloproteinaz 12
NK	Naturel Killer Cells
Nm	Nanometre
-OH	Hidroksi
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
pIgR	Polimerik İmmüoglobulin Reseptör
Q-PCR	Quantitative-PCR
RACE-PCR	Rapid Amplification of cDNA Ends PCR
RNA	Ribo Nükleik Asit
RQ-PCR	Quantitative Real Time-PCR
RSV	Solunum Sinsityal Virüs

Kısaltmalar

RTPCR	Reverse Transkriptaz PCR
SH proteini	Küçük Hidrofobik protein
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TGF-β1	Transforming Growth Factor- β 1
TNF-α	Tumor Necrosis Factor- α
TTD	Türk Toraks Derneği



1.GİRİŞ

Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) kalıcı hava yolu obstrüksiyonu (daralma, tıkanma) ile karakterize edilen ve en önemli risk faktörü sigara dumanına maruziyet olan bir hastalıktır (Zwaans, Mallia, vanWinden, & Rohde, 2014). KOA hastalarında, akciğerde enfeksiyona duyarlılığın artması ile birlikte mikrobik kolonizasyon, akciğer inflamasyonu, sistemik inflamasyon akciğer parankimi kaybı ve kronik hava akımı sınırlamaları görülmektedir (Herr, ve diğerleri, 2015). KOA alevlenme (exacerbation) adı verilen durum ile karakterizedir. Alevlenme, hastalığın solunum güçlüğü artışı, şiddetli öksürük ve balgam miktarında artma ile seyreden en belirgin semptomudur (Celli, MacNee, & and committe members, 2004). Alevlenmelere, bakteriyal ya da viral enfeksiyonlar, hava kirliliği ve ani ortam sıcaklığı değişimi neden olmaktadır. Alevlenme durumunda ventilasyon/perfüzyon oranındaki dengesizlik oluşur ve bu da solunum kaslarını yorar. Bu durumda solunum aksar ve kötüleşmiş pulmoner gaz değişimi meydana gelir. Ventilasyon/perfüzyon dengesizliği inflamasyonu başlatır, dokuda ödem birikimi, mukus hipersekresyonu olur ve bronşlarda daralma gelişir. Solunum yolunu destekleyen kaslar yorulur, pulmoner arterlerde hipoksi, hipokapni, ve kanda asidosiz durumlarının görülmesine neden olur (MacNee, 2006). KOA'ta kronik alevlenme yüksek morbiditeye, sağlık kaynaklarının kullanılma sıklığının artmasına ve hastaların sağlık durumunun ağırlaşmasına neden olur (Dimopoulos, ve diğerleri, 2015). Müdahale edilmediği takdirde solunum kaybı ve ölüm ile sonuçlanır (MacNee, 2006).

Viruslar konağa oldukça farklı yollarla girerek yayılıp belirli organ ve dokularda yerleşim gösterirler. Vücuda solunum yolu, oral-fekal yol, deri ve müköz membranlar aracılığıyla, konjenital yolla, genital yola, parenteral yolla ve ısırık yolu ile giriş yapabilirler. ABD'de akut morbiditeye neden olan hastalıkların yaklaşık % 75-80'i respiratuar hastalıklar nedeniyle oluştuğu ve respiratuar hastalıkların % 80'inin viral etkenler nedeniyle oluştuğu bildirilmektedir (Ryan & Ray, 2004).

Solunum yolu ile vücuda giren, üst ve alt solunum yolunda enfeksiyona neden olabilen virüslere solunum yolu virüsleri denir (Tortora, Funke, & Case, 2004). Solunum yolu virüsleri üst ve alt solunum yollarında bulunan ve nazal/nazofaringeal aspirat, nazofarinks/boğaz sürüntüsü, boğaz çalkantı suyu, balgam, bronkoalveolar lavaj (BAL) ve transtrakeal aspirat gibi solunum yolu örneklerinden izole edilebilen virüslerdir. Başlıca solunum virüsleri: Solunum sinsityal virüs (RSV), Influenza A ve B ve Adenovirüslerdir. Bunlardan başka Rhinovirus, Parainfluenza, Herpes simpleks virüs-I (HSV-1), Sitomegalovirus (CMV), Kızamık, Cocksackie virüs ve Echovirüsler de solunum virüsü olarak adlandırılmaktadır (Ustaçelebi & Us, 2008). Solunum yolu virüsleri toplumda kazanılmış pnömoni etkeni patojenlerin yaklaşık %10'undan sorumludur (Strohl, Rouse, & Fisher, 2006). Bireyde; burun tıkanıklığı, aşırı nazal akıntı, hapşırma ile seyreden soğuk algınlığı, sinüslerin enfeksiyonu ile karakterize üst solunum yolu enfeksiyonu ve akciğerlere yayılan alt solunum enfeksiyonu gelişmesine neden olmaktadır (Tortora, Funke, & Case, 2004).

KOAH'ta akut alevlenmeler solunum yollarındaki bakteriyel ya da viral enfeksiyon nedeniyle tetiklenir. Viral enfeksiyon doğrudan alevlenmeyi başlatmasa bile hastalığın patogenezi tablosunun oluşmasında dolaylı olarak etkilidir (De Serres, ve diğerleri, 2009). KOAH hastalarında influenza A and B, Picornavirüs, RSV, Parainfluenza, Rhinovirüs, Coronavirüs, Metapneumovirüs ve Adenovirüslerin akut alevlenme başlatıcı ve hastalığın semptomlarını kötüleştirici patojenler olduğu bilinmektedir (Hutchinson, ve diğerleri, 2007) (Ko, ve diğerleri, 2008).

Solunum sinsityal virus (RSV), Paramyxoviridae ailesinden ve Pneumovirus cinsinden zarflı, heliksel simetrik, ortalama 200 nanometre boyutta, RNA'ya bağlı RNA polimeraz enzimi içeren bir RNA virusüdür. Tek iplikli negatif polariteli, parçalı olmayan linear RNA içerirler. Mukus afiniteleri vardır ve solunum yolu ile bulaşır (Ustaçelebi & Us, 2008). Virüs hücre kültüründe hücre füzyonuna neden olarak sinsityum oluşturduğu için bu şekilde isimlendirilmiştir (Tortora, Funke, & Case, 2004). Enfeksiyonun klinik belirtileri dispne, ateş, interkostal çekilme ve hırıltılı nefes alıp vermedir (Serter, Ertem, Dereli, & Tünger, 1992). Bebeklerde, yaşlılarda ve immün zayıf bireylerde hayati tehlike oluşturan pnömoniyeye neden

olduğu ve ABD’de her yıl 2-6 aylık ortalama 4500 bebeğin ölümüne neden olduğu bildirilmektedir(Tortora, Funke, & Case, 2004). Ülkemizde ise 2013 yılı verilerine göre prematüre doğumdan sonra solunum yolu enfeksiyonlarının ikinci ölüm nedeni olduğu bildirilmektedir(Korkmaz, ve diğerleri, 2013). Bulaşma damlacıklarla ya da kontamine eşyalar aracılığı ile olur (Strohl, Rouse, & Fisher, 2006). Enfeksiyondan sonra sinsityum oluşumuna neden olarak sitopatik etki oluştururlar (Ustaçelesi & Us, 2008). Çocuklarda ve gençlerde pnömoniye neden olurken yaşlılarda pnömoni ve daha sonra bronşit oluşumundan sorumludur (Strohl, Rouse, & Fisher, 2006).

Adenovirüsler; Adenoviridae ailesinden zarfsız, ikozahedral simettrili, ortalama 75 nanometre boyutta enzim içermeyen DNA virusudur (Serter, Ertem, Dereli, & Tünger, 1992) (Strohl, Rouse, & Fisher, 2006) (Ustaçelesi & Us, 2008). İlk defa adenoid ve tonsillerin boğaz çalkantı suyundan izole edildikleri için bu isim verilmiştir. Tonsiller, adenoidler ve insandaki diğer lenfoid dokularda tutulum göstererek latent enfeksiyonlar yapan bu virüsler, solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır. İnsanlar, diğer memeliler ve kuşları enfekte ettiği bildirilmekte, insan adenovirüslerinin 40’dan fazla serotipi mevcuttur (Serter, Ertem, Dereli, & Tünger, 1992) (Strohl, Rouse, & Fisher, 2006). Özellikle kalabalık alanlarda alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olur. Çocuklar etkenle enfekte olduklarında önce ateşli farenjit tablosu oluşur ve daha sonra pnömoniye dönüşür (Strohl, Rouse, & Fisher, 2006). Adenovirüsler hücrenin ölümüne neden olurlar ve hücrenin ölmesi sonucu yeni virüsler hücre dışına yayılarak başka hücreleri de enfekte eder (Ustaçelesi & Us, 2008).

Araştırmanın Amacı

Çalışmamızın amacı, KOAH hastalarında görülen solunum sinsityal virüs (RSV) Ig G ve Adenovirus Ig G seroprevalansının belirlenmesidir.

Araştırmanın Önemi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tüm dünya ülkelerinde giderek artan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünyadaki ölüm nedenleri arasında 4. sırada olup, sigara içme bağımlılığının artmasına bağlı olarak 2020 yılında 5. sıraya,

2030 yılında 3. sıraya yükselmesi beklenmektedir. Dolayısıyla, KOAH günümüzde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sosyoekonomik sorundur (Andersson, ve diğerleri, 2002). Sağlık hizmeti sistemindeki en büyük yükü oluşturan hastalıklardan biri olan KOAH nedeniyle oluşan mortalite ve morbiditeyi anlamlı derecede arttıran üst solunum yolu viral enfeksiyonlarının, hastalığın alevlenmesi ile ilişkili olduğu, viral enfeksiyonun pro-inflamatuvar kemokin üretimini tetiklediği bildirilmiştir (Traves & Proud, 2007).

Çalışmamızda viral enfeksiyon kaynaklı gelişen KOAH olgularındaki viral etkenlerin moleküler temele dayanarak aydınlatılması, bu sorunun kaynağına yönelik mikrobiyolojik bir araştırmanın gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır. Hastalığın etiolojisinde büyük önem arz eden ve moleküler biyoloji düzeyinde henüz yeterince ayrıntılı olarak incelenmemiş olan viral enfeksiyon etkenlerinin ele alınması ve bu etkenlerin güncel moleküler biyoloji yöntemleri ile incelenmesi, sonuçların, rutin biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi ile desteklenerek ele alınmasının hastalıkla mücadele ve etkin tedavi gerçekleştirilmesi açısından yararlı olacağı öngörülmektedir. Böylece KOAH hastası bireylerin yaşam kalitesinde artışa neden olacak daha etkin bir tedavinin uygulanması ve sağlık harcamalarının azaltılması açısından hem bireye hem de ülkemize fayda sağlanacağı düşünülmektedir.

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1.Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Tanımı

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tam tersine çevrilebilir olmayan hava akımı sınırlaması ile karakterize önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hava akımı sınırlaması zararlı partiküllere ve gazlara karşı akciğerlerde anormal inflamatuvar yanıt nedeniyle gelişir (Celli, MacNee, & and committe members, 2004). Gelişmiş ülkelerde KOAH, daha çok uzun süren sigara kullanımıyla ilişkili iken, gelişmekte olan pek çok ülkede de açık havadaki ve kapalı ortamlardaki hava kirliliği ile ilişkilidir (Tsiligianni & van der Molen, 2010). Küresel Obstrüktif Akciğer hastalıkları İnsiyatifi (Global Initiative Chronic Obstructive Lung Disease: GOLD)'ne göre KOAH günümüzde 4. ölüm nedenidir, 2020 yılına kadar 3. Ölüm sebebi olacağı öngörülmektedir. 2012 yılında dünya genelinde KOAH nedeniyle 3 milyondan fazla insan hayatını kaybetmiştir. Küresel çapta yaşlanma ve risk faktörlerine maruziyet sonucu oluşabilen KOAH nedeniyle oluşan yük?? Ekonomik? ve hayat kayıpları önümüzdeki yıllarda daha da artacaktır (Lozano, Naghavi, Foreman, & ve diğerleri, 2012) (GOLD, 2017)

2.2. Etiyolojisi ve Prevelansı

KOAH için ana risk faktörü tütün kullanmaktır. Tütün ve tütün ürünlerinin kullanımına ek olarak kapalı alanda biokitle yakıtı kullanımı sonucu oluşan zararlı partiküllere maruziyet, tarım işlemleri sırasında tahıl tozlarına maruz kalmak, endüstride ve sanayide kullanılan metal aşındırıcı kimyasal ajanların buharına, amonyak ve soğutucu gazlara maruz kalmak, hava kirliliği, genetik yatkınlık (GST P1:Glutatyon S-transferaz P1, MMP9 ve 12: Matrix metalloproteinaz 9 ve 12, TGFβ1:Transforming growth factor β1, TNF-α:tumor necrosis factor- α genlerinde bozulma) ve kötü beslenme KOAH gelişimine neden olur. Buna göre tütün kullanıcıları, kronik hava kirliliğine mazruz kalanlar, tüberküloz ve çocukluk çağında alt solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olanlar, yaşlılar, tarım işçileri, sanayide deri işçiliğinde çalışanlar, çimento endüstrisinde çalışanlar, tuğla, seramik, granit gibi

toprak ürünleri üretimi yapanlar, altın ve maden işleme tesisi çalışanları, petrol ile ilgili işlemlerde çalışanlar, güzellik bakım işlemlerinde çalışanlar risk gurubundadır (Brashier & Kodgule, 2012).

KOAH sigara içenlerde ve önceden sigara kullananlarda hiç içmeyenlere oranla daha yaygındır. Hastalığın 40 yaşından sonra görülme olasılığı, 40 yaş öncesinde görülmesine göre daha fazladır. Ayrıca erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülmektedir (Rharison & Girodet, 2009) (Lozano, Naghavi, Foreman, & ve diğerleri, 2012) (GOLD, 2017). Alevlenme nedeniyle hastaneye başvurma oranları dikkate alınarak yapılan değerlendirmede kış aylarında hastalığın seyrinin daha kötüleştiği bildirilmektedir (Andersson, ve diğerleri, 2002; McManus, Coyle, & Kidney, 2006).

KOAH ciddi bir ekonomik yüke neden olmaktadır. Avrupa birliğinde toplam sağlık bütçesinin solunum yolu hastalıkları için ayrılan kısmının %56'sı KOAH nedeniyle yapılır. Bu da 38,6 milyon Avro'ya tekamül eder. ABD'de ise doğrudan KOAH nedeniyle yapılan harcamalar 32 milyon dolardır (Lozano, Naghavi, Foreman, & ve diğerleri, 2012) (GOLD, 2017b). Yapılan çalışmalar Türkiye'de KOAH akut alevlenmesi nedeniyle hastaneye başvuran hastaların tedavileri tamamlanincaya kadar hastanede kalma sürelerinin 10-15 gün arasında değiştiği ve bu süre için hasta başına 700-900 dolar arasında değişen ortalama maliyetin ortaya konduğunu göstermektedir (Örnek, Tor, Altın, & et al, 2012) (Özkaya, Fındık, & Atıcı, 2011) (Ulubay, 2014).

2.3. Semptomları

Hastada, mukus hipersekresyonu, silier disfonksiyon, hava yolu obstrüksiyonu daralması ve aşırı genişleme, gaz değişim anormaliliği, pulmoner hipertansiyon ve sistemik etkiler gibi fizyolojik anomaliler ile sonuçlanan bir patolojik tablo görülmektedir (MacNee, 2006).

Mukus hipersekresyonu kronik öksürüğe sebep olur. Zararlı partikül ve gazların kronik irritasyonuna cevaben epitel yassılaşıır, metaplazi oluşur, goblet hücrelerinin sayısı artar, bronşial submukozal bezler büyür, yassı hücreye dönüşme metaplazi durumu da mukosilier süpürme hareketini bozarak balgamın uzaklaşmasını zorlaştırır (MacNee, 2006).

Hava yolu obstrüksiyonu ve hiperinflasyon gelişir. Hava yolu obstrüksiyonunun gerçekleştiği ana yer çapı 2mm'den küçük olan hava iletim bölümleridir. Bunun nedeni inflamasyon ve daralmayla hava yolunun yeniden şekillenmesi, akciğer parankiminin elastikiyetinin kaybı ve alveolar yapının tahribatıdır. Bu durumda ekspirasyon sırasında hava akciğere hapsedilir ve akciğer aşırı şişer (hiperinflasyon) ve inspirasyon kapasitesi azalır. Bu da KOAH'ta nefes darlığı ve azalan egzersiz kapasitesini açıklar. Hava yolu obstrüksiyonu spirometre ile ölçülür ve KOAH tanısı için bu testin yapılması zorunludur (MacNee, 2006; O'Donnell & Laveneziana, 2006).

KOAH tanısı; hastalık riski olan kişilerde, solunum fonksiyon testinde kalıcı ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının gösterilmesi ile konur. Spirometre zorlu vital kapasiteyi (FVC: Zorlu Vital Kapasite değerini) ve bu manevranın 1. saniyesinde ekshale edilen hacmi (FEV1: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Volümü) ölçmeyi sağlayan araçtır. Temel olarak akciğer fonksiyon birimlerinin hacmini ölçen spirometreler; körük spirometreler; elektronik masa üstü spirometreler, küçük el spirometreler şeklinde sınıflandırılabilir. Spirometrik ölçüm için hastanın maksimum inhalasyondan sonra total akciğer hava hacmini mümkün olduğunca güçlü ve hızlı bir şekilde dışarı vermesi istenir. FVC (Zorlu Vital Kapasite) ve FEV1(Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Volümünün) değerlerinin ölçülmesini sağlar. Spirometrik ölçüm sonucu elde edilen parametreler hava yolu kısıtlanmasını değerlendirmede anahtar role sahiptir. Bu amaçla FEV1/FVC oranını hesaplamalıdır. Tanı için bir bronkodilatör olan 400 mcg salbutamol uygulandıktan 15-20 dakika sonra ölçülen FEV1/FVC oranı %70'den küçük olmalıdır. Yalnız ileri yaşlarda KOAH tanısı koyarken ilerleyen yaşla birlikte bu oranın sağlıklı kişilerde de düşebileceği bilinmelidir. Spirometrik ölçümler sırasında hastanın yaş, cins, boy,

değerleri kaydedilir ve belirlenen referans değerlerle karşılaştırılarak değerlendirilir (GOLD, 2010.) (GOLD, 2017) (TTD KOAH Çalışma Grubu, 2014) (Türk Toraks Derneği, 2017).

Çizelge 2.1. GOLD'a göre Spirometrik KOAH tanı kriterleri (GOLD, 2017).

Evreler	Spirometrik tanı kriterleri
Evre I (Hafif)	FEV1/FVC < 0.7
Evre II (Orta)	FEV1 ≥ 80% (beklenen) FEV1/FVC < 0.7
Evre III (Ağır)	50% ≤ FEV1 < 80% (beklenen) FEV1/FVC < 0.7
Evre IV (Çok Ağır)	30% ≤ FEV1 < 50% (beklenen) FEV1/FVC < 0.7 FEV1 < 30% (beklenen) ya da FEV1 < 50% (beklenen) ve kronik respiratuar yetmezlik

Evre 0 (Riskli hasta): Kronik öksürük ve balgam çıkarma mevcuttur. Akciğer fonksiyonları henüz normal düzeydedir. Risk faktörlerine maruziyet söz konusudur. Bireyin spirometrik verileri normaldir.

Evre 1 (Hafif KOAH): Hafif hava akımı sınırlaması mevcuttur (FEV1/FVC < %70, FEV1 ≥ %80). Bireyde semptomlar görülebilir, genellikle kronik öksürük ve balgam çıkarma mevcuttur. Bu evrede kişi genellikle akciğer fonksiyonunun anormal olduğunun farkında değildir. Bu evreden itibaren gerektiğinde kısa süre etkili bronkodilatör tedavisi uygulanmalıdır.

Evre 2 (Orta şiddette KOAH): Hava akımı sınırlamasında artış söz konusudur. (%50 ≤ FEV1 < %80) ve eforla oluşan nefes darlığı ile birlikte semptomlarda ilerleme mevcuttur. Bu evre tipik olarak hastaların kronik solunum semptomları yaşadıkları ya da alevlenme nedeniyle hekime başvurdukları evredir. Uzun süre etkili bir bronkodilatör tedavisi düzenli olarak uygulanmaya başlanmalıdır. Ayrıca hastalığın ilerlemesinin durdurulması açısından rehabilite edici tedavi sunulmalıdır.

Evre 3 (Ağır şiddette KOAH): Hava akımı sınırlamasında daha ileri artış (%30 ≤ FEV1 < %50), artan nefes darlığı ve hastanın yaşam kalitesini etkileyen

tekrarlayan alevlenmeler görülür. Nefes darlığında artma olur, egzersiz kapasitesinde azalma, halsizlik ve bireyin yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etki yapan tekrarlayan alevlenmelerle karakterizedir. Alevlenmelerin sıklığı artıyorsa ve düzelme görülüyorsa glukokortikosteroid tedavisi uygulanmalıdır.

Evre 4 (Çok ağır şiddette KOAH): Hava akımı sınırlaması FEV1<%30 veya FEV1<%50 ve kronik solunum yetmezliği vardır. Kor pulmonale (sağ kalp yetersizliği) gibi etkilere de yol açabilir. Bu evrede yaşam kalitesi ileri derecede bozulmuştur ve alevlenmeler yaşamı tehdit edici nitelikte olabilir. Kronik respiratuar yetmezlik gelişmişse uzun dönem oksijen tedavisi uygulanmalıdır. Bazı olgularda cerrahi müdahale gerekebilmektedir (Gold, 2009).

Hastalık ilerledikçe bireyde hiperkapni ile de görülebilen arterial hipoksi tablosu oluşmaktadır. KOAH nedeniyle akciğerde oluşan anatomik bozulmalar bu ventilasyon/perfüzyon dengesizliğine neden olur. Alveolar hacimde karbonmonoksitin litredeki difüzyon kapasitesindeki aşırı bozulma ile amfizemin ciddi seyri arasında bir korelasyon vardır. Hipoksi sonucunda pulmoner arter daralması, endotelial disfonksiyon, düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi ile yeniden damar şekillenmesi ve pulmoner kapiller yatağın hasarı etkisiyle pulmoner hipertansiyon oluşur. Pulmoner hipertansiyon sağ ventrikülün hipertrofisine, genişlemesi ve akabinde disfonksiyonuna neden olur (MacNee, 2006).

Hastalık sistemik etkilere de neden olur. Hava yolunun geri dönüşümsüz harabiyeti sistemik inflamasyona ve egzersiz kapasitesindeki azalma ile birlikte iskelet kaslarında zayıflamasına ve serumda C reaktif proteinin artışına neden olarak kardiovasküler hastalıkların gelişimine sebebiyet vermektedir (MacNee, 2006) (Smith & Wrobel, 2014).

Alevlenmeler artmış nötrofilik inflamasyon ve ılımlı durumlarda eozinofilik artışla seyreder. Alevlenmelere, bakteriyel ya da viral enfeksiyonlar, hava kirliliği ve ani ortam sıcaklığı değişimi neden olmaktadır. Hafif alevlenme durumunda havayolu obstrüksiyonu (daralması) çok görülmemekle birlikte ciddi alevlenme durumunda

ventilasyon/perfüzyon oranındaki dengesizlik ve solunum kaslarının yorulması nedeniyle oluşan kötüleşmiş pulmoner gaz değişimi söz konusur. Ventilasyon/perfüzyon dengesizliği inflamasyonu başlatır, dokuda ödem birikimi, mukus hipersekresyonu olur ve bronşlarda daralma gelişir. Solunum yolunu destekleyen kaslar yorulur, pulmoner arterlerde hipoksi, hipokapni, ve kanda asidosiz durumlarının görülmesine neden olur. Müdahale edilmediği takdirde solunum kaybı ve ölüm ile sonuçlanır. Hipoksi ve respiratuar asidozis pulmoner vazokonstriksiyonu indukleyerek sağ ventriküle aşırı yüklenilmesine, renal ve hormonal değişikliklere ve periferel ödeme neden olur (MacNee, 2006).

KOAH alevlenmeleri Anthonisen kriterlerine göre 3 tipte incelenir.

Tip I: Dispne, balgam volümünde ve prülansında 24 saatten uzun süreyi kapsayan sürede artış görüldüğü durum.

Tip II: Dispne artışı, balgam miktarını artışı ve balgam prülansında artış semptomlarından herhangi iki tanesinin artışı.

Tip III: Dispne artışı, balgam miktarını artışı ve balgam prülansında artış semptomlarından herhangi birinine boğaz ağrısı ya da burun akıntısının 5 günden fazla sürede eşlik ettiği, başka bir neden olmaksızın öksürük artışı ve solunum hızı ile nabzın bazal değerlerinin %20 oranında artışının görüldüğü alevlenme tipidir (Anthonisen, ve diğerleri, 1987) (Burge & Wedzicha, 2003) (Hutchinson, ve diğerleri, 2007).

2.4. Patolojisi

Dumana maruz kalan insanların, akciğerlerinde özellikle dar hava yollarında inflamasyon gelişir. Aslında bu durum toksin solunması durumunda gelişen bir koruma mekanizmasıdır. Bu normal koruma cevabı KOAH hastalarında doku tahribatına ve onarım mekanizmasının bozulmasına neden olmaktadır. İnflamasyon ve hava yolundaki yapısal değişiklikler hastalığın şiddetli seyri ile birlikte artar ve

sigara kullanımı sonlandırıldıktan sonra bile devam eder. İnflamasyonun yanı sıra patogeneizde proteaz ve antiproteazlar arasındaki dengesizlik ile antioksidan-oksidan maddeler arasındaki dengesizlik de rol oynar. Patogeneizde inflamatuvar hücrelerden nötrofillerin, makrofajların ve T lenfositlerin (CD4 ve daha fazla CD8) artışı önemlidir. Bu inflamatuvar hücreler hastalığın oluşmasına neden olan çeşitli sitokinler ve mediatörler salarlar. Sitokin ve mediatör tablosu astımda görülen tablodan oldukça farklıdır. KOAH hastalarında; makrofajlar, nötrofiller ve epiteliyal hücreler tarafından üretilen Lökotrien β_4 , nötrofil ve T hücresi kemoatraktan faktörler, epiteliyal hücrelerden salınan CXC kemokinler, interlökin 8, büyüme ilişkili onkogen- α gibi kemotaktik faktörler, TNF- α , interlökin 1β ve interlökin-6 gibi proinflamatuvar sitokinler, hava yolunda doğrudan ya da sitokinlerin salınımı üzerinden dolaylı olarak fibrosis gelişimine neden olabilen TGF- β ve diğer bağ doku büyüme faktörleri inflamatuvar mediatörlerdir (Brashier & Kodgule, 2012) (MacNee, 2006).

Proteaz aktivasyonu ve antiproteaz inaktivasyonu dengesizliğe neden olur. Sigara dumanı ve inflamasyon hücrelerden proteazların salınımını aktive eder, bu da oksidatif stres oluşturarak oksidasyonla antiproteazları inhibe eder. Proteazlar nötrofillerden (serin proteaz, elastaz, katepsin G, ve proteaz 3), makrofajlardan (sistein proteazları ve katepsin E, A, L, ve S) salınır ya da çeşitli matriks metalloproteazlarıdır (MMP-8, MMP-9 ve MMP-12) (Brashier & Kodgule, 2012) (MacNee, 2006). Amfizemin oluşumuna neden olan antiproteazlar ise antitripsin, sekretuar lökoproteaz inhibitörü ve metalloproteazların doku inhibitörleridir (MacNee, 2006)

Özellikle 14. kromozomun iki bağımsız alleli ile bağımsız olarak otozomal kalıtılan α_1 -antitripsin antiproteazının plazmadaki eksikliği amfizem gelişimine neden olmaktadır. Antitripsin olarak isimlendirilmesinin nedeni pankreatik bir proteaz olan tripsin inhibitörü olmasıdır. α_1 proteaz inhibitör ya da α_1 antiproteaz olarak da isimlendirilmektedir. In vivo koşullarda nötrofil elastazı ve ölü hücrelerden salınan proteazları inhibe ettiği için inflamasyon gibi stres durumlarında sağlıklı doku hücrelerini olası zarardan korur. Elastaz inhibe edilmediği durumda akciğerdeki

elastik lifler ve dolayısıyla akciğer parankimi zarar görür (Altan, 2000). Sigara dumanı ya da inflamatuvar hücrelerin ortama bıraktığı azot içeren serbest radikal türlerinden oluşan oksidan maddeler oksidatif strese neden olur. Bu da antiprotezların inhibisyonuna ya da mukus üretiminin inhibisyonuna neden olur. Aynı zamanda oksidatif stres, Nükleer faktör $\kappa\beta$ gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu hızlandırır ve bu sayede proinflamatuvar mediatörlerin gen ekspresyonunu artırır (MacNee, 2006).

2.5. Tedavisi

KOAH'ta tanı konulduktan sonra bireyselleştirilmiş bir değerlendirmeye dayanan semptomları ve alevlenme risklerini azaltacak bir tedavi süreci izlenmelidir. Tedavide amaçlar; hastalığın ilerlemesini, alevlenme gelişmesini ve de mortalite risklerini önleyerek, semptomları hafifletmek, egzersiz toleransını artırmak, sağlık durumunu daha iyi bir hale getirmektir. Bu amaçlar doğrultusunda hastalığın ciddiyetine göre bir yol izlenir. Öncelikle hastalığı önleyici tedavi olarak sigara kullanımına son verilmesi istenir. 65 yaş üzerindeki hastalardan İnfluenza aşısı ve Pnömomokkal aşılama yapılması önerilir. Aşılama özellikle alt solunum yolu kaynaklı alevlenmelerin görülme sıklığını azaltıcı etkiye sahiptir. Farmakolojik tedavide antiinflamatuvar etkili ve inhalasyon yolunu açıcı etkili ilaçlar önerilir. Farmakolojik tedavide inhale edilen kortikosteroidler, oral glikokortikoidler, antibiyotikler, mukolitikler, antioksidanlar ve lökotrien düzenleyicileri tercih edilir. Yine intravenöz uygulanan alfa-1 antitripsin arttırıcı ajanlar, antitussiveler (öksürük gidericiler) ve vazodilatörler de farmakolojik tedavinin bir parçasıdır. Eğer hastada KOAH nedeniyle akciğer hiperinflasyonu gelişmişse akciğer hacmini azaltıcı cerrahi bir tedavi yolu da tercih edilebilmektedir (Bronkoskopik müdahale, büllektomi vb.) (GOLD, 2017b).

Antibiyotik tedavisi, KOAH'da bazı kısa ve uzun vadeli yararlı etkilere neden olabilir, ancak yan etkilere neden olabilir ve dirençli patojenlerin gelişimini teşvik edebilir. Antibiyotik tedavisi umut verici bir yaklaşım sunsa da, antibiyotiklerle tedavi edilmesi gereken kesin hastalık fenotipleri iyi tanımlanmadığı ve akılcı

kullanımını yönlendirilmediği takdirde dirençli patojenlerin gelişmesini teşvik edici olacağı bilinmelidir (Manalan, Rashid, & Singanayagam, 2015).

2.6. KOAH' ta Solunum Yolu Mikroorganizmalarının Rolü

Solunum yolu, üst ve alt solunum yolu olmak üzere iki kısımda incelenir. Üst Solunum yolu burun, farinks, işitme yolunun orta parçası olan orta kulak ve östaki borusundan oluşur. Alt solunum yolu ise larinks, trake, bronşioler ve alveoollerden meydana gelmektedir (Tortora, Funke, & Case, 2004). Solunum yolu enfeksiyonları; orta kulak iltihabı veya sinüzit gibi üst solunum yolunun ve akut bronşit gibi alt solunum yolu enfeksiyonlarının ya da solunum sisteminin iki veya daha fazla bölümünün bir kere enfekte olduğu enfeksiyonlardır (Anheyer, Cramer, Lauche, Saha, & Dobos, 2017). Aslında üst solunum yolunda belli sayıda patojenik mikroorganizma normal mikrobiyotayı oluşturmaktadır. Ancak bu patojen mikroorganizmalar hastalık oluşturamaz çünkü ortamdaki predominant mikroorganizmalar normalde metabolizmaları sonucu ürettikleri inhibitör maddeler nedeniyle bu patojenlerin çoğalmalarını ve hastalık oluşturmalarını baskılar (Tortora, Funke, & Case, 2004). Solunum yollarında çeşitli bakteriler, virüsler, funguslar ve de parazitler enfeksiyon oluşturabilmektedir. Üst solunum yollarında enfeksiyon yapan bakteriler *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Satphylococcus aureus*, *Staphylococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* bakterileridir. Alt solunum yolunda ise *Bordetella pertussis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Leigonella pneumophila*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnettii* bakterileridir. Üst solunum yollarına enfeksiyon yapan virüsler genellikle Coranovirüsler ve Rhinovirüslerdir. Alt solunum yollarında ise Respiratuar Syncytial virüs, İnfluenza virüsleri ve Adenovirüsler enfeksiyon etkenidir. Fungal enfeksiyonlara neden olan etkenler üst solunum yollarında oldukça nadir rastlansa da alt solunum yollarında *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Pneumocystis jiroveci*, *Blastomyces dermatidis* türleridir (Tortora, Funke, & Case, 2004). Hastalık etkenleri ve solunum yollarında oluşturduğu hastalıklar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tortora, Funke, & Case, 2004; Türk Toraks Derneği, 2017).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenme evresi genellikle hava yolunun bakteriyel veya viral enfeksiyonlarla tetiklenmektedir (De Serres, ve diğerleri, 2009). Yapılan çalışmalarda KOAH hastalarında toplum kaynaklı pnömoninin de oldukça sık görüldüğü bildirilmiştir (Raeven, ve diğerleri, 2016). KOAH alevlenmeleri yaşayan hastalardan izole edilen en yaygın bakteriyel ve viral patojenler: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, Rhinovirüs, Coronavirüs, Influenza, Parainfluenza, Adenovirüs ve Solunum Sinsityal virüstür (Wedzicha & Seemungal, 2007) (De Serres, ve diğerleri, 2009). KOAH hastaları için en önemli viral etkenlerin Coronavirüsler, influenza virüsleri, Solunum Sinsityal virusu, Parainfluenza virüs, Adenovirüs, ve Metapnömovirüsler olduğu bildirilmiştir (Varkey & Varkey, 2008). Bakteriyel patojenlerin identifikasyonu balgam örneklerinin kültüre edilmesi ile, viral patojenler ise moleküler biyoloji teknikleri ile saptanabilmektedir (Hutchinson, ve diğerleri, 2007).

KOAH'ta alevlenmelere neden olan toplumda yaygın viral etkenler genellikle üst solunum yollarını tutarlar. Fakat dış ortam sıcaklığının ani değişimi (özellikle sıcaklık düşüşlerinde) alt solunum yollarına viral patojenin etki etmesini sağlar, akciğer fonksiyonları etkilenir ve iyileşme süreci çok uzun zaman alan ciddi alevlenmeler tetiklenmiş olur (Wedzicha & Seemungal, 2007).

2.7.KOAH' da Solunum Yolu Virüsleri

Viruslar konağa oldukça farklı yollarla girerek yayılıp belirli organ ve dokularda yerleşim gösterirler. Viruslar vücuda solunum yolu, oral-fekal yol, deri ve müköz membranlar aracılığıyla, konjenital yolla, genital yola, parenteral yolla ve ısırık yolu ile giriş yapabilirler. ABD'de akut morbiditeye neden olan hastalıkların yaklaşık % 75-80'i respiratuar hastalıklar nedeniyle oluştuğu ve respiratuar hastalıkların % 80'inin viral etkenler nedeniyle oluştuğu bildirilmektedir (Ryan & Ray, 2004).

Solunum yolu ile vücuda giren viruslar başlıca: Rhinoviruslar, influenzavirusları, parainfluenzavirusları, Solunum sinsityal virüs (RSV), Adenoviruslar, kızamık,

kızamıkçık, kabakulak, Herpes Simpleks Virus-1 (HSV-1), SitomegaloVirus (CMV), Coxsackie virüs ve Echoviruslardır (Ustaçelebi & Us, 2008).

Çizelge 2.2. Solunum yolunda hastalık oluşturan hastalık etkenleri ve solunum yollarında oluşturduğu hastalıklar yukarıdaki çizelgede özetlenmiştir (Tortora, Funke, & Case, 2004; Türk Toraks Derneği, 2017).

	Enfeksiyon etkeni	Neden olduğu Hastalık
Bakteriler	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Faranjit
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Difteri
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Otitis media
	<i>Staphylococcus pneumoniae</i>	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	
	<i>Bordetella pertussis</i> ,	Boğmaca
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tüberküloz
	<i>Mycobacterium bovis</i>	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pnömonokokkal zaature
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Haemophilus nedenli zaature
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Mycoplasmal zaature
	<i>Legionella pneumophila</i> ,	Lejyoner hastalığı
	<i>Chlamydia psittaci</i>	Papağanlardan bulaşan psittakoz
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Klamidyal zaature	
<i>Coxiella burnetii</i>	Q ateşi, (Balkan ateşi)	
Virüsler	Coronavirüsler	Genel Soğuk algınlığı ve nezle
	Rhinovirüsler	
	Respiratuar Syncytial virüs	Respiratuar Sinsityal virus hastalığı
	İnfluenza virüsleri	Ateş baş ağrısı, kas ağrısı ve üşüme ile seyreden grip
	Adenovirüsler	
Funguslar	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Histoplasmosis
	<i>Coccidioides immitis</i> ,	Coccidioidomycosis
	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Pneumocystis zaaturesi
	<i>Blastomyces dermatidis</i>	Blastomikozis
Helmintler	<i>Echinococcus granulosus</i>	Akciğer Kistik Hidatiği

Solunum yolu virüsleri üst ve alt solunum yollarında bulunan ve nazal/nazofaringeal aspirat, nazofarinks/boğaz sürüntüsü, boğaz çalkantı suyu, balgam, bronkoalveolar lavaj (BAL) ve transtrakeal aspirat gibi solunum yolu örneklerinden izole edilebilen virüslerdir. Solunum yolu virüsleri toplumda kazanılmış pnömoni etkeni

patojenlerin yaklaşık % 10'undan sorumludur (Strohl ve ark., 2006). Solunum yolu virusları bireyde; burun tıkanıklığı, aşırı nazal akıntı, hapşurma ile seyreden soğuk algınlığı, sinüslerin enfeksiyonu ile karakterize üst solunum yolu enfeksiyonu ve akciğerlere yayılan alt solunum enfeksiyonu gelişmesine neden olmaktadır (Tortora, Funke, & Case, 2004).

2.7.1. Solunum Sinsityal Virus (RSV)

2.7.1.1. Genel özellikler

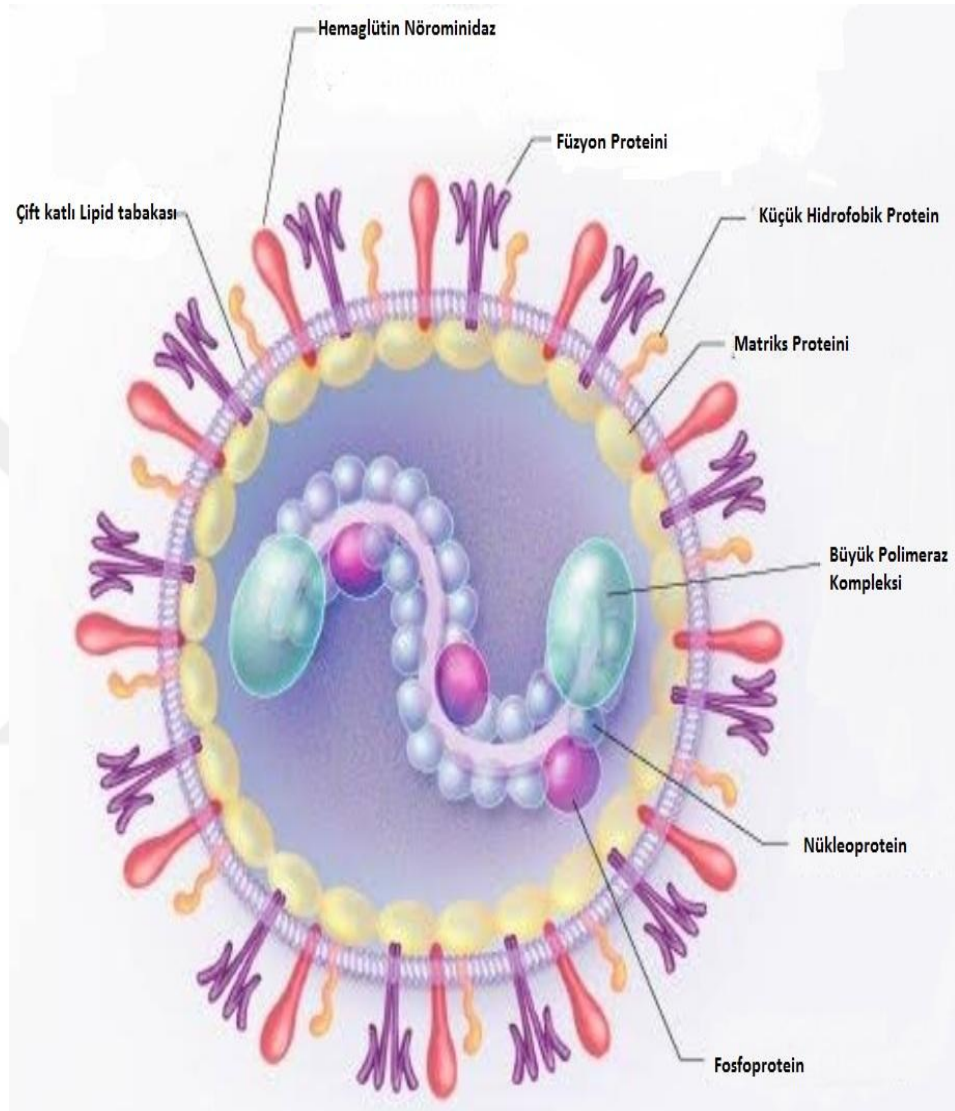
Solunum Sinsityal Virüs (RSV) *Paramyxoviridae* ailesinden ve Pneumovirus cinsinden zarflı, helikal simetrik, ortalama 200 nanometre boyutunda, RNA'ya bağlı RNA polimeraz enzimi içeren bir RNA virusüdür (Ustaçelebi & Us, 2008). Tek iplikli negatif polariteli, 15 kilobazlık parçalı olmayan linear RNA genomuna sahiptir ve genomları 10 gen içerir. Bu on genden; üç transmembran yüzey glikoproteini (bağlama G proteini, füzyon F proteini ve küçük hidrofobik SH proteini), nükleokapsidi oluşturan ve genomik RNA ile ilişkili olan üç protein (N proteini, P fosfoproteini ve Büyük L polimeraz alt birimi), iki yapısal olmayan protein (NS1 ve NS2 proteinleri), iki tane transkripsiyon ve RNA kopyalama faktörü (M2-1 ve M2-2) ve bir glikozillenmemiş matris M proteininden oluşan toplam on bir adet protein sentezlenir (Rossi, Silvestri, & Colin, 2015).

Solunum Sinsityal Virüs (RSV) nükleik asidi, negatif polariteli tek iplikli RNA virüslerinin replikasyon stratejisine göre replike olur. Parçasız (fragmentsiz) RNA içerirler ve içerdikleri bu negatif iplikten pozitif iplik sentezlerler. Bir negatif iplikten birden fazla pozitif iplik sentezlenebilmektedir. Bu pozitif iplikler mRNA olarak kullanılabilirler yani protein sentezinde görev alabilmektedirler. Pozitif iplikler aynı zamanda progeniviral nükleik asit sentezi için (negatif iplik için) kalıp olarak kullanılabilirler. (Ustaçelebi & Us, 2008). RSV için kullanılan antiviral ilaç nükleik asit replikasyon işlem basamaklarına ket vurarak etkili olmaktadır.

2.7.1.2. Klinik bulguları

Enfeksiyonun klinik belirtileri dispne, ateş, interkostal çekilme ve hırıltılı nefes alıp verme şeklinde gelişir (Serter, Ertem, Dereli, & Tünger, 1992).

Bebeklerde, yaşlılarda ve immün zayıf bireylerde hayati tehlike oluşturan pnömoniye neden olmaktadır (Tortora, Funke, & Case, 2004).



Resim 2.1. Bir RSV virüsünün şematik gösterimi (Hall, 2001).

RSV enfeksiyonu oluşması durumunda antiviral tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. RNA viruslarının enfeksiyonu ile oluşan hastalıkların tedavisinde triazolkarboksamid yapısında bir çeşit guanosin analogu olan geniş spektrumlu antiviral bir ilaç olan ribavirin (Virazole©) kullanılmaktadır. Bu ilaç RNA polimeraz enzimini inhibe ederek etki göstermektedir (Gillespie & Bamford, 2012) (Ustaçelebi & Us, 2008).

2.7.1.3. Patogenez

Solunum sinsityal viruslerin, mukus afiniteleri vardır ve solunum yolu ile bulaşılır (Ustaçelebi & Us, 2008). Virüs hücre kültüründe hücre füzyonuna neden olarak sinsityum oluşturduğu için bu şekilde isimlendirilmiştir (Tortora, Funke, & Case, 2004).

Bulaşma damlacıklarla ya da kontamine eşyalar aracılığı ile olur (Strohl, Rouse, & Fisher, 2006). Enfeksiyondan sonra sinsityum oluşumuna neden olarak sitopatik etki oluştururlar (Ustaçelebi & Us, 2008). HeLu (İnsan Embriyonik Akciğer) hücrelerini içeren hücre kültüründe üretilebilirler. İmmünfloresans ve nötralizasyon yöntemleri ile tanımlanabilirler (Ustaçelebi & Us, 2008).

2.7.1.4. Epidemiyoloji

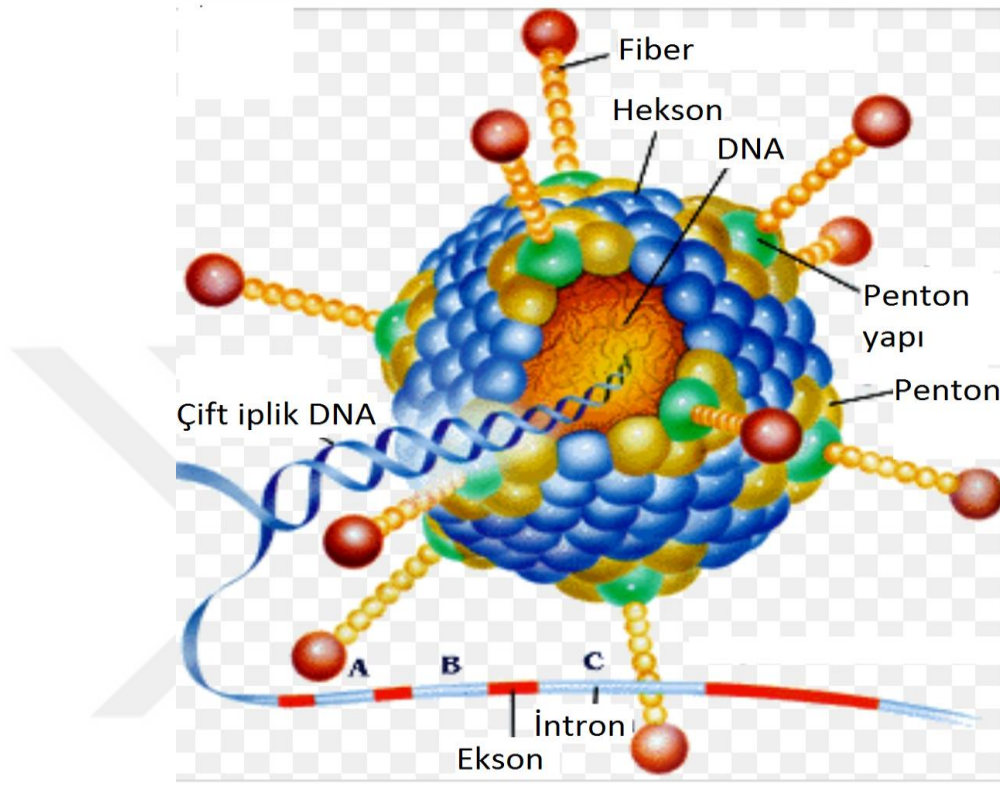
Çocuklarda ve gençlerde pnömoniye neden olurken yaşlılarda pnömoni ve daha sonra bronşit oluşumundan sorumludur (Strohl, Rouse, & Fisher, 2006). ABD’de her yıl 2-6 aylık ortalama 4500 bebeğin ölümüne neden olduğu bildirilmektedir (Tortora, Funke, & Case, 2004).

2.7.2. Adenoviruslar

2.7.2.1. Genel özellikler

Adenoviruslar; *Adenoviridae* ailesinden zarfsız, ikozahedral simetrikli, ortalama 75 nanometre boyutta enzim içermeyen DNA virusleridir. *Adenoviridae* ailesinden viruslar, molekül ağırlığı 20-30 x 10⁶ dalton olan, çift iplikli lineer DNA içerirler ve hücre çekirdeğinde replike olurlar (Serter, Ertem, Dereli, & Tünger, 1992) (Strohl, Rouse, & Fisher, 2006) (Ustaçelebi & Us, 2008). Adenoviruslar; DNA hibridizasyon karakteri, birbirleriyle verdikleri çapraz reaksiyonlar, Rhesus maymunlarının eritrositlerini aglütine etme özellikleri, in vivo onkojenik etkileri ve hücre transforme etme yeteneklerine bakılarak (sırasıyla Grup A, B, C, D, E, F olmak üzere) 6 alt grupta sınıflanmıştır. Hep-2 (İnsan Epidermoid Karsinoma) hücre hattında ve HEK (İnsan Embriyonik Böbrek) hücrelerinde üretilebilirler. Hücre kültüründe

üretildiklerinde hücrede 2-7 gün içinde sitopatik etkileri gözlemlenebilmektedir (Ustaçelebi & Us, 2008).



Resim 2.2. Bir Adenovirüs partikülünün şematik görünümü

(<http://microbewiki.kenyon.edu.tr>)

2.7.2.2. Klinik bulgular

Tonsiller, adenoidler ve insandaki diğer lenfoid dokularda tutulum göstererek latent enfeksiyonlar yapan bu virüsler, solunum yolu enfeksiyonlarına, gastroenterite ve konjunktivite neden olmaktadır. Özellikle kalabalık alanlarda alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olur. Çocuklar etkenle enfekte olduklarında önce ateşli farenjit tablosu oluşur ve daha sonra pnömoniye dönüşür (Strohl, Rouse, & Fisher, 2006). Başlıca Adenovirus enfeksiyonları sıralanırsa, bunlar; göz enfeksiyonları (Foliküler Konjunktivit, keratokonjunktivit), solunum fonksiyonları (faringokonjonktival ateş, akut febril farenjit, akut solunum hastalığı, viral pnömoni), gastrointestinal hastalıklar (infantil gastroenterit) ve idrar yolu enfeksiyonları (hemorajik sistit) dir. (Strohl, Rouse, & Fisher, 2006) (Ustaçelebi & Us, 2008). Yenidoğan hamsterlarda

onkojenik etkiye sahip olduđu bildirilmiř olmasına rađmen insanda onkojenik etkiye sahip olmadıđı dűřünűlmektedir (Serter, Ertem, Dereli, & Tűnger, 1992).

Eđer virűsűn serotiplendirmesi yapılması istenirse etkene űzgű antiserumlar kullanılarak hemaglutinasyon inhibisyon deneyleri ile nűtralizasyon deneyleri yapılmaktadır. ELISA yűntemiyle direkt olarak da űrneklerden saptanabilirler (Tortora, Funke, & Case, 2004).

2.7.2.3. Patogenez

Viral nűkleik asit replikasyonu asimetrik replikasyon ile olur. Terminal bir proteinin aktivitesiyle her ipliđin 3' ucundan replikasyon bařlar ve iplik deđiřtirme (strand displacement) stratejisi ile gerçekleřir. Yeni oluřan iplik, űnceden mevcut olan ve aynı polaritedeki diđer bir iplik ile yer deđiřtirerek dupleks molekűlű yapar. Ters terminal tekrarların (inverted terminal repeat) iftleřmesi sonucunda oluřan sap Őeklindeki yapı sayesinde yeni iplik replike olmaya devam eder. Adenovirűsler hűcrenin űlűműne neden olurlar ve hűcrenin űlmesi sonucu yeni virűsler hűcre dıřına yayılarak bařka hűcreleri de enfekte eder (Ustaçelebi & Us, 2008).

Solunum yolu hastalıklarının primer etkeni olan Adenovirűsler için bulaş genellikle solunum yoluyla olur. Bağırsakta asemptomatik olarak kalabilecekleri gibi etkin Őekilde replikasyonları da gerçekleşebilir ve bu nedenle etken hasta bireyin dışkısından da izole edilebilmektedir (Strohl, Rouse, & Fisher, 2006).

2.7.2.4. Epidemiyoloji

İlk defa adenoid ve tonsillerin bođaz çalkantı suyundan izole edildikleri için bu isim verilmiřtir. İnsanları ve diđer memeliler ile kuřları enfekte ettiđi bildirilmektedir ve insan adenovirűsleri 40'dan fazla serotipi mevcuttur (Serter, Ertem, Dereli, & Tűnger, 1992) (Strohl, Rouse, & Fisher, 2006). Etkenin izolasyonu rutinde yapılmaz ancak epidemik hastalıklarda, nazokomiyal salgınlarda, bakımevi, kıřla, vb. toplu yařanan ortamlarda meydana gelen salgınlarda etkene űzgű tedavinin daha etkili olacađı için virűs izole edilir (Strohl, Rouse, & Fisher, 2006) (Ustaçelebi & Us, 2008).

2.8.Viral Etkene Özgü Konakta İmmün Cevap

Bağışıklık sistemi doğal (spesifik olmayan) immün sistem ve adaptif (edinsel-spesifik) immün sistem olarak iki temel sınıfta incelenmektedir. Doğal immün sistemde etkenle karşılaşıldığında hafıza benzeri bir tepki yoktur, bağışıklık hızla ve etkene spesifik olmayan şekilde gelişir. Doğal immün sistem bileşenleri mast hücreleri, kompleman proteinleri, Toll-benzeri reseptörler, nötrofiller, eozinofiller, makrofajlar ve doğal katil hücreler (Naturel Killer cells: NK hücreleri) dir. Edinsel bağışıklık sistemi ise daha kompleks bir mekanizmayla etkene özgü çalışmaktadır. Bu bağışıklık mekanizması organizmanın kendi hücrelerini kendinden olmayandan ayırt edebilmesini, etkene özgüllüğü, hafızayı, ve çeşitliliği sağlar. Edinsel bağışıklık sistemi B hücreleri, T hücreleri ve APC (antijen sunan hücreler)' in sitokinler ve hücre yüzey belirteçleri ile haberleşmesi esasıyla çalışır. İmmün sistem, organizmada sıvı ortamda çözülmüş halde bulunan yabancı maddeler olan antijenlere karşı sıvısal (Humoral) bağışıklık sağlarken, tümör hücreleri, transplante yapılar ve virüslerle enfekte hücelere hücresele bağışıklık yanıtı geliştirir. İmmün sistemde T ve B lenfosit klonları bulunmaktadır. Klon birbirinin aynısı olan ve epitop adı verilen yapıları tanıyan ve ona karşı cevap oluşturan hücre topluluklarıdır. Epitop yapısı antikorun yani immünoglobulin molekülünün bağlandığı tek veya birbiri ile ilişkili küçük parçalardır (Gartner & Hiatt, 2007).

Solunum yolu virüsleri interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), interlökin-11 (IL-11) gibi sitokinlerin ve granülosit makrofaj-koloni uyarıcı faktörün (CSF2) ekspresyonunu artırarak genel havayolu inflamatuvar cevaplarını tetiklemekte ve bu nedenle sırasıyla IgA üretimi, B hücresi farklılaşması ve T hücre stimülasyonunu içeren enflamatuvar yanıtların başlamasına neden olmaktadır (Sayama ve ark., 2010) (Churchill, Friedman, Schleimer, & Proud, 1992) (Smith, Dampier, Tozeren, Brown, & Slav, 2012). Epitel hücrelerinin viral etken ile enfeksiyonu tip I interferon (IFN α/β) salınmasına neden olur. Bu sayede hemen yakınındaki hücreyi uyarır. İnterferon salınımı interlökinler (IL-1 β , IL-6) ve Tümör Nekroz Faktörü- α (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarır. Bu proinflamatuvar sitokinler endotelial hücrelerin inflamatuvar sitokin salınımı için sinyaldir. İmmün hücrelerin

enfeksiyon yerine göç etmesi için inflamatuvar sitokinler (CCL2, CCL5, CXCL8, CXCL10) dolaşıma salınır. NK hücreleri monositler ve nötrofiller gibi doğal bağışıklık hücrelerinin görev yapması, dolaşıma katılması ve enfeksiyon yerine ulaşması için endotel hücreleri ile onları aktive etmek için etkileşime geçilir. Enfeksiyon yerinde bu hücreler reaktif oksijen türleri salınımına neden olarak ya da doğrudan enfekte hücreleri öldürerek enfeksiyonu kontrol altına alırlar. Letal tablo bu sinyalizasyon aşamalarındaki bozukluk ya da etkene özgü immün cevabın verilememesi nedeniyle oluşmaktadır (Camp & Jonsson, 2017). Hem stabil hem de alevlenmeli KOAH hastalarında, PCR ile örneklerin nükleik asitlerinin moleküler biyolojik olarak incelendiği çalışmalar solunum yolu virüslerinin hastalığın patogenezi açısından önemli olduğu ve viral yükün hastalığındaki inflamatuvar süreci tetiklediği bildirilmiştir (Tan, ve diğerleri, 2003) (Molyneaux, ve diğerleri, 2013) (D'Anna, Balbi, Cappello, Carone, & Stefano, 2016). Ayrıca bazı viral enfeksiyonların KOAH hastası bireylerde antimikrobiyal peptitlerin degradasyonuna neden olduğu ve sekonder bakteriyel enfeksiyonların gelişmesini tetiklediği bildirilmektedir (Mallia, ve diğerleri, 2012).

2.9.Virusların Tanı Yöntemleri

2.9.1. Serolojik tanı

Viral enfeksiyonların tanısında, hastanın serolojik profili yeni geçirilen enfeksiyonun tanısı ve immün durumun (enfeksiyonun daha önce geçirilip geçirilmediğinin) belirlenmesi açısından önem arz etmektedir. Serumda virusa özgül antikor saptanmasına yönelik serolojik testler, serum örneklerinin alınması, taşınması ve saklanması için avantaj sağladığı için tanıda yaygın olarak kullanılmaktadır. Serolojik testler, hızlı sonuçların alınması nedeniyle, kompleks izolasyon işlemi gerektiren virüslerin tanısında (EBV, HHV-6), hayvan inokülasyonu yapılması gereken virüslerin tanısında (arbovirusler, bazı Coxackie A virusları) ve yüksek biyogüvenlik düzeyi gerektiren virüslerin tanısında (HIV, arboviruslar, hemorajik ateş virüsleri) kullanılan yararlı tanı yöntemleridir (Ustaçelebi & Us, 2008). Akut bir

virüs enfeksiyonu 4 evrede incelenir. Bunlar sırası ile Prodromal evre, Akut evre, defervesan evre ve konvelesan evredir.

Prodromal evre (Virüs konağa giriş yaptığı, özgül klinik bulguların ve antikorların henüz ortaya çıkmadığı devredir)

Akut evre (virüs çoğalmasının maksimum düzeyde olduğu, özgül klinik bulguların görülmesiyle antikor yanıtın oluşmaya başladığı evredir.)

Defervesan evre (Semptomların gerilemeye başladığı, viral replikasyonun azaldığı fakat antikor yanıtın yükselmeye devam ettiği evredir.)

Konvelesan evre (hastalık belirtilerinin tamamen kaybolduğu, antikor titrelerinin en yüksek düzeye ulaştığı evredir.) (Ustaçelebi & Us, 2008)

Hastadan akut ve konvelesan dönemde olmak üzere alınan iki serum örneğinin antikor titreleri (IgG) arasında 4 kat artış olması, geçirilen akut bir enfeksiyon tanısı anlamına gelmektedir ve buna **Serokonversiyon** denir (Ustaçelebi & Us, 2008).

Serolojik testler prensip olarak iki şekilde gruplandırılır; sadece serumdaki antikorların saptanması prensibine göre çalışılan testler ve serumda antijen ve antikorun herhangi birinin saptanabildiği testler.

Serumda antijenlerin saptanmasına dayanan testler

Kompleman birleşmesi deneyi

Direkt aglütinasyon

Direkt hemaglütinasyon

Serumda antijen veya antikorun saptanmasına yönelik testler

Lateks aglütinasyon testi

Enzim Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Floresan Antikor Testleri (Strohl, Rouse, & Fisher, 2006).

2.9.2.Enzime Bağlı Immunosorbent Deneyi (ELISA)

Bu teknik bireyin kanında antikor varlığını araştırmak amacıyla kullanılmaktadır. Yüzeyi ilgili antijene karşı özgül antikor ile kaplı plastik mikrotitrasyon plakları kullanılan bu yöntemde hasta serumu plakların kuyucuklarında inkübe edilir. Eğer

serumda özgül antijen varsa plakların duvarındaki antikora tutunur ve antijen ile antikor arasında bağ oluşur. Plaklar yıkanır ve ilk antikordan farklı epitoplara sahip olan fakat antijenle bağlanma özelliğindeki ikinci bir antikor ortama eklenir, inkübasyon tamamlandığında tekrar yıkama yapılarak ortamda bağ yapmamış olan antikorlar uzaklaştırılmış olur. İkinci antikora, substratı ortama eklendiğinde ve reaksiyon tamamlandığında renkli bir ürün oluşturacak olan enzim bağlanır. Substrat eklendiğinde oluşan rengin koyuluğu antikorun varlığı ile ilişkilidir ve spektrofotometrik olarak ölçülür (Strohl, Rouse, & Fisher, 2006).

2.9.4. Virusların Moleküler Tanı Yöntemleri

Moleküler biyoloji yöntemlerine dayanan tanı çok sayıda hastalık için hızla standart bir laboratuvar prosedürü haline gelmektedir. Klinikte hastalıkların tanısında, mutasyonların saptanmasında ve proteinlerin gen ifadesinin belirlenmesinde DNA temelli moleküler teknikler kullanılmaktadır (Vasudevan, Sreekumarı, & Vaidyanathan, 2011).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polimerase Chain Reaction: PCR)

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) Kary Mullis tarafından 1989 yılında keşfedilmiş ve 1993 yılında araştırmacıya Nobel ödülünü kazandırmıştır. PCR in vitro DNA amplifikasyonu yöntemidir ve bir genomdan özgün bir DNA dizisinin çok sayıda kopyasını çıkarma olanağı sağlamıştır. Reaksiyon döngüsü aşağıdaki aşamalarda gerçekleşir (Vasudevan, Sreekumarı, & Vaidyanathan, 2011).

I.aşama: Ayrılma (Denatürasyon): DNA çift sarmalının 95 °C'ilk sıcaklıkla 15 saniye ile 2 dakika arasında değişen sürede bekletilerek denetüre edilmesi işlemidir. Bu sayede çift sarmal birbirinden ayrılmış iki DNA ipliğine dönüşür.

II.Aşama: Primerlerin bağlanması (Annealing): 0,5-2 dakika içinde 50°C' de primerlerin tamamlayıcı oldukları diziler ile eşleşerek tek iplik DNA ya bağlandığı ilk aşamadır.

III.Aşama: Polimerizasyon: Yeni DNA ipliğinin TaqDNA polimeraz enzimi tarafından sentezlendiği aşamadır. Bu enzim sıcak su kaynaklarından izole edilen *Thermus aquaticus* adlı bakteriden elde edildiğinden yüksek sıcaklıkta denatüre olmadan çalışabilmektedir. DNA polimeraz enzimi DNA ipliğinin 5'→3' yönünde sentez yapar ve senteze başlaması için mutlaka serbest 3'-OH uca gereksinim duyar. PCR'da kullanılan oligonükleotitler (primerler) enzimin senteze başlaması için bu 3'-OH grubunu sağlar. Bu sayede enzim katalizörlüğünde ve ortamda tüm deoksiribonükleotit trifosfatlar varlığında 72°C'de 30 saniyede polimerizasyon gerçekleşir ve bir DNA ipliğinden yeni DNA iplikleri elde edilir (Harvey & Ferrier, 2011) (Vasudevan, Sreekumarı, & Vaidyanathan, 2011).

Her bir döngüde yukarıdaki üç aşama ardışık olarak meydana gelir ve her bir DNA molekülünden iki kopya elde edilir. Bu reaksiyon Thermal Cycler adı verilen, her aşamanın kontrollü ve belirlenen sürelerde gerçekleştiği cihazda gerçekleştirilir (Vasudevan, Sreekumarı, & Vaidyanathan, 2011).

PCR patojen mikroorganizmaların saptanmasında, adli tıpta suç ve suçlu tespitinde, ebeveyn tayininde, prenatal tanıda, kanser tanısında, moleküler genetik çalışmalarında kullanılmaktadır. Yaygın olarak kullanılan PCR teknikleri aşağıda sınıflanmıştır (Vasudevan, Sreekumarı, & Vaidyanathan, 2011).

Reverse Transcriptase PCR (RTPCR): Hücresel ya da dokusal kaynaklı RNA kütüphanesinin sekanslarının çoğaltıldığı PCR işlemidir. Genlerin nerede ve ne zaman ifade edildiği saptanarak yapılan gen haritalama işleminde kullanılır. Reaksiyonda *Thermus aquaticus* adlı bakteriden elde TaqDNA polimeraz enzimi yerine, TthDNA polimeraz enzimi kullanılır. Bu enzim farklı olarak DNA polimeraz aktivitesinin yanı sıra reverse transkriptaz aktivitesine de sahiptir. Bu sayede RNA molekülünden cDNA sentezi gerçekleştirilerek PCR'a amplifikasyon sağlanır (Vasudevan, Sreekumarı, & Vaidyanathan, 2011).

Nested PCR: Amplifikasyonda beklenmeyen primer bağlanmaları nedeniyle oluşabilecek kontaminasyonu önlemek amacıyla kullanılır. Her bir başarılı PCR

döngüsünde iki primer seti kullanılır. Bu hızlı ve başarılı bir amplifikasyon sağlarken iyi bir sekans bilgisi gerektirir (Vasudevan, Sreekumarı, & Vaidyanathan, 2011).

Real Time PCR: Çoğaltılan molekülün kantitatif sayısının önemli olduğu deneylerde ve viral örneklerde viral yükün belirlenmesi amaçlanan deneylerde kullanılan yöntemdir (Vasudevan, Sreekumarı, & Vaidyanathan, 2011).

Quantitative PCR (Q-PCR): DNA, cDNA ya da RNA gibi moleküllerin başlangıçtaki miktarlarını kantitatif olarak dolaylı yoldan belirlenmesini sağlar. PCR ürünlerinin hızlı kantitatif ölçümleri için kullanılır. Genellikle bir gen sekansının örnekte var olup olmadığı ve eğer örnekte bulunuyorsa kopya sayısını belirlemek için kullanılır.

Quantitative Real time PCR (RQ-PCR): Bu yöntem Sybr Green ya da Taq Man gibi florofor içeren DNA problemlerinden oluşan floresan boyaların kullanıldığı ve bu sayede çoğaltılan nükleik asit ürünlerin ölçülebildiği real time PCR metodudur (Vasudevan, Sreekumarı, & Vaidyanathan, 2011).

RACE (Rapid Amplification of cDNA Ends) PCR: Moleküler biyolojide mRNA sonların çoğaltıldığı özel bir revers transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonudur. Transkriptin merkezindeki bilinen dizi kullanılarak, bilinmeyen son kısmının çoğaltılmasını sağlar. Hem 5' uçtan (5' RACE-PCR) hem de 3' uçtan (3'RACE-PCR) sentez sağlayan PCR tekniğidir. Bu teknik, *one-sided PCR ya da anchored PCR* olarak da adlandırılır (Vasudevan, Sreekumarı, & Vaidyanathan, 2011).

Multiplex-PCR: Eşsiz primer setlerinin tek bir PCR reaksiyonunda farklı DNA sekanslarına spesifik çeşitli boyutlardaki ampikonların üretilmesi için çoklu kullanımıdır. Çoklu genler hedeflendiğinde, tek bir testin çalışılmasıyla fazla bilgi elde edilebilmektedir. Aksi takdirde birçok kez çalışma için araştırmacıya zaman ve sarf gerekecektir. Her bir primer için ayarlanan bağlanma sıcaklığı tek bir reaksiyonda doğru şekilde çalışması için optimize edilmelidir. Ampikon boyutları, jel elektroforezinde farklı bandlar elde edebilmek için son baz çifti uzunlukları açısından yeterince farklı olmalıdır (Vasudevan, Sreekumarı, & Vaidyanathan, 2011)

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Serum örnekleri

Araştırmada kullanılan serum örnekleri T.C. Sağlık Bakanlığı Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde KOAH tanısı almış hastalardan temin edildi. Çalışmamız için, KOAH ataklarının sıklıkla karşılaşıldığı sonbahar ve kış mevsiminde Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde KOAH hastalığı tanısı ile izlenen ve tedavisi devam eden aşılama yapılmamış, 40 yaş üzeri ayakta tedavi olan veya yatan hastalardan, rutin kan analizleri sırasında alınmış olan kan örnekleri ve nazofaringeal sürüntü örnekleri alındı. Sürüntü örnekleri ve kan serumları ayrıldıktan sonra soğuk zincir içinde korunarak Hitit Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Moleküler Mikrobiyoloji ve Biyoteknoloji Araştırma Laboratuvarı'na -86°C 'de muhafaza edilmek üzere nakledildi. Çalışmada IgG araştırılması nedeniyle serum örnekleri kullanıldı. Serum örnekleri çalışma günü oda sıcaklığında bekletilerek çözündürüldü Sürüntü örnekleri ise moleküler tiplendirme çalışmaları için saklandı.

3.1.2. Etik kurul onayı

Çalışma için Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (2017/5- Solunum Yolu Hastalıklarına sahip bireylerde Solunum Yolu Viral Etkenlerinin Moleküler Tiplendirilmesi ve Biyokimyasal Risk Etmenlerinin Araştırılması).

3.2. Yöntem

Viral pozitifliğin belirlenmesi amacıyla çalışmamızda uygun ELISA kitleri ile ELISA yöntemi tercih edildi. Bunun için RSV ve Adenovirüs için uygun olan ELISA tanı kitleri kullanılarak Hitit Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Moleküler Mikrobiyoloji ve Biyoteknoloji Araştırma Laboratuvarı'nda deneyler gerçekleştirildi.

3.2.1. Respiratory Syncytial Virus (RSV) IgG düzeylerinin belirlenmesi

Serum örneklerindeki Respiratory Syncytial Virus (RSV) IgG düzeylerinin belirlenmesi ELISA yöntemi ile ticari ELISA kiti kullanılarak (DRG Instruments GmbH, Germany) yapıldı.

Kit İçeriği ve Protokol İşlem Basamakları

96 lık Mikrotitre kuyucukları Plağı

Sample Diluent (100 ml)

Pozitif kontrol (100 ml)

Negatif Kontrol (1 ml)

Cut-off Kontrol (2 ml)

Enzim konjugat (20 ml)

Substrat solüsyonu (14 ml)

Stop Solüsyonu (14 ml)

Yıkama Solüsyonu (30 ml)

Deney başlatılmadan yıkama solüsyonu 1:19 oranında sulandırılır. (1 ml Yıkama solüsyonuna 19 ml germfree distile su eklendi).

Serum örnekleri çalışmadan önce sulandırıldı. Bunun için 1 oran hasta serumuna 1000 oran Sample Diluent eklendi. Belirtilen orandaki seyreltme işlemi için kitte belirtilen işlem basamakları uygulandı.

Basamak 1: 10 µl örnek + 1 ml SampleDiluent

Basamak 2: 25 µl örnek + 250 µl SampleDiluent

Seyreltme işleminden sonra örnekler pipetaj yapılarak iyice karıştırıldı. 15 dakika beklendikten sonra tekrar pipetaj yapılarak kullanıldı. Ayrıca pozitif ve negatif kontroller kullanıma hazır olduğu için için seyreltme işlemi yapılmadı.

Gerekli sayıdaki mikrotitre sribi kuyucukları plağa yerleştirildi.

1 kuyucuk (örneğin A1) Substrat blank için boş bırakıldı.

1 kuyucuğa (örneğin B1) Negatif kontrolden 100 mikrolitre koyuldu.

2 kuyucuğa (örneğin C1 ve D1) Cut-off Kontrol'den 100'er mikrolitre koyuldu.

1 kuyucuğa (örneğin E1) Pozitif Kontrolden 100 mikrolitre koyuldu.

Diğer kuyucuklara herbiri için yeni tek kullanımlık pipet ucu kullanılarak 100 mikrolitre sulandırılmış serum örneği eklendi.

Kitte bulunan folyo ile plağın üzeri kapatılarak 60 dakika 37°C'da inkübe edildi.

İnkübasyon süresi tamamlandığında plak seri bir şekilde sallandı.

Kuyucuklardaki içerik kuyucuk başına 300 mikrolitre yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Yıkama işleminden sonra plak keskin bir şekilde absorbent kâğıda vurularak kalan damlacıklar giderildi.

Enzim Konjugatından 100 mikrolitre A1 kuyucuğu hariç her bir kuyucuğa eklendi.

30 dakika oda sıcaklığında (20-25 °C'da) gün ışığından korunarak inkübe edildi.

İnkübasyon süresi tamamlandığında plak seri bir şekilde sallandı.

Kuyucuklardaki içerik kuyucuk başına 300 mikrolitre yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Yıkama işleminden sonra plak keskin bir şekilde absorbent kâğıda vurularak kalan damlacıklar giderildi.

Her bir kuyucuğa 100 mikrolitre Substrat Solüsyonu eklendi ve 15 dakika oda sıcaklığında (20-25 °C'da) gün ışığından korunarak inkübe edildi.

Her bir kuyucuğa 100 mikrolitre Stop Solüsyonu eklenerek enzimatik reaksiyon durduruldu. İnkübasyon sırasındaki her kuyucuğun rengi maviden sarıya dönüştü.

Sonuçların okunması

Stop solüsyonunun eklenmesinden sonraki 30 dakika içinde plak 450 nanometre ve 620 nanometrede ELISA Okuyucuda (Rayto 3100, Almanya) okundu.

Substrat Blank Kuyucuğunun Absorbans Değeri (A1): 0,100'den küçük olmalıdır.

Negatif Kontrol Kuyucuğunun Absorbans Değeri (B1): 0,200'den küçük olmalıdır.

CutOff Kontrol Kuyucuklarının Absorbans Değerleri (C1/D1)): 0,350 ile 0,900 arasında olmalıdır.

Pozitif Kontrol Kuyucuğunun Absorbans Değeri (E1): 0,650 ile 3,000 arasında olmalıdır.

Sonuçların hesaplanması

Önce ortalama Cut Off değeri (CO) hesaplanır. Örneğin $(0,59+0,61)/2=0,60$

Pozitif Sonuç: Hastanın ortalama absorbans değeri CO değerinin %10 fazlasından büyük olmalıdır. (Ortalama $OD_{hasta} > 1,1 \times CO$)

Gri Zon: CO Değerinin %10 üstü ile %10 altı arasındaki absorbans değeri gösteren hastalardan 2-4 hafta sonra tekrar örnek alınır ve deney tekrarlanır. Sonuç tekrar gri zon aralığında çıkarsa hasta pozitifdir. ($0,9 \times CO \leq \text{Ortalama } OD_{hasta} \leq 1,1 \times CO$)

Negatif Sonuç: CO değerinin %10 altından küçük absorbans değerine sahip olan hasta örnekleri negatiftir. (Ortalama $OD_{hasta} < 0,9 \times CO$).

Stop solüsyonunun eklenmesinden sonraki 30 dakika içinde plak 450 nanometre ve 620 nanometrede ELISA Okuyucuda (Rayto 3100, Almanya) okundu.

Sonuçta;

Substrat Blank Kuyucuğunun Absorbans Değeri (A1): 0,100'den küçük olmalıdır.

Negatif Kontrol Kuyucuğunun Absorbans Değeri (B1): 0,200'den küçük olmalıdır.

CutOff Kontrol Kuyucuklarının Absorbans Değerleri (C1/D1)): 0,350 ile 0,850 arasında olmalıdır.

Pozitif Kontrol Kuyucuğunun Absorbans Değeri (E1): 0,650-3,000 arasında olmalıdır.

3.2.2. Adenovirus IgG düzeylerinin belirlenmesi

Serum örneklerindeki Adenovirus IgG düzeylerinin belirlenmesi ELISA yöntemi ile ticari ELISA kiti kullanılarak (DRG Instruments GmbH, Germany) yapıldı.

Kit içeriği ve protokol işlem basamakları

96'lık Mikrotitre kuyucukları Plağı

Sample Diluent (100 ml)

Pozitif kontrol (100 ml)

Negatif Kontrol (1 ml)

Cut-off Kontrol (2 ml)

Enzim konjugat (20 ml)

Substrat solüsyonu (14 ml)

Stop Solüsyonu (14 ml)

Yıkama Solüsyonu (30 ml)

Deney başlatılmadan yıkama solüsyonu 1:19 oranında sulandırılır. (1 ml Yıkama solüsyonuna 19 ml germ free distile su eklendi).

Serum örnekleri çalışmadan önce sulandırıldı. Bunun için 1 oran hasta serumuna 1000 oran Sample Diluent eklendi. Belirtilen orandaki seyreltme işlemi için kitte belirtilen işlem basamakları uygulandı.

Basamak 1: 10 µl örnek + 1 ml Sample Diluent

Basamak 2: 25 µl örnek + 250 µl Sample Diluent

Seyreltme işleminden sonra örnekler pipetaj yapılarak iyice karıştırıldı. 15 dakika beklendikten sonra tekrar pipetaj yapılarak kullanıldı. Ayrıca pozitif ve negatif kontroller kullanıma hazır olduğu için için seyreltme işlemi yapılmadı.

Gerekli sayıdaki mikrotitre stribi kuyucukları plağa yerleştirildi.

1 kuyucuk (örneğin A1) Substrat blank için boş bırakıldı.

1 kuyucuğa (örneğin B1) Negatif kontrolden 100 mikrolitre koyuldu.

2 kuyucuğa (örneğin C1 ve D1) Cut-off Kontrol'den 100'er mikrolitre koyuldu.

1 kuyucuğa (örneğin E1) Pozitif Kontrolde 100 mikrolitre koyuldu.

Diğer kuyucuklara herbiri için yeni tek kullanımlık pipet ucu kullanılarak 100 mikrolitre sulandırılmış serum örneği eklendi.

Kitte bulunan folyo ile plağın üzeri kapatılarak 60 dakika 37°C'da inkübe edildi.

İnkübasyon süresi tamamlandığında plak seri bir şekilde sallandı.

Kuyucuklardaki içerik kuyucuk başına 300 mikrolitre yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Yıkama işleminden sonra plak keskin bir şekilde absorbent kâğıda vurularak kalan damlacıklar giderildi.

Enzim Konjugatından 100 mikrolitre A1 kuyucuğu hariç her bir kuyucuğa eklendi.

30 dakika oda sıcaklığında (20-25 °C'da) gün ışığından korunarak inkübe edildi.

İnkübasyon süresi tamamlandığında plak seri bir şekilde sallandı.

Kuyucuklardaki içerik kuyucuk başına 300 mikrolitre yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Yıkama işleminden sonra plak keskin bir şekilde absorbent kâğıda vurularak kalan damlacıklar giderildi.

Her bir kuyucuğa 100 mikrolitre Substrat Solüsyonu eklendi ve 15 dakika oda sıcaklığında (20-25 °C'da) gün ışığından korunarak inkübe edildi.

Her bir kuyucuğa 100 mikrolitre Stop Solüsyonu eklenerek enzimatik reaksiyon durduruldu. İnkübasyon sırasındaki her kuyucuğun rengi maviden sarıya dönüştü.

Sonuçların okunması

Stop solüsyonunun eklenmesinden sonraki 30 dakika içinde plak 450 nanometre ve 620 nanometrede ELISA Okuyucuda (Rayto 3100, Almanya) okundu.

Substrat Blank Kuyucuğunun Absorbans Değeri (A1): 0,100'den küçük olmalıdır.

Negatif Kontrol Kuyucuğunun Absorbans Değeri (B1): 0,200'den küçük olmalıdır.

CutOff Kontrol Kuyucuklarının Absorbans Değerleri (C1/D1): 0,350 ile 0,900 arasında olmalıdır.

Pozitif Kontrol Kuyucuğunun Absorbans Değeri (E1): 0,650 ile 3,000 arasında olmalıdır.

Sonuçların hesaplanması

Önce ortalama Cut Off değeri (CO) hesaplanır. Örneğin $(0,59+0,61)/2=0,60$

Pozitif Sonuç: Hastanın ortalama absorbans değeri CO değerinin %10 fazlasından büyük olmalıdır. (Ortalama $OD_{hasta} > 1,1 \times CO$)

Gri Zon: CO Değerinin %10 üstü ile %10 altı arasındaki absorbans değeri gösteren hastalardan 2-4 hafta sonra tekrar örnek alınır ve deney tekrarlanır. Sonuç tekrar gri zon aralığında çıkarsa hasta pozitifdir. ($0,9 \times CO \leq \text{Ortalama } OD_{hasta} \leq 1,1 \times CO$)

Negatif Sonuç: CO değerinin %10 altından küçük absorbans değerine sahip olan hasta örnekleri negatiftir. (Ortalama $OD_{hasta} < 0,9 \times CO$).

Stop solüsyonunun eklenmesinden sonraki 30 dakika içinde plak 450 nanometre ve 620 nanometrede ELISA Okuyucuda (Rayto 3100, Almanya) okundu.

Sonuçta;

Substrat Blank Kuyucuğunun Absorbans Değeri (A1): 0,100'den küçük olmalıdır.

Negatif Kontrol Kuyucuğunun Absorbans Değeri (B1): 0,200'den küçük olmalıdır.

CutOff Kontrol Kuyucuklarının Absorbans Değerleri (C1/D1)): 0,350 ile 0,850 arasında olmalıdır.

Pozitif Kontrol Kuyucuğunun Absorbans Değeri (E1): 0,650 ile 3,000 arasında olmalıdır.

3.3.İstatistiksel Analiz

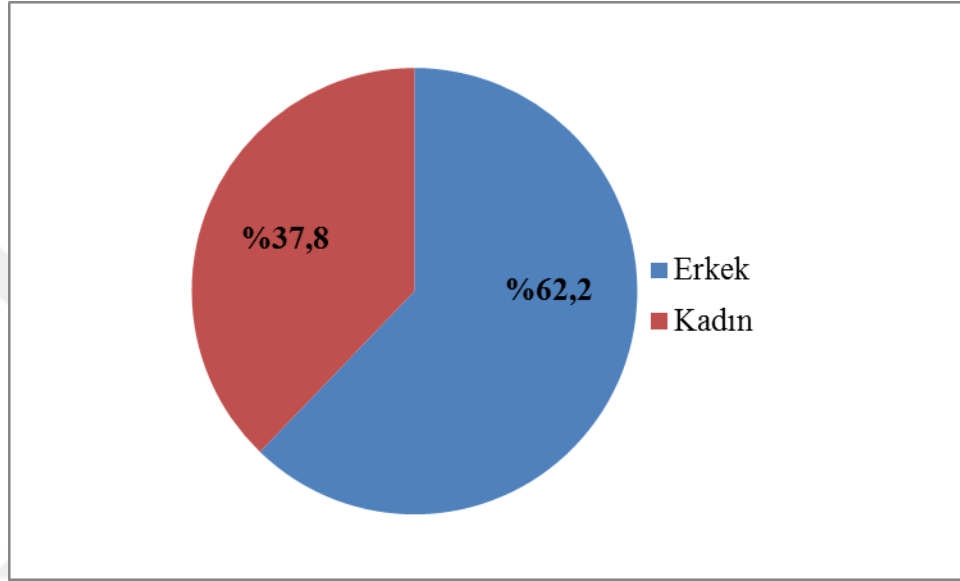
Çalışmanın istatistiksel analizleri, IBM SPSS Statistic 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin karşılaştırılması için Fisher'in ki-kare testi kullanıldı.



4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. Sonuçlar

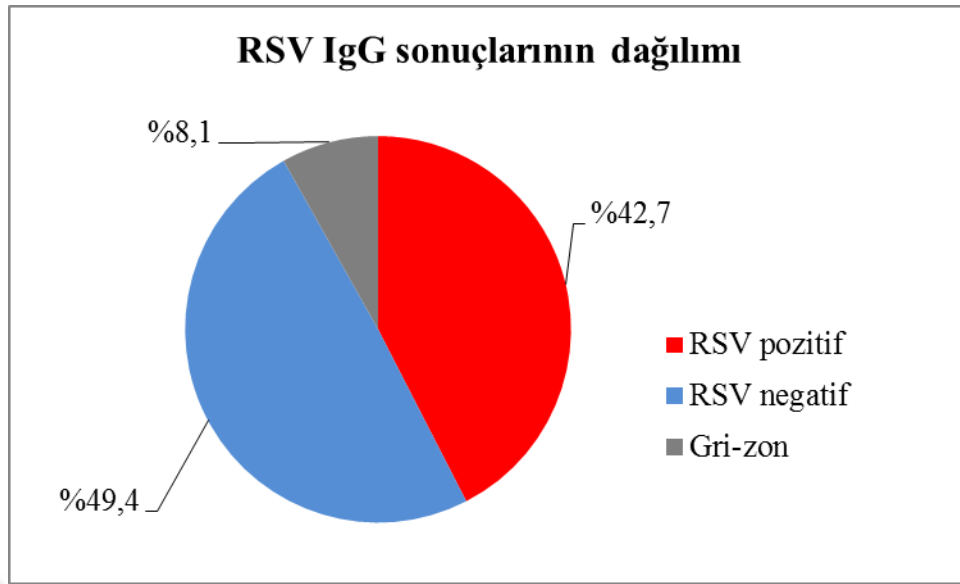
Çalışmamızda KOAH ataklarının yaygın olduğu sonbahar ve kış mevsimlerinde, KOAH tanısı almış ve tedavi olan 40 yaş üstü 172 hastanın serum rneği kullanıldı. Bu örneklerin 65 (%37,8)' i kadın 107 (% 62,2)' si erkek hastaya aitti (şekil 4.1).



şekil 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı.

4.1.1. RSV IgG sonuçları

Yapılan ilk RSV IgG çalışmasında, çalışmaya dahil edilen 172 serum örneğinin %40,7 (n=70)'i RSV IgG pozitif, %49,4 (n=85)' i RSV IgG negatif olarak belirlendi. Ayrıca ilk değerlendirmede örneklerin %9,9 (n=17)' sı gri zonda idi. Tekrarlanan çalışmada bu örneklerin 3'ünün pozitif olduğu belirlendi. Sonuç olarak örneklerin % 42,4 (n=73)' si pozitif, % 49,4 (n=85)' i RSV IgG negatif ve % 8,1 (n= 14) gri zon olarak tespit edildi (şekil 4.2). Cinsiyet açısından RSV IgG verileri değerlendirildiğinde, 107 erkek hastanın % 35,5 (n=38)' i, 65 kadın hastanın % 53,8 (n=35)' i RSV IgG pozitif bulundu. Ayrıca erkek hastaların % 54,2 (n=58)' si ve kadın hastaların % 41,5 (n=27)' u RSV IgG negatif olarak tespit edildi.



Şekil 4.2. RSV IgG sonuçlarının dağılımı (pozitif, negatif ve gri zon)

RSV IgG verilerine göre, gri zonda bulunan değerlerin %78,5 (n=11)' ü erkek, %21,5 (3)' si ise kadın hastaya aitti. (Çizelge 4.1.). RSV pozitif hastalarda cinsiyet açısından (erkek/kadın) istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0.05$).

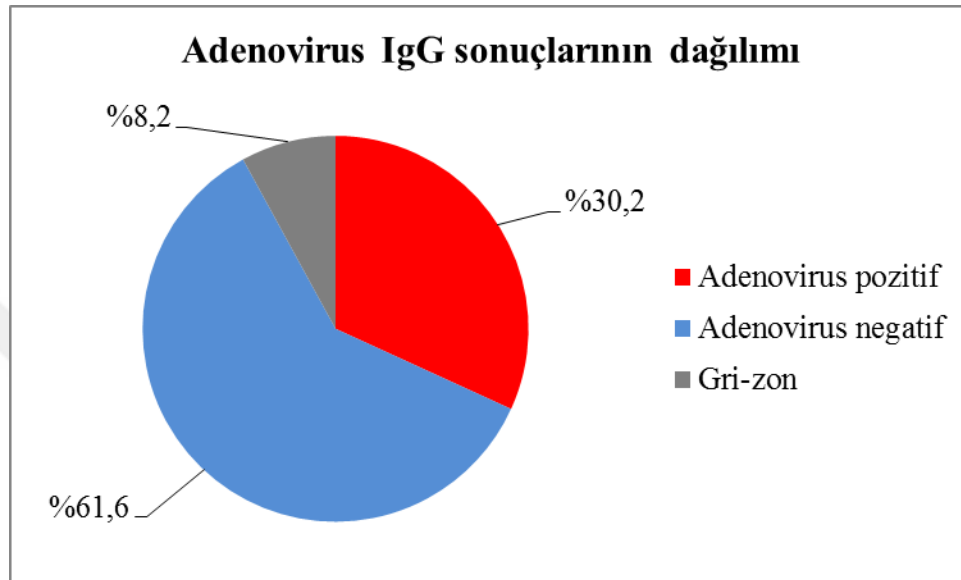
Çizelge 4.1. RSV IgG değerlendirilmesi sonuçlarının cinsiyetlere göre dağılımı

RSV IgG durumu	Çalışılan Hasta (n=172)		Toplam
	Erkek (n=107)	Kadın (n=65)	
RSV pozitif hastalar	38	35	73
RSV negatif hastalar	58	27	85
Gri zon	11	3	14

4.1.2 Adenovirus IgG Sonuçları

Yapılan ilk Adenovirus IgG çalışmasında, çalışmaya dahil edilen 172 örneğin %26,7 (n=46)' ü adenovirus IgG pozitif, %61,6 (n=106)' ü adenovirus IgG negatif olarak

belirlendi. Ayrıca ilk değerlendirmede örneklerin %11,6 (n=20)' ü gri zonda idi. Tekrarlanan çalışmada bu örneklerin 6'sının adenovirus IgG pozitif olduğu belirlendi. Sonuç olarak örneklerin %30,2 (n=52)' i pozitif, % 61,6 (n=106) negatif ve % 8,2 (n=14) gri zon olarak tespit edildi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Adenovirus IgG sonuçlarının dağılımı (pozitif, negatif ve gri zon)

Çizelge 4.2. Adenovirus IgG değerlendirilmesi sonuçlarının cinsiyetlere göre dağılımı

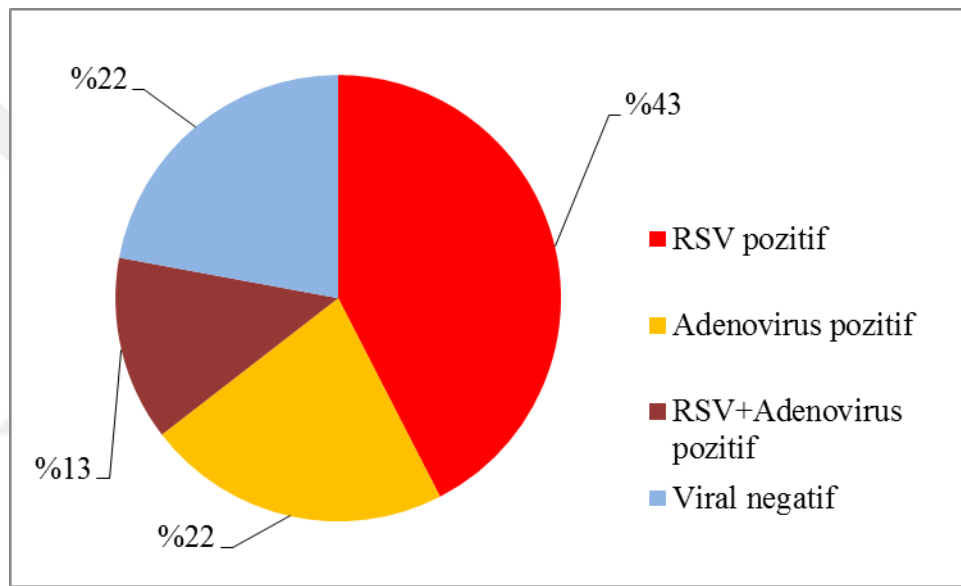
Adenovirus IgG durumu	Çalışılan Hasta (n=172)		Toplam
	Erkek (n=107)	Kadın (n=65)	
Adenovirus (+) hastalar	32	20	52
Adenovirus (-) hastalar	64	42	106
Gri zon	11	3	14

Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, 107 erkek hastanın %30 (n=32)'u, 65 kadın hastanın %30,8 (n=20)' u Adenovirus IgG pozitif bulundu. Ayrıca erkek hastaların %59,8 (n=64)' i ve kadın hastaların %64,6 (n=42)' sı Adenovirus IgG negatif olarak tespit edildi. Gri zonda bulunan değerlerin %78,5 (n=11)' i erkek, %21,50 (n=3)' si

ise kadın hastalara aitti. (Çizelge 4.2.). Adenovirus pozitif hastalarda cinsiyet açısından (erkek/kadın) istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0.05$).

4.1.3. RSV ve Adenovirus viral birliktelik sonuçları

Toplam 172 hastanın 23 (%13)'ünde hem RSV hem de adenovirus pozitifliği belirlenmiştir. Pozitif örneklerin %60,9 (n=14)'ü erkek, % 39,1 (n=9)'ü kadın hastaya aitti (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. RSV ve Adenovirus pozitiflik dağılımları

4.2. Tartışma

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), ilerlemiş hava akımı kısıtlılığı ile karakterize olan, erişkinlerde en sık rastlanan ve hava yolu kısıtlanmasının tamamen geri düzeltilemediği kronik solunum yolu hastalığıdır. KOAH ile ilişkili temel etiyolojik ajanlar sigara içimi ve biyokütle maruziyeti olmakla birlikte, solunum yolu enfeksiyonları hem stabil KOAH'ın patogeneğinde hem de akut alevlenmelerde önemli bir rol oynamaktadır (Beasley, ve diğerleri, 2012).

Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün Tıbbi Araştırmalar için yol haritası kapsamına 2007 yılında eklenen İnsan Mikrobiyom Projesinde; nazal pasaj, oral kavite, deri,

gastrointestinal ve ürogenital sistemi içeren insan vücudundaki bütün kısımların mikrobiyolojik yapısı ele alınmıştır. Yapılan çalışmaya sağlıklı akciğer mikrobiyomunda (mikroflorasında) ağız florasında yer alan mikroorganizmalara ek olarak *Enterobacteriaceae*, *Methylobacterium* ve *Ralstonia* türlerinin varlığı bildirilmiştir. KOAH hastası bireylerde non tüberküloz *Mycobacteria* spp. gibi atipik ve tipik patojen mikroorganizmaların varlığı bildirilmektedir. Viral örnek olarak en fazla Rhinovirus enfeksiyonunun KOAH'lı hastalarda *Haemophilus* spp. etkeninin aşırı çoğalmasına neden olduğu kaydedilmiştir (Morris, ve diğerleri, 2013; Segal, Rom, & Weiden, 2014).

Çalışmamızda KOAH ataklarının ve alevlenmelerinin yaygın olduğu sonbahar ve kış mevsimlerinde, KOAH tanısı almış ve tedavi sürecindeki 40 yaş üstü 172 hastanın serum örneği kullanıldı. Yapılan çalışmalarda solunum yolu virüslerinin bronkoalveolar lavaj, nazofaringeal aspirat, nazofaringeal sürüntü, balgam, bronkoalveolar lavaj gibi örneklerden izole edilebildiği, buna karşın hastadaki immun yanıtta meydana gelen değişikliklerin belirlenebilmesi için serum örneklerinden faydalandığı görülmektedir (Borg, ve diğerleri, 2003; Van der Sluijs, ve diğerleri, 2004; Papi, ve diğerleri, 2006; Hutchinson ve diğerleri, 2007). Biz de çalışmamızda etken izolasyonu için yapılan moleküler çalışmaların bütçesinin yüksek olması nedeniyle öncelikli olarak hastanın serum örneklerinde viral etkene karşı özgül olarak meydana gelen ve vücutta yarılanma ömrü IgM'ye göre daha uzun olan IgG antikorlarının ELISA yöntemi kullanılarak belirlenmesini tercih edildi.

Çalışmamız özellikle KOAH ataklarının ve alevlenmelerinin fazlaca görüldüğü sonbahar ve kış mevsimlerinde elde edilen serum örnekleri ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen toplam 172 örneğin 73 (%42,4)'ünde RSV Ig G pozitifliği, 52 (%30,2)'sinde Adenovirus IgG pozitifliği belirlenmiştir. Ayrıca hastaların 23 (%13,4)'ünde koenfeksiyon (RSV + Adenovirus) tespit edilmiştir. Koenfeksiyon tespit edilen örneklerin %60,9 (n=14)'erkek, %39,1 (n=9)'i kadın hastalara aitti. Koenfeksiyon hem virüslerde hem de bakterilerde interferans özellik nedeniyle çok sık karşılaşılan bir durum değildir. Ancak, çalışmamızın serum örneklerinde IgG varlığının araştırılmasına dayanması nedeniyle, koenfeksiyonun belirlendiği

bireylerde peş peşe ya da daha önce geçirilmiş enfeksiyon olma durumunu düşündürmektedir. Bu durum moleküler yöntemler ile etken odaklı çalışmalar sayesinde netlik kazanabilir. Çalışmamızda hem KOAH hastalarında hem de RSV pozitif olan hastalarda cinsiyet açısından (erkek/kadın) istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0.05$). Ancak Adenovirus pozitifliği açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). KOAH hastalığı, risk faktörlerine maruziyetin fazla olması nedeniyle kadınlara göre erkeklerde daha fazla görülmektedir. Ancak viral etken varlığının kadın hastalarda daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Yapılan literatür taramalarında, çalışmaların çoğunlukla, KOAH ataklarının ve alevlenmelerinin sık olduğu sonbahar ve kış mevsimlerinde yapıldığı görülmektedir. De Serres ve ark., (2009), ardışık iki kış mevsimi boyunca akut alevlenme nedeniyle tedavi altında olan KOAH'lı hastaların patojen yükünü hem viral hem de bakteriyel etkenlerin oluşturduğunu belirttikleri çalışmalarında, 50 yaş üstü 108 hastanın 10 gün boyunca balgam ve nazofaringeal aspirat örneklerini toplamışlar ve örneklerde PCR metoduyla patojen yükü belirlemişlerdir. Sonuçta örneklerde solunum sinsityal virüs (RSV), human parainfluenza virüs-3 (PIV-3) ve influenza virüslere rastlanırken, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Streptococcus pneumoniae* türü bakteriler saptanmıştır. Viral enfekte hastaların %58' inde bakteriyel enfeksiyon da görüldüğünü, ancak tek tip patojene maruz kalan hastalardan farklı bir klinik tablo saptamadıklarını bildirmişlerdir (Segal, Rom, ve Weiden, 2014). Tan, ve diğerleri, (2003) ise hastanede tedavi gören son dönem astım hastalarının endotrakeal aspirat örnekleri ile astım ve KOAH hastalarının balgam örneklerinin incelediği PCR tabanlı çalışmada hastaların %52' sinde viral nükleik asit izole edildiği, KOAH ve astım hastalarında en fazla influenza virüsüne rastlandığı bildirilmiştir. Çalışmada ayrıca Picornavirüs, Adenovirüs, Influenza A ve B tipi virüslere rastlandığı belirtilmiştir (Tan , ve diğerleri, 2003). Bir başka çalışmada, 64 KOAH hastasından elde edilen balgam örneklerinde viral ve bakteriyel enfeksiyon etkenlerini incelemişlerdir. Bakteriyel etkenler, balgam dilüsyonu yapılarak uygun besiyerine ekim yoluyla bakteriyolojik olarak tanımlanmıştır. Respiratuar viral etkenler reverse transkriptaz–Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ile incelenmiştir. Aktif alevleme

geçiren hastaların %78' inde bakteriyel ve/veya viral bir enfeksiyon etkeninin varlığı gösterilmiştir. Söz konusu hastalarda akciğer fonksiyon kaybı da bildirilmiştir. Ayrıca koenfekte bireylerin hastanede kalma sürelerinin daha uzun olduğu bildirilmiştir. Viral ya da bakteriyel enfeksiyon geçiren bireylerin balgamlarında artmış nötrofil ve eozinofil varlığı kaydedilmiştir (Papi, ve diğerleri, 2006). Wilkinson ve ark. (2006)' daki prospektif kohort (ileriye dönük izlem) çalışmasında KOAH alevlenmelerinin enfeksiyon etkeni olan bakteriyel ya da viral patojenler tarafından tetiklendiğini bildirmişlerdir. Bu patojenlerin bireyde inflamatuvar belirteçlerin artışına neden olarak alevlenme tablosunun oluşmasına neden olduğu vurgulanmıştır. (Wilkinson, ve diğerleri, 2006). Hutchinson ve ark., (2007)'na göre KOAH hastalarında solunum yolu enfeksiyonuna neden olan virüslerin akut alevlenmeye eşlik ettiği bildirilmiştir. Yaptıkları vaka ile eşleştirilmiş vaka kontrol çalışmasında yaş ortalaması 72 olan 92 hastadan alınan nazofaringeal sürüntü örnekleri multipleks PCR ve atipik pnömoni seroloji testleri ile araştırmışlardır. 99 hafta boyunca süren gözetim süresince 148 alevlenme vakası kaydedildiğini ve alevlenme sırasında örneklerdeki viral izolasyon oranının 11 kat arttığını, hasta bireylerden Picornavirus, Influenza A, Parainfluenza tip 1,2,3, Solunum Sinsityal Virüs ve Adenovirüs türlerine ait viral etkenlerin izole edildiği bildirilmiştir (Hutchinson, ve diğerleri, 2007). Nichols ve arkadaşları (2008) respiratuvar viral enfeksiyonlarının mevsimsel soğuk algınlığı, bronşiolit, akut otit, sinüzit, krup, toplum kökenli pnömoni ve hem kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astımdaki alevlenmeye neden olduğunu, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğunu, bizim çalışma konumuz olan RSV ve Adenovirus enfeksiyonlarının spesifik enfeksiyonlar oluşturduklarını kaydetmişlerdir (Nichols, Campbell, & Boeckh, 2008). Varkey ve Varkey (2008)' e göre KOAH'ta alevlenmelere neden olan başlıca solunum yolu virüsleri Rhinovirüsler, Koronavirüsler, Influenza virüsler, Parainfluenza, Adenovirus, Solunum Sinsityal virüs (RSV) tür. Araştırmacılar yapılan önceki çalışmalarda viral örneklerin sadece hücre kültürü ve seroloji ile izolasyon ve identifikasyon işlemlerinin yapıldığını ancak günümüzde PCR tekniği ile identifikasyonun daha duyarlı ve özgün sonuçlar sağladığını belirtmiştir (Varkey & Varkey, 2008). Bafadhel ve ark. (2011) yılında yaptıkları çalışmada toplam 145 (44 kadın 101 erkek) hasta üzerinde dört farklı biyolojik alevlenme tipi

tanımlamışlardır: bakteriyel, viral, eozinofilik ve pausiinflatuar alevlenmedir. Balgam örneklerinin PCR yöntemiyle incelendiği çalışmada tüm alevlenmelerin % 28'inden viral etkenlerin sorumlu olduğunu bildirmişlerdir (Bafadhel, ve diğerleri, 2011).

Doku örneklerinden de viral etken taraması yapan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan biri Utokaparch ve ark., tarafından yapılan, 20 KOAH (GOLD sınıfı 1) ve 20 sağlıklı kontrol içeren çalışmada donmuş akciğer dokusunu qPCR yöntemi ile incelediklerinde hastalardan 18'inde viral nükleik asit izole etmişlerdir. Araştırmacılar örneklerde 13 solunum yolu virüsü primeri kullanarak yaptıkları çalışmada İnfluenza A ve Coronavirüs 229E olmak üzere iki virüs türü saptamışlardır. Bu iki grubu viral prevalans ve viral yük ile inflamasyon bakımından kıyasladıklarında KOAH hastası grubun viral prevalansının ve viral yükünün daha yüksek olduğunu, akciğer içi dar solunum yollarının makrofaj ve nötrofil sayısının kontrol grubuna göre anlamlı derece daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar KOAH hastalığının yönetiminde respiratuar virüslerin hedef nokta olduğunu önermektedir (Utokaparch, ve diğerleri, 2014). En fazla örnek verisi ile yayınlanan çalışmalardan biri Zwaans ve ark., (2014) tarafından yapılmış olup, toplamda 1728 hastadan oluşan PCR ile viral etken türü belirlemesi yapılan ondokuz farklı çalışmayı derledikleri çalışmada akut alevlenme geçiren KOAH'lı hastalarda hangi tür viral etkenlerin bulunduğunu incelemişlerdir. Bunun için hem üst solunum yolu hem de alt solunum yolu örnekleri kullanılmıştır. Üst solunum yolunda en fazla sıklıkta Koronavirüslerin bulunduğu, Rhino-/Enterovirüslerin, RSV ve İnfluenza virüslerin solunum yolunda sıklıkla bulunan patojen virüsler olduğunu belirlemişlerdir (Zwaans, Mallia, vanWinden, & Rohde, 2014).

Kim ve ark., (2016), solunum yolu virüslerinin klinik etkilerini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada iki ayrı gruptan (KOAH hastası akut alevlenme geçiren hasta grubu ve KOAH hastası concomitant pnömonili hastalarda) alınan örnekler RT-PCR yöntemi ile kıyaslanarak çalışılmıştır. Akut alevlenme yaşayan KOAH hastası örneklem grubunun %41,9' unda, pnömonili KOAH hastaların % 33,5' inde viral etkene rastlanmıştır. Alevlenme grubunda en sık rastlanan virüs türü İnfluenza virüs iken concomitant pnömonili KOAH hasta grubunda Coronavirüs olduğu

bildirilmiştir. Sadece viral enfeksiyon, sadece bakteriye enfeksiyon ve hem viral hem de bakteriyel enfeksiyon (konkominant enfeksiyon) grupları kıyaslandığında konkominant enfeksiyon durumunun hastanedeki mortalite oranının en yüksek oranda olduğunu bildirmişlerdir (Kim, ve diğerleri, 2016). Kwak ve ark., (2016)'nın KOAH alevlenmelerinde solunum yolu virüsü enfeksiyonunun yaygınlığını değerlendirmek ve viral enfeksiyonlara duyarlılık ile ilişkili faktörleri bulmak ve viral patojenler nedeniyle gelişen etkilerin virüs dışı patojenlere kıyaslanması amacıyla yaptıkları çalışmada 2 yıldan fazla süredir hastanede tedavi gören hastalar incelenmiştir. Nazofaringeal sürüntü örneklerinin multipleks PCR tekniği ile incelendiği çalışma sonucunda örneklem kümesindeki hastaların akut alevlenme yaşayanlarının % 28,1 inde viral etken varlığı saptanırken en yaygın olarak sırasıyla rhinovirus (%38,8), Solunum Sinsityal Virüs, Coronavirus, İnfluenza A, Parainfluenza, Adenovirüs ve Metapneumovirüs viral etkenlerin varlığı bildirilmiştir. Viral etkenlerin hastada varlığı ya da olamayışının alevlenmenin şiddetini etkilemediği bildirilirken, örneklemedeki kadın popülasyonun viral enfeksiyon oranının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Kwak, ve diğerleri, 2016). Bizim yaptığımız çalışmada ise elde edilen veriler örnekleminizdeki erkek popülasyonunda hastalığın daha yağın olduğunu göstermektedir.

Greenberg ve ark.. (2000)'de yaptıkları çalışmada 26-35 ay boyunca takip edilen ve influenza aşılması yapılan ileri yaşta KOAH hastalarında viral enfeksiyon varlığını ve önemini incelemişlerdir. Yapılan bu kohort çalışmasında kontrol grubunda (yani KOAH'lı olmayan solunum sistemi enfeksiyonu geçiren hasta grubunda) % 27 oranında viral enfeksiyon etkeni varlığını belirlediklerini, KOAH hasta grubunda ise % 44 oranında respiratuar solunum yolu hastalıklarına neden viral etken verdiğini belirtmişlerdir. Etkenler arasında en fazla Picornavirüsler, Parainfluenza virüslerine ve Coronavirüs türü virüslere rastlandığı bildirilmiştir (Greenberg, Allen, Wilson ve Atmar, 2000). Bizim örneklerimizde ise RSV virüsün görülme sıklığı Adenovirüs görülme sıklığına göre daha fazla olduğu saptandı. RSV enfeksiyonunun solunum yolunda gelişen viral enfeksiyonların en temel nedenidir ve bakım alan hastalarda ve özellikle yenidoğanlarda tespit edilmesinin son derece önem arz ettiği bildirilmektedir. Çünkü bu viral patojenin, solunum yolunda gelişen hastalığın hekim

tarafından en doğru şekilde teşhisini ve daha etkili tedavisini engelleyen bir etken olduğu belirtilmektedir (Leonardi, Wilson, Daus ve Zuretti, 2015). D'Anna ve ark., (2016); bakterilerin ve virüslerin KOAH alevlenmelerinin temel nedeni olduğunu ve solunum yolundaki sürekli inflamasyona neden olabileceğini bildirmişlerdir. Stabil KOAH hastalarında solunum yolu virüslerinin alt solunum yolunda yerleşim gösterdiklerini ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırladıklarını kaydetmişlerdir. Araştırmacılar hastalığın sağaltımına yönelik olarak uygulanan terapötik stratejilerin bakteriyel-viral enfeksiyonlar ve bunlara cevaben oluşan immün cevaba göre belirlenmesi gerektiğini önermişlerdir (D'Anna, Balbi, Cappello, Carone, & Stefano, 2016). Bizim çalışmamızda bireyin vücudundan viral etkene özgü sentezlenen IgG molekülünün gösterilmesi temeline dayanarak viral pozitifliği değerlendirildi.

Yaptığımız çalışmada RSV ve Adenovirüs etkenlerinin hastalığın alevlenme evrelerinin patogenezinin oluşmasına nedenleri arasında yer alabileceği göz önünde bulundurularak, hastalığın sağaltımı için daha palyatif tedavi yöntemlerinin seçilmesi (grip aşısı uygulama, bilinçli antibiyotik kullanımı, enfeksiyon etkenine özgü tedavi yöntemi seçimi) adına bu araştırma konusunu ele alındı. İleride yapılacak çalışmalarımız bu doğrultuda ilerleyecektir.

Astım ve KOAH gibi solunum yolu hastalıklarının alevlenmelerinin engellenmesi adına hastalara koruyucu ve önleyici tedavi olarak grip aşısı uygulanmaktadır. Uygulanan aşılar Influenza virüsüne özgü geliştirilen aşılardır Fakat aşılamanın, astım ve KOAH hastalarında astmatik durumu tetikleyen yan etkileri nedeniyle hastalar üzerinde koruyucu etkinliği hakkında tartışmalar mevcuttur (Cates & Rowe, 2013). KOAH nedeniyle tedavi gören hastalara grip aşısı önerilen destekleyici bir tedavidir. Örneğin influenza virüsü kaynaklı enfeksiyon KOAH hastalarında akut alevlenmeyi tetiklemekte, semptomların kötüleşmesine neden olmakta, mortalite ve morbiditenin artmasına sebebiyet vermektedir (Poole, Chacko, Wood-Baker, & Cates, 2006). Viral enfeksiyon, akciğerde NK hücre yanıtlarını engelleyerek sonraki bakteriyel süperenfeksiyona duyarlılığın artmasına yol açmaktadır (Small, ve diğerleri, 2010). Yapılan bir çalışmada 6 sını KOAH ve diğerleri kronik akciğer

hastalığı tedavisi gören 11 hastalık bir örneklem üzerinde grip aşısının etkinliği incelenmiştir. Placebo ilaç verilen gruba kıyasla grip aşısı uygulanan KOAH hastalarının, uygulamadan sonraki 3-4 hafta içinde alevlenme tekrarı anlamlı olarak azalmış olduğu bildirilmiştir (Poole, Chacko, Wood-Baker, & Cates, 2006). Biz de yaptığımız çalışma ile olumsuz etkilerin en aza indirebilmesi için hastalığın alevlenme aşamalarını önleyici tedavi olarak aşı uygulanmasını etkene özgü olduğu takdirde etkili olacağını öngörmekteyiz.

KOAH prevalansı ülkeler arası ve demografik olarak da ülkeler içinde farklılıklar göstermektedir. Ancak iç ortam hava kirliliği, mesleki maruziyet ve tütün dumanı gibi etkenlerle karşılaşma sıklığı bu prevalansı arttırmaktadır. Mevcut nüfusun yaşlanması da bu artışı hızlandırmaktadır (Kocabaş, ve diğerleri, 2014).

Küresel Hastalık Yüğü (KHY) Çalışması 2010 verileri, KOAH nedeniyle yılda 2,9 milyon bireyin yaşamının sonlandığını göstermektedir. Dünya çapında tüm ölüm nedenleri arasında 3. ölüm nedeni olan KOAH, tüm ölümlerin de % 5.5' ini kapsamaktadır. Bu da erken mortalite, ölüm hızlarının artması ve bu bağlamda sağlık harcamalarının artması ile yüksek maliyetin göstergesidir (Lozano, Naghavi, Foreman, ve diğerleri, 2012; Kocabaş, ve diğerleri, 2014).

Bir toplumda KOAH prevalansını saptamak için, uzman doktorun tanı koyması, anketlerle semptomların belirlenmesine dayalı prevalans ve de spirometrik ölçüm sonuçlarına göre hava yolu sınırlandırılmasına dayanan prevalans kullanılır. Kullanılan yöntemle göre prevalans değişkenlik göstermekle birlikte Uluslararası rehberler KOAH tanısı ve şiddetinin belirlenmesi için bronkodilatör sonrası spirometrik ölçümlerin kullanımını esas almaktadırlar. Dünyada önde gelen 10 ölüm nedeninin 2002-2030 yılları arasında ölüm nedeni sıralamasındaki yerlerinin KOAH için 2002 yılında 5. Sırada olduğu belirtilirken, bu sıranın 2030 yılı için 6. Sırada yer alacağı ön görülmektedir (Kocabaş, A., 2010).

BREATHE Çalışması (Observational Cross-sectional epidemiology study in chronic obstructive pulmonary disease in the Middle East region) Afrika ve Orta Doğu Bölgesi'ndeki 11 ülkede KOAH semptomlarının görülme sıklığını tahmin etmek

amacıyla 40 yaş üstü bireylerle yürütülen bir çalışmadır. Tunus, Mısır, Ürdün, Fas, Pakistan, Suudi Arabistan, Lübnan, Suriye, Birleşik Arap Emirlikleri, Cezayir ve Türkiye'yi kapsayan çalışmada KOAH insidans ve prevalansı ele alınmaktadır. Çalışma verilerine göre Türkiyede KOAH görülme sıklığı % 4,2 oranında olduğu ve yaklaşık 3 milyon bireyin KOAH hastası olduğu bildirilmektedir. Araştırmanın gerçekleştirildiği ülkeler bazında ülkemiz hastalığın en sık görüldüğü 3. ülkedir. Araştırmaya göre en sık KOAH görülen ülkeler sıralamasında ise %5,4 ile Ürdün 1. sırada yer alırken % 5,3 ile Lübnan 2. sırada yer almaktadır (Tageldin, ve diğerleri, 2012).



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) kalıcı hava yolu obstrüksiyonunun (daralma, tıkanma) geliştiği bir hastalıktır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sıklıkla rastlanan en önemli hastalıklardan biridir. Hastalığın ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan semptomu alevlenme hastaların günlük yaşam kalitesini etkilemektedir. Bu alevlenmelerin çoğu, alt solunum yolunu enfekte eden ve solunum yolu inflamasyonunu arttıran solunum virüsleri ve bakteriler tarafından tetiklenir. Solunum yolu virüsleri, KOA alevlenmelerine neden olan ve solunum sistemi enfeksiyonlarından en sık izole edilebilen patojenlerdir. Solunum yolu enfeksiyonuna neden olan virüsler solunum sinsityal virus, influenza virus, parainfluenza virusler, adenovirusler, rinovirusler ve koronaviruslar ile eko ve koksaki virüslerdir.

Yapılan bu tez çalışmasında, KOA atak ve alevlenmelerinde rol oynayan RSV ve Adenovirusa karşı bireyde gelişen özgül immün yanıt prevalansı ortaya konmuştur. Respiratory Sinsityal Virüs ve Adenovirus IgG seroprevalansı araştırılmıştır. Bu çalışma ile aşılınmamış KOA hastalarında çeşitli nedenlerle görülen alevlenmelerin şiddetini artıran viral etkenlerin ortadan kaldırılması için tedavi olarak etkene özgü aşı uygulanmalarına özen gösterilmesinin etkili olacağını öngörmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Altan, N. (2000). *Biyokimya-Olgü Sunumlu Yaklaşım.* , (1996 yılındaki 6. Baskıdan Çeviri; Mosby-Year Book, Inc), (1. baskı, b.). Ankara: Palme Yayınları 161.
- Andersson, F., Borg, S., Jansson, S. A., Jansson, A. C., Ericsson, A., Prutz, C., . . . Lundback, B. (2002). The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiratory Medicine*(96(9)), 700–708.
- Anheyer, D., Cramer, H., Lauche, R., Saha, F. J., & Dobos, G. (2017). Herbal medicine in children with respiratory tract infection: systematic review and meta-analysis. *Herbal medicine in children with Academic Pediatric Association*, 1-12. doi:10.1016/j.acap.2017.06.006
- Anthonisen, N. R., Manfreda, J., Warren, C. P., Hershfield, E. S., Harding, G. K., & Nelson, N. A. (1987). Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary Disease. *Annals of Internal Medicine*(106), 196–204.
- Bafadhel, M., McKenna, S., Terry, S., Mistry, V., Reid, C., Haldar, P., . . . Lomas, D. v. (2011). Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease- Identification of Biologic Clusters and Their Biomarkers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*,(184), 662-71. doi:10.1164/rccm.2011, 04-0597OC.
- Bandi, V., Jakubowycz, M., Kinyon, C., Mason, E., Atmar, R., Greenberg, S., & Murphy, T. (2003). Infectious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease associated with respiratory viruses and non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Federation of European Microbiological Societies (FEMS) Immunology and Medical Microbiology*(37), 69-75.
- Beasley, V., Joshi, P., Singanayagam, A., Molyneaux, P. L., Johnston, S. L., & Mallia, P. (2012). Lung microbiology and exacerbations in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*(7), 555-569.
- Borg, I., Rohde, G., Löseke, S., Bittscheidt, J., Schultze-Werninghaus, G., Stephan, V., & Bufe, A. (2003). Evaluation of a quantitative real-time PCR for the

detection of respiratory syncytial virus in pulmonary diseases. *European Respiratory Journal*, 21(6), 944-51.

Brashier, B., & Kodgule, R. (2012). Risk Factors and Pathophysiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Journal of the Association of Physicians of India*(60), 17-21.

Burge, S., & Wedzicha, J. (2003). COPD exacerbations: definitions and classifications. *The European Respiratory Journal-Supplement*, 41, 46s–53s.

Camp, J., & Jonsson, C. (2017). A Role for Neutrophils in Viral Respiratory Disease. *Frontiers in Immunology*, www.frontiersin.org,(8), 550. doi:10.3389/fimmu.2017.00550

Cates, C., & Rowe, B. (2013). Vaccines for preventing influenza in people with asthma (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, www.cochranelibrary.com(2), CD000364.

Celli, B., MacNee, W., & and committe members. (2004). Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *European Respiratory Journal*,(23), 932–946.

Chan-Yeung, M., Ait-Khaled, N., White, N., Ip, M., & Tan, W. (2004). The burden and impact of COPD in Asia and Africa. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*, 8(1), 2–14.

Churchill, L., Friedman, B., Schleimer, R. P., & Proud, D. (1992). Production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by cultured human tracheal epithelial cells. *Immunology*(75), 189-195.

D'Anna, S. E., Balbi, B., Cappello, F., Carone, M., & Stefano, A. D. (2016). Bacterial–viral load and the immune response in stable and exacerbated COPD: significance and therapeutic prospects. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*(11), 445-453.

De Serres, G., Lampron, N., La Forge, J., Rouleau, I., Bourbeau, J., Weiss, K., . . . Boiving, G. (2009). Importance of viral and bacterial infections in chronic

obstructive pulmonary disease exacerbations. *Journal of Clinical Virology*(46), 129-133.

Dimopoulos, G., Tsiodras, S., Lerikou, M., Chranioti, A., Perros, E., Anagnostopoulou, U., . . . Armaganidis, A. (2015). Viral Profile of COPD Exacerbations According to Patients Age. *The Open Respiratory Medicine Journal*(9), 1-8.

Erdoğan, M., & Gülmez, İ. (2013). *Türk Toraks Derneği 2013 Akciğer Hidatik Kisti Eğitim Kitapları Serisi*. Ankara: Türk Toraks Derneği.

Gartner, L. P., & Hiatt, J. L. (2007). *Color Textbook of Histology* (3. Edition b.). USA: Elsevier's.

Gillespie, S., & Bamford, K. (2012). *A Medical Microbiology and Infection at a Glance* (Fourth edition, b.). Oxford UK.: John Wiley&Sons Ltd.,.

GOLD. (2010.). *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2010. Spirometry For Health Care Providers: Quick Guideline*, http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/GOLD_Spirometry2010.pdf
http://goldcopd.org/wpcontent/uploads/2016/04/GOLD_Spirometry_2010.pdf

GOLD. (2017). *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Gold), 2017. Teaching Slide Set*,. .: <http://goldcopd.org/world-copd-day/>(İnternet Kaynağı).

GOLD. (2017b). *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)-2017. Global Strategy For The Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2017 Report*. . <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>(internet kaynağı).

Gold, P. M. (2009). *The 2007 GOLD Guidelines: A Comprehensive Care Framework*, *Symposium Papers. Respiratory Care*, 54, 8.

Greenberg, S. B., Allen, M., Wilson, J., & Atmar, R. L. (2000). *Respiratory Viral Infections in Adults with and without Chronic Obstructive Pulmonary*

Disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine(162), 167-173.

Hall, C. B. (2001). Respiratory Syncytial Virus and Parainfluenza virus, Review article. The New England Journal of Medicine(344), 1917-1927.

Harvey, R. A., & Ferrier, D. R. (2011). Biochemistry ; computer graphics, Michael Cooper. (Cilt 5th ed.). 351 West Camden Street Baltimore.: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.

Herr, C., Han, G., Li, D., Tschernig, T., Dinh, Q. T., Beißwenger, C., & Bals, R. (2015). Combined exposure to bacteria and cigarette smoke resembles characteristic phenotypes of human COPD in a murine disease model. Experimental and Toxicologic Pathology,, 67, 261-269.

Hutchinson, A., Ghimirea, A., Thompsona, M., Black, J., C.A., B., A.J., L., . . . Irving, L. (2007). A community-based, time-matched, case-control study of respiratory viruses and exacerbations of COPD. Respiratory Medicine(101), 2472-2481.

Kim, H.-C., Choi, S.-H., Huh, J.-W., Sung, H., Hong, S., Lim, C.-M., & Koh, Y. (2016). Different Pattern of Viral Infections and Clinical Outcomes in Patient With Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Pneumonia. Journal of Medical Virology(88), 2092-2099.

Ko, F., Ip, M., Chan, P., Ng, S., Chau, S., & Hui, D. (2008). A one-year prospective study of infectious etiology in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD and concomitant pneumonia. Respiratory Medicine(102), 1109-1116.

Kocabaş, A. (2010). Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı epidemiyolojisi ve risk faktörleri (Cilt 1).

Kocabaş, A., Atış, S., Çöplü, L., Erdiñç, E., Ergan, B., Gürgün, A., . . . Yıldırım, N. (2014). Türk Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu-Kronik Obstruktif

Akciğer Hastalığı (KOAH) Koruma, Tanı ve Tedavi Raporu 2014. Turkish Thoracic Journal, Official Journal of the Turkish Thoracic Journal Society, Supplement 2(Volume 14), 1-11.

Korkmaz, A., Aydın, Ş., Duyan Çamurdan, A., Okumuş, N., Onat, F. N., Özbaş, S., . . . Köse, M. R. (2013). Türkiye'de bebek ölüm nedenleri ve ulusal kayıt sisteminin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 105-121.

Kwak, H., Park, D., Kim, J. E., Park, M., Koo, G., Park, T., . . . Kim, S. (2016). Prevalence and Risk Factors of Respiratory Viral Infections in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 240(2), 131-139.

Leonardi, G., Wilson, A., Dautz, M., & Zuretti, A. (2015). Evaluation of respiratory syncytial virus (RSV) direct antigen detection assays for use in point-of-care testing. *Journal of Virological Methods*(213), 131–134.

Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., & ve diğerleri. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, , 380(9859), 2095-128.

Lozano, R.; Naghavi, M.; Foreman, K.; ve diğerleri. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*(380), 2095-128.

MacNee, W. (2006). ABC of Chronic obstructive pulmonary disease pathology, pathogenesis, and pathophysiology. *British Medical Journal*, (332), 1202-1204.

Mallia, P., Footitt, J., Sotero, R., Jepson, A., Contoli, M., Trujillo-Torralbo, M. B., . . . diğerleri, v. (2012). Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infections in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*(186), 1117-1124.

- Manalan, K., Rashid, T., & Singanayagam, A. (2015). Antibiotic treatment in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: recent trial results (London-2015). *Clinical Investigation Journal*, 5(2), 189–204.
- McManus, T., Coyle, P., & Kidney, J. (2006). Childhood respiratory infections and hospital admissions for COPD. *Respiratory Medicine*(100), 512–518.
- Molyneaux, P., Mallia, P., Cox, M., Footitt, J., Willis-Owen, S., & Homola D. Trujillo-Torralbo, M. E. (2013). Outgrowth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of Chronic Obstructive Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*(10), 1224-31. doi:10.1164/rccm.2013,02-0341OC
- Morris, A., Beck, J., Schloss, P., Campbell, T., Crothers, K., J.L., C., . . . ve diğerleri. (2013). Comparison of the Respiratory Microbiome in Healthy Nonsmokers and Smokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*(187), 1067-1075.
- Nichols, W., Campbell, A., & Boeckh, M. (2008). Respiratory Viruses Other Than Influenza Virus. *Clinical Microbiology Reviews*, 21(2), 274–290.
- O'Donnell, D., & Laveneziana, P. (2006). The Clinical Importance of Dynamic Lung hyperinflation in COPD- CLINICAL REVIEW COPD. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*(3), 219–232.
- Örnek, T., Tor, M., Altın, R., & et al. (2012). Clinical Factors affecting the direct cost of patients hospitalised with acute exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Medical Sciences*(9), 285-290.
- Özkaya, S., Fındık, S., & Atıcı, A. G. (2011). The costs of hospitalization in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinicoecon Outcomes Res.*;3:15-18. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*(3), 15-18.
- Papi, A., Bellettato, C., Braccioni, F., Romagnoli, M., Casolari, P., Caramori, G., . . . Johnston, S. (2006). Infections and Airway Inflammation in Chronic

Obstructive Pulmonary Disease Severe Exacerbations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*(173), 1114-1121.

Perera, W., Hurst, J., Wilkinson, T., Sapsford, R., Müllerova, H., Donaldson, G., & Wedzicha, J. (2007). Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *European Respiratory Journal*(29), 527–534. doi:10.1183/09031936.000925

Polosukhin, V., Cates, J., Lawson, W., Zaynagetdinov, R., Milstone, A., Massion, P., . . . Blackwell, T. (2011). Bronchial Secretory Immunoglobulin A Deficiency Correlates with airway inflammation and progression of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 184(3), 317-327.

Poole, P., Chacko, E., Wood-Baker, R., & Cates, C. (2006). Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Art.No.: CD002733. doi:10.1002/14651858.CD002733.pub2.

Raeven, V., Spoorenberg, S., Boersma, V., van de Garde, E., Cannegieter, S., Voorn, G., . . . and On behalf of the Ovidius study group. (2016). Atypical aetiology in patients hospitalised with community-acquired pneumonia is associated with age, gender and season; a data-analysis on four Dutch cohorts. *BioMed Central (BMC) Infectious Disease*, 16(299). doi:10.1186/s12879-016-1641-9

Rharison, C., & Girodet, P. (2009). Epidemiology of COPD. *European Respiratory Review*(18), 213-221.

Rossi, G., Silvestri, M., & Colin, A. (2015). Respiratory Syncytial Virus Infection of Airway Cells: Role of microRNAs. *Pediatric Pulmonology*(50), 727–732.

Ryan, K., & Ray, C. (2004). *Sherris Medical Microbiology- An Introduction Infectious Disease (Fourth Edition b.)*. : McGraw-Hill Publishing.

Sayama, K., Kajiya, K., Sugawara, K., Sato, S., Hirakawa, S., & et al. (2010). Inflammatory mediator TAK1 regulates hair follicle morphogenesis and

anagen induction shown by using keratinocyte-specific TAK1-deficient mice. *PLoS One*, 5(6). doi:e11275.10.1371/journal.pone.0011275

Segal, L., Rom, W., & Weiden, M. (2014). Lung Microbiome for Clinicians-New Discoveries about Bugs in Healthy and Diseased Lungs (Focused Review). *AnnalsATS (Annals of the American Thoracic Society)*, 11(1), 108-116.

Serter, D., Ertem, E., Dereli, D., & Tünger, A. (1992). *Mikrobiyoloji. (2. Baskı b.)*. İzmir: Saray Tıp Kitabevleri.

Small, C.-L., Shaler, C., McCormick, S., Jeyanathan, M., Damjanovic, D., Brown, E., . . . Xing, Z. (2010). Influenza Infection Leads to Increased Susceptibility to Subsequent Bacterial Superinfection by Impairing NK Cell Response in the Lung. *The Journal of Immunology*(184), 2048-2056.

Smith, C., Kanner, R., Golden, C., Klauber, M., & Renzetti, A. (1980). Effect of viral infections on pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *The Journal of Infectious Disease*, 141(3), 271-80.

Smith, M., & Wrobel, J. (2014). Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *International Journal of COPD*(9), 871–888.

Smith, S., Dampier, W., Tozeren, A., Brown, J., & Slav, M. (2012). Identification of Common Biological Pathways and Drug Targets Across Multiple Respiratory Viruses Based on Human Host Gene Expression Analysis. *PLoS One*, 7(3), e33174.

Sobnath, D., Philip, N., Kayyali, R., Nabhani-Gebara, S., Pierscionek, B., Vaes, A., . . . Kaimakamis, E. (2017). Features of a Mobile Support App for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Literature Review and Current Applications. *Journal of Medical Internet Research (JMIR) Mhealth Uhealth*, 5(2), 1-11. doi:10.2196/mhealth.4951

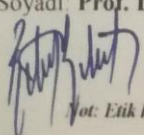
Strohl, W., Rouse, H., & Fisher, B. (2006). *Lippincott's Illustrated Reviews. (Ç. E. Anđ. Çev.)* Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.

- Tageldin, M. A., Nafti, S., Khan, J. A., Nejjari, C., Beji, M., Mahboub, B., . . . BRATHE Study group. (2012). Distrubution of COPD releated symptoms in the Middle East and North Africa: Result of the BREATHE study. *Respiratory Medicine*(106), 25-32.
- Tan, W., Xiang, X., Qiu, D., Ng, T., Lam, S., & Hegele, R. (2003). Epidemiology of respiratory Viruses in Patients Hospitalized with Near-Fatal Asthma, Acute Exacerbations of Asthma, or Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The American Journal of Medicine*, 115, 272-277.
- Tortora, G., Funke, B., & Case, C. (2004). *Microbiology- An Introduction* (Eight Edition b.). San Francisco: PearsonEducationInc., Publishing.
- Traves, S., & Proud, D. (2007). Viral-associated exacerbations of asthma and COPD. *Current Opinion in Pharmacology*, 7, 252–258.
- Tsiligianni, I., & van der Molen, T. (2010). A systematic review of the role of vitamin insufficiencies and supplementation in COPD. , . *Respiratory Research*, 11(171), 2-8. . <http://respiratory-research.com/content/11/1/171> adresinden alındı
- TTD KOAH Çalışma Grubu. (2014). Türk Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu, Hekim Eğitim Seti, . . . : <http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/27102014101640-KOAH-2014-Hekim-Egitim-Seti-.pdf>.
- Türk Toraks Derneği. (2017). Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. .: <http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/232201117745-tani.pdf>.
- Ulubay, G. (2014). KOAH'lı Hastalarda Atak Nedeni ile Hastane Yatışlarının Maliyet Analizi: Baskent Üniversitesi Yüksek Lisans Tezi.
- Ustaçelebi, Ş., & Us, A. (2008). *Genel Viroloji*. Ankara: Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık TİC. LTD. ŞTİ.

- Utokaparch, S., Sze, M., Gosselink, J., McDonough, J., Elliott, W., Hogg, J., & Hegele, R. (2014). Respiratory viral detection and small airway inflammation in lung tissue of patients with stable, mild COPD. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 11(2), 197-203. doi:10.3109/15412555.2013.836166.Epub2013 Oct 2
- Van der Sluijs, K., Van Elden, L., Nijhuis, M., Schuurman, R., Pater, J., Florquin, S., . . . Van der Poll, T. (2004). IL-10 Is an Important Mediator of the Enhanced Susceptibility to Pneumococcal Pneumonia after Influenza Infection. *the Journal of Immunology*(172), 7603-7609.
- Varkey, J. B., & Varkey, B. (2008). Viral infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 14(2), 89–94. . doi:10.1097/MCP.0b013e3282f4a99f
- Vasudevan, D., Sreekumari, S., & Vaidyanathan, K. (2011). *Textbook Of Biochemistry For Medical Students (Sixth Edition b.)*. New Delhi –India: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, .
- Wang, H., Gu, X., Weng, Y., Xu, T., Fu, Z., Peng, W., & Yu, W. (2015). Quantitative analysis of pathogens in the lower respiratory tract of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BioMed Centre Pulmonary Medicine*, 15(94). doi:10.1186/s12890-015-0094-z
- Wedzicha, J., & Seemungal, T. (2007). COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *The Lancet*(370). www.thelancet.com, adresinden alındı
- Wilkinson, T., Hurst, J., Perera, W., Wilks, M., Donaldson, G., & Wedzicha, J. (2006). Effect of Interactions Between Lower Airway Bacterial and Rhinoviral Infection in Exacerbations of COPD. *The CHEST*, 129, 2,(2), 317-324.
- Zwaans, W., Mallia, P., vanWinden, M., & Rohde, G. (2014). The relevance of respiratory viral infections in the exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease-A Systematic review. *Journal of Clinical Virology*(61), 181–188.



EK-1. Etik Kurul Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Solunum Yolu Hastahklarına Sahip Bireylerde Solunum Yolu Viral Etkenlerinin Moleküler Tiplendirilmesi ve Biyokimyasal Risk Etmenlerinin Araştırılması"			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Gazi Caddesi No:99 Meslek Yüksek Okulu Binası 5. Kat Oda No: 526-527 Merkez Çorum			
	TELEFON	0364 2230800/ 3465			
	FAKS	0364 222 11 02			
	E-POSTA	etikkurultip@hitit.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç.Dr. Gülçin Alp Avcı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Hitit Üniversitesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>		
Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Betül Bozkurt İmza: 					
Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.					

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : EMNİYET SERT, Asiye Aslı

Uyruğu : T.C.

Doğum tarihi ve yeri : 10.03.1990 -ÇORUM

Medeni hali : Evli

e-mail : asiyeasliemniyet@hitit.edu.tr

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı	2018
Lisans	Hitit Üniversitesi Biyoloji Bölümü	2012 (Yüksek Onur Derecesi)
Lise	Çorum Eti Lisesi (Yabancı Dil Ağırlıklı)	2008

YIL	GÖREV ÜNVANI	GÖREV YERİ
2009-2015	Yardımcı Araştırmacı	Hitit Üniversitesi Biyoloji Moleküler Biyoloji ve Genetik bölümü
2015-	Araştırma Görevlisi	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim dalı

Yabancı Dil: İngilizce

Yayınlar

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

A.1. Gulcin Alp Avcı, Emre Avcı, **Asiye Aslı Emniyet**, Burcin Ozcelik. Determination of fundamental probiotic properties of Lactobacillus strains isolated from Turkish local yogurt. Hittite J SciEngVol 2, No 2 (2015)

A.2. Kazım Köse, Kadir Erol, **Asiye Aslı Emniyet**, Dursun Ali Köse, Gülçin Alp Avcı, Lokman Uzun. Fe(II)-Co(II) Double Salt Incorporated Magnetic Hydrophobic Microparticles for Invertase Adsorption. Appl Biochem Biotechnol DOI 10.1007/s12010-015-1794-9 (2015)

A.3. Avcı E., Alp Avcı G., Kose DA., **Emniyet AA.**, Suicmez M. In vitro Antimicrobial and Antioxidant Activities and GC/MS analysis of the Essential Oils of *Rumex crispus* and *Rumex cristatus*. Hacettepe J. Biol. & Chem., 2014, 42(1), 197-203.

A.4. **Emniyet AA**, Avcı E, Ozcelik B, Alp Avcı G, Kose DA. "Antioxidant and antimicrobial activities with GC/MS Analysis of the Morus alba L. Leaves" Hittite journal of science and engineering, 2014, 37-41

B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler:

B.1. **Emniyet A. A.**, Özoğul C., Sarıbaş G. S., Akarca Dizakar S. Ö. , Kaçamak P., Adolesan Dişi Ratlarda İzotretinoinin Follikül Aktivasyonundaki Etkilerinin İncelenmesi, 1st International Health Science And Life Congress (IHSLC-2018) 02-05 May 2018.

B.2. Kaçamak P., Özoğul C., Sarıbaş G. S., Akarca Dizakar S. Ö. , **Emniyet A. A.**, Adolesan Dişi Sıçanlarda İzotretinoinin Oosit Maturasyonu Üzerine Etkisi, 1st International Health Science And Life Congress (IHSLC-2018) 02-05 May 2018.

B.3. Özoğul C., Başer Demircan İ., Barun S., Kavutçu M., İlhan M., Akyol SN.,

Hirfanoğlu İM., Bilge M., Sarıbaş GS., Kaçamak P., **Emniyet AA.**, Immunohistochemical study of Osteopontin and Bcl-2 gene expression in kidney tissue in histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) solution prepared with N-acetyl-L-carnitine, 15th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry (ICHC 2017), Antalya, Turkey, 18-21 May, 2017.

B.4. G. Alp Avcı, **A. A. Emniyet**, B. Ozcelik, E. Avcı. Determination of exopolysaccharide production in lactic acid bacteria isolated from Turkish local yogurt. FEBS Journal 282 (Suppl. 1) (2015) 279

B.5. Alp Avcı G., Ozcelik B., **Emniyet A. A.**, Avcı E., Suicmez M. Determination of human rotavirus genotypes among children under 5 years of age. 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID 2015). 25 - 28 April 2015 / Denmark, Copenhagen

B.6. **A. A. Emniyet**, E. Avcı, G. Alp Avcı, D.A. Köse. ANTIOXIDANT AND ANTIMICROBIAL ACTIVITIES WITH GC/MS ANALYSIS OF THE MORUS ALBA L. LEAVES. Clin Chem Lab Med 2014; 52, Special Suppl, pp S1 – S1760, (IFCC 2014 CONGRESS) 2014.

B.7. **EMNİYET AA**, **AVCI E**, **ALP AVCI G**. “ANTIOXIDANT AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF HERBAL EXTRACT FROM HARMAL (Peganum harmala L.)” International conference on biochemistry and molecular biology (ICBMB 2014), Vienna, 2014.

C. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

C.1. Özoğul C., Başer Demircan İ., Barun S., Kavutçu M., İlhan M., Akyol SN., Hirfanoğlu İM., Bilge M., Sarıbaş GS., Kaçamak P., **Emniyet AA.**, Immunohistochemical study of Osteopontin and Bcl-2 gene expression in kidney tissue in histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) solution prepared with N-acetyl-L-carnitine, 15th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry (ICHC 2017), Antalya, Turkey, 18-21 May, 2017.

C.2. Avcı E, **Emniyet AA**, Avcı G, Suicmez M. Determination of DNA Damage

Marker (8-OHdG) in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Türkiye Moleküler Biyoloji Derneği III. Uluslararası Kongresi, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, 10-12 Eylül 2014. P77

C.3. Emniyet A., Avcı E., Alp Avcı G. “Antioxidant And Antimicrobial Activity Of Leaf Extract From Quince (*Cydonia Vulgaris* Pers.)” *Turkish Journal Of Biochemistry*, 38, 2013

C.4. Avcı E., Alp G., **Emniyet AA.**, “*Rumex crispus* ve *Rumex crispatus* Türlerinin Antimikrobiyal ve Antioksidan Aktiviteleri” *Turkish Journal of Biochemistry*, 36, 2011

C.5. Emniyet A.A., Özlük A., The Variation of the neurosecretory materials in the corpus allatum of *Pimpla trionella* L. (Hymenoptera: Ichneumonidae) During Oocyte Maturation, 20. Ulusal Biyoloji Kongresi, 21-25 Haziran 2010

D. Diğer Yayınlar

D.1. Emniyet A.A., Ceviz (*Juglans regia* L.) Bitkisinin Yapraklarının Antioksidan ve Antimikrobiyal Özelliklerinin belirlenmesi, 18. Ulusal Biyoloji Öğrenci Kongresi, 4-9 Temmuz 2011, (Marmara Üniversitesi – İstanbul)

D.2. Emniyet A.A., Prebiyotikler ve Probiyotikler, (Sözlü Bildiri), 17. Ulusal Biyoloji Öğrenci Kongresi, 14-17 Temmuz 2010 (Gazi Üniversitesi- Ankara)