



T. C.

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ, ACİL TIP ANABİLİM DALI

**AKUT KOAH ALEVLENMESİ İLE ACİL
SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA SERUM
COPEPTİN VE GALECTİN 3 DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

ARŞ.GÖR.DR. NURAY KILIÇ

DANIŞMAN

DR.ÖĞR.ÜYESİ. LEVENT ALBAYRAK

YOZGAT-2020

T. C.

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ, ACİL TIP ANABİLİM DALI

**AKUT KOAH ALEVLENMESİ İLE ACİL
SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA SERUM
COPEPTİN VE GALECTİN 3 DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

ARŞ.GÖR.DR. NURAY KILIÇ

DANIŞMAN

DR.ÖĞR.ÜYESİ. LEVENT ALBAYRAK

YOZGAT-2020

Bu araştırma Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
6602a-TF/19-261 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

Önsöz ve Teşekkür

Uzmanlık eğitimim ve tez süreci boyunca bana her zaman destek olan değerli anabilim dalı başkanımız ve aynı zamanda tez danışmanım olan sayın Dr.Öğr.Üyesi Levent Albayrak’a,

Her konuda destek olan, uzman eğitimim boyunca klinik bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bana gerçek birer ağabey olan sayın Dr.Öğr.Üyesi İbrahim Çaltekin ve sayın Dr.Öğr.Üyesi Emre Gökçen’e,

klinikte engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, çalışmaktan büyük zevk aldığım sayın Dr.Öğr.Üyesi Sevilay Vural’a,

Bana bir abla olan ve her zaman desteğini hissettiğim ve tez sürecim boyunca verdiği destek ve katkıları için Dr.Öğr.Üyesi Dilek Atık’e,

Tezimin klinik çalışmaları sırasında katkılarından dolayı Bozok Üniversitesi, tıp fakültesi Göğüs hastalıkları Dr.Öğr.Üyesi sayın Yavuz Selim İntepe’ye ,

Klinikte beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, acil servis teknisyenlerine ve personellerine , ayrıca canım aileme teşekkür ederim.

Dr. Nuray Kılıç

İçindekiler

Önsöz ve Teşekkür	i
İçindekiler	ii
Tablolar Listesi	iv
Şekiller Listesi	v
Kısaltmalar	vi
Özet	viii
1.Giriş ve Amaç	1
2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	2
2.1.1 Tanımlama	2
2.1.2. Epidemiyoloji ve Prevalans	3
2.1.3. Risk faktörleri	3
2.1.4. Patoloji ve patofizyoloji	7
2.2.Tanı ve Klinik Belirtiler	9
2.2.1. Tanı	11
2.3. KOAH Alevlenmesi	12
2.4. KOAH Değerlendirilmesi	15
2.5. GOLD Sınıflandırması	16
3.Copeptin	17
4.Galektin 3	20
5. Gereç ve Yöntem	23
5.1 Amaç	23
5.2 Gereç ve Yöntem	23
5.3 Materyal ve Metod	23
5.4 Araştırmadan Dışlama Kriterleri	24
5.5 Araştırma Verilerinin Analizi	25

6. Bulgular	25
6.1. Veri Toplama ve Analiz Yöntemleri.	25
6.2. Verilerin Analizi ve Bulgular.	25
7.Tartışma	37
8.Sonuç.....	43
9.Kaynaklar.....	44



Tablolar Listesi

Tablo 1. KOAH Risk Faktörleri.....	6
Tablo 2. KOAH Tanısını Düşündüren Başlıca Göstergeler.....	10
Tablo 3. KOAH Alevlenmesinin Ayrıcı Tanısı	14
Tablo 4. KAOH'ta Hastane Yatış Gerektirebilecek Potansiyel Endikasyonlar	15
Tablo 5. Hava Yolu Obstrüksiyon Değerlendirilmesi (Bronkodilatör sonrası)	16
Tablo 6. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri.....	26
Tablo 7. GOLD 1'deki Hastaların Değerlerinin Ortalamaları ve Standart Sapmaları	27
Tablo 8. GOLD 2'deki Hastaların Değerlerinin Ortalamaları ve Standart Sapmaları	28
Tablo 9. GOLD 3'deki Hastaların Değerlerinin Ortalamaları ve Standart Sapmaları	29
Tablo 10. GOLD 4'deki Hastaların Değerlerinin Ortalama ve Standart Sapmaları.....	30
Tablo 11. Kontrol Gruptaki Hastaları Değerlerinin Ortalamaları ve Standart Sapmaları	31
Tablo 12. Copeptin ve Galektin-3 Değerleri.....	32
Tablo 13. Akut KOAH Alevlenmeli Hastalarda Bazı Kan Parametre Değerleri	32
Tablo 14. Copeptin ve Galektin-3 değerlerinin Gruplara Göre Ortalamaları	33
Tablo 15. Korelasyonlar	34
Tablo 16. Copeptin Enziminin Mann Whitney U Testine Göre P değerleri.....	35
Tablo 17. Galektin-3'un Mann Whitney U Testine Göre P değerleri.....	35

Şekiller Listesi

Şekil 1. KOAH'da Tanı Yolları.....	2
Şekil 2. KOAH'da Hava Akımı Kısıtlanması.....	7
Şekil 3. Hava Yolu ve Klinik Belirtilere Yol Açan KOAH'ın Etiyolojisi.....	9
Şekil 4. AVP, Nörofizin II ve Copeptini gösteren Pre-Pro Vazopressin Diyagramı	17
Şekil 5. AVP ve Copeptin'in Hipotalamus'tan Sentezi	18
Şekil 6. Galektin-3 Değerinin Gruplar Arasındaki Dağılımı	34
Şekil 7. Copeptinin Değerinin Gruplar Arasındaki Dağılımı.....	36

Kısaltmalar

ADH:	Antidiüretik Hormon
ACTH:	Adrenokortikotropik Hormon
AKS:	Akut Koroner Sendrom
ASYE:	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
AVP:	Arginin-Vazopressin
ATS:	Amerikan Toraks Derneği
ATT:	Alfa 1 antitripsin
CAT:	COPD Assessment Test (KOAH Değerlendirme Anketi)
CRD:	Karbonhidrat Tanıma Bölgesinin
CRH:	Kortikotropin salgılatıcı hormon
CRP:	C-Reaktif Protein
EGF:	Epidermal büyüme faktörü
EMV:	Evde mekanik ventilasyon
FEV₁:	Forced Expiratory Volume-1(Zorlu ekspiryumun 1. Saniyesinde çıkarılan hava hacmi)
FVC:	Forced Vital Capacity; Zorlu Vital Kapasite
Gal-3:	Galektin-3
GOLD:	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Kronik Obstrüktif Akciğer hastalığı için Küresel Girişim)
GST-6:	Glutasyon S-transferaz

IL-8:	İnterlökin-8
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LTB4:	Lökotrien B4
MEH:	Mikrozomal Epoksit Hidrolaz
MMP-12:	Matriks Metallopeptidaz 12
SABD:	Kısa etkili bronkodilator
TNF-α:	Tümör Nekrozis Faktör alfa



AKUT KOAH ALEVLENMESİ İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA SERUM COPEPTİN VE GALECTİN 3 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Özet

Amaç: Acil servislerde Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) akut alevlenmelerinin tanı, ayırıcı tanısı ve şiddetini anlamada kullanılabilecek biyokimyasal parametrelerin azlığı önemli klinik sorunlardan biridir. Bu çalışma ile KOAH akut alevlenme ile acil servislere başvuran hastalarda hastalığın tanısı ve şiddetini belirlemede Copeptin ve Galektin-3'ün belirleyici bir değeri olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 01/11/2018 - 30/06/2019 tarihleri arasında Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil polikliniğine KOAH alevlenme ile başvuran 85 hasta dahil edildi. Hastalar GOLD sınıflandırmasına göre sınıflandırıldı. 4 hasta grubu ve 1 kontrol grubu olmak üzere toplam 5 grup oluşturuldu. Gruplardan alınan venöz kan örneklerinden Copeptin ve Galektin-3 düzeyleri ölçüldü. Veriler SPSS versiyon 20.0 kullanılarak değerlendirildi. $P<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Copeptin düzeyleri GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3 ve GOLD 4 hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubunda anlamlı fark saptanmadı ($p=0,667$). Galektin-3 düzeyleri GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4 gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubunda anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). C Reaktif Protein ve WBC değerleri, GOLD 4 grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). GOLD 1 grubunda ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$). Ph düzeyleri GOLD3 ve GOLD 4 gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0,001$). PCO_2 düzeyi GOLD 4 grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$). PCO_2 düzeyi GOLD 1 ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$).

Sonuç: Akut KOAH alevlenmesi acil servislere sık başvuran, yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olan bir hastalıktır. Acil servise başvuran Akut KOAH alevlenmesi olan hastalarda hastalığın şiddetini erken tanımlamak, hastalığın prognozunu iyileştirmektedir.

Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla literatürde Copeptin ve Galectin-3 düzeylerini akut KOAH alevlenmesi olan hastalarda beraber değerlendiren ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, bu hasta grubuna acil servislerde tanı koymak ve hastalığın şiddetini belirlemek için geçen süre kısaltılabilir. Hastalara istenen gereksiz tetkik sayısı azaltılarak tedavi maliyeti düşürülebilir. Erken hastane yatışları gerçekleştirilerek tedavileri hızlı bir şekilde başlanabilir. Bu sayede hastaların acil servislerde kalma süreleri azaltılabilir ve uygunsuz taburculukların önüne geçilebilir. Akut KOAH alevlemesi olan hastalara yaklaşımda çalışmamız ve yapılacak benzeri çalışmaların sonuçlarına göre mevcut tanı ve tedavi kılavuzları yeniden düzenlenebilir. Bu konuda daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: KOAH, Copeptin, Galectin-3, Akut KOAH alevlenmesi

INVESTIGATION OF SERUM COPEPTIN AND GALECTIN-3 ENZYME LEVELS IN CASES WITH ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Abstract

Objectives: The scarcity of biochemical parameters that can be used to understand the diagnosis, differential diagnosis and severity of acute exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in emergency departments is one of the important clinical problems. With this study, it was aimed to investigate whether Copeptin and Galectin-3 have a determinative value in determining the diagnosis and severity of the disease in patients admitted to emergency departments with acute exacerbation of COPD.

Materials and Methods: 85 patients who applied to the Yozgat Bozok University Research and Practice Hospital Emergency Clinic between 01/11/2018 - 30/06/2019 with exacerbation of COPD were included in the study. The patients were classified according to the GOLD classification. A total of 5 groups, 4 patient groups and 1 control group, were created. Copeptin and Galectin-3 levels were measured from the venous blood samples taken from the groups. The data were evaluated using SPSS version 20.0. Values with $P < 0.05$ were considered statistically significant.

Results: Copeptin levels were statistically significantly higher in GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3 and GOLD 4 patient groups ($p < 0.001$). There was no significant difference in the control group ($p = 0.667$). Galectin-3 levels were statistically significantly higher in GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4 groups ($p < 0.001$). There was no significant difference in the control group ($p > 0.05$). C Reactive Protein and WBC values were statistically significantly higher in the GOLD 4 group ($p < 0.001$). They were statistically significantly lower in GOLD 1 group and control group ($p < 0.001$). Ph levels were statistically significantly lower in GOLD 3 and GOLD 4 groups ($p < 0.001$). PCO₂ level was found statistically significantly higher in GOLD 4 group ($p < 0.001$). PCO₂ level was statistically significantly lower in GOLD 1 and control groups ($p < 0.001$).

Conclusion: Acute COPD exacerbation is a disease with frequent mortality and morbidity, frequently applied to emergency departments. Defining the severity of the disease early in patients with acute COPD exacerbation improves the prognosis of the disease.

As far as we know, our study is the first study in the literature to evaluate Copeptin and Galectin-3 levels together in patients with acute COPD exacerbation. According to the results of our study, the time taken to diagnose these patients in the emergency departments and to determine the severity of the disease can be shortened. The cost of treatment can be reduced by reducing the number of unnecessary tests requested to patients. Treatments can be started quickly by performing early hospitalizations. In this way, the duration of patients' stay in the emergency departments can be reduced and inappropriate discharges can be prevented. Based on the results of our study and similar studies in approaching patients with acute COPD exacerbation, current diagnosis and treatment guidelines can be rearranged. Further studies are needed in this regard.

Keywords:COPD, Copeptin, Galectin-3, Acute COPD exacerbation



1. Giriş ve Amaç

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), tüm dünyada önde gelen, mortalite ve morbiditesi her geçen gün git gide artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. GOLD (Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease) tüm dünyada KOAH farkındalığını arttırmak hastalığın risk faktörleri, tanı, değerlendirme ve tedavisi ile hastalıktan korunmaya yönelik yaklaşımları oluşturmak için biraraya gelmiş akademisyenlerden oluşan bir uluslararası kuruluş olup 2001 yılından bu yana kadar rehberler üretmektedir (1).

KOAH, ilerleyici hava akımı kısıtlaması ile karakterize, öncelikle sigara dumanı olmak üzere çeşitli gaz, partiküllere karşı oluşan inflamasyon sonucu gelişen, tedavi edilebilen ve önlenebilen akciğer hava yollarını tıkayan bir hastalıktır (2).

Küresel olarak KOAH önemli bir önemli bir sosyoekonomik sorundur. Ülkemizde de diğer ülkeler gibi mortalitesi, morbiditesi ve prevalansı oldukça yüksektir. Sigara içme alışkanlığının ve yaşlı nüfusun artışına bağlı olarak önümüzdeki yıllarda hastalığın mortalitesinin daha da artması ve dünyada tüm ölüm nedenleri arasında 2020 yılında üçüncü sırada olması beklenmektedir (3).

Akut KOAH alevlenmeleri, acil servislere sık başvuru nedenidir. Alevlenmeler hastaların genel sağlık durumunu, hastaneye yatışı ve ayrıca hastalığın seyrini olumsuz etkilemektedir. KOAH akut alevlenmesi, ek tedaviye yol açan solunum semptomlarının akut kötüleşmesi olarak tanımlanır ve mortaliteyi artırır (1).

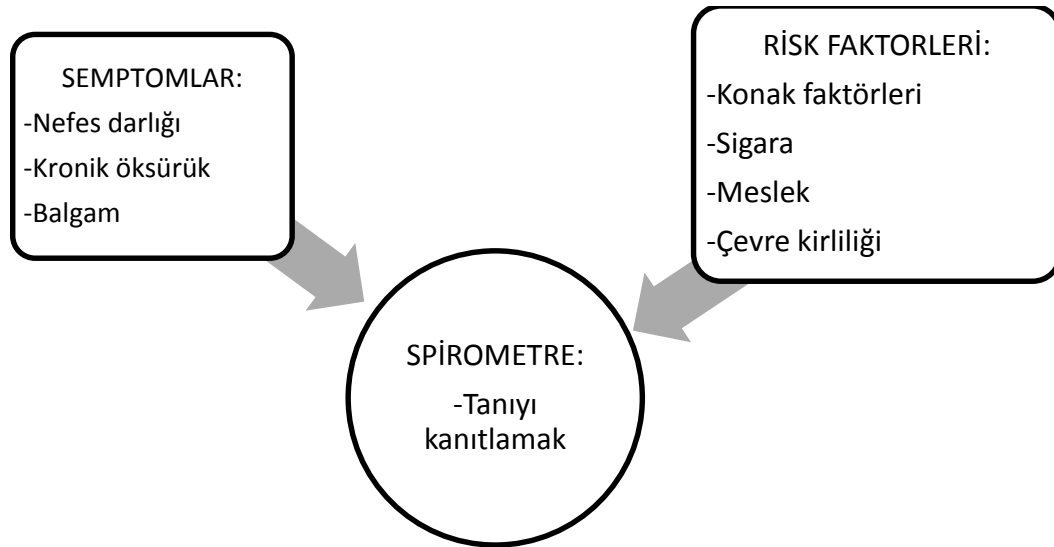
KOAH'da alevlenmelerin erken dönemde tahmin edilebilmesi, tedavi edilebilmesi ve mortalitenin azaltılabilmesi için yapılmış olan bir çok çalışma vardır. Bizde çalışmamızda akut KOAH alevlenmesi ile acil servise başvuran hastalarda serum Copeptin ve Galectin 3 düzeylerini incelemeyi hedefledik.

2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

2.1.1 Tanımlama

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), tedavi edilebilir, engellebilir ve çok sık görülen bir hastalıktır. Bu hastalığın tanı ve tedavisinin gelişimi için çaba gösteren bir uluslararası girişim olan GOLD tarafından belirtildiği üzere, KOAH vücudumuza karşı toksik olan her çeşit yabancı maddenin akciğerin kronik inflamatuvar yanıtını arttıran ve havayollarının tıkanmasına neden olan bir durumdur. Bu olay zamanla, genellikle ilerleyici özellikle kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterizedir (2). KOAH daha çok zararlı gaz parçalarına ve tütüne bağlı olarak gelişen havayollarının mikrobik olmayan kronik hava akımı kısıtlanması sonucu gelişir (4).

Tüm hastalarda tekrarlayan, egzersiz ile kötüleşen ve zaman içinde ilerleyen dispne, kronik öksürük veya balgam, tekrarlayan alt solunum yolları enfeksiyonu öyküsü ve/veya hastalık için risk faktörlerine maruziyet hikayesi olan KOAH için göz önünde bulundurulmalıdır. Bu belirtiler yıllar içerisinde ve ya günden güne hava akımı kısıtlanmasının gelişiminden önce ortaya çıkabilir (5).



Şekil 1. KOAH'da Tanı Yolları

2.1.2. Epidemiyoloji ve Prevalans

Dünya prevalansı, bölgesel alanlarda farklılık göstermekle birlikte KOAH %5 ile %20 sıklığında görülmektedir. Türkiye’de prevalansı %19.2’dir. KOAH Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada en sık öldüren 4 hastalıktır. Bu durum 2020’de 3. sıraya kadar yükseleceği beklenmektedir. KOAH, dünya genelinde morbidite ve mortalitenin temel nedenlerindendir. Birçok kişi bu hastalıktan yıllarca muzdarip kalmaktadır ve ne yazık ki KOAH’ın komplikasyonlarından ölmektedir. GOLD 2020 raporuna göre küresel olarak, nüfusun yaşlanması nedeniyle KOAH riskinin önümüzdeki yıllarda artacağı tahmin edilmektedir. KOAH rehberleri içinde GOLD grubu tarafından hastalığının hem önlenabilir hem de tedavi edilebilir olması önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu bildirmektedirler (1).

Bu hastalıkta, iç mekânda pişirme sırasında kullanılan modern ve geleneksel yakıtlara etkisi altında kalan kadınların gelişmekte olan birçok ülkede KOAH’a predispozan faktör olabileceğini gösterilmiştir. Ülkemizde buna örnek olarak tandır başında çalışan kişiler gösterilmektedir (6).

GOLD 2019 raporunda KOAH hastalığına neden olan sebeplerden biride yoksulluk ilgili olduğu vurgulanmıştır. Gelir düzeyi düşük olan kişilerin sürekli olarak hava kirliliğine maruziyetinden dolayı KOAH’la ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, HIV hastalarında HIV negatif bireylere kıyasla KOAH riskinin arttığına dair kanıtlarda var olduğu bildirilmiştir (6).

2.1.3. Risk Faktörleri

Sigara, bilinen en sık KOAH risk faktörü olmasına rağmen, tek risk faktörü değildir. KOAH’ı genetik yatkınlık ve çevresel etkilere maruziyet birlikteliği ile oluşabilen bir kronik hastalıktır. Literatürdeki araştırmalarda tütün kullanmayan kişilerde de kronik hava akımı kısıtlanması olabileceği gösterilmiştir (7).

Yaş, cinsiyet, akciğer büyüme ve gelişmesi, sosyoekonomik durum, enfeksiyonlar, astım/bronşiyal hiperreaktivite, kronik bronşit, zararlı mikroskopik parçalara maruz kalma, yetersiz beslenme ve fiziksel aktivite azlığı gibi risk faktörleri ise hastalık oluşumu ve prognozla dolaylı olarak ilişkilidir (8-12).

Ayrıca KOAH'ta mortalite ve hastane yatışlarını etkileyebileceğinden, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, depresyon, iskelet kası hastalıkları anksiyete ve akciğer kanseri gibi sıklıkla KOAH'a eşlik eden kronik hastalıklar kontrol altında tutulmalıdır (13-15).

Sigara: Sigara dumanına istemsiz temas ve çevre kirliliği hastalığın ilerlemesine yol açar. KOAH gelişimi için tüm dünyada en fazla görülen risk faktörü sigara dumanıdır. Sigara tüketicileri, tüketmeyenlere kıyasla, daha yüksek solunumsal rahatsızlık sıklığına ve akciğer fonksiyon bozukluğuna, yıllık daha çok FEV₁ azalmasına ve daha yüksek KOAH mortalitesine eşlik eder. Sigara KOAH oluşumunda, sigara içme süresi, sigaraya başlama yaşı ve içilen sigara miktarı çok önemlidir. Nargile, pipo gibi tütün içeren maddelerinde KOAH için risk oluşturur (11).

Genler: KOAH'ta en popüler genetik risk faktörü alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir ve hastaların %1-2'sinde görülmektedir. TNF-alfa, MMP-12, alfa 1 antikimotripsin, vitamin D bağlayan protein , glutatyon s-transferaz (GST) , mikrozomal epoksit hidrolaz (MEH) en yaygın KOAH için çalışılan genlerdir (12, 16).

Yaş ve Cinsiyet: KOAH için yaş, risk faktörü olarak belirtilmektedir. Fakat , mükemmel bir yaşantının KOAH'a neden olup olmayaacağı, yada yaşanan ömrün sadece yaşam boyu maruziyetlerin toplamını mı yansıttığı daha iyi bilinmemektedir (17).

Yapılmış olan araştırmalarda, geçmişte KOAH'ın prevalansı ve mortalitesinin erkeklerde artmış olduğu belirtilmiştir. Ancak günümüz bilhassa gelişmiş ülkelerde yapılan araştırmalarda büyük olasılıkla sigara ve tütün benzeri ürünleri tüketme oranı hem kadınlarda hemde erkeklerde aynı oranda tüketildiği bildirilmiştir. Bazı araştırmalarda bayanların sigara dumanının zararlarına daha hassas olduğu ve aynı oranda sigara içmelerine rağmen erkeklere kıyasla bayanların bu akciğer hastalığını daha ciddi sürdüğü gösterilmiştir (18).

Akciğerlerin Büyüme ve Gelişmesi: Akciğerlerin olgunlaşması gestasyon ve doğum esnasındaki olaylar çocukluk ve ergenlik döneminde maruz kalınan faktörlerle ilişkilidir. Spirometri ile ölçülen maksimum akciğer fonksiyonun düşük olması ileride KOAH gelişme riskini artırdığı bildirilmiştir (19).

Partiküllere maruz kalma: Sigara tüketimi KOAH gelişmesi açısından global risk taşımaktadır. Sigara tüketmeyenler ile karşılaştırıldığında, sigara tüketenlerin ciddi solunumsal

rahatsızlıkları ve akciğer fonksiyonu düzensizliği prevalansı daha yüksektir. FEV₁ düzeyleri daha düşük ve KOAH mortalitesi daha yüksektir (20). Bütün tütün çeşitleri (puro, nargile, pipo) ve marihuana/esrar gibi maddelerinde KOAH tetikleyici faktörler arasındadır (21). Pasif içicilik de KOAH'ı tetikleyebilir (22). Gebelikte tüketilen tütün ürünleri bebekte akciğer büyüme ve gelişmesini baskılayarak, buna ek olara bağışıklık sistemini baskılayarak bebek için de risk faktörü oluşturabileceği öngörülmüştür (23).

Mesleki çalışma alanlarında karşılaşılan yabancı her türlü partiküller KOAH için önemi yeterince anlaşılmamış risk faktörleridir (11). Özellikle açık tandırılarda veya kötü çalışan sobalarda kullanılan tezek, odun, bitki kökleri ve kömür yoğun hava kirliliğine neden olabilir (24). Havalandırmanın kötü olduğu evlerde yemek pişirme ve kış aylarında ısınma amacıyla kullanılan yabancı maddelerin yol açtığı iç ortam hava kirliliğinin KOAH gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (25-27).

Aşırı çevre kirliliği kalp ve akciğer hastalığı olan insanları olumsuz etkilemektedir. Çevre ve solunan hava kirliliğinin KOAH gelişiminde önemli bir ajan olarak rolü çok açık değildir. Fakat risk faktörü olarak rolü sigara dumanı ile kıyaslandığında daha düşüktür (11). Ancak, mevcut veriler hava kirliliğinin akciğer büyüme ve gelişmesinde önemli etkisi olduğunu göstermektedir (24).

Sosyoekonomik Durum: Sosyoekonomik durumu düşük olan insanlarda KOAH gelişiminde risk artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Fakat bu düşük sosyoekonomik durumun hangi bölümü ile bağlantılı olduğu henüz çok iyi anlaşılmamıştır (28). Bu rağmen fakirliğin KOAH gelişimi ile ters bir ilişkisi olduğunu gösterilmektedir. Ancak iç ve dış ortam hava kirliliğinin, enfeksiyonların, malnutrisyonun, kalabalık yaşam ve fakirlikle ilişkisi olup olmadığı bilinmemektedir (28).

Astım/Bronşiyal Hiperaktivite: Astım, kronik hava akımı kısıtlanması ve KOAH gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Yapılan araştırmalarda, astım hastalığına sahip yetişkin insanlarda zaman içinde KOAH gelişme riskinin, astımı olmayanlara göre 12 kat fazla olduğu bildirilmiştir (29).

Kronik Bronşit: Bir zamanların etkileyici çalışmalarından biri olan Fletcher ve arkadaşlarının hipotezi, kronik bronşitin akciğer fonksiyonunda azalmayla bağlantılı olmadığı belirlenmiştir (30). Fakat daha sonra yapılan araştırmalarda ise mukus hipersekresyonu ile

FEV₁'deki azalması arasında bağlantılı olduğu, genç sigara içenlerde kronik bronşit varlığının KOAH gelişme riskini yükselttiği gösterilmiştir (31). Klinik olarak tanısı astım olmadan da bronşiyal hiperreaktivite bulunabilir ve KOAH gelişimi için risk faktörü oluşturabilir (31).

Enfeksiyonlar: Hava yolu enfeksiyon geçmişi olan bireylerde ise ilerideki yaşlarda düşük solunum fonksiyonunu ve ciddi hava yolu kısıtlanmasının yüksek olduğu saptanmıştır (32). Enfeksiyonlara yatkınlık KOAH alevlenmelerinde rol oynamaktadır. Ancak hastalığın gelişmesi üzerindeki etkisi bu kadar net değildir. Yapılan çalışmalarda HIV enfeksiyonunun sigara içmeyle ilişkili amfizem başlangıcını tetiklediği gösterilmiştir (33). Akciğerde yaygın enfeksiyona neden tüberküloz ise KOAH için bir risk faktör olduğu bildirilmiştir (34). Bununla beraber, KOAH hastalarında tüberküloz hem bir komorbidite hem de bir ayırıcı tanı olabilir (35).

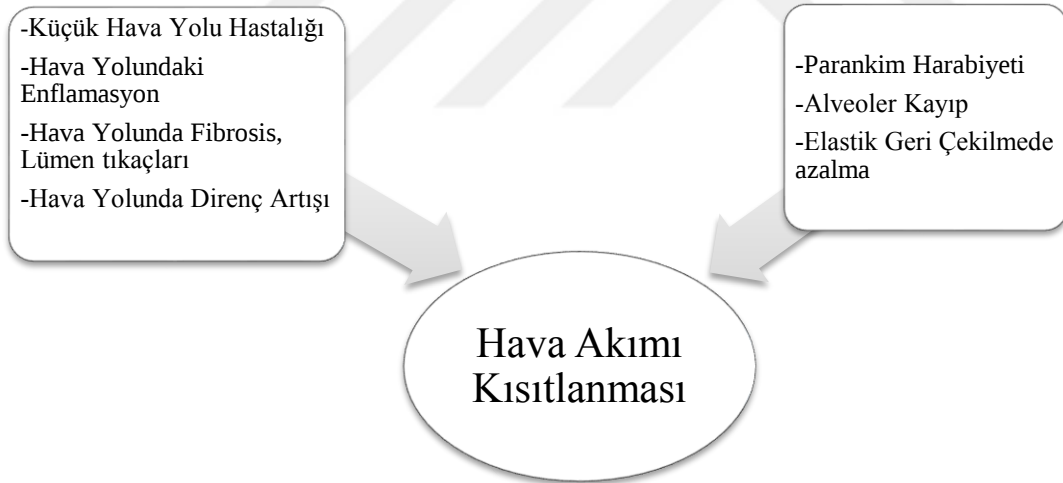
Tablo 1. KOAH Risk Faktörleri

Genetik faktörler	Akciğerlerin gelişmesi ve büyümesindeki problemler
Sigara dumanı	Cinsiyet
İnorganik ve organik mesleki buhar, partikül ve kimyasallar ile temas	Yaş
Ev içi hava kirliliği (özellikle kapalı alanda biyomas yakıtları ısınma ve yemek pişirme nedeniyle)	Solunum yolu enfeksiyonları Sosyo-ekonomik düzey Kronik Bronşit
Dış ortam hava kirliliği	Astım/bronşiyal hiperreaktivite

2.1.4. Patoloji ve Patofizyoloji

Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik sistemik inflamasyon sonucu, mukus bezleri hiperplazisi, goblet hücrelerinin çoğalmasına, fibrozis ve havayollarında daralması sonucu akciğerlerde kalıcı hava akımı kısıtlaması neden olur. Bu inflamatuvar yanıtta makrofajlar, nötrofiller, T lenfosit (CD8), eozinofil, epitelyum hücreleri ve inflamatuvar medyatörler rol oynamaktadır (36).

Solunum yoluyla inhale edilen sağlıklı olmayan hava, partiküller, buhar ve gazlar akciğerde bir inflamatuvar yanıtının artış nedenidir. KOAH'a özgü patolojik değişiklikler havayolu , akciğer parankimi ve pulmoner vasküler dokularda yer alır (37). Meydana gelen kronik inflamatuvar cevap, akciğer parankimal doku harabiyetine (amfizem) ve normal doku savunma ve tamir mekanizmasının bozulmasına (fibrozis) yol açar (38)



Şekil 2. KOAH'da Hava Akımı Kısıtlanması

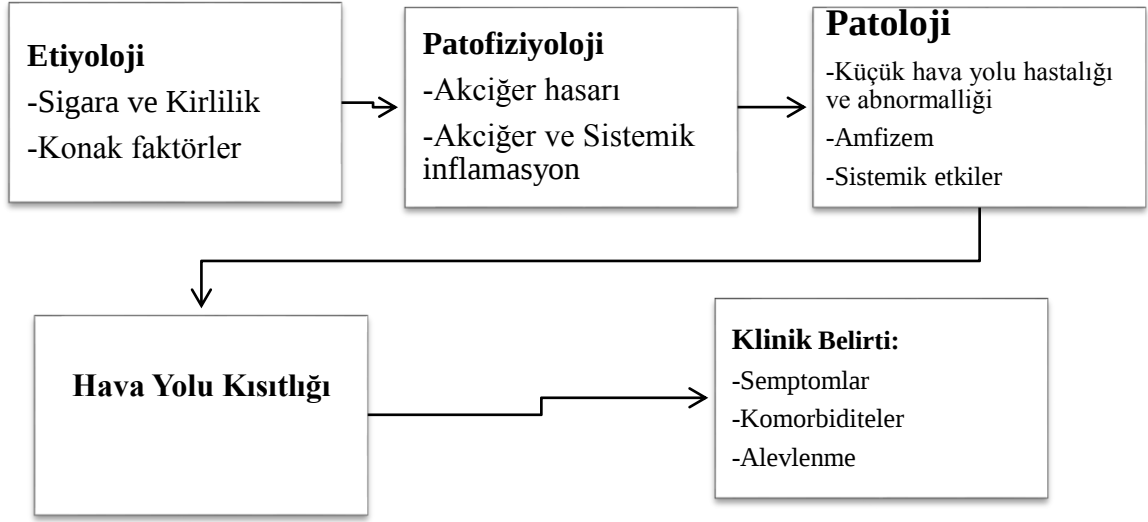
Bu durum, insandan insana farklılık gösterebilir küçük hava yolu hastalığı (obstruktif bronşit) ve akciğerdeki parankim hasarı (amfizem) ortak etkileri sonucu ile hava yollarının daralmasına ve kronik bir hastalığa sebep olur (38).

Bununla beraber, hava yollarındaki daralma ve akciğerin inflamasyonu alveollerdeki yıkımı giderek artırır. Normalde şartlarda esnek olan akciğer parankimi genişleyip daralma özelliğini kaybeder. Hava dolu alveoller genişler, dolayısıyla içindeki havanın geri boşalması zorlaşır. Alveoller içine daha fazla hava hapis olmaya başlar. Alveollerdeki bu olay anormaldir ve zaman içinde kalıcı hale gelir. Akciğer hava yollarının fonksiyon dışı kalması da mukosilyer bozukluğa ve hava akımı kısıtlanması katkıda bulunur. Hava akımı kısıtlanması, akciğer fonksiyonunun tekrarlanabilir ve en fazla kullanılan test olduğu için genellikle spirometri ile ölçülür (37).

KOAH'ta alveollerin fonksiyonel kaybı, hava akımı kısıtlanması ve mukosilyer fonksiyon bozukluğuna bağlı balgam üreten hücrelerin daha çok çalışması sonucu balgam miktarı artar. İnflamatuvar cevaba bağlı daralan havayollarından havanın geçişi güçleşir. Bu bulgular ise “Kronik bronşit” olarak tanımlanmıştır. KOAH tanımı içinde “Kronik Bronşit” ve “Amfizem” birlikte yer alır (39).

Sonuç olarak, bu olaylara maruz kalan bireylerde aşırı miktarda balgam çıkarma , nefes darlığı ve/veya kronik öksürük gibi belirtiler görülür (40). Hastalığın başlangıç aşamalarında ortaya çıkan öksürük aslında hastalığın ilk belirtisi olmasına rağmen genellikle bu şikayet “sigara içimine” bağlanır ve hastanın doktora başvurması gecikir. Hastalık bu ilk aşamada saptanabilirse, hastalığın ilerlemesi durdurulabilir.

Pekçok kişi tütün tüketmese bile KOAH olduğu açıktır. Fakat bu hastalarda inflamatuvar yanıtın nasıl olduğu bilinmemektedir. Oksidatif stress, immün düzenlemede bozulma, proteaz-antiproteaz dengesizliği, kronik inflamasyon, yaşla ilgili değişiklikler ve hücresel yaşlanma, otoimmünite, enfeksiyonlar ve tamir mekanizmalarında bozulma bu tür patolojik değişiklikler hava hapsine ve ilerleyici hava akım kısıtlanmasına neden olur (41-43).



Şekil 3. Hava Yolu ve Klinik Belirtilere Yol Açan KOAH'ın Etiyolojisi

2.2.Tanı ve Klinik Belirtiler

KOAH için ayırt edici semptomalar özellikle kronik ve ilerleyici dispne, öksürük ve balgam çıkartma ve tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu öyküsü ve / veya hastalık için risk faktörlerine maruz kalma öyküsü olan hastalarda KOAH düşülmelidir (2).

Şiddetli balgam çıkarma ve artık kronikleşen öksürük, alveollar hasar dolayısıyla hava akımı kısıtlamasından çok daha önce ortaya çıkmış olabilir. Bu semptomların görüldüğü kişiler, özellikle KOAH risk faktörlerine maruz kalanlar uzman doktor tarafından dikkatlice muayene edilmeli ve alta yatan sebebe uygun tedavi verilmelidir. Öte yandan, balgam ve öksürük olmadan da hava akımı kısıtlanması ortaya çıkabilir. KOAH hastalığı artık hastaların günlük yaşamı aktivitelerinin kısıtlanması üzerine hekime başvurma kararıyla tanı alabilir. Hasta hekime kronik semptomla ya da ilk alevlenme üzerine başvurabilir (2).

40 yaş üzerindeki, risk faktörlere maruz kalan kişilerde solunumsal semptomların ortaya çıkması durumunda KOAH düşülmeli ve spirometri yapılmalıdır. KOAH'lı hastaların en fazla şikayeti ve en önce ortaya çıkan semptomu öksürüktür (44). Fakat hastalar tarafından genelde sigara içimine bağlandığı için önemsenmez. Öksürük genellikle prodüktif tarzdadır. Hava

yollarında mukus sekresyonunun fazla olması ve özellikle gece boyunca biriken mukus, sabahları daha fazla olan prodüktif öksürüğün önemli nedenidir (45).

Dispne: KOAH'ın temel semptomu olan nefes darlığı, bu hastalığın başta gelen semptomlarından. KOAH hastaları dispneyi nefes almak için daha fazla efor harcama, bunalım, hava açlığı ya da solumda zorluk hissi olarak tanımlar (46). Hastaları doktora getiren en sık sebep olmakla birlikte, dispnenin yavaş ilerlemesi ve bu süreç içinde hastaların bu durumu günlük yaşantılarına ile adapte olduğu için geç fark edilir (2).

Tablo 2. KOAH Tanısını Düşündüren Başlıca Göstergeler

Dispne:	-Zaman içinde kötüleşen -Özellikle egzersiz ile kötüleşen -Kalıcı
Kronik Öksürük:	-Aralıklı olabilir ve prodüktif olmayabilir -Tekrarlayan hırıltı
Kronik Balgam Çıkarma:	-Herhangi bir kronik balgam çıkarma durumu KOAH göstergesi olabilir.
Risk Faktörlere maruz kalma öyküsü:	-Konak faktörler (genetik faktör konjenital/ gelişimel anormallikler vs) -Sigara dumanı (yaygın kullanılan yerel prepatlatlar dahil) -Evde yemek pişirme ve ısınmada kullanılan yakıtlar dahil) -Mesleki toz, duman, buhar, gaz diğer kimyasallar.
Ailede KOAH Öyküsü ve / yada Çocukluğa ait Faktörler:	-Örneğin düşük doğum ağırlığı, -Çocuğa ait solunum enfeksiyonları vs.

Öksürük: KOAH'lı hastalarda ilk belirti olan kronik öksürük sıklıkla çevresel etkenlere maruz kalma ve/veya sigara içmenin beklenen bir sonucu olarak düşünülür ve hasta tarafından önemsenmez. Başlangıçta öksürük aralıklı olabilir ancak sonra her gün, çoğu zaman tüm gün boyunca görülür (47).

Aşağıdaki tabloda bazı kronik öksürük nedenleri yer almaktadır.

Tablo 3. Kronik Öksürük Nedenleri

İntratorasik:	Ekstratorasik:
• Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı • Astım • Akciğer Kanseri • Tüberküloz • Bronşiektazi • Sol Kalp Yetmezliği • İnterstisyel Akciğer hastalığı • Kistik Fibrozis • İdiyopatik Öksürük	• Kronik Allerjik Rinit • Üst Hava Yolu Öksürük Sendromu • Gastroözefageal Reflü • İlaçlar (örn;ACE inhibitörleri)

Balgam: KOAH hastalarında sıklıkla az miktarda da olsa balgam, hemen hemen her öksürük nöbetinden sonra çıkara. 2 yıl boyunca , 3 ay ya da daha uzun süren düzenli balgam ve öksürük şikayeti olan hastalar, ve bunu açıklayabilecek başka bir olay olmadığında, kronik bronşit olarak tanımlanır (48). Bu nedenle kronik bronşit komponenti daha ağır olan hastalarda balgam daha ön planda görülmektedir. KOAH'lı hastalarda kronik öksürük balgamlı ya da balgamsız olabilir (49).

2.2.1. Tanı

KOAH kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Sigara, tütün, biomas ve mesleki toz maruziyeti olan hastalarda kronik öksürük, balgam, nefes darlığı, aktivite kısıtlanması gibi semptomlar varsa KOAH mutlaka akla gelmelidir. Tanı ve KOAH değerlendirilmesi için spirometri gerekmektedir. Bununla birlikte hastalarda oksijenasyon durumunu belirlemek, diğer hastalıkları dışlamak ya da eşlik eden hastalıkları da saptamak için laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri de yapılabilir. Asemptomatik vakalarda görüntüleme yöntemlerinin tanıda desteğine ilişkin yeterli kanıt yoktur (2).

Spirometre zorlu vital kapasiteyi (FVC), bu manevranın 1.saniyesinde ekshale edilen hacmi (FEV₁) ölçmeli ve FEV₁/ FVC oranı ile hesaplanmalıdır. Spirometrik ölçümler yaş, boy, cinsiyet ve ırka göre belirlenen referans değerlerle karşılaştırılarak değerlendirilir (2).

Spirometri tekrarlanabilir, uygulaması kolay ve en objektif hava akımı kısıtlanması ölçütüdür. Spirometri ayrıca KOAH'ta hava akımı kısıtlaması derecesi ve postbronkodilatör geri dönüşümlü olup olmadığı hakkında bilgi verir. Geri dönüşümsüz ya da kısmi geri dönüşümlü olması KOAH için karakteristiktir (2).

Tanı için gerekli olan spirometri bronkodilatörü takiben FEV₁/FVC 0.7 altında olması dirençli akımı kısıtlılığını konfirme eder. KOAH değerlendirme hedefleri, hava yolu kısıtlılığının düzeyinin, hastalığın hastanın sağlık durumuna etkisinin ve ilerleyen dönemde gelişebilecek durumların (alevlenme, hastane yatış, ölüm) risklerinin belirlenmesidir (50).

Spirometre sadece KOAH tanısının konulmasında değil ayrıca prognoz belirlenmesinde (hava akım kısıtlanmasının derecesine dayalı olarak) ve hastalık aktivitesinin takibinde kullanılması içinde önerilmektedir (51).

KOAH değerlendirilmesinin amacı, tedaviye rehberlik etmek için hava akımı sınırlama düzeyini, hastalığın hastanın sağlık durumu üzerindeki etkisini ve gelecekteki olayların (alevlenmeler, hastane kabulleri veya ölüm gibi) riskini belirlemektir (2).

2.3. KOAH Alevlenmesi

KOAH alevlenmesi, ek tedaviye yol açan solunum semptomlarının akut kötüleşmesi olarak tanımlanır. Semptomlar KOAH'a özgü olmadığından ilgili ayırıcı tanılar düşünülmelidir (52-55).

Alevlenmeler, acil servise en sık başvuru nedenidir ve sağlıklı dönemden ayrı bir tedavi protokolü gerektirir. Alevlenmeler KOAH hastalığının daha da ilerlemesine katkıda bulunur. Mortalitenin en önemli nedeni akut alevlenmelerdir (56). Ayrıca hastalığa eşlik eden komorbiditeler hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur ve dolayısıyla hastalığın tedavi yönetimini daha da zorlaştırır. Ciddi akut alevlenmeler akut solunum yetmezliği ile ilişkilendirilebilir (57-59).

KOAH akut alevlenmeleri birçok faktörle tetiklenebilir. En çok karşılaşılan nedenler solunum yolu enfeksiyonlarıdır. KOAH alevlenmeleri zorda olsa çoğu zaman önlenir. Öncelikle tütün ve benzeri yan ürünleri (nargile, pipo, puro) bırakma, pnömokok, influenza aşısı, çeşitli solunumsal teknikler, düzenli egzersiz, beslenme hepsi beraber alevlenme ve hastaneye yatış sayısını ve yatış süresini azaltan yöntemlerdir (59, 60).

KOAH alevlenmeleri genellikle artmış hava yolu inflamasyonu, yüksek mukus salgılanması ve belirgin gaz yakalaması ile ilişkili karmaşık olaylardır. Bu değişiklikler, alevlenmenin anahtarı semptomu olan dispne'ye katkıda bulunur. Diğer semptomlar arasında artmış öksürük ve hırıltı ile birlikte artan balgam pürülansı ve hacmi bulunur (47).

Solunum semptomalarını kötüleştirebilecek diğer komorbiditeler KOAH hastalarında yaygın olduğundan, KOAH alevlenme tanısı konmadan önce ayırıcı tanıları ekarte etmek için klinik değerlendirme yapılmalıdır. Aynı zamanda şiddetli alevlenmeler akut solunum yetmezliği ile de ilişkili olabilir (60, 61).

Alevlenmeler şu şekilde sınıflandırılır;

- Hafif: Sadece kısa etkili bronkodilatörler (SABDs) ile tedavi edilir,
- Orta: Tedavi edilen SABDs artı antibiyotikler ve/veya oral kortikosteroidler,
- Şiddetli : Hastaneye yatış gerektirecek kadar ciddi veya acil servise başvuran hasta.

Alevlenmeler temel olarak solunum yolunun viral bir enfeksiyon tarafından tetiklenirler ama hava kirliliği, bakteriyel enfeksiyonlar, tütün ve ortam sıcaklığı gibi çevre faktörleri de bu olayları başlatabilir ve hatta şiddetini de arttırabilirler. Şimdiye kadar izole edilen en yaygın ve viral enfeksiyonlar ile ilişkili alevlenmelerin şiddetini artırdığı virüs insan rinovirüsü olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle hastalıktan kurtulma periyodunun daha uzun zaman aldığı ve kış , sonbahar aylarında görüldüğü gibi daha fazla hastaneye yatışa da neden olur (61).

Ayrıca eozinofil sayıları, bazı KOAH alevlenmeler sırasında nötrofiller ve diğer inflamatuvar hücreler ile beraber artar. Balgamda eozinofilinin varlığı, viral enfeksiyona duyarlılıkla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Balgam veya kandaki eozinifilleri sistemik steroidlere daha duyarlı olabilir, fakat bu hipotezin doğruluğunu test etmek için daha ileri araştırmalara gerek vardır (62-64).

Tablo 3. KOAH Alevlenmenin Ayrıcı Tanısı

Pnömoni	• Göğüs X-ray • C-reaktif protein (CRP) ve/ veya prokalsitonin
Pnömotoraks	• Göğüs X-ray veya ultrason
Plevral Efüzyon	• Göğüs X-ray veya ultrason
Pulmoner Emboli	• D-dimer ve / veya alt ekstremitelere Doppler USG • Göğüs tomografi- pulmoner emboli protokolu
Kardiyak ilişkili Pulmoner Ödem	• EKG ve kardiyak ultrason • Kardiyak enzimler
Kardiyak aritmiler – Atrial Fibrilasyon	• EKG

Bazı KOAH hastaları, sık alevlenmelere özellikle daha duyarlıdır. Bu hastalar diğer az alevlenme gösteren hastalara karşılaştırıldığında genel sağlık durumunun ve morbiditenin daha kötü olduğu gösterilmiştir. Sık alevlenme riski yüksek olan hastalar şiddetli grup olarak tanımlanabilir (53).

Yılda iki kez ve daha üzeri alevlenme veya bir ve üzerinde hastane yatışı gerektiren alevlenme geçirilmesi ‘sık alevlenme’ olarak tanımlanır. Sık alevlenmelerinin en önemli öncü nedeni geçirilmiş alevlenmelerdir. Havayolu tıkanmasının ağırlaşması, hastaneye yatışın, alevlenme sıklığının ve ölüm riskinde yükselişe neden olur (53).

Acil servise akut KOAH alevlenmesi ile gelen hastaların tedavisinde hedef mevcut alevlenmenin negatif etkilerini azaltmak ve peşi sıra gelişebilecek olayları önlemektir. Akut solunum yetmezliği bulunan KOAH hastalarında ilk kullanılacak ventilasyon, eğer kontrendikasyon yok ise inhalasyon iş yükünü, gaz değişimini iyileştirmesi ve entübasyon

ihtiyacını azaltması, hastane yatış süresini kısaltması ve sağkalımı arttırması nedeniyle non-invaziv mekanik ventilasyon düşünülmelidir (65).

KOAH alevlenmelerinde hastane yatışı gerektirebilecek durumları tablo 4’de bahsedilmiştir.

Tablo 4. KAOH'ta Hastane Yatış Gerektirebilecek Potansiyel Endikasyonlar

Hastane Yatışı Gerektirebilecek Potansiyel Endikasyonlar
• İstirahat dispnesinde ani kötüleşme, yüksek solunum hızı, azalmış oksijen saturasyonu, konfüzyon, uyku hali. • Akut solunum yetmezliği • Yeni meydana gelen fizik bulgular (örn, siyanoz, periferik ödem) • Başlangıçta verilen medikal tedaviye yetersiz yanıtı alevlenme • Eşlik eden ciddi komorbidite varlığı (ör. Kalp yetmezliği, yeni gelişen aritmiler vs) • Evde bakımda yetersizliği

Alevlenmeler hastadan hastaya farklılık gösterir. Buna sebep olan etki, tedavi ve tedavi süreci her hastaya göre değiştiğinden taburculuk zamanı da standart değildir. Ayrıca kısa aralıklarla acil servislere başvuruya neden olan ve tekrarlayan alevlenmeler mortalite riskinde artışa neden olur. Hastanın ventilatör desteği gereksinimi, yaşı, asidotik solunum yetmezliği, anksiyete ve depresyonu da kapsayan komorbiditeler mortalite ile ilişkilidir. Ayrıca hastaneden ayrılış sonrası bir ay gibi erken kontrollerin yapılması alevlenmeyi ve bununla beraber tekrarlayıcı başvuruların azalması ile ilişkilidir (65, 66).

2.4. KOAH Değerlendirilmesi

KOAH değerlendirilmesinin hedefleri hava akışı sınırlama düzeyini, hastanın sağlık durumu üzerindeki etkisini ve ileride gerçekleşebilecek olayların (alevlenmeler, hastane yatışları veya ölüm gibi) riskini belirlemek dolayısı ile bu riskleri azaltmaktır (2).

Bu hedeflere varmak için, KOAH değerlendirilmesinde hastalığın her yönden ayrı ayrı aşağıdaki durumlar göz önünde bulundurulmalıdır;

- Spirometrik anormallik varlığı ve şiddeti
- Hastanın semptomlarının mevcut doğası ve büyüklüğü
- Orta ve şiddetli alevlenmelerin geçmişi ve gelecekteki riski
- Komorbidite varlığı

2.5. GOLD Sınıflandırılması

GOLD: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı için Küresel Girişim (GOLD), kronik obstrüktif akciğer hastalığı hakkında farkındalığı artırmak ve bu akciğer hastalığının önlenmesini ve tedavisini iyileştirmek için dünya çapında sağlık profesyonelleri ve halk sağlığı yetkilileri ile birlikte çalışan bir sağlık organizasyonudur (2).

GOLD spirometri derecelendirme sistemini kullanılarak sınıflandırılır. Bu hava akımı kısıtlanması arttıkça, hastalığın ilerlemesi ve hatta alevlenme riskinde artış olduğunu göstermektedir (1).

Kabaca postbronkodilatör sonrası GOLD 1’de beklenen FEV₁ orası % 80’den yüksek yada eşit olması, hafif derecede hava akım kısıtlanmasıdır. GOLD 2’de beklenen FEV₁ oranının %50 ve %80 arasında kalan kısım orta derecede hava akım kısıtlanmasıdır. GOLD 3 ağır ve GOLD 4 ise çok ağır hava akım kısıtlanması anlamına gelir ve alevlenme riski yüksek oranlara ulaşmaktadır (2). KOAH’ta hava akımı sınırlama şiddetinin sınıflandırılması tablo 5’de gösterilmiştir.

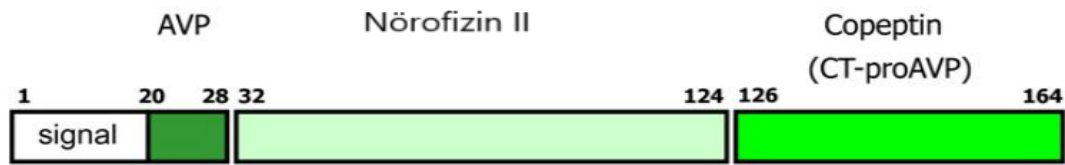
Tablo 5. Hava Yolu Obstrüksiyon Değerlendirilmesi (Bronkodilatör Sonrası)

GOLD 1	Hafif	FEV ₁ ≥ 80%
GOLD 2	Orta	50% ≤ FEV ₁ < 80%
GOLD 3	Ağır	30% ≤ FEV ₁ < 50%
GOLD 4	Çok Ağır	FEV ₁ < 30%

3.Copeptin

Copeptin, 39 amino asit uzunluğunda, glikozile edilmiş bir peptiddir. Antidiüretik hormon (ADH) olarak da adlandırılan arginin vazopressin (AVP) ile eş zamanlı salgınır ki bu hormon insan vücudundaki anahtar hormonlardan biridir (67).

Arginin-vazopressin (AVP) öncüsü olan ve 164 aminoasitten oluşan pre-provasopressin molekülünün C-terminal bölümünü oluşturur. Copeptin, AVP ile beraber osmotik ya da hemodinamik uyarı üzerine nörohipofizden aynı anda salgınır (68).

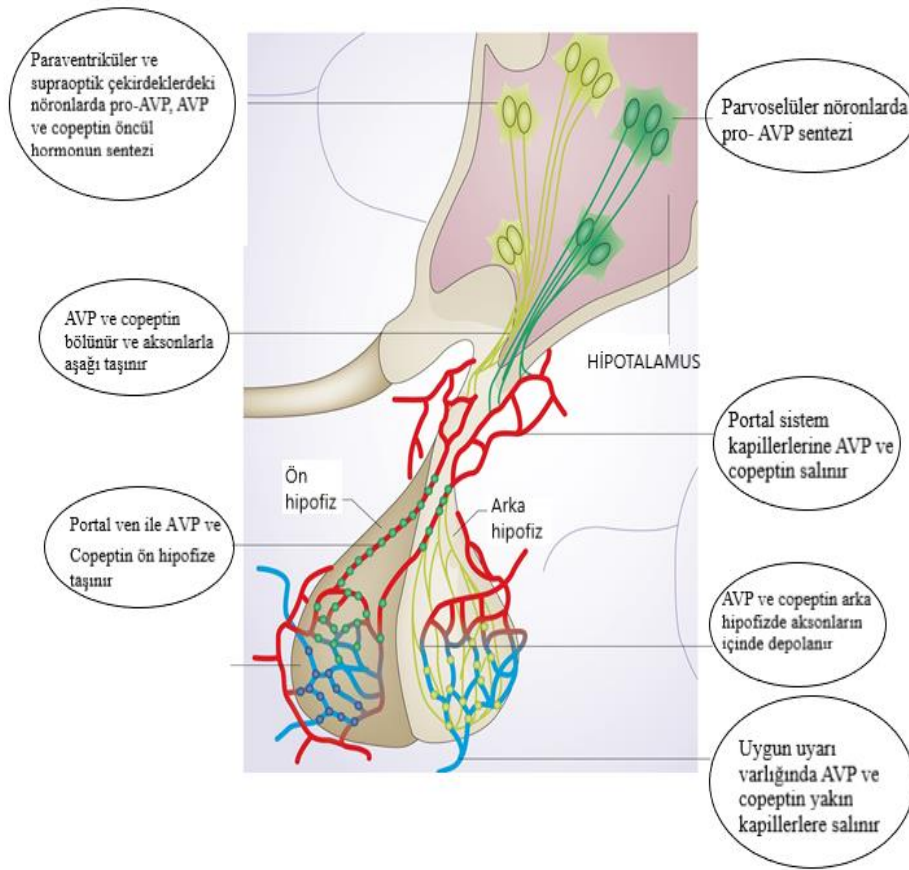


Şekil 4. AVP, Nörofizin II ve Copeptini gösteren Pre-Pro Vazopressin Diyagramı

Copeptin ilk kez 1972 yılında Holwerda ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Copeptin 39 aminoasit uzunluğunda lösinden zengin bir peptittir (69). Copeptin molekülü, hipotalamusta bulunan supraoptik nükleustaki nöronlardan sentezlenir ve nörofizin II ile hipotalamustan hipofize taşınır (70). Taşınan Copeptin nörohipofizde depolanır. AVP ve Copeptin'in öncü peptidi olan Pro-AVP, farklı olan ancak nöronal düzeyde bazı anatomik etkileşime sahip olabilen iki endokrin mekanizması tarafından üretilir ve salgınır (71).

Birinci mekanizma: Posterior hipofiz bezi tarafından serbest bırakıldığında, öncü peptit pro-AVP, supraoptik ve paraventriküler hipotalamik çekirdeklerin magnoselüler nöronlarında üretilir. İnfundibulum içinden hipofiz bezinin arka lobuna aksonal taşıma sırasında, AVP, nörofizin II ve Copeptin öncü peptitten işlenir (Şekil 5) (68).

Pro-AVP, olgun AVP'nin biyoaktif konformasyonuna ulaşmak için dört enzimli bir kademeye tutulur (72). Bu durumda, Copeptin ve nörofizin II AVP'nin doğru katlanmasına yardımcı gibi görünmektedir (72). Mekanizma genellikle nörohipofiz seviyesinde son bulur. Üç peptidin hepsi daha sonra hemodinamik veya ozmotik uyarılar üzerine nörohipofizden sentezlenir ve özellikle dolaşımda serbest bırakıldığında AVP, çevresel etkilerini dokuya özgü G-proteine bağlı reseptörlere (GPCR) bağlanarak uygular. Arteriyel vazokonstriksiyona aracılık eden V1 reseptörü ve böbrekteki AVP'nin antidiüretik etkisinden sorumlu olan V2 reseptörü üzerinde etki eder (72) .



Şekil 5. AVP ve Copeptin'in hipotalamus'tan sentezi

İkinci mekanizma: Ön hipofiz bezi tarafından salındığında, öncü peptid salgılanır ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) gibi hormon salgılayan bir bölge olan hipotalamusun parvokelüler nöronlarında sentezlenir. Bu mekanizma ile üretilen AVP daha sonra eminentia mediana'daki hipofiz portal sistemine salınır ve V3 (V1b) reseptörüne bağlanarak hemen adenohipofizin endokrin hücrelerine etki eder. Humoral stres tepkisinin adrenokortikotropik

hormon (ACTH) ve kortizol salımı ile sonuçlanır. ACTH'nin serbest bırakılması için hipotalamustan iki hormonun bu gereksiz veya “yedek” sistemi, endokrin stres yanıtının fizyolojik öneminin altını çizerek (73, 74).

AVP, vasküler tonus, sıvı dengesinin homeostazı ve endokrin stres sisteminin organize edilmesi gibi değerli fizyolojik fonksiyonları vardır. Fakat vazopressin tetkiklerinin çok fazla dış etkenlerden etkilenmesinden dolayı, vazopressin konsantrasyonları geçmişte nadiren ölçülmüştür (69).

Copeptin değerinin günümüzdeki yapılan Ex vivo çalışmalarında yüksek derecede stabiliteye sahip olduğu gösterilmiştir. AVP gibi dış etkenlerden etkilenip, trombositlere önemli ölçüde bağlı olmadığından güvenebileceğimiz sonuçlar vermiştir. Copeptinin ölçümü kolay ve sonuçlarının 30 dakika kadar kısa sürede elde edildiği için acil servislerde kullanımına uygundur. Copeptin, ozmotik ve hemodinamik değişikliklere yanıtı daha iyi değerlendirmeye yardımcı olur ve kesin sonuçlar verir (69, 75, 76).

Yapılan çalışmalarda Copeptin poliüri-polidipsi sendromunun ayırıcı tanısında büyük bir öneme sahiptir ve susuzluk öncesi nefrojenik diyabet insipiduslu hastaların tanısını koymak için rol sahibidir. Ozmotik olarak uyarılan Copeptin seviyeleri, primer polidipsi hastaları ile kısmi merkezi diyabet insipidusu olan hastalar arasında ayırım yapabilir. Hiponatremi ayırıcı tanısında, düşük Copeptin seviyeleri primer polidipsiyi tanımlar ve Copeptinin idrar sodyumuna oranı AVP'ye bağlı hiponatremi formlarını ayırt edebilir (77).

Copeptin seviyeleri, enflamatuvar sitokin yanıtını ve dolayısıyla ASYE'nin şiddetini, hemodinamik bozuklukların varlığını ve dolayısıyla bireysel stres seviyesini yansıtmaktadır. Ayrıca septik şokun erken evresi ve deneysel endotoksemi, plazma vazopressin düzeylerinde belirgin bir artış ile karakterize ve prognostik belirteç olarak kullanılır (78).

Copeptin hakkında yapılan çalışmalar, kalp hastalıklarında ve akut inmede Copeptin değerinin prognostik değere sahiptir olduğunu göstermiştir. Copeptin değeri bu hastalıklarda da anlamı ölçüme yüksek bulunmuştur (67, 79).

Pnömonide prognostik bir belirteç olarak kullanılabilir. Litaratürde yapılan çalışmalardan biride klinik skorlamasında altın standart olan pnömoni şiddet indeksi (PSI) ile Copeptin düzeyleri artmış olduğu bulunmuştur (80).

KOAH akut alevlenmesi olan hastalarda ise Copeptin düzeyinin çok değişkenli analizde yaş, eş-morbidite, hipoksemi ve akciğer fonksiyonel bozukluğundan bağımsız olarak uzun süreli klinik çalışmalar için öngörücü olduğu gösterilmiştir (81).

4.Galektin 3

Galektinler, β -galaktosid bağlayıcı karbonhidrat bağlayıcı lektin proteindir (82). 25-30 kDa (kilodalton) ağırlığında, N- terminal peptid ve C terminal peptid olmak üzere iki işlemsel alandan oluşur (83).

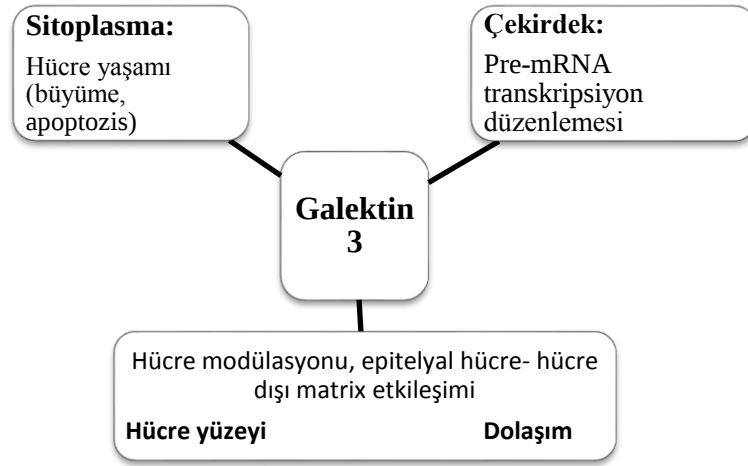
Galektin-3, 3 ayrı tipe ayrılmıştır:

- 1- Tek bir karbonhidrat tanıma alanı (CRD) ile karakterilize galektinler
- 2- İki CRD ile beraber tekrarlayan galektinler
- 3- Uzun ve esnek N-terminal alanına sahip galektin (82, 84).

Memelilerde şimdiye kadar 15 tane galektin tanımlanmıştır (85). İnsan galektin-3, kromozom 14 üzerinde bulunan tek bir gen olan LGALS3 tarafından kodlanan 35-kDa proteindir (85). Galektin-3 çoğunlukla sitoplazmada yer alır daha sonra çekirdeğe doğru hareket eder ve hücre yüzeyine ve serum ve idrar da dahil olmak üzere fizyolojik sıvılara sentezlenir. Hücre büyümesi, apoptoz, mRNA öncesi birleştirmeye, hücre farklılaşması, transformasyonu, anjiyogenez, inflamasyon, fibrozis ve konakçı savunma gibi birçok hayatı işlevlerde rol alır (86-89).

Galektin-3, çeşitli hücre sitoplazmasında ve dokularda ve / veya nükleusta, hücre yüzeyinde veya hücre dışı bölgede yer almaktadır. Hücre içi Galektin-3, nükleer pre-mRNA bağlanması düzenlenmesinde ve apoptozisden korunmada görev alır. Sitoplazma membranındaki ve ekstrasellüler ortamdaki Galektin-3 ise hücreler arası ve hücre-matriks ilişkisinde rol alır (90).

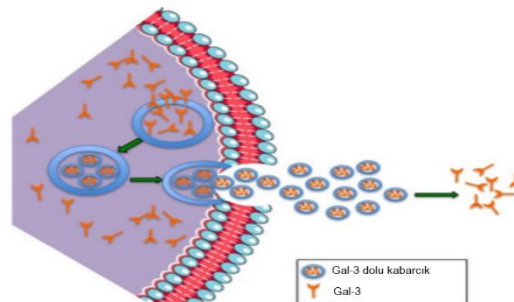
Makrofajlarda ilk keşfedildiğinde Mac-2 olarak adlandırılan Galektin-3, galektin ailesindeki eşsiz kimera türüdür. Bağırsak, beyin, böbrekler ve iskelet gibi dokularda yaygın olarak bulunduğu bulunmuştur (91). Muhtemelen galektin ailesinin en iyi çalışılan üyesi olarak Galektin-3'ün enflamatuvar yanıtları arttırdığı (92) ve anjiyogenez (93) ve tümörlerin gelişimi veya ilerlemesi gibi çeşitli biyolojik süreçlerde anahtar patofizyolojik rol oynadığı gösterilmiştir (94).



Şekil 6. Sitoplazma, Çekirdek, Hücre Yüzeyi ve Dolaşım Dahil Olmak Üzere Farklı Konumlarda Galektin-3 Fonksiyonları

Hücre içi ve hücre dışı ortamlar arasındaki lokalizasyonuna bağlı olarak, Galectin-3 etkilerini karbonhidrata bağımlı bir şekilde değil, aynı zamanda bağımsız bir şekilde gerçekleştirir (95).

Galectin-3'un sinyal peptidi olmasa da , ektositoz adı verilen klasik olmayan bir yolla dolaşıma girebilir (96). Bu salgılama yolunda, sitosolik galectin-3 plazma membranının altında birikir ve ilk önce zarın çıkıntılarını (kabarcıklarını) dengeleyen agregatlar oluşmasına neden olur. Daha sonra bu kabarcıklar tarafından galectin-3 hücre dışı boşluğa salınır. Galectin-3'ün salgılanması hücre tiplerine bağlıdır ve enerjiden bağımsız bir şekilde membran lipitleri ile etkileşimi ile kolaylaştırılabilir (97). Polarize olmayan hücrelerde galectin-3, veziküler taşıyıcılara bağlı asitlenmiş endozomal bölmeler yoluyla taşınır (98). Salgı tipi ne olursa olsun, prolin içeren N-terminal alanının 89 ile 96 kalıntıları çok önemlidir (99).



Şekil 7. Galektin-3 sekresyonu

Galektin-3, her türlü bağışıklık hücresi (makrofajlar, monositler, dendritik hücreler, eozinofiller, mast hücreleri, doğal öldürücü hücreler ve aktive edilmiş T ve B hücreleri), epitel hücreleri, endotel hücreleri ve duyu nöronları (insan ve hayvan hücreleri) dahil olmak üzere insan dokularında yaygın olarak yer alır (84, 87). Galektin-3'ün dokulardaki yeri gelişimsel olarak bir düzen içindedir. Embriyogenez ve gelişim sırasında erişkin yaşamdan daha fazladır (88). Buna ek olarak, embriyogenezin erken dönemlerinde, ekspresyon paterni daha belirgin olup, ağırlıklı olarak epitel, böbrek, kondrositler ve karaciğerde bulunur (100).

Galektin-3'de aynı Copeptin gibi çeşitli patolojik olaylarda yeri alır. Kalp, karaciğer ve böbrek fibrozisinde rol oynar. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda Galektin-3 kardiyovasküler hastalıklar için bir belirteç olabileceği çalışılmış ve kalp yetmezliği olan hastalarda Galektin-3 prognostik bir değer olarak kullanılabileceği kanıtlanmıştır. Ayrıca kanserli hastalarda ve özellikle metastatik kanseri olan hastalarda dolaşımdaki Galektin-3 seviyeleri oldukça yüksek bulunmuş ve prognostik olarak önemli role sahip olduğu anlaşılmıştır (116) .

Bununla beraber, Galektin-3 stabil bir biyobelirteçtir ve yaş, vücut kitle indeksi veya cinsiyetle ilişkili değildir (101, 102). Ayrıca, Galektin-3 sirkadiyen varyasyon göstermez ve egzersizi takiben marjinal olarak artar ve 1-3 saat sonra normal seviyelere döner. Bu nedenle Galektin-3 çok fazla hastalıklarda tanı ve prognozunda kullanılabilir ve bu da hastalığın tedavisi için terapötik bir hedef olarak değerlendirilebilir (103).

KOAH'ta son bulgular, kan ve akciğer dokularında yüksek Galektin-3 düzeylerinin akut KOAH alevlenmeli hastalarında artmış epitel yaralanmaları ve hava akımı tıkanması ile ilişkili olduğunu göstermiştir (103). Bu durum, prognostik bir biyobelirteç olarak potansiyele sahip olabileceğini ve KOAH için umut verici bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir (104).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesi, KOAH hastalarındaki şiddetli nefes darlığı ve ciddi morbidite ve mortaliteye neden olur. Bununla birlikte, şu anda KOAH akut alevlemenin gelişimini tahmin etmek için objektif bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Yapılan araştırmalarda, Galektin-3'ün aşırı enflamatuvar yanıt ve fibroz ile karakterize hastalıklarda rol

oynadığını göstermiştir. Bu çalışmanın amacı, KOAH'ın akut alevlenmede Galectin 3'ün ve Copeptin değerlerini incelemektir.

5. Gereç ve Yöntem

5.1 Amaç

Acil servislerde Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) akut alevlenmelerinin tanı, ayırıcı tanısı ve şiddetini anlamada kullanılabilecek biyokimyasal parametrelerin azlığı önemli klinik sorunlardan biridir. Bu çalışma ile KOAH akut alevlenme ile acil servislere başvuran hastalarda hastalığın tanısı ve şiddetini belirlemede Copeptin ve Galektin-3'ün belirleyici bir değeri olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

5.2 Gereç ve Yöntem

Bozok Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine 01 Kasım 2018 – 30 Haziran 2019 tarihleri arasında, KOAH alevlenme ile başvuran ve post bronkodilatör sonrası GOLD değerlendirme sınıflamasına göre KOAH evrelemesi ile sınıflandırılan hastaların tanı ve tedavi amaçlı alınan kanlarından 4-5 cc artı kan alınmıştır. Copeptin ve Galectin 3 düzeylerinin araştırması ve kan gazı ,solunum fonksiyon testi, hemogram, biokimya sonucu ile post bronkodilatör GOLD'a göre KOAH evrelemesi ile sınıflandırılan 4 hasta grubu ve 1 kontrol grubu olmak üzere toplam 5 grup oluşturulmuştur. 17'şerli hasta toplamda 68 hasta ve 17 kişilik kontrol grubu çalışmamıza dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu olarak sağlıklı bireylerden biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri 3000 devirde 5 dakika süreyle santrifüj edildikten sonra -20° 'de saklanmıştır. Çalışma ile ilgili yeterince materyal toplandıktan sonra Copeptin ve Galectin-3 düzeyleri çalışılmıştır. Buna göre akut KOAH alevlenmesi olan hastalarda Copeptin ve Galectin 3 düzeyleri ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişki araştırılmıştır.

5.3 Materyal ve Metod

Çalışmamız 01/11/2018 - 30/06/2019 tarihleri arasında Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil polikliniğine başvuran ve 85 hastanın katılımı ile yapıldı. Çalışmaya dahil olan tüm kişilere çalışmanın amacını ve özelliklerini anlatan onam formları verildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm bireylerin onamları alındı.

Serum numuneleri Galectin 3 ve Copeptin düzeyleri çalışılmak üzere Yozgat Bozok Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (BİLTEM) laboratuvarına

soğuk zincir ortamında transfer edildi. Örnekler analiz süresine kadar -20° de saklandı. Sonrasında örnekler çözündürülerek Galectin 3 ve Copeptin düzeyleri çalışıldı. Örneklerin analiz öncesi işlemleri her bir kit prosedüründe belirtilen yöntemlere göre gerçekleştirildi. Tüm kitler için Galectin 3 ve Copeptin Elisa kitleri kullanıldı. Galectin 3 ve Copeptin düzeyleri için aşağıdaki kit prosedürleri uygulandı:

1) Öncelikle kit içerisinde çıkan çeşitli solventlerden karışımlar yapılarak istenilen standart ve ajanlar hazırlandı.

2) Standart örneklerinden 50 µL alındı ve mikrolakalara yerleştirildi. Üzerlerine 50 µL Streptavidin-HRP'den eklendi. Yine 40 µL serum örneklerinden alındı ve mikrolakalara yerleştirildi. Üzerlerine 10 µL her bir Elisa kiti için spesifik antibody ve sonrasında 50 µL Streptavidin-HRP'den eklendi.

3) Mikrolakalar inbüasyon için 37 °C'de 1 saat bekletildi.

4) Mikrolakalar yıkama çözeltisi (Wash solution) ile 3 kez olmak üzere mikrolaka yıkayıcısı ile programlanarak yıkandı.

5) Her bir mikrolaka kutucuğuna önce 50 µL Chromogen Solution A, sonrasında 50 µL Chromogen Solution B eklendi ve örnekler karanlık ortamda 37 °C'de 10 dakika inkübe edildi.

6) Ardından her bir mikrolaka kutucuğuna 50 µL Stop Solution ilave edildi ve mikrolaka okunmak üzere ELISA cihazına (BMG LABTECH marka ClarioStar model) yerleştirildi.

7) Dalga boyu 450 nm'ye ayarlandı.

8) Galectin 3 ve Human CPP düzeyleri için 5 noktalı kalibrasyon eğrisi kullanıldı. Kalibrasyon eğrilerinin r^2 değerleri sırasıyla 0,9889 ve 0,9958 olarak bulundu.

9) Galectin 3 ve Human CPP düzeyleri için Linear Regression hesaplamaları yapıldı. Hesaplamalar için Formula: $Y = \text{Slope} * \log(x) + \text{Offset}$ formülü her iki kalibrasyon için kullanıldı.

5.4 Araştırmadan Dışlama Kriterleri

Astım ve pnömoni dahil olmak üzere KOAH dışındaki herhangi bir kronik kardiyopulmoner hastalık; anti-enflamatuar ilaçların Galectin-3 yükselmesini engelleyebildiği ve bu nedenle sonuçları etkileyebileceği için, önceki dört hafta içinde oral veya intravenöz kortikosteroidler veya başka bir anti-enflamatuar ilaçlar alan; Galectin-3 seviyelerini etkileyebilecek koroner

arter hastalığı, diyabet, otoimmün hastalıklar, kronik böbrek hastalığı ve malignite gibi herhangi bir durumu olan; yazılı bilgilendirilmeye onam vermeme ya da çalışma araştırmacıları ile işbirliği yapamama, numunelerinin kullanılmasına onay vermeyen hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Klinik olarak KOAH akut alevlenmesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

5.5 Araştırma Verilerinin Analizi

Yapılan power analiz sonucunda $\alpha=0.05$, $f=0.45$ ve $1-\beta=0.80$ güç ile; Bozok Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine KOAH alevlenme ile başvuran hastalar post bronkodilatör sonrası GOLD sınıflandırılmasında 4 hasta grubu oluşturuldu. Her bir grupta 17 hasta alınması gerektiği hesaplanmıştır. Veriler SPSS versiyon 20.0 kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel fark ki kare testi ve Student's t testi ile değerlendirilip, $P<0.05$ olan değerler anlamlı kabul edilmiştir. Tanımlayıcı analizlerde sürekli değişkenler için frekans değerleri, kategorik değişkenler için frekans tabloları (marjinal tablolar) kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı histogram ve normallik eğrisi çizdirilerek kontrol edilmiştir, değişkenler normal dağılım göstermiş olup parametrik testler kullanılmıştır.

6. Bulgular

6.1. Veri Toplama ve Analiz Yöntemleri:

Araştırmamızda biri kontrol grubu olmak üzere 5 grup üzerinde veriler alınmıştır. 17'şerli hasta toplamda 68 hasta ve 17 kişilik kontrol grubu çalışmamıza dahil edilmiştir. Buna göre gruplar GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4 ve kontrol grubunu GRUP 5 olarak tanımlanmıştır.

Daha sonra araştırmadan elde edilen veriler SPSS 20 programına aktararak analiz edilmiştir. İlk önce her gruptaki hastaların değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları hesaplanmıştır. Sonrasında ise gruplardaki hastaların sayıları az olduğu için parametrik olmayan bağımsız iki grubu karşılaştırmak için kullanılan Mann Whitney U Testi ile her grup birbiri ile karşılaştırılmıştır.

6.2. Verilerin Analizi ve Bulgular:

Bu bölümde araştırma sonuçları ile ilgili analizlere yer verilmiştir. İlk olarak her gruptaki hastaların değerlerinin ortalamalarına ve standart sapmalarına yer verilecektir.

Araştırmada 17 kişiden oluşan 5 grupta toplam 85 kişi üzerinde araştırma yapılmıştır. Bu gruplardan 4 grup hasta grupları olup GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4 olarak

isimlendirilmiş ve ek olarak kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 34'ü kadın iken 51'i ise erkektir. Hasta grupları arasında cinsiyet ($p=0,239$) ve yaş ($p=0,431$) yönünden anlamlı farklılık yoktur.

GOLD 1'de 9'u erkek olmak üzere 17 hastadan oluşmaktadır. Bu gruptaki hastalar 37 ile 78 yaş aralığındaki hastalar olup yaşlarının ortalaması $59,35 \pm 12,03$ 'tür. GOLD 2'de 10'u kadın olmak üzere 17 hastadan oluşmaktadır. Bu gruptaki hastalar 39 ile 84 yaş aralığındaki hastalar olup yaşlarının ortalaması $64,59 \pm 11,30$ 'dur. GOLD 3'de 12'si erkek olmak üzere 17 hastadan oluşmaktadır. Bu gruptaki hastalar 49 ile 90 yaş aralığındaki hastalar olup yaşlarının ortalaması $65,35 \pm 10,29$ 'tür. GOLD 4'de ise 13'ü erkek olmak üzere 17 hastadan oluşmaktadır. Bu gruptaki hastalar 51 ile 88 yaş aralığındaki hastalar olup yaşlarının ortalaması $64,65 \pm 10,29$ 'dur. Beşinci grup kontrol grubu olup 10'u erkek olmak üzere 17 hastadan oluşmaktadır. Bu gruptaki hastalar 51 ile 88 yaş aralığındaki hastalar olup yaşlarının ortalaması $64,65 \pm 10,29$ 'dur.

Tablo 6. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

	GOLD1 (N=17)	GOLD2 (N=17)	GOLD3 (N=17)	GOLD4 (N=17)	Kontrol (N=17)	Toplam	P
Yaş	59,35	± 64,59	± 65,35	± 64,65	± 62,82	± 63,35	±
(Yıl)	12,03	11,30	10,30	10,30	5,64	10,15	0,431
Cinsiyet	8/9	10/7	5/12	4/13	7/10	34/51	0,239
(K/E)							

GOLD 1'de 9'u erkek olmak üzere 17 hastadan oluşmaktadır. Bu gruptaki hastalar 37 ile 78 yaş aralığındaki hastalar olup yaşlarının ortalaması $59,35 \pm 12,03$ 'tür. Bu grubdaki FEV₁ ortalama oranı 102.17 olup WBC 7.62 ve CRP ortalama değeri 5.62 dir. GOLD 1' deki hastaların diğer değerleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 7. GOLD 1'deki Hastaların Değerlerinin Ortalamaları ve Standart Sapmaları

	N	Min.	Mak.	Ort.	S.S.
FEV ₁	17	81,00	136,00	102,1765	15,10892
WBC	17	5,70	9,40	7,6294	1,23733
CRP	17	1,00	9,98	5,6329	3,02418
Ph	17	7,34	7,48	7,3871	,04104
PCO ₂	17	34,20	46,90	38,3612	3,52752
PO ₂	17	38,00	128,60	61,6371	23,92777
HCO ₃	17	22,00	40,00	28,7024	3,85543
S0 ₂	17	75,00	99,00	88,8559	6,91140
ANGAP	17	10,00	19,30	13,6665	1,99016
LAKTAT	17	1,18	3,20	1,9529	,50745
COPEPTİN	17	,05	,98	0,5388	,32873
GAL3	17	1,81	15,89	10,3512	3,60822

GOLD 2’de yer olan hastaların 10’u kadın olmak üzere 17 hastadan oluşmaktadır. Bu gruptaki hastalar 39 ile 84 yaş aralığındaki hastalar olup yaşlarının ortalaması $64,59 \pm 11,30$ ’dur. Bu gruptaki FEV₁ ortalama oranı 63.12 olup, WBC 8.76 ce CRP 9.21 dir. GOLD 2’deki hastaların diğer değerleri Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. GOLD 2'deki Hastaların Değerlerinin Ortalamaları ve Standart Sapmaları

	N	Min.	Mak.	Ort.	S.S.
FEV ₁	17	53,00	78,00	63,1250	9,40124
WBC	17	2,85	14,61	8,7653	2,74187
CRP	17	2,00	30,00	9,2165	7,90780
Ph	17	7,32	7,45	7,3876	,04590
PCO ₂	17	30,00	42,30	37,5824	3,32495
PO ₂	17	7,41	75,00	50,7594	18,23049
HCO ₃	17	17,70	34,00	24,5000	4,63209
S0 ₂	17	21,90	98,00	81,3294	21,82612
ANGAP	17	10,00	18,20	13,3712	2,51933
LAKTAT	17	1,18	2,37	1,8841	,36426
COPEPTİN	17	,23	112,00	7,4982	26,93182
GAL3	17	10,03	20,55	16,5812	3,62053

GOLD 3'deki hastaların 12'si erkek olmak üzere 17 hastadan oluşmaktadır. Bu gruptaki hastalar 49 ile 90 yaş aralığındaki hastalar olup yaşlarının ortalaması $65,35 \pm 10,29$ 'dur. Bu grubdaki FEV₁ ortalama oranı 39.23 olup, WBC 12,90 ve CRP 43.02 dir. GOLD 3'deki hastaların diğer değerleri tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo9. GOLD 3'deki Hastaların Değerlerinin Ortalamaları ve Standart Sapmaları

	N	Min.	Mak.	Ort.	S.S.
FEV ₁	17	30,00	48,00	39,2353	5,93222
WBC	17	11,23	15,89	12,9082	1,12291
CRP	17	12,20	144,00	43,0265	34,26309
Ph	17	7,26	7,42	7,3365	,03807
PCO ₂	17	33,30	65,40	44,1353	8,24825
PO ₂	17	21,10	90,30	52,8824	19,10194
HCO ₃	17	22,20	37,90	28,0647	4,12143
SO ₂	17	27,20	99,20	81,6747	21,24317
ANGAP	17	8,70	19,50	14,5694	3,04711
LAKTAT	17	1,06	2,19	1,6065	,33145
COPEPTİN	17	1,01	2,88	1,7265	,54869
GAL3	17	20,43	29,39	25,6771	3,15321

GOLD 4'de ise 13'ü erkek olmak üzere 17 hastadan oluşmaktadır. Bu gruptaki hastalar 51 ile 88 yaş aralığındaki hastalar olup yaşlarının ortalaması $64,65 \pm 10,29$ 'dur. Bu gruptaki ortalama FEV₁ oranı 25.58 olup WBC 24.32 ve CRP 54.83dur. GOLD 4'deki hastaların diğer değerleri tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. GOLD 4'deki Hastaların Değerlerinin Ortalama ve Standart Sapmaları

	N	Min.	Mak.	Ort.	S.S.
FEV ₁	17	20,00	32,00	25,5882	3,77589
WBC	17	13,50	57,87	24,3294	13,04232
CRP	17	13,90	140,00	54,8388	38,79953
Ph	17	7,21	7,46	7,2994	0,06388
PCO ₂	17	44,70	79,00	57,7776	8,53573
PO ₂	17	30,00	109,30	65,2059	24,93375
HCO ₃	17	16,00	248,00	35,1741	55,03941
S0 ₂	17	75,00	97,70	86,0906	5,59166
ANGAP	17	8,70	19,20	15,5529	2,91207
LAKTAT	17	1,23	12,78	5,2112	3,12115
COPEPTİN	17	2,50	4,46	3,3200	0,62823
GAL3	17	30,39	57,52	36,8882	6,28357

Beşinci grup ise kontrol grubu olarak tanımladık. Bu grubdaki hastaların 10'u erkek olmak üzere 17 sağlıklı kişilerden oluşmaktadır. Bu gruptaki hastalar 51 ile 88 yaş aralığındaki hastalar olup yaşlarının ortalaması $64,65 \pm 10,29$ 'dur. Bu gruptaki ortalama FEV₁ oranı 99.70 olup WBC 7.45 ve CRP 3.14 dur. Beşinci gruptaki hastaların diğer değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 11. Kontrol Gruptaki Hastaları Değerlerinin Ortalamaları ve Standart Sapmaları

	N	Min.	Mak.	Ort.	S.S.
FEV ₁	17	91,00	109,00	99,7059	5,00955
WBC	17	3,40	11,23	7,4529	2,55501
CRP	17	1,00	12,00	3,1435	2,90730
Ph	17	7,33	7,45	7,4164	0,02822
PCO ₂	17	27,12	47,70	33,8688	5,75364
PO ₂	17	22,00	56,50	32,5306	8,98531
HCO ₃	17	12,00	27,45	23,9941	3,73919
SO ₂	17	96,00	99,87	98,0782	0,93296
ANGAP	17	11,20	18,90	15,1206	2,05334
LAKTAT	17	0,82	3,02	1,5453	0,56615
COPEPTİN	17	0,12	0,85	0,4824	0,20629
GAL3	17	2,05	10,51	7,0882	2,92225

Araştırmamızda gruplar arasında Copeptin ve Galektin3 değerlerinde anlamlı farklılık olup olmadığını test etmek için parametrik olmayan çoklu grupları karşılaştırmak için kullanılan Kruskal Wallis Test uygulanmıştır. Test sonuçlarına göre Copeptin ($p<0,001$) ve Galektin3 ($p<0,001$) değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grupları birbirleri ile ikili olarak Mann Whitney U Testi ile karşılaştırılmıştır. Test sonuçlarına göre Galektin3 değerlerinde tüm gruplar arasında ikili olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Copeptin değerlerinde ise sadece Gold1 ile Kontrol Grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir. ($p=0,667$) Bunun dışında tüm gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Tablo 12. Copeptin ve Galektin-3 Değerleri

	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4	Kontrol	P
Copeptin	0,54 ± 0,33	0,98 ± 0,36	1,73 ± 0,55	3,32 ± 0,63	0,48 ± 0,21	<0,001
Galektin3	10,35±3,61	16,58±3,62	25,68± 3,15	36,89±6,28	7,09 ± 2,92	<0,001

Yaptığımız çalışmada gruplar arasındaki fark değerlendirilirken istatistik yöntemi olarak Kruskal-wallis test kullanıldı. Hastalarımızdan alınan kanların bazı parametrelerde de anlamlı farklılık olduğunu gördük. Vücudumuz enfeksiyona veya enflamasyona sebep olan etkeni ortadan kaldırmaya, doku hasarını azaltmaya ve vücudun tamir mekanizmasını harekete geçirmekte görev alan bir akut faz reaktanı olan CRP’inde araştırmamızda gruplar arasında anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk. Serum CRP değerlerinin çok ağır KOAH grubu olan GOLD 4 evresinde arttığı saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gördük ($p<0,001$). Fakat hafif KOAH grubu olan GOLD 1’de ve kontrol grubunda daha düşük olduğunu bulduk. WBC değerinde bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$). Hastalardan alınan kan gazı örneklerinde is Ph düzeyinin çok ağır KOAH grubu olan GOLD 4’de istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu bulduk ($p<0,001$). Bu rağmen GOLD 1’de, GOLD 2 ve kontrol grubunda Ph düzeyinin normal standart aralıkta olduğunu gördük. Ağır KOAH evresi olarak geçen GOLD 3’de ise Ph düzeyinin ortalama standart sapma değerinin $7,33\pm 0,03$ bulduk. Akut KOAH alevlenmeli hastalarda kan gazından bakılan bir diğer önemli parametre olan PCO_2 düzeyinin çok ağır KOAH grubu olan GOLD 4’de arttığı saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gördük ($p<0,001$). Fakat hafif KOAH grubu olan GOLD 1’de ve kontrol grubunda daha düşük olduğunu bulduk.

Tablo 13. Akut KOAH Alevlenmeli Hastalarda Bazı Kan Parametre Değerleri

GRUPLAR	FEV ₁ (Ort±Std)	WBC(Ort±Std)	CRP(Ort±Std)	Ph(Ort±Std)	PCO ₂ (Ort±Std)
GOLD 1	102,17±	7,62±	5,63±	7,38±	38,36±3,52
GOLD 2	63,12±9,4	8,76±2,7	9,21±7,9	7,38±0,04	37,5±3,32
GOLD 3	39,23±5,9	12,9±1,12	43,02±34,2	7,33±,0,03	44,13±8,2
GOLD 4	25,5±3,77	24,32±13,04	54,83±38,7	7,29±0,06	57,7±8,53
KONTROL	99,70±5	7,45±2,5	3,14±2,9	7,41±0,02	33,86±5,7
P değeri	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
X ²	75,443	62,406	61,780	40,754	49,162

Copeptin ve Galektin 3 enzimlerinin ortalamaları gruplara göre incelendiğinde Copeptin enzim değerlerinin en düşük olduğu grubun GOLD 1 ve en yüksek olduğu grubun GOLD 4 olduğu görülmektedir. Aynı şekilde Galektin 3 enziminin en düşük yine GOLD 1’de ve en yüksek değerinin ise GOLD 4 olduğu görülmektedir.

Tablo 14. Copeptin ve Galektin-3 Değerlerinin Gruplara Göre Ortalamaları

Grup		N	Min.	Mak.	Ort.	S.S.
GOLD 1	COPEPTİN	17	,05	,98	,5388	,32873
	GAL3	17	1,81	15,89	10,3512	3,60822
GOLD 2	COPEPTİN	17	,23	112,00	7,4982	26,93182
	GAL3	17	10,03	20,55	16,5812	3,62053
GOLD 3	COPEPTİN	17	1,01	2,88	1,7265	,54869
	GAL3	17	20,43	29,39	25,6771	3,15321
GOLD 4	COPEPTİN	17	2,50	4,46	3,3200	,62823
	GAL3	17	30,39	57,52	36,8882	6,28357
GRUP 5	COPEPTİN	17	,12	,85	,4824	,20629
	GAL3	17	2,05	10,51	7,0882	2,92225

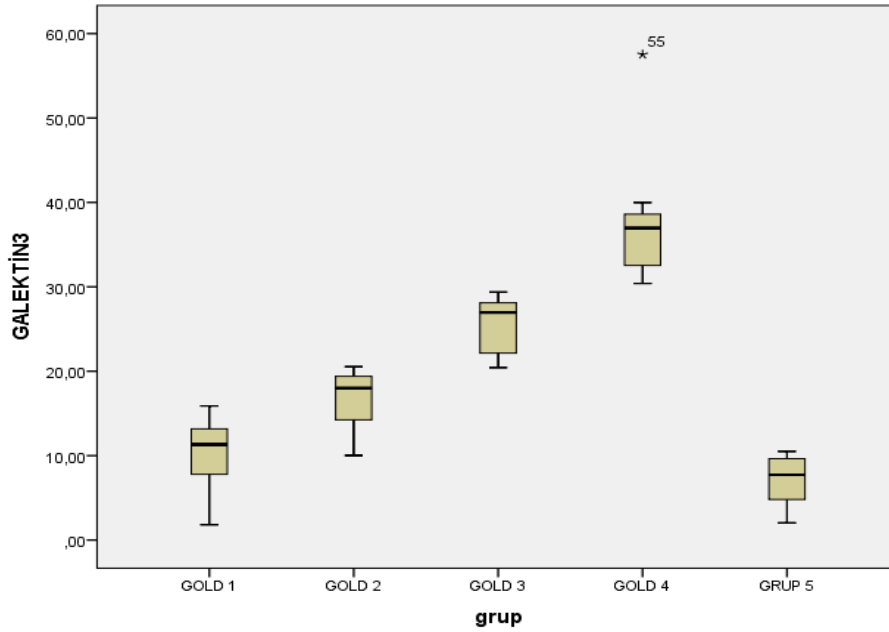
Copeptin ve Galektin3 arasındaki ilişkiyi incelemek için ayrıca Pearson Korelasyon Testi uygulanmıştır. Bu testte çıkan değerler -1 ile +1 arasında olup (-) değerler negatif ilişkiyi (+) değerler pozitif ilişkiyi göstermektedir. Bu testte korelasyon katsayısı $r < 0.2$ ise çok zayıf korelasyon, 0.2-0.4 arasında ise zayıf korelasyon, 0.4-0.6 arasında ise orta şiddette korelasyon, 0.6-0.8 arasında ise yüksek korelasyon, $0.8 >$ ise çok yüksek korelasyon olduğu yorumu yapılır. Çıkan sonuçlara göre Galektin3 ile Copeptin arasında pozitif anlamlı çok yüksek bir ilişki vardır.

Tablo 15. Korelasyonlar

Korelasyonlar

		COPEPTİN	GALEKTİN3
COPEPTİN	Pearson Korelasyon	1	,842**
	P		<0,001
	N	85	85
GALEKTİN3	Pearson Korelasyon	,842**	1
	P	<0,001	
	N	85	85

Copeptin için Mann Whitney U testine göre GOLD 1 ve kontrol grubu hariç diğer tüm gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Aşağıdaki tabloda görüldüğü üzere GOLD 1’de, GOLD 2’de GOLD 3’de ve GOLD 4’de arasında p=0,667 olup diğer tüm gruplar arasında p değeri anlamlılık düzeyi 0,05’ten küçüktür.



Şekil 6. Galektin-3 Değerinin Gruplar Arasındaki Dağılımı

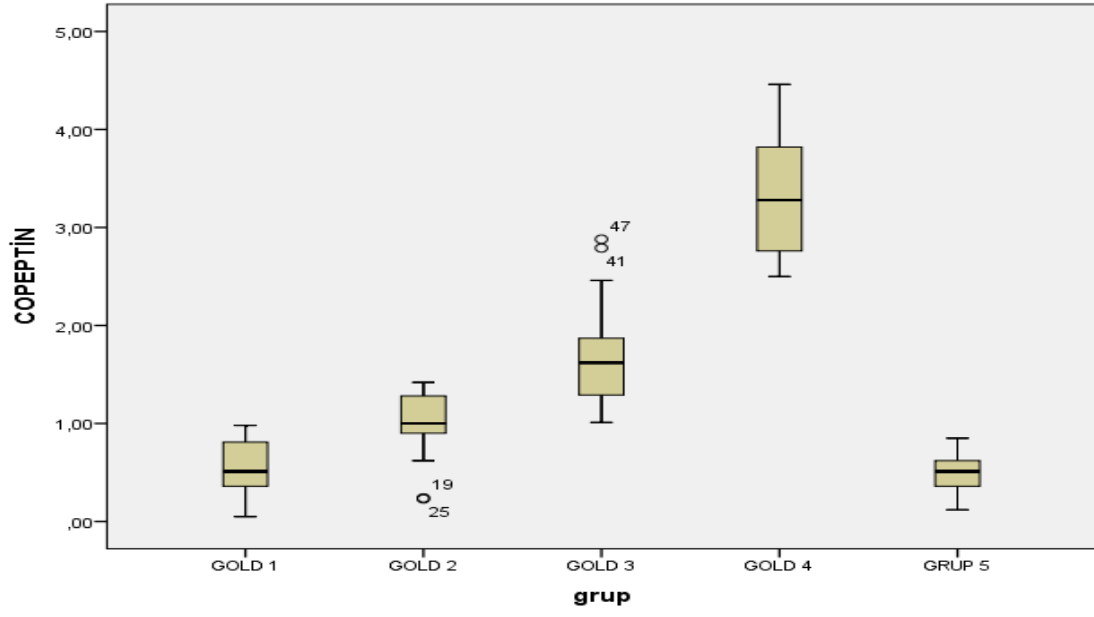
Tablo 16. Copeptin Enziminin Mann Whitney U Testine Göre P değerleri

Pdeğeri	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4	GRUP 5
GOLD 1		0,001	<0,001	<0,001	0,667
GOLD 2	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001
GOLD 3	<0,001	0,001		<0,001	<0,001
GOLD 4	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001
GRUP 5	0,667	<0,001	<0,001	<0,001	

Galektin-3 için ise Mann Whitney U testine göre tüm gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Aşağıdaki tabloda görüldüğü üzere tüm gruplar arasında p değeri anlamlılık düzeyi 0,05'ten küçüktür.

Tablo 17. Galektin-3'ün Mann Whitney U Testine Göre P değerleri

P değeri	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4	GRUP 5
GOLD 1		<0,001	<0,001	<0,001	0,071
GOLD 2	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001
GOLD 3	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001
GOLD 4	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001
GRUP 5	0,071	<0,001	<0,001	<0,001	



Şekil 7. Copeptinin Değerinin Gruplar Arasındaki Dağılımı

7.TARTIŞMA

KOAH küresel bir sorundur ve 2001'den beri GOLD tarafından KOAH tanısı ve tedavisi için strateji raporları belirli aralıklarda yayınlamaktadır. Tüm dünya genelinde, KOAH ölüm nedenleri arasında 4. sırada olup 2020 yılında ise 3. sıraya kadar çıkması öngörülmektedir (7)

Günümüzde GOLD , yanlış tanıdan kaçınmak ve hava akımı sınırlamasının şiddetinin uygun bir şekilde yönetilmesini sağlamak için KOAH'ın klinik tanısında ve tedavisinde hekimlere yol göstermektedir (1).

GOLD'a göre KOAH'lı hastanın değerlendirmesinin ve mortalitenin azaltılması için semptomların düzenlenmesi, hava akışı tıkanıklığının şiddetinin azaltılması ve acil serviler için önemli olan alevlenmelerin azaltılmasıdır. Spirometri ile belirlenen KOAH hastalarını dört kategoriye (GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4) ayıracak şekilde sınıflandırılmıştır (2).

Günümüz risk faktörlerine maruziyet artıkça, akciğer parankim dokusu harabiyeti artar ve KOAH'a zemin hazırlar. Bilinen ve üzerine en çok çalışılmış risk faktörü sigara tüketimidir (7).

KOAH alevlenmeleri, hastalığın ilerlemesi ve prognozu üzerinde büyük etkisi vardır. Akut KOAH alevlenmesi ile acil servise başvuran hastaların çoğu hastaneye yatarak tedavi altına alınır (81).

Araştırmamıza konu olan Copeptin akut hastalıkta prognostik bir belirteç olarak önerilmiştir. Copeptinin prognostik doğruluğu sepsis, pnömoni, alt solunum yolu enfeksiyonları, inme ve diğer akut hastalıklarda analiz edilmiştir. Böylece, Copeptinin hastalık şiddetini doğru bir şekilde yansıttığı ve olumlu sonuçlarla değerli olduğu saptanmıştır. Doğru bir prognostik değere sahip olma, hastalığın tedavisine rehberlik etme ve hastalığın gidişatını izleme böylece hastaların yönetimini kolaylaştırma potansiyeline sahiptir (105).

KOAH akut alevlenmesi, KOAH hastalarında rastlanan bir durumdur. Bu alevlenmeler hastalıkla ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Akut alevlenmeyi tanımlayan klinik kriterlerdir ve tartışmaya açıktır. KOAH' akut alevlenme ile acil servislere başvuran hastalarda kolayca ölçülecek, güvenilir, maliyeti az ve duyarlılığı yüksek olan biyobelirteçleri tanımlamak oldukça cazip görünmektedir. Bu amaç için yıllardır yapılan farklı çalışmalar vardır. Bizim çalışmamızda KOAH alevlenme ile acil servise başvuran hastalarda Galektin -3 ve Copeptinin rolünü araştırdık.

Copeptin ile yapılan birçok araştırmalardan biride 2017 yılında Hongjun Al ve arkadaşlarının yaptığı ciddi solunum yetmezliği gelişen KOAH hastalarının akut alevlenme esnasında bakılan serum Copeptinin düzeylerinin hastalar üzerindeki prognostik değerini analiz etmek olmuştur. Bunun için akut KOAH alevlenmeli hastalardan tedavi öncesi ve sonrası serum Copeptin değeri kaydedilmiş ve 30 sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslanmıştır. Tedavi öncesi akut KOAH alevlenmeli hastaların serum Copeptin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır ve 2 ay sonra düşmüş olduğunu saptamışlardır. Serum Copeptin düzeyinin hastalığın şiddeti ile arttığını belirtmişlerdir. Sonuç olarak Copeptin akut KOAH alevlenme insidansını, terapötik etkisini ve prognozunu bir dereceye kadar yansıtabileceğini vurgulanmıştır (106).

Copeptin, endojen stress altında dolaşıma salınan bir peptid olarak, çeşitli hastalıkların teşhisinde ve fonksiyonel sonuçların öngörülmesinde potansiyel olarak ümit verini bir biyobelirteç olarak bildirilmiştir (107). Literatürde KOAH dışı birçok hastalıklarda serum Copeptin çok sayıda çalışmalar mevcuttur. Örneğin Westermann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 87 multitravmalı hastalarda AVP ve Copeptin düzeylerine bakılmıştır. AVP ve Copeptin değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde yüksek olduğunu bulmuşlardır (108).

B. Müller ve arkadaşlarının 545 hastada yaptığı çalışmada, 373 hastanın pnömoni, 60 hastanın KOAH alevlenme, 59 akut bronşit, 13 astım alevlenmesi dahil edilmiştir. Alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda Copeptin seviyeleri, pnömoniyeye kıyasla çok daha anlamlı yüksek düzeylerde olduğunu göstermişlerdir. Yeni bir biyobelirteç olan Copeptin değerinin mortaliteyi tahmin etmede %58 duyarlılığa ve % 80 özgüllüğe sahip olduğunu bulmuşlardır (75).

Martin Dress ve arkadaşları 2017 yılında yaptığı, çok merkezli prospektif kör bir çalışmada KOAH alevlenmesi ile acil servise gelen hastalarda prognozu tahmin etmek için pro-adrenomellin ve Copeptin değerlerinin incelemişlerdir. Yapılan bu çalışmada Copeptin seviyesi klinik risk skoru ile arttığını bulmuşlardır ve Copeptinin erken sonuç göstergesi olarak kullanılabileceğini önermişlerdir (81).

Mira Katan ve arkadaşları Copeptinin akut hastalıkta yeni bir prognostik biyobelirteç olduğunu belirtmişlerdir. Copeptin aynı AVP gibi Pre-Provasopressinden

üretir, AVP'ye eşdeğer bir oranda salınır ve dolaşımda saptanması, ölçülmesi AVP'ye kıyasla kolaydır. Copeptin hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu için akut hastalıkta prognostik bir belirteç olarak önerilmiştir. Copeptinin prognostik doğruluğunu sepsis, pnömoni, alt solunum yolu enfeksiyon, inme ve diğer hastalıklarda analiz edilmiştir. Böylece Copeptinin hastalık şiddetini doğru bir şekilde yansıttığı ve olumlu sonuçlar elde edildiğini saptamışlardır (67) .

Jocberger ve arkadaşları serum Copeptin düzeyinin sepsis, kalp cerrahisi sonrası ve SIRS'da sağlıklı insanlara kıyasla artış gösterdiğini ve hemodinaminin tedavi sonrası düzelmesiyle birlikte Copeptin düzeylerinin normal seviyelere geldiğini göstermişlerdir (109). Sharshar ve arkadaşları ise septik şoka bağlı kardiyak yetmezlik tablosunda da AVP üzerinden çalışan Copeptin seviyelerin yüksek olduğunu göstermişlerdir (110).

Bizim çalışmamızda da Copeptin değerinin hastalığın şiddeti ile anlamlı bir artış olduğunu gördük. Aynı şekilde Galektin-3'de hastalığın şiddeti artıkça anlamlı bir artış olduğunu gördük. Copeptin ve Galektin 3 enzimlerinin ortalamaları gruplara göre incelendiğinde Copeptin enzim değerlerinin en düşük olduğu grubun GOLD 1 ve kontrol grubudur. Copeptin seviyesinin en yüksek olduğu grubun GOLD 4 olduğu görülmektedir. Aynı şekilde Galektin 3 enziminin en düşük yine GOLD 1'de ve en yüksek değerinin ise GOLD 4 olduğu görülmektedir.

Günümüzde gitgide artan KOAH alevlenmesini şiddetini tahmin etmek ve prognozu belirlemek için yeni biyobelirteçler aranmaktadır. Daina Stolz ve arkadaşlarının bu amaç için yaptığı çalışmada akut KOAH alevlenmesi ile acil servise başvuran 167 hastada Copeptini, C-reaktif protein ve prokalsitonin değerlerini incelemişlerdir. Yatış gerektiren KOAH alevlenmeli hastalarda kısa ve uzun dönemli prognozlar için Copeptinini prognostik bir belirteç olarak önermişlerdir. Ayrıca akut KOAH alevlenmesi ile başvuran hastalarda Copeptin düzeylerinin hastanede kalış süresi ve yoğun bakımda yatış süresi ile anlamlı bir korelasyonu olduğunu bildirmişlerdir (111).

Acil serviste KOAH alevleme ile başvuran hastalarda yapılan bir diğer çalışma ise Yun-Fen Zhao ve arkadaşları tarafından 2014 yılında 159 hastanın dahil edildiği ve 6 ay boyunca takip edilen bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmanın amacı KOAH değerlendirme testi (CAT) ile serum Copeptin, prokalsitonin ve C-reaktif protein

düzeylelerinin KOAH alevlenmenin tekrarlamaşı ve tüm nedenlere bağlı mortalite için potansiyel prediktif faktörler olarak araştırmaktır. Yaptıkları takip sonunda yüksek CAT skorları ve serum Copeptin seviyeleri, akut KOAH alevlemelerin tekrarlamaşı ve mortalite ile bağlantılı olduğunu bulmuşlardır (112).

Son yıllarda birçok pulmoner biyobelirteç Akut KOAH alevlenmesinde kapsamlı olarak incelenmiştir. Bunlardan biri olan Antonescu-Turcu ve arkadaşlarının akut KOAH alevlenmeli hastalarda C-reaktif protein ve Copeptin değerleni incelemişlerdir. KOAH'ın akut alevlenmesi esnasında CRP'nin yükseldiğini, ancak tek başına CRP'nin klinik şiddeti veya prognozu öngörmeye ne hassas ne de spesifik olduğunu göstermektedir. Copeptin ise KOAH'ın akut alevlenmesi sırasında artmış ve hastalık şiddeti ile ilişkili olabilir . Buna rağmen KOAH'ın akut alevlenmesinde tanı ve klinik sonuca yardımcı olan biyobelirteçler olarak CRP ve Copeptinin rolünü belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu beyan etmişlerdir (113).

KOAH alevlenmesi olan hastalarda Copeptin düzeylelerinin yükselmesi ile ilgili olası açıklamalardan biride vazokonşüksiyon ve sürekli hipoksemiye bağlı olarak V1-reseptörünün regölasyonu ile ilişkili olabilir . Ayrıca, endotoksin vazopressin salınımını uyarır (8-11).

Copeptinin prognostik değeri KOAH dışı bir çok olaylarda da gösterilmiş. Bunlardan biride Boguslawa ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada Copeptin yüksekliğinin iskemik inme ve kardiyovasküler hastalalarda kötü prognoza sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca Copeptin hipertansiyon, akut koroner sendrom, konjestif kalp yetmezliği gibi hastalıklarda da prognostik değere sahip olduğunu bulmuşlardır (114).

Yapılan çalışmalarda galectinlerin immün ve inflamatuvar cevap, tümör gelişimi ve ilerlemesi, sinir dejenerasyonu, ateroskleroz, diyabet ve yara onarımı dahil olmak üzere birçok patolojik ve fizyolojik süreçlerde önemli rol göstermektedir (115). Bu nedenle, Galektin-3 ile çok sayıda otoimmün ve inflamatuvar hastalık aktivasyonu ile ilgili çalışma yapılmıştır. Bizim çalışmamıza konu olan bir diğer protein de Galektin-3'tür.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesi, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olur. Bununla birlikte, günümüzde KOAH'nin gelişimini ve prognozunu tahmin etmek için güvenilir bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Bunun için yapılan çalışmalardan biride Galektin-

3 üzerinedir. Wei Feng ve arkadaşları serum Galektin-3'ün KOAH akut alevlenmesi ile ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışma için 44 KOAH hastasında ayrıca yüksek duyarlı CRP ve beyin natriüretik peptitin (pro-BNP) prohormonu, multipleks enzime bağlı immunosorban test kitleri kullanılarak belirlenmiştir. Serum Galektin-3 düzeyleri ayrıca analiz edilmiş ve akciğer fonksiyonu parametreleri ve sistemik inflamasyonun biyobelirteçleri ile korele edilmiş. Yapılan bu çalışmanın sonucunda, KOAH hastalarında sistemik inflamasyon ve sigara içimi ile de pozitif ilişkili olan akut KOAH alevlenmesi olan hastalarda serum Galektin-3'ün arttığını göstermiştir, bu da Galektin-3'ün akut KOAH alevlenmeleri için değerli bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir (104).

Enflamatuvar süreçte lektin yükselir ve sonuç olarak Galektin-3 ekspresyonu artar. Bu ilişki koroner hastalıklar üzerine yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Bununla birlikte, Galektin-3'ün KOAH ve hatta diğer akciğer hastalıkları ile ilişkisi üzerine çalışmalar sınırlı olmasına rağmen, kardiyolojik hastalar üzerinde çalışılmış ve tanımlanmıştır. Bu nedenle Togay Evrin ve arkadaşlarının 2019 yaptığı gözlemsel bir çalışmada Galektin-3'ü KOAH hastalarının farklı evrelerinde Galektin-3'in klinik olarak yol gösterici olup olmadığını araştırılmıştır. Bunun için 137 hastayı kapsayan, üç hasta grubu, KOAH alevlenmesi, KOAH stabil ve kontrol grubu içeren bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada, kontrol grubuna göre stabil KOAH grubundaki hastalarda Galektin-3 düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Ek olarak, hem Stabil KOAH grubuna hem de kontrol grubuna göre KOAH alevlenme grubunda galaktin-3 düzeyleri düşük bulunmuştur. Bu çalışmada belirli bir eşik değeri bulunmasına rağmen, bu eşik değerin daha kesin olarak belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ancak elde ettikleri bu verilerin umut verici olduğunu belirtmişlerdir (116).

Galektin-3 fibrozis, otoimmün ve inflamatuvar hastalık aktivasyonunda rol almaktadır. Fibrozis ile seyreden bir romatolojik hastalık olan sistemik skleroz ile Galektin-3 arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada 38 sistemik skleroz ve 23 sistemik lupus eritematozis (SLE) hastası ile 28 sağlıklı kontrol grubu değerlendirilmiştir. Sistemik skleroz ve SLE hastalarında Galektin-3 düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca hastalık aktivitesi karşılaştırılması da yapılmış ve aktif hastalığı olanlarda inaktiflere göre daha yüksek değerlere sahip olduğunu bulmuşlardır (117).

Galektin-3 aşırı ekspresyonu ve sekresyonu çeşitli hastalıklarla ilişkilidir ve fibrozis, kalp yetmezliği, ateroskleroz ve diabetes mellitus gibi çeşitli hastalıklarda incelenmiştir. Bu neden

Luisa Agnellove arkadaşları Galektin- 3'ün akut koroner sendrom (AKS) üzerinde rolü ile ilgili literatür verilerini araştırmışlardır. Yaptıkları araştırmada Galektin-3'ün AKS için umut verici bir prognostik biyobelirteç olduğunu, hastalarında erken tedavi edilebileceğini ve yüksek Galektin-3 seviyeleri, AKS hastalarında kalp yetmezliği gelişme riskinde artış ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (118).

Takenaka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Galektin-3'ün metastaz üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada Galektin-3'ün, hücre büyümesi, yapışma, farklılaşma, anjiogenez ve apoptoz gibi çeşitli biyolojik olaylarda rol aldığını vurgulamışlardır. Son araştırmalarda Galektin-3'ün anjiogenez, hücre- matriks etkileşimi, kan akışı yoluyla yayılması ve ekstrasvazasyon gibi çeşitli invazyon ve metastaz basamaklarıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Galektin-3'ün belirli kanserlerde, kanser tedavisinin hedef proteinlerden biri olduğunu ve güvenilir bir tanı için kullanılabileceğini göstermişlerdir (119).

Bizim çalışmamızda Galektin-3'de aynı Copeptin gibi akut KOAH alevlenmeli hastalarda anlamlı artışın olduğunu saptadık. GOLD sınıflanmasına göre FEV₁ oranı düştükçe Galektin-3 ve Copeptin oranı artmaktadır. Bununla beraber, şiddetli KOAH alevlenmelerinde WBC ve CRP oranlarında anlamlı bir artış vardır. Kontrol grubuna kıyasla, GOLD evresi arttıkça Copeptin ve Galektin-3 düzeylerindeki artış dikkat çekmektedir.

Yapılan bir diğer çalışmada ise C.Pilette ve arkadaşlarının yaptığı şiddetli KOAH'ta küçük hava yollarında Galektin-3'ün rolü incelenmiştir. Bu çalışmada, Galektin-3 ekspresyonu, sekiz ciddi KOAH hastasının akciğer örneklerinin bronşiyal epitelinde immünohistoloji ile değerlendirilmiş ve dokuz sigara içmeyen ve altı KOAH'sız sigara içicisi ile karşılaştırılmıştır. Bulgular epitel proliferasyonu, doku iltihabı ve akciğer fonksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yapılan bu çalışma, distal solunum yollarının kronik obstrüktif akciğer hastalığındaki değişiklikleri tespit etmek için önemli bir alanı temsil ettiği hipotezini desteklemiştir. Şiddetli KOAH alevlenmeli hastalarda, küçük hava yolu epitelinde artmış bir Galektin-3 ekspresyonu ve nötrofil birikimi, epitel proliferasyonu ve hava yolu tıkanıklığı ile ilişkili olarak göstermişlerdir (103).

Yaptığımız çalışmada hasta sayısının az olması rağmen, Copeptin ve Galektin-3 değerleri akut KOAH alevlenmelerinde hastalığın şiddeti ile artış göstermiştir. Ama hastalığın şiddetini değerlendirme ya da akut alevlenme tahmini için daha fazla hasta katılımıyla yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

8.Sonuç

Akut KOAH alevlemesi acil servislere sık başvuru alan, yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olan bir hastalıktır. Acil servise başvuran Akut KOAH alevlenmesi olan hastalarda hastalığın şiddetini erken tanımlamak, hastalığın prognozunu iyileştirmektedir. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla literatürde Copeptin ve Galektin-3 düzeylerini akut KOAH alevlenmesi olan hastalarda beraber değerlendirilen ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, bu hasta grubuna acil servislerde tanı koymak ve hastalığın şiddetini belirlemek için geçen süre kısaltılabilir. Hastalara istenen gereksiz tetkik sayısı azaltılarak tedavi maliyeti düşürülebilir. Erken hastane yatışları gerçekleştirilerek tedavileri hızlı bir şekilde başlanabilir. Bu sayede hastaların acil servislerde kalma süreleri azaltılabilir ve uygunsuz taburculukların önüne geçilebilir. Akut KOAH alevlemesi olan hastalara yaklaşımda çalışmamız ve yapılacak benzeri çalışmaların sonuçlarına göre mevcut tanı ve tedavi kılavuzları yeniden düzenlenebilir. Bu konuda daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

9.Kaynaklar

1. <https://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/1042017161917-tumu.pdf>. Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2017 Kronik Obrstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ) Raporuna Bakış. 2017 03.2017. Report No.
2. GOLD. Global Strategy for the diagnosis. Managament and Prevention of Chronic obstructive Pulmonary disease. 2020.
3. Sanchez-Salcedo P, Divo M, Casanova C, Pinto-Plata V, de-Torres JP, Cote C, et al. Disease progression in young patients with COPD: rethinking the Fletcher and Peto model. *European Respiratory Journal*. 2014;44(2):324-31.
4. Kim V, Crapo J, Zhao H, Jones PW, Silverman EK, Comellas A, et al. Comparison between an alternative and the classic definition of chronic bronchitis in COPD. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(3):332-9.
5. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *European Respiratory Journal*. 2011;37(2):264-72.
6. Assad NA, Balmes J, Mehta S, Cheema U, Sood A, editors. Chronic obstructive pulmonary disease secondary to household air pollution. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2015: Thieme Medical Publishers.
7. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(4):347-65.
8. National Heart L, Institute B. Morbidity and mortality: chartbook on cardiovascular, lung, and blood Diseases. Bethesda, MD: US Department. of Health and Human Services. Public health service, National Institutes of health. 1998.
9. Mathers CD, Stein C, Ma Fat D, Rao C, Inoue M, Tomijima N, et al. Global Burden of Disease 2000: Version 2 methods and results. World Health Organization, Geneva. 2002.
10. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers: distinct demographic profiles. *Chest*. 2005;128(3):1239-44.
11. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global

burden of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182(5):693-718.

12. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, Soto-Quiros ME, Avila L, Lasky-Su J, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(27):2599-608.

13. MacLay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest*. 2013;143(3):798-807.

14. Von Haehling S, Anker SD. Cachexia as major underestimated unmet medical need: facts and numbers. *International journal of cardiology*. 2012;161(3):121-3.

15. Schols A, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:1151-6.

16. Ding Z, Wang K, Li J, Tan Q, Tan W, Guo G. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta- analysis. *Clinical genetics*. 2019;95(1):53-62.

17. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax*. 2015;70(5):482-9.

18. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, Hansel NN, Make B, Hokanson JE, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(4):414-20.

19. Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax*. 2005;60(10):851-8.

20. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180(1):3-10.

21. Tan WC, Lo C, Jong A, Xing L, FitzGerald MJ, Vollmer WM, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *Cmaj*. 2009;180(8):814-20.

22. Yin P, Jiang C, Cheng K, Lam T, Lam K, Miller M, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *The Lancet*. 2007;370(9589):751-7.

23. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *American Journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;152(3):977-83.
24. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto J, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 2006;27(3):542-6.
25. Boman C, Forsberg B, Sandström T. Shedding new light on wood smoke: a risk factor for respiratory health. *Eur Respiratory Soc*; 2006.
26. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *The Lancet*. 2005;366(9480):104-6.
27. Mishra V, Dai X, Smith KR, Mika L. Maternal exposure to biomass smoke and reduced birth weight in Zimbabwe. *Epidemiology*. 2005;16(5):S82-S3.
28. Townend J, Minelli C, Mortimer K, Obaseki DO, Al Ghobain M, Cherkaski H, et al. The association between chronic airflow obstruction and poverty in 12 sites of the multinational BOLD study. *European Respiratory Journal*. 2017;49(6):1601880.
29. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*. 2004;126(1):59-65.
30. Fletcher C, Peto R, Tinker C, Speizer FE. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. An eight-year study of early chronic obstructive lung disease in working men in London: Oxford University Press, 37 Dover Street, London. W1X 4AH; 1976.
31. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The presence of chronic mucus hypersecretion across adult life in relation to chronic obstructive pulmonary disease development. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;193(6):662-72.
32. De Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(7):891-7.
33. Bigna JJ, Kenne AM, Asangbeh SL, Sibetcheu AT. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2018;6(2):e193-e202.

34. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *International Journal of Infectious Diseases*. 2015;32:138-46.
35. Menezes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim J, Muino A, Lopez M, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *European Respiratory Journal*. 2007;30(6):1180-5.
36. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;138(1):16-27.
37. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2009;4:435-59.
38. Rennard SI, Wachenfeldt Kv. Rationale and emerging approaches for targeting lung repair and regeneration in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2011;8(4):368-75.
39. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(17):1567-75.
40. de Oca MM, Perez-Padilla R, Talamo C, Halbert RJ, Moreno D, Lopez MV, et al. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2010;23(1):29-35.
41. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, McDonough JE, Campbell JD, Brothers JF, et al. Host response to the lung microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;192(4):438-45.
42. Corry DB, Kheradmand F. Autoimmune mechanisms contributing to chronic obstructive pulmonary disease. *Smoking and Lung Inflammation: Springer*; 2013. p. 129-42.
43. Lee S-H, Goswami S, Grudo A, Song L-z, Bandi V, Goodnight-White S, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nature medicine*. 2007;13(5):567-9.
44. Hansel TT, Barnes PJ. *An atlas of chronic obstructive pulmonary disease*: CRC Press; 2003.

45. Mason R. Neurofibromatosis. W: Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA (red.). Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. Wyd. 4, t. II. Elsevier Saunders, Pennsylvania; 2005.
46. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, Macrae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(23):826-32.
47. Nr A. Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196-204.
48. Council MR. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. *Lancet*. 1965;1:775-9.
49. Cho S-H, Lin H-C, Ghoshal AG, Muttalif BA, Razak A, Thanaviratananich S, et al., editors. Respiratory disease in the Asia-Pacific region: Cough as a key symptom. Allergy & Asthma Proceedings; 2016.
50. Pedersen KM, Çolak Y, Hasselbalch HC, Ellervik C, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Two-fold risk of pneumonia and respiratory mortality in individuals with myeloproliferative neoplasm: A population-based cohort study. *EClinicalMedicine*. 2020;21:100295.
51. Sator L, Horner A, Studnicka M, Lamprecht B, Kaiser B, McBurnie MA, et al. Overdiagnosis of COPD in subjects with unobstructed spirometry: a BOLD analysis. *Chest*. 2019;156(2):277-88.
52. Hurst J, Wedzicha J. What is (and what is not) a COPD exacerbation: thoughts from the new GOLD guidelines. BMJ Publishing Group Ltd; 2007.
53. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(5):1418-22.
54. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *The Lancet*. 2007;370(9589):786-96.
55. Burge S, Wedzicha J. COPD exacerbations: definitions and classifications. *European Respiratory Journal*. 2003;21(41 suppl):46s-53s.
56. Li M-H, Fan L-C, Mao B, Yang J-W, Choi AM, Cao W-J, et al. Short-term exposure to ambient fine particulate matter increases hospitalizations and mortality in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2016;149(2):447-58.

57. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009;374(9696):1171-8.
58. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respiratory research*. 2009;10(1):59.
59. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(12):1128-38.
60. Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo J, Hurst JR, Wedzicha JA, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*. 2015;147(4):999-1007.
61. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, Orqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *European Respiratory Journal*. 2005;26(6):1138-80.
62. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(6):662-71.
63. Baines K, Pavord I, Gibson P. The role of biomarkers in the management of airways disease. *The International journal of tuberculosis and lung disease*. 2014;18(11):1264-8.
64. Groenke L, Disse B. Blood eosinophil counts as markers of response to inhaled corticosteroids in COPD? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(8):e26.
65. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, Rocco M, Bui M, Spadetta G, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive care medicine*. 2002;28(12):1701-7.
66. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *European Respiratory Journal*. 2019;53(5).

67. Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, Schuetz P, Zweifel C, Bingisser R, et al. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Annals of neurology: official journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2009;66(6):799-808.
68. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides*. 2005;26(12):2500-4.
69. Holwerda DA. A Glycopeptide from the Posterior Lobe of Pig Pituitaries: 1. Isolation and Characterization. *European journal of biochemistry*. 1972;28(3):334-9.
70. Land H, Schütz G, Schmale H, Richter D. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin–neurophysin II precursor. *Nature*. 1982;295(5847):299-303.
71. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends in endocrinology & metabolism*. 2008;19(2):43-9.
72. Acher R, Chauvet J, Rouille Y. Dynamic processing of neuropeptides. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2002;18(3):223-8.
73. Gillies G, Linton E, Lowry P. Corticotropin releasing activity of the new CRF is potentiated several times by vasopressin. *Nature*. 1982;299(5881):355-7.
74. Brown MR, Fisher LA, Spiess J, Rivier J, Rivier C, Vale W. Comparison of the biologic actions of corticotropin-releasing factor and sauvagine. *Regulatory peptides*. 1982;4(2):107-14.
75. Müller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, Müller C, Bingisser R, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *European journal of clinical investigation*. 2007;37(2):145-52.
76. Uysal MA, Bekar N, Demire E, Sancak M, Yılmaz V. Serum Copeptin Levels and its Relation with Other Inflammatory Markers in Acute Exacerbation of COPD Koah Akut Alevlenmesinde Serum Copeptin Düzeyleri ve Diğer İnflamatuvar Belirteçler ile İlişkisi.
77. Winzeler B, Cesana-Nigro N, Refardt J, Vogt DR, Imber C, Morin B, et al. Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study. *The Lancet*. 2019;394(10198):587-95.
78. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, Bergmann A, Redl H, Christ-Crain M. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock*. 2007;28(2):219-26.

79. Lotze U, Lemm H, Heyer A, Müller K. Combined determination of highly sensitive troponin T and copeptin for early exclusion of acute myocardial infarction: first experience in an emergency department of a general hospital. *Vascular health and risk management*. 2011;7:509.
80. Seligman R, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Meisner M, Teixeira PJ. Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. *Critical Care*. 2008;12(1):R11.
81. Dres M, Hausfater P, Foissac F, Bernard M, Joly L-M, Sebbane M, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin and copeptin to predict short-term prognosis of COPD exacerbations: a multicenter prospective blinded study. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017;12:1047.
82. Argüeso P, Panjwani N. Focus on molecules: galectin-3. *Experimental eye research*. 2011;92(1):2.
83. Gao X, Liu J, Liu X, Li L, Zheng J. Cleavage and phosphorylation: important post-translational modifications of galectin-3. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2017;36(2):367-74.
84. Nowlaczył AU, Yu L-G. Galectin-3—a jack-of-all-trades in cancer. *Cancer letters*. 2011;313(2):123-8.
85. Dong R, Zhang M, Hu Q, Zheng S, Soh A, Zheng Y, et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy. *International journal of molecular medicine*. 2018;41(2):599-614.
86. Saccon F, Gatto M, Ghirardello A, Iaccarino L, Punzi L, Doria A. Role of galectin-3 in autoimmune and non-autoimmune nephropathies. *Autoimmunity reviews*. 2017;16(1):34-47.
87. De Oliveira FL, Gatto M, Bassi N, Luisetto R, Ghirardello A, Punzi L, et al. Galectin-3 in autoimmunity and autoimmune diseases. *Experimental biology and medicine*. 2015;240(8):1019-28.
88. Pugliese G, Iacobini C, Ricci C, Fantauzzi CB, Menini S. Galectin-3 in diabetic patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2014;52(10):1413-23.
89. Ruvolo PP. Galectin 3 as a guardian of the tumor microenvironment. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2016;1863(3):427-37.
90. Krześlak A, Lipińska A. Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cell Mol Biol Lett*. 2004;9(2):305-28.
91. Van Den Brûle FA, Fernandez PL, Buicu C, Liu FT, Jackers P, Lambotte R, et al. Differential expression of Galectin- 1 and Galectin- 3 during first trimester human

embryogenesis. Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists. 1997;209(4):399-405.

92. Sundblad V, Croci DO, Rabinovich GA. Regulated expression of galectin-3, a multifunctional glycan-binding protein, in haematopoietic and non-haematopoietic tissues. *Histology and histopathology*, Vol 26, n° 2 (2011). 2011.

93. Markowska AI, Liu F-T, Panjwani N. Galectin-3 is an important mediator of VEGF- and bFGF-mediated angiogenic response. *Journal of Experimental Medicine*. 2010;207(9):1981-93.

94. Liu F-T, Rabinovich GA. Galectins as modulators of tumour progression. *Nature Reviews Cancer*. 2005;5(1):29-41.

95. Hu Y, Yéléhé-Okouma M, Ea H-K, Jouzeau J-Y, Reboul P. Galectin-3: A key player in arthritis. *Joint Bone Spine*. 2017;84(1):15-20.

96. Lepur A, Carlsson MC, Novak R, Dumić J, Nilsson UJ, Leffler H. Galectin-3 endocytosis by carbohydrate independent and dependent pathways in different macrophage like cell types. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2012;1820(7):804-18.

97. Hughes RC. Secretion of the galectin family of mammalian carbohydrate-binding proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 1999;1473(1):172-85.

98. Schneider D, Greb C, Koch A, Straube T, Elli A, Delacour D, et al. Trafficking of galectin-3 through endosomal organelles of polarized and non-polarized cells. *European journal of cell biology*. 2010;89(11):788-98.

99. Menon S, Kang C-M, Beningo KA. Galectin-3 secretion and tyrosine phosphorylation is dependent on the calpain small subunit, Calpain 4. *Biochemical and biophysical research communications*. 2011;410(1):91-6.

100. Dumić J, Dabelić S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2006;1760(4):616-35.

101. Meeusen JW, Johnson JN, Gray A, Wendt P, Jefferies JL, Jaffe AS, et al. Soluble ST2 and galectin-3 in pediatric patients without heart failure. *Clinical biochemistry*. 2015;48(18):1337-40.

102. Schindler EI, Szymanski JJ, Hock KG, Geltman EM, Scott MG. Short-and long-term biologic variability of galectin-3 and other cardiac biomarkers in patients with stable heart failure and healthy adults. *Clinical chemistry*. 2016;62(2):360-6.

103. Pilette C, Colinet B, Kiss R, André S, Kaltner H, Gabius H-J, et al. Increased galectin-3 expression and intra-epithelial neutrophils in small airways in severe COPD. *European Respiratory Journal*. 2007;29(5):914-22.
104. Feng W, Wu X, Li S, Zhai C, Wang J, Shi W, et al. Association of serum galectin-3 with the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2017;23:4612.
105. Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss medical weekly*. 2010;140(3738).
106. Hongjun A, Chen Y, Peng J. Prognostic value of serum copeptin in patients with acute exacerbation of COPD complicated with respiratory failure. *International Journal of Laboratory Medicine*. 2017;38(2):229-30,32.
107. Dobša L, Cullen Edozien K. Copeptin and its potential role in diagnosis and prognosis of various diseases. *Biochemia medica: Biochemia medica*. 2013;23(2):172-90.
108. Westermann I, Dünser MW, Haas T, Jochberger S, Luckner G, Mayr VD, et al. Endogenous vasopressin and copeptin response in multiple trauma patients. *Shock*. 2007;28(6):644-9.
109. Jochberger S, Morgenthaler NG, Mayr VD, Luckner Gn, Wenzel V, Ulmer H, et al. Copeptin and arginine vasopressin concentrations in critically ill patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(11):4381-6.
110. Sharshar T, Carlier R, Blanchard A, Feydy A, Gray F, Paillard M, et al. Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Critical care medicine*. 2002;30(3):497-500.
111. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2007;131(4):1058-67.
112. Zhao Y-f, Jiang Y-p, Zhou L-f, Wu X-l. The value of assessment tests in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2014;347(5):393-9.
113. Antonescu-Turcu AL, Tomic R. C-reactive protein and copeptin: prognostic predictors in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2009;15(2):120-5.

114. Baranowska B, Kochanowski J. Copeptin—a new diagnostic and prognostic biomarker in neurological and cardiovascular diseases. *Neuroendocrinology Letters*. 2019;40(5):207-14.
115. Yang R-Y, Rabinovich GA, Liu F-T. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert reviews in molecular medicine*. 2008;10.
116. Evrin T, Demirel B, Szarpak L, Gorczyca D, Ogan N, Çandarlı T, et al. Galectin-3: a novel blood test for the classification of patients with COPD. An observational study. *Disaster and Emergency Medicine Journal*. 2019;4(3):77-82.
117. Koca SS, Akbas F, Ozgen M, Yolbas S, Ilhan N, Gundogdu B, et al. Serum galectin-3 level in systemic sclerosis. *Clinical rheumatology*. 2014;33(2):215-20.
118. Agnello L, Bivona G, Sasso BL, Scazzone C, Bazan V, Bellia C, et al. Galectin-3 in acute coronary syndrome. *Clinical biochemistry*. 2017;50(13-14):797-803.
119. Takenaka Y, Fukumori T, Raz A. Galectin-3 and metastasis. *Glycoconjugate journal*. 2002;19(7-9):543-9.

10.Ekler

EK 1: Uzmanlık Tez Değerlendirme Formu

UZMANLIK TEZ SINAV SAVUNMA TUTANAĞI

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı uzmanlık öğrencisi Arş. Gör. NUHAT KILIÇ "....." isimli tezi 20.07.2020 tarihinde yapılan tez savunma sınavında aşağıda isimleri yer alan jürimiz tarafından incelenerek **başarılı** bulunmuştur.

Agut KOAH Alevlenmesi ile Acil Servise Başvuran Hastalarda Serum Copeptin ve Galectin-3 düzeylerini değerlendirilmesi

Dr. Öğr. Üyesi Levent Albayrak
Baskan

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Çelebi
Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Erdal Demirtaş
Jüri Üyesi

EK 2: Etik Kurul Onay Formu


T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ	: 10.10.2018
TOPLANTI SAYISI	: 16
DOSYA KAYIT NUMARASI	: 2018-09-179
KARAR NUMARASI	: 2017-KAEK-189_2018.10.10_12
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ	: Dr. Öğr. Ü. Levent ALBAYRAK
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	: Arş. Gör. Dr. Nuray KILIÇ

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Acil Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Ü. Levent ALBAYRAK'ın sorumluluğunda yürütülecek olan 2018-09-179 kayıt numaralı "Akut KOAH alevlenmesi ile acil servise başvuran hastalarda serum copeptin ve galectin 3 düzeylerinin değerlendirilmesi" başlıklı çalışma dosyası, "İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik", "İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu" ve "Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesi" ne göre değerlendirilmiştir. Çalışmanın etik ve bilimsel açıdan uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Soykan DİNCİ (Başkan)

Doç. Dr. Yavuz ŞİMİN İNTEPE (Üye) (Görevli)	Dr. Öğr. Ü. Ayça ÇAKMAK (Üye)
Dr. Öğr. Ü. Yunus KANTEKİN (Üye) (Sorumlu Araştırmacı)	Dr. Öğr. Ü. M. Sedat BAŞÇIL (Üye)
Dr. Öğr. Ü. Levent ALBAYRAK (Üye)	Dr. Öğr. Ü. Mehmet HAMAMCI (Üye)
Dr. Öğr. Ü. C. GÜREL (Üye) (Görevli)	Dr. Öğr. Ü. Yaşar TURAN (Üye)
Dr. Öğr. Ü. Yunus HACİMUSALAR (Üye)	Av. Fatih DEMİRCİ (Üye)
Uzm. Dr. İsmet OTLU (Üye)	Ziraat Yük. Müh. Harun ASLAN (Üye)