



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA  
İNFLAMATUAR YANITIN TAKİBİ**

GİZEM GÜRGEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç Dr. Şermin Tetik

İstanbul 2011

## TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Yüksek Lisans ( X ) Doktora ( )

Anabilim Dalı : Biyokimya (Eczacılık)

Tez Sahibi : Gizem GÜRGEN

Tez Başlığı : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında İnflamatuvar Yanıtın Takibi

Sınav Yeri : Biyokimya Anabilim Dalı

Sınav Tarihi : 15.06.2011

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)**

Doç.Dr. Şermin TETİK

**Kurumu**

Marmara Ü. Eczacılık Fakültesi

**İmza**

**Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)**

Doç.Dr. Tunç AKKOÇ

Marmara Ü. Tıp Fakültesi

Yrd.Doç.Dr Bahar GÖKER

Marmara Ü. Eczacılık Fakültesi

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü yönetim Kurulu'nun 14./7./2011 tarih ve 13. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Gülden Z. OMURTAG

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışım olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademin ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynak listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih

Gizem Gürgen

(imza)

## TEŞEKKÜRLER

Tez çalışmam boyunca benden yardımını, bilgisini, sabrını ve desteğini esirgemeyen  
değerli hocam Sayın  
Doç. Dr. Şermin Tetik'e;

Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı  
Prof. Dr. Fikriye Uras'a;

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nın öğretim üyeleri  
Prof. Dr. Turay Yardımcı'ya  
Prof. Dr. Nesrin Emekli'ye  
Prof. Dr. Ayşen Yarat'a  
Ve diğer bölüm hocalarıma

Tezimin hasta takibinde bana yardımcı olan S.B. Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları  
Eğitim Araştırma Hastanesi çalışanlarına;  
Uzm. Dr. Hilal Altınöz'e;

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda bulunan tüm  
çalışma arkadaşlarıma ve

eğitim hayatım boyunca her zaman bana destek olan

## ANNECİĞİME

TEŞEKKÜRÜ BORÇ BİLİRİM.

Gizem Gürgen

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
Kısaltmalar	vii
Tablo Listesi	viii
Şekil Listesi	ix
<b>1. ÖZET</b>	<b>1</b>
<b>2. SUMMARY</b>	<b>2</b>
<b>3. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>3</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
4.1. KOAH	4
4.1.1. Tanı	4
4.1.2. Epidemiyoloji	5
4.1.2.1. Mortalite	5
4.1.2.2. Morbidite ve prevelans	5
4.1.3. Risk faktörleri	6
4.1.3.1. Sigara ve KOAH	7
4.1.3.2. Mesleki risk	8
4.1.3.3. $\alpha$ -1 antitripsin eksikliği	8
4.1.4. Patoloji	9
4.1.4.1. Büyük hava yolları	9
4.1.4.2. Küçük hava yolları	10
4.1.4.3. Akciğer parankimi	11
4.1.4.4. Diğer değişiklikler	11
4.2. KOAH'ta Patogenez	11
4.2.1. KOAH patogenezinde inflamasyon	12
4.2.1.1. Patogenezde rolü olan hücreler	14
4.2.1.1.1. Nötrofiller	14
4.2.1.1.2. Makrofajlar	15
4.2.1.1.3. T-lenfositler	17
4.2.1.1.4. Eosinofiller	17
4.2.1.1.5. Epitelyal Hücreler	17
4.2.1.1.6. Dendritik Hücreler	18

4.2.1.2.	İnflamatuar Mediatörler	18
4.2.1.2.1.	Lökotrien- B <sub>4</sub>	18
4.2.1.2.2.	İnterlökin 8	19
4.2.1.2.3.	Tümör Nekroz Faktör	19
4.2.2.	KOAH patogenezinde proteinaz-antiproteinaz dengesizliği	19
4.2.3.	KOAH patogenezinde oksidan-antioksidan dengesizliği	20
4.3.	KOAH'ta inflamasyon	22
4.3.1.	Akciğerlerde inflamasyon	22
4.3.1.1.	Solunum Yollarında İnflamasyon	22
4.3.1.2.	Alveol Duvarında ve Parankiminde inflamasyon	23
4.3.1.3.	Akciğer Duvarında İnflamasyon	23
4.3.2.	KOAH'ta Sistemik Tutulum	23
4.3.2.1.	Periferik Kan Bulguları	23
4.3.2.2.	Akut Faz Proteinleri	24
4.3.2.3.	Fibrinojen	25
4.3.2.4.	C-reaktif protein	27
4.3.3.	KOAH'ta Periferik Damar Değişiklikleri	27
4.3.4.	KOAH'ta Çizgili Kas Değişiklikleri	28
4.4.	KOAH'ta Akut Atak	28
4.4.1.	KOAH Akut Atakta Klinik Değerlendirme	28
4.4.2.	Öykü ve Fizik Muayene	29
4.4.3.	Akut Atakta Tanı ve Hatalığın Şiddetini Değerlendirme	30
4.4.3.1.	Solunum Fonksiyon Testleri	30
4.4.3.2.	Arter Kan Gazları	32
4.4.3.3.	Radyolojik Yöntemler	32
4.4.3.4.	Hemogram	33
4.4.3.5.	Biyokimya	33
4.4.3.6.	Elektrokardiyografi	34
4.4.3.7.	Balgam İncelemesi	34
4.4.4.	Akut Atakta Periferik Kanda İnflamasyon Belirteçleri	34
<b>5.</b>	<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b>	<b>35</b>
5.1.	Kimyasal Maddeler	35
5.2.	Cihazlar ve Diğer Gereçler	35
5.3.	Yöntemler	35

5.3.1. Hasta Alım Kriterleri	36
5.3.2. Plazma Eldesi	36
5.3.3. İstatistiksel Analiz	40
<b>6. BULGULAR</b>	<b>41</b>
<b>7. TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>46</b>
<b>8. KAYNAKLAR</b>	<b>50</b>
<b>9. ETİK KURUL ONAYI</b>	<b>62</b>
<b>10. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>63</b>

## KISALTMALAR

- KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı  
GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease  
TAT: Trombin-Antitrombin Kompleksi  
ATS: American Thoracic Society ( Amerikan Torasik Derneği )  
ERS: European Respiratory Society ( Avrupa Solunum Derneği )  
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü  
DALY: Disability- Adjusted Life Year  
FEV1: Forced Expiratory Volume 1 ( Zorlu Expiratuar Hacim )  
FVC: Forced Expiratory Vital Capacity ( Zorlu Vital Kapasite )  
AAT: Alfa Antitripsin Enzimi  
ECP: Eozinofil Katyonik Protein  
TNF-  $\alpha$ : Tümör Nekroz Faktör  
IL-8: Interlökin 8  
LTB4: Lökotrien B4  
CRP: C- Reaktif Protein  
KAH: Koroner Arter Hastalığı  
KVH: Kardiyovasküler Hastalık  
SFT: Solunum Fonksiyon Testi  
AKG: Arterial Kan Gazları  
FEF: Forced Expiratory Flow  
LBP: Lipopolisakkarid Bağlayıcı Protein  
ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay (Enzim ilintili immün test)  
MMP: Matriks Metalloproteinaz

## **TABLO LİSTESİ**

Tablo 4.1. KOAH'ta Risk Faktörleri

Tablo 4.2. AAT İncelenmesi Gereken Durumlar

Tablo 4.3. KOAH'ta İnflamatuar Hücreler

Tablo 4.4. Akut Faz Proteinleri

Tablo 4.5. KOAH'ta Akut Alevlenme Nedenleri

Tablo 4.6. FEV1'e göre KOAH'ın Sınıflandırılması

Tablo 6.1. Gruplara Ait Demografik ve Biyokimyasal Veriler

Tablo 6.2. KOAH'lı Olguları Ait Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 4.1. KOAH'lı Hastalarda Artan İnflamatuvar Hücreler ve Etkileri
- Şekil 4.2. Kronik Sigara Maruziyetine Uğrayan Hastalarda Hücre Göçü ve Sonuçları
- Şekil 4.3. KOAH'ta Makrofajların Etkisiyle Gelişen Hücre İçi Patogenez
- Şekil 4.4. KOAH'ta Fizyopatolojik Değişiklikler
- Şekil 5.1. IL-6 Standart Eğri Grafiği
- Şekil 5.2. TNF- $\alpha$  Standart Eğri Grafiği
- Şekil 5.3. TAT Kompleksi Standart Eğri Grafiği
- Şekil 6.1. KOAH'lı Olguların Plazmasında IL-6 Sonuçları
- Şekil 6.2. KOAH'lı Olguların Plazmasında TNF-  $\alpha$  Sonuçları
- Şekil 6.3. KOAH'lı Olguların Plazmasında TAT Kompleksi

## 1.ÖZET

Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) çeşitli inflamasyon hücrelerinin ve değişik inflamasyon araçlarının rol oynadığı kompleks kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Çalışmamıza S.B. Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Eğitim-Araştırma Hastanesinde KOAH ve akut atak tanısı konmuş 19 erkek hasta ve sağlıklı 20 erkek olgu dahil edilmiştir. Hastaların solunum fonksiyon testleri, biyokimyasal analiz sonuçları, hastalara ait demografik veriler ve c-reaktif protein değerleri takip edilmiştir. Ayrıca inflamasyonun hastalıktaki sonuçlarını değerlendirebilmek için hasta ve kontrol plazmalarında IL-6, TNF-  $\alpha$  ve TAT-kompleks düzeyleri ELISA metodu ile incelenmiştir.

CRP değerleri KOAH'lı hastalarda kontrole göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ). IL-6 düzeylerinde kontrole göre anlamlı bir fark bulunmadı. TNF- $\alpha$  ve TAT-kompleks düzeylerinde KOAH'lı olgularda kontrole karşılaştırıldığında anlamlı derecede azalma bulundu ( $P < 0.001$ ).

Sonuç olarak KOAH'lı olgularda sistemik inflamasyon varlığı yanında protrombotik risk faktörü varlığı tesbit edildi. inflamasyon derecesinin ve tromboz riskinin hastalık şiddetine bağlı olarak değişebileceği öngörülmektedir.

**Anahtar Sözcük: KOAH, İnflamasyon, Protrombotik Risk, TAT-kompleksi**

## **2. SUMMARY**

### **INFLAMMATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

Chronic obstructive pulmonary disease is a complex chronic inflammatory disease that many inflammation cells and different inflammation mediators play role in.

19 men diagnosed with acute attack of COPD disease and 20 healthy men from Sureyyapasa Pulmonary Disease Research Hospital included to our study. Pulmonary function tests, biochemical analysis results, demographic data and C-reactive protein values of the patients was followed. Moreover in order to assess the results of the inflammation on disease, IL-6, TNF- $\alpha$  and TAT complex levels were tested in patient and control groups' plasma with ELISA method. CRP levels was found to be significantly higher in patients with COPD disease compared with the control group ( $p < 0.001$ ). In IL-6 levels no significant difference was found compared with the control group. Significant decrease was found on TNF- $\alpha$  and TAT-complex levels in patients with COPD disease compared with the control group ( $P < 0.001$ ).

As a result, prothrombic risk factor was determined next to the presence of systemic inflammation in the cases with COPD. It is estimated that he level of inflammation and the risk of thrombosis can be changed according to the degree of the disease.

**Key words: COPD, Inflammation, Prothrombic Risk, TAT- complex**

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) günümüzde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir kronik morbidite ve mortalite nedenidir. Ülkemizde de dünyayla paralel olarak görülen ciddi bir problemdir. Günümüzde KOAH dünyada en sık görülen ölüm nedenleri içinde 4. sırada yer almaktadır ve önümüzdeki yıllarda hastalığın prevalansında ve mortalitesinde ciddi artışlar olacağı tahmin edilmektedir. GOLD'un tanımına göre KOAH tam olarak geri dönüşü olmayan hava akımı sınırlaması ile karakterize bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkilidir.

KOAH'lı hastalarda hastalığın seyri boyunca gözlenen akut ataklar nedeniyle hastane tedavisine gereksinim gösterebilir ve hastanın günlük aktivitesini ve dolayısıyla hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Bazı KOAH'lı hastalarda akut atak sıklığı daha fazladır, akut atakların çeşitli nedenleri olmakla birlikte en sık neden hava inflamasyonundaki artışa bağlı akut atak sıklığı olduğunu düşündürmektedir.

KOAH'ta periferik damarlarda pulmoner damarlardakine benzer biçimde aterom plakları, trombotik lezyonlar, intima, media ve adventisyada değişiklikler meydana gelmektedir.

KOAH çeşitli inflamasyon hücrelerinin ve değişik inflamasyon araçlarının rol oynadığı kompleks kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Öncelikli olarak akciğerleri etkilese de KOAH' daki inflamasyon sürecinin sistemik yansımaları bulunmaktadır. Bundan yola çıkarak bu çalışmada; kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastaların plazmalarında koagülasyon yolağında yer alan

trombini kontrol etme görevini üstlenen trombin-anti trombin (TAT) kompleksi düzeyleri ve inflamasyon belirteçlerinin izlenmesi amaçlanmıştır.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)

#### 4.1.1. Tanım

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), başta sigara olmak üzere zararlı toz ve partiküllerin yanı sıra diğer çevresel ve kişiye bağlı risk faktörlerinin etkisi ile ortaya çıkan; kısmen reversibl (geri dönebilen-düzelebilen) hava yolu obstrüksiyonu ve hava akımlarında azalma ile seyreden ilerleyici bir hastalıktır. Nitekim GOLD'un (29) tanımına göre de KOAH tam olarak geri dönüşü olmayan hava akımı sınırlaması ile karakterize bir hastalık olarak tarif edilmektedir. ATS (American Thoracic Society) (5) KOAH'ı kronik bronşit ve amfizeme bağlı progresif hava akımı kısıtlanması olarak tarif etmektedir. Genetik olarak duyarlı kişilerin bu risk faktörleri ile uzun süre ve yüksek dozda karşılaşmaları sonucu kronik inflamasyon gelişerek kronik bronşit ve/veya amfizemin klinik, fizyolojik ve patolojik değişiklikleri ortaya çıkar (73). Bu nedenle kronik bronşit ve amfizem tanımlarının da yapılması uygun olacaktır. Kronik bronşitin tanımı klinik tabloyu, amfizeminki ise histopatolojik görünümü içermektedir.

American Thoracic Society (ATS)'nin KOAH tanı ve tedavisine ilişkin en son 1995 yılında yayınladığı Tanı ve Tedavi Rehberinde önerdiği tanımlamaya göre (5) kronik bronşit; bir başka neden bulunmaksızın, birbirini izleyen iki yıl ve her yıl üç ay süre ile kronik prodüktif öksürüktür. Amfizem ise ATS tanımına göre, terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarının belirgin fibrozis olmaksızın duvar harabiyetiyle birlikte anormal genişlemesidir.

European Respiratory Society (ERS)'ye (77) göre kronik bronşit, ekspektorasyona neden olan, bronşial sekresyonda, kronik veya rekürren artış olmasıyla tanımlanır. Bu sekresyonlar, diğer pulmoner ve kardiyak nedenlere bağlı olmaksızın, en azından 2 ardışık yıl için, yılın minimum 3 ayında çoğu günlerde vardır. Bu sekresyonlar, hava akımı sınırlanması olmadığında da meydana gelebilir (5). ATS ise 1995 yılında yayınladığı tanı ve tedavi rehberinde amfizemi, terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarının belirgin fibrozis olmaksızın, duvar harabiyeti ile birlikte anormal ve kalıcı genişlemesi olarak tanımlar (24).

#### 4.1.2 Epidemiyoloji

##### 4.1.2.1. Mortalite

KOAH tüm dünya ülkelerinde giderek artan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2002 yılı Dünya Sağlık Raporuna göre, KOAH Dünyada 5. ölüm nedenidir; her yıl 2,7 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir ve hastalığın prevalansı ve mortalitesinde önümüzdeki yıllarda önemli artışlar beklenmektedir (60).

1991 yılında Amerika'da KOAH nedeniyle 85544 ölüm görülmüş ve ölüm nedenleri arasında 4. sırayı almıştır (80). Avrupa ülkelerinde astım ve pnömoni ile birlikte 3. ölüm nedenidir (96).

##### 4.1.2.2. Morbidite-Prevalans

DSÖ ve Dünya Bankası'nın desteği ile yapılan Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'nda 1990 yılında tüm dünyada KOAH prevalansı erkeklerde binde 9,34, kadınlarda da binde 7,33 olarak bildirilmiştir (52).

KOAH daha ziyade ileri yaş hastalığıdır. Hastalık erkekler arasında yaygındır ve yaşla artmaktadır. Bu cinsiyet farklılığı, erkeklerin daha fazla sigara içmesi ve meslek nedeniyle toksik maddelerle daha çok karşılaşması ile

açıklanmaktadır. Sigara içme alışkanlığının kadınlarda giderek yaygınlaşması ile bu farkın yakın gelecekte ortadan kalkacağı düşünülmektedir (86).

1976 yılında Etimesgut bölgesinde yapılan çalışmada, 40 yaş üstü kişilerde KOAH prevalansının %13.6 (erkeklerde %20.1, kadınlarda % 8.2) olduğu bildirilmiştir (10).

Türkiye’de 2.5-3 milyon KOAH’lı hastanın olduğu tahmin edilmektedir. Aralık 2003-Ocak 2004 döneminde Adana ilinde yapılan BOLD çalışması bu ilde yaşayan 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansının %20 olduğunu göstermektedir.

KOAH morbiditesi ile ilgili değerlendirmede sıklıkla DALY (Disability-Adjusted Life Year=hastalık nedeniyle oluşan erken ölümler ve hastalığın oluşturduğu solunumsal sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı) parametresi kullanılmaktadır (53). DSÖ verilerine göre KOAH, 1990 yılında en sık görülen DALY nedenleri içinde 12. sırada yer almaktadır. 2020 yılında en sık görülen 5. DALY nedeni olması beklenmektedir.

#### 4.1.3. Risk faktörleri

KOAH gelişmesinde sigara içimi, mesleki ve çevresel toz ve duman maruziyeti ile kalıtsal alfa-1 antitripsin eksikliği en önemli risk faktörleri olduğu kabul edilmiştir (Tablo 4.1) (46).

KOAH’ın ortaya çıkması ve ilerlemesinde sigaranın en belirgin faktör olduğu bilinmesine rağmen, sigara içenlerin %25’inden azında KOAH gelişmesi, sigara içmeyenlerde de KOAH’a bağlı mortalitenin %15’ten fazla olması, sigaradan başka faktörlerin de etiyolojide önemli olduğunu desteklemektedir.

**TABLO 4.1. KOAH'TA RİSK FAKTÖRLERİ (46)**

<u>Çevresel faktörler</u>	<u>Konakçı ile ilgili faktörler</u>
Sigara İçimi	Alfa-1 antitripsin eksikliği
Aktif sigara içimi	Genetik faktörler
Pasif sigara içimi	Aile öyküsü
Annenin sigara içimi	Etnik faktörler
Mesleki karşılaşmalar	Yaş
Hava kirliliği	Hava yolu aşırı cevaplılığı
Dış ortam	Atopi
İç ortam	Düşük doğum ağırlığı
Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk	Semptomlar
Diyetle ilgili faktörler	(aşırı mukus yapımı vb)
	Yüksek tuzlu diyet
	Diyette antioksidan vitamin
	eksikliği
	Diyette doymamış yağ
	asitlerinin eksikliği

#### 4.1.3.1. Sigara ve KOAH

Sigara içiciliği KOAH için en önemli risk faktörüdür. Dünyada KOAH prevalansı ve mortalitesi özellikle kadınlarda ve adolesan yaş grubunda sigara bağımlılığına paralel olarak artmaktadır. Sigara içen kişilerde kronik bronşit ve amfizemden ölüm hızları, solunum semptomları prevalansı, akciğer fonksiyon testlerinde anormallik ve yıllık FEV1 (Forced Expiratory Volume) azalma hızı daha yüksektir.

Sigara içiminin etkileri, sigara içiminin yoğunluğu ile [Günde içilen sigara miktarı (Paket) x sigara içme süresi/yıl] yakından ilişkilidir. Hastalarda genellikle 20 paket/yıldan fazla sigara içme öyküsü saptanır. Sigara içiminin bırakılması durumunda akciğer fonksiyonlarında düzelme, FEV1'deki yıllık azalmada küçülme solunum semptomlarında hafifleme gözlenmektedir (86).

Ülkemizde KOAH tanısı konulan 92 hastanın % 70,6'sının sigara içtiği ve ortalama sigara tüketimlerinin 56,5 paket-yıl olduğu görülmüştür (73).

#### 4.1.3.2. Mesleki Risk

Meslek nedeniyle toz, duman ve gazlara maruz kalmanın, KOAH gelişiminde önemli rolü vardır. KOAH riski yüksek olan meslekler arasında maden işçiliği (silika, kadmiyum ve kömür gibi), metal işçiliği, ulaşım sektörü ve odun/kağıt üretiminde çalışma, çimento, tahıl ve tekstil işçiliği gelmektedir (85).

#### 4.1.3.3. $\alpha$ -1 Antitripsin Eksikliği

KOAH'a olan genetik yatkınlığın hastalık gelişiminde önemli bir rolü olduğu öngörülmektedir. KOAH gelişimine etkisi olduğu düşünülen birçok aday gen olmasına rağmen, sadece  $\alpha$ -1 antitripsin (AAT) eksikliği en iyi kanıtlanmış bir genetik etiyolojik faktördür. Konjenital AAT enzim eksikliği, serum AAT düzeylerinde belirgin azalma ve 30–40 yaşlarında amfizem gelişme riski ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır (95). AAT eksikliği otozomol dominant geçişli bir hastalıktır, genetik yatkınlık ve çevresel maruziyetler arasında etkileşme sonucunda ortaya çıkar. Proteolitik enzimlerin major inhibitörü olan AAT, karaciğer tarafından yapılan bir serum proteindir. Normal akciğerlerde bulunur ve başlıca etkisi nötrofil elastazın akciğer dokusu üzerine yıkıcı etkisini engellemektedir. Eksikliği durumunda alveol duvarında harabiyet ve amfizem gelişir (73).

Sigara içimine maruz kalan AAT eksikliği olan insanlarda, KOAH erken gelişir ve eksikliği olmayan insanlara göre şiddetli seyreder.

AAT eksikliği tanısı AAT düzeyinin ölçülmesi ile konulur ve Pi tiplendirmesiyle doğrulanır. Bu testlerin yapılmasını gerektiren durumlar Tablo 4.2’de gösterilmiştir (85).

**Tablo 4.2. AAT incelenmesi gereken durumlar (85)**

Sigara içmeyen bir kişide KOAH varlığı  
Risk faktörü olmaksızın bronşektazi varlığı  
KOAH’ın 50 yaşından önce gelişmiş olması  
Akciğer tabanlarında belirgin amfizem varlığı  
Özellikle 50 yaş altında tedaviye yanıt vermeyen astım  
Ailede AAT eksikliği ya da 50 yaşından önce gelişmiş KOAH varlığı  
Risk faktörü bulunmaksızın siroz varlığı

4.1.4. Patoloji

KOAH, hava yolları ve akciğer parankimasının kronik enflamatuvar bir hastalığıdır. Bu nedenle ortaya çıkan patolojik bulguların esas kaynağı büyük oranda enflamasyon ürünlerinin yarattığı harabiyet ve yapısal değişimlerdir. KOAH olgularında patolojik değişiklikler lokalizasyona göre üç gruba ayrılabilir. Bunlar, büyük (santral) hava yolları, küçük (periferik) hava yolları ve akciğer parankimasına ait patolojik değişikliklerdir. İlerlemiş KOAH olgularında hava yolları ve akciğer parankiması harabiyetine, sekonder olarak pulmoner vasküler sistemde, sağ kalp ve solunum kaslarında da patolojik değişiklikler ortaya çıkar (75).

4.1.4.1. Büyük Hava Yolları

Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması büyük hava yollarından kaynaklanmaktadır. Sigara dumanı, sık geçirilen bakteriyel

infeksiyonlar ve diğler iritanlara kronik olarak maruziyet, submukozal bez kütlesinde (bez hücrelerinin sayı ve büyüklüğünde), kas dokusunda ve yüzey epitelinde birçok değışikliklere yol açmaktadır. Epitelyal değışiklikler arasında; yerel skuamöz metaplazi, atrofi, siliyer hücrelerin sayısında ve ortalama siliyer uzunluklarında azalma görülür. Yüzey epitelinde mukus salgılayan goblet hücrelerinin sayısında artış meydana gelir. Böylece aşırı mukus salgısına, mukosiliyer fonksiyon bozukluğu da eklenerek hava akımı kısıtlanmasına katkıda bulunur (31, 51, 56). Yapılan son çalışmalarda, hava yolu epiteli ve submukozal bezlerde T lenfosit ve nötrofillerin, submukozada ise T lenfositlerin ve makrofajların yoğun olduğu bir inflamasyon varlığı bildirilmiştir (31, 56).

Lenfositik hücrelerin büyük çoğunluğu CD8+ hücrelerdendir. CD+8 T lenfositleri hakim olduğu inflamasyonda hava yolu inflamasyonu ile hava yolu obstrüksiyonu arasında yakın bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Akut, özellikle bakteriyel iltihap atakları araya girdiğinde yüzey epitelinde erozyon ya da ülserler meydana gelebilir. Özellikle tekrarlayan akut bronşit ataklarından sonra bronş yüzey epitelinde skuamöz metaplazi görülebilir. Bronş duvarında ayrıca düz kas hücre hiperplazisi de meydana gelebilir. KOAH'lı hastaların bronş biyopsilerinde astımlı hastalara benzer şekilde doku eozinofil sayısında artış tespit edilmiştir (41). Ancak eozinofil sayısı özellikle akut atak döneminde artar (71). Ayrıca KOAH olgularında eozinofiller astımdan farklı olarak degranüle değildir ve lavajda eozinofil katyonik protein (ECP) seviyesi düşük bulunmuştur.

#### 4.1.4.2. Küçük Hava Yolları

Küçük hava yolları çapı 2 mm ve daha küçük olan membranöz bronşları ve bronşiyolleri kapsar. KOAH'ta hava yolu direnci artışının en önemli nedeni, bu hava yollarında oluşan yapısal değışikliklerdir (35). Bu değışiklikleri tanımlamak için "küçük (periferik) hava yolu hastalığı" veya "kronik obstrüktif bronşiolit" terimleri kullanılır.

KOAH olgularında periferik hava yollarında histopatolojik olarak tespit edilen başlıca bulgular; mukus plaklarıyla lümenin tıkanması, goblet hücre metaplazisi, hava yolu duvarı enflamasyonu, fibrozis, düz kas hipertrofisi, bronşiyol-alveol tutamakların kaybı, bronşiyollerde daralma ve bükülmedir (84). Küçük hava yollarında enflamasyona bağlı ortaya çıkan yapısal değişiklikler hava yolları duvarının kalınlaşmasına neden olur (48).

#### 4.1.4.3. Akciğer Parankimi

Terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarında belirgin fibrozis olmaksızın, duvar hasarı ile birlikte anormal ve kalıcı genişleme olarak tanımlanan amfizem KOAH'ta akciğer parankiminde gözlenen temel değişikliktir. Destrüktif proses hava boşluklarında genişleme olmadan yani amfizematöz değişiklikler başlamadan önce mikroskopik olarak belirlenebilir (31).

#### 4.1.4.4. Diğer Değişiklikler

KOAH'ta uzun süreli hipoksemi sonucunda pulmoner arterlerde intimal kalınlaşma başlar. Buna ek olarak amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişir. Oluşan pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikülde dilatasyon ve hipertrofi gelişimine (kor pulmonale) yol açabilir. Bazı vakalarda diyafragma atrofisi de görülebilir (68).

### 4.2. KOAH'TA PATOGENEZ

KOAH etiopatogenezini etkileyen faktörler;

1. Sigara içimi
2. Kronik aşırı mukus sekresyonu
3. Hava kirliliği, mesleki riskler
4. Kronik bronkopulmoner infeksiyonlar
5. Sosyoekonomik özellikler
6. Perinatal değişiklikler, büyüme ve beslenme

7. Cinsiyet
8. Atopi ve aşırı bronş duyarlılığı
9. Genetik faktör
  - a. Proteaz-proteaz inhibitörleri
    - Alfa1-antitripsin
    - Alfa2-makroglobulin
    - Alfa1-antikimotripsin
  - b. Antioksidanlar
    - Hem oksijenaz-1
  - c. Ksenobiyotik metabolize edici enzimler
    - Mikrozomal epoksit hidrolaz
    - Glutasyon S-transferaz
    - Sitokrom p
  - d. İnflamatuar mediyatörler
    - TNF-alfa
    - IL-8
    - LTB4
    - Vitamin D bağlayan protein
  - e. Moksilyer klirens :
    - Kistik fibroz transmembran düzenleyici genler (47).

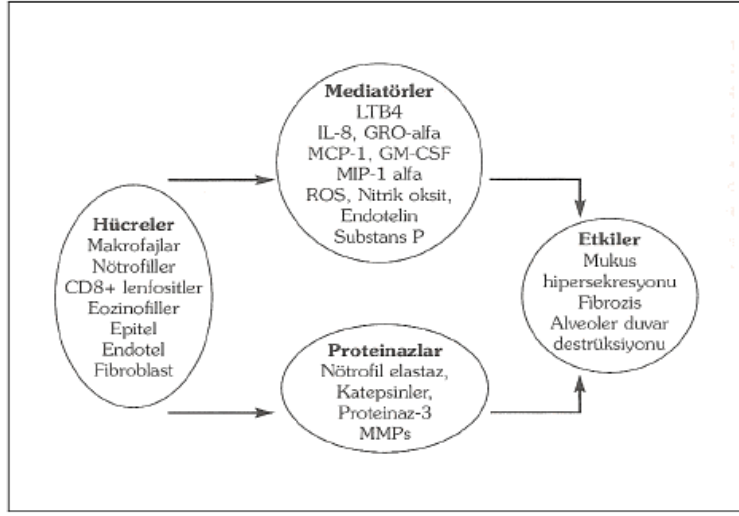
#### 4.2.1. KOAH Patogenez'inde İnflamasyon:

Sigara dumanı ve solunum yolu ile alınan iritan maddeler, hava yollarında ve akciğer parankiminde inflamatuvar bir yanıt gelişimine yol açabilmektedir. Bu inflamasyon, akciğerlerin koruyucu ve tamir mekanizmaları ile ortadan kaldırılamazsa, doku hasarına neden olmaktadır. Sonuçta, mukus sekresyonunun artması, hava yolu daralması ve fibrozis, parankim harabiyeti (amfizem) ve damarsal değişiklikler oluşmaktadır. Bu patolojik değişiklikler KOAH'a özgü kronik hava akımı obstrüksiyonu ve diğer fizyolojik anormalliklere neden olmaktadır. KOAH'taki inflamasyonun mekanizmaları henüz çok iyi bilinmemektedir. İnflamasyona katılan değişik hücreler (makrofajlar, başta CD

olmak üzere T lenfositler, nötrofiller) ve bunlardan salınan değişik mediyatörler (proteazlar, oksidanlar ve toksik peptitler) akciğerlerde hasar gelişimine neden olmaktadır. Zararlı toz ve partiküllerin (özellikle sigara dumanı) inhalasyonu, hava yolu epitel hücrelerini ve makrofajları uyarmaktadır. Bu durum, büyük olasılıkla aktive makrofajlardan, epiteloid hücrelerden ve CD8+ T lenfositlerden hava yollarına nötrofil kemotaktik faktörler salınmasına yol açmaktadır. KOAH'lı hastaların bronkoalveolar lavajlarında makrofaj sayısı 5-10 kat artmış bulunmaktadır. Daha da ötesi alveol duvarında bulunan makrofaj ve T lenfosit sayısı, parankim hasarının boyutları ile yakından ilişkilidir. Makrofajların, gerek nötrofil kemotaktik faktörler, gerekse proteolitik enzimler (matriks metalloproteinazlar) üreterek, KOAH'taki inflamatuvar süreci yönlendirdiği düşünülmektedir (45).

İnflamasyon dışında, akciğerlerde ortaya çıkan proteinaz/antiproteinaz dengesizliği ile oksidatif stresin de KOAH gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Bunların tümü inflamasyonun bir sonucu olabileceği gibi, çevresel (sigara dumanındaki oksidan bileşikler) ya da genetik faktörlerden de ( $\alpha$ -1 antitripsin eksikliği) kaynaklanabilmektedir (2).

KOAH'lı hastaların hava yolunda, farklı inflamatuvar hücrelerin sayısında artış bulunmaktadır. Gerçekte, bu hücrelerin hangilerinin, ne ölçüde hastalık patogenezinin ya da progresyonuna katkıda bulunduğu tam olarak bilinmemektedir. Ancak, KOAH'lı hastalarda inflamatuvar hücreler arasında belirgin bir etkileşim bulunduğu bilinmektedir (Şekil 4.1) (2).



Şekil 4.1. KOAH'lı hastalarda artan inflamatuvar hücreler ve etkileri (2).

KOAH patogeneğinde kronik inflamasyonun rolü çok önemlidir. KOAH'ta kronik inflamasyonla ilişkili patolojik değışiklikler santral hava yollarında, küçük hava yollarında (bronşiolerde) ve akciğer parankiminde bulunmaktadır. Hastalık progresyon gösterdiği zaman değışiklikler pulmoner dolaşım, kalp ve solunum kaslarına da yansımaktadır. İnflamasyonun yoğunluğu, hüresel ve moleküler özellikleri hastalık ilerledikçe değışiklik göstermektedir (9).

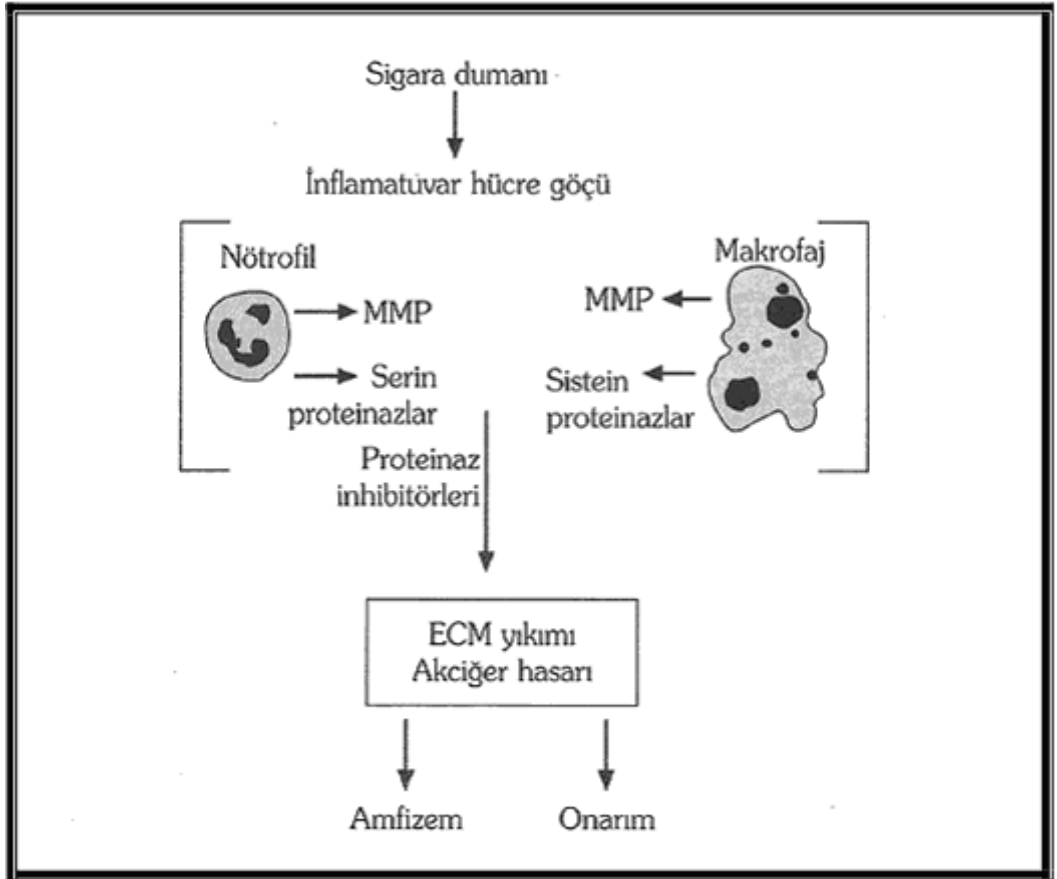
Kronik sigara dumanı maruziyeti ile birlikte ;

1. Akciğerlerin terminal hava yollarına inflamatuvar hücre göçü olmakta,
2. İnflamatuvar hücrelerden akciğer ekstrasellüler matriksini (ECM) parçalayan elastolitik proteinaz salgılanmakta ve ECM hasarı ortaya çıkmakta,
3. Elastik lif ve diğer ECM komponentlerinde efektif olmayan onarım görülmektedir (9).

#### 4.2.1.1. Patogeneşte Rolü Olan İnflamatuvar Hücreler:

#### 4.2.1.1.1. Nötrofiller:

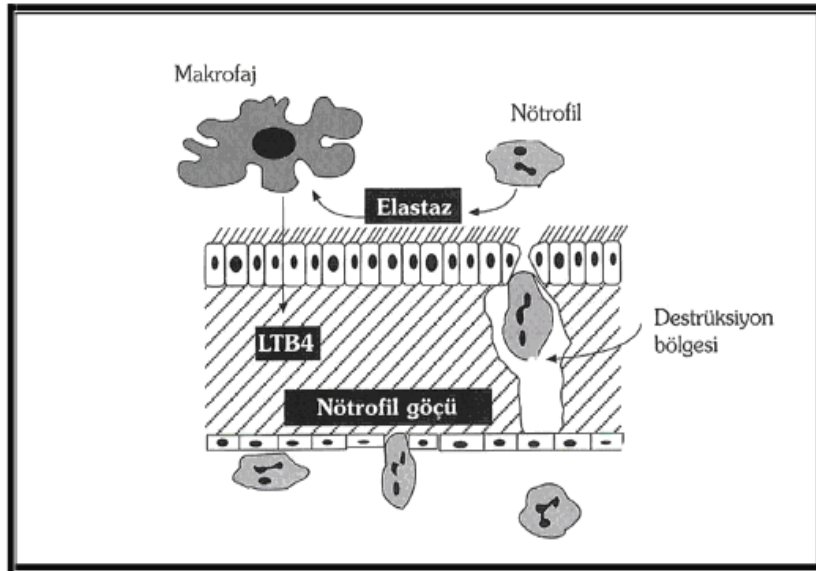
KOAH gelişiminde nötrofillerin rolü tam olarak anlaşılammış olsa da hastalığın klinik parametreleri ile balgam ya da bronkoalveoler lavaj (BAL) örneğinde (hem stabil hem atak sırasında) saptanan aktif nötrofil (balgam çalışmalarında nötrofil aktivasyonunu işaret eden miyeloperoksidaz ve human nötrofil “lipocalin” düzeyinde de artış gösterilmiştir) sayısı arasında bir korelasyon bulunmaktadır. Bununla birlikte hava yolu ve akciğer parakiminde ise daha az miktarda nötrofil artışı olmaktadır. Nötrofil sayısı ile FEV1'deki düşüş arasında bir korelasyon bulunmaktadır. Bronş biyopsilerinde ve balgamda saptanan nötrofil sayısı ile hastalığın ciddiyeti ve akciğer fonksiyonlarındaki düşme hızı arasında da korelasyon bulunmaktadır (Şekil 4.2.) (2, 9, 8).



Şekil 4.2. Kronik sigara maruziyetine uğrayan hastalarda hücre göçü ve sonuçları (2).

#### 4.2.1.1.2. Makrofajlar

Normal akciğerlerde makrofajlar temel savunma hücreleridir. Patogenezdeki rolleri hala tartışmalı olsa da makrofajların KOAH'ın patofizyolojisinde temel rol oynadığı düşünülmektedir. KOAH'lı hastalardan alınan çeşitli örneklerde büyük ve küçük hava yollarında, akciğer parankiminde makrofaj sayısında artış (5-10 kat fazla) bulunduğu gösterilmiştir. Temel olarak makrofajlar da sigara içenlerde amfizematöz değişikliklerin (alveolar destrüksiyonun geliştiği) ilk görüldüğü yer olan respiratuar bronşiolde bulunmaktadır. Sigara dumanı ile aktive olan makrofajlardan TNF- $\alpha$  (doku nekroz faktör-  $\alpha$ ), IL-8 (interlökin-8) ve LTB<sub>4</sub> (lökotrien-B<sub>4</sub>) gibi çeşitli inflamatuvar mediyatörler ve reaktif oksijen radikalleri serbestleşmektedir. Alveolar makrofajlar aynı zamanda MMP-2, MMP-9, MMP-12, katepsin K, L, S ve nötrofil elastaz gibi elastolitik enzimler de salgılamaktadırlar. Bu inflamatuvar proteinlerin büyük kısmının up-regülasyonunda KOAH'lı hastaların makrofajlarında aktive olan, transkripsiyon faktörü nükleer faktör- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) rol oynamaktadır. Sonuçta, makrofajlar KOAH'ta nötrofilik inflamasyonun oluşumunda yönetici rolü oynamaktadırlar (Şekil 4.2) (Şekil 4.3) (2).



Şekil 4.3 – KOAH'ta makrofajların rolü (2).

<b>Tablo 4.3. KOAH'taki inflamatuvar hücreler</b>	
<b>Büyük hava yolları</b>	Makrofajlar T lenfositler ( özellikle CD8+ ) Nötrofiller ( ağır hastalıkta ) Eosinofiller ( bazı hastalarda )
<b>Küçük hava yolları</b>	Makrofajlar T lenfositler ( özellikle CD8+ ) Eosinofiller ( bazı hastalarda )
<b>Parankim</b>	Makrofajlar T-lenfositler (CD8+) Nötrofiller
<b>Pulmoner arterler</b>	T-lenfositler (CD8+) Nötrofiller

#### 4.2.1.1.3. T-Lenfositler

Santral, periferik havayolları ve akciğer parenkiminde CD8+(sitotoksik) hücreler ağırlıklı olmak üzere T-lenfositlerin total sayısı artmıştır (2, 8, 9). T hücre sayısı ile alveolar destrüksiyon ve havayolu kısıtlanmasının ciddiyeti arasında korelasyon vardır (25, 57). Ancak T hücre patofizyolojisi henüz netleşmemiştir. CD8+ hücrelerinin perforin, granzyme-B, TNF- $\alpha$  salınımı ile alveolar epitel hücreleri sitoliz ve apoptoza uğrar (49).

#### 4.2.1.1.4. Eozinofiller

Eozinofillerin patogenezdaki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, stabil KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde eozinofil sayısında artış görülmezken eozinofilik katyonik protein (ECP) ve eozinofilik peroksidaz (EPO) düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu durum eozinofillerin degranüle olarak ışık mikroskopunda görülememeleri ile açıklanmıştır. Eozinofil degranülasyonundan, balgamla aktive nötrofillerden kaynaklanan nötrofil elastazın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çalışmaların çoğu atak sırasında hava yollarında eozinofillerin arttığını göstermektedir (8, 9, 58).

#### 4.2.1.1.5. Epitelyal hücreler

Hava yolunda silialı kolumnar hücreler ve goblet hücreler temel olmak üzere çeşitli epitelyal hücreler bulunmaktadır. Epitel hücrelerinin bu fiziksel ve kimyasal bariyer fonksiyonu dışında, sigara dumanı ile aktive olmuş epitel hücrelerden sentez edilen ve salgılanan TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , granülosit makrofaj-koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve IL-8 gibi çeşitli mediyatörler inflamatuvar hücre farklılaşmasında, kemotaksisinde ve aktivasyonunda görev almaktadır. Özellikle küçük hava yollarındaki epitelyal hücreler lokal fibrozis gelişiminde etkili bir mediyatör olan transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 'nın önemli bir kaynağıdır.

KOAH'ta epitel özellikleri değişikliğe uğramıştır. Normal yalancı çok katlı solunum epitelinin yerine, goblet hücre metaplazisi, yalancı çok katlı epitel görünümünün kaybı ile yassı hücre metaplazisi ortaya çıkmaktadır (33).

#### 4.2.1.1.6. Dendritik hücreler:

Hava yolları ve akciğer zengin bir dendritik hücre ağına sahiptir. Bu hücrelerin, immun yanıtın başlamasında temel rol oynadığı düşünülmektedir. Dendritik hücreler; makrofaj, nötrofil ve lenfositler gibi çeşitli inflamatuvar hücrelerce aktive edilebilmektedir (9).

#### 4.2.1.2. İnflamatuvar Mediyatörler

KOAH'ta inflamasyonun olduğu dokularda inflamatuvar mediyatörler artmıştır. Bu mediyatörler makrofaj, nötrofil, lenfosit, eozinofil, mast hücresi, epitel, endotel, düz kas hücresi ve fibroblast kaynaklıdır (87). Bu mediyatörler arasında LTB<sub>4</sub>, IL-8, TNF- $\alpha$  ve IL-6 özellikle önemlidir. Çünkü bu mediyatörlerin akciğer yapılarına zarar verebilme ve/veya nötrofilik inflamasyonu devam ettirebilme yetenekleri bulunmaktadır.

#### 4.2.1.2.1. Lökotrien B<sub>4</sub>

LTB<sub>4</sub> nötrofillerin akciğere toplanmasından sorumlu temel kemoatraktandır. Hastaların BAL ve balgam örneklerinde LTB<sub>4</sub>'ün düzeyinde artış bulunmakta olup, LTB<sub>4</sub>'ün büyük oranda alveolar makrofaj kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Ortama çağrılan nötrofillerden salınan nötrofil elastaz, alfa-1 antripsin eksikliğinde yetersiz bir şekilde inhibe olmaktadır. Elastaz, makrofajları daha fazla LTB<sub>4</sub> sekrete etmesi için stimüle etmekte ve sonuçta akciğerlere daha fazla nötrofil göçü meydana gelmektedir. Böylece akciğerlerde nötrofil aracılı hasarlanma artmaktadır.

#### 4.2.1.2.2. İnterlökin 8

Selektif bir nötrofil kemoatraktan sitokindir. Aynı zamanda nötrofillerin aktivasyonunda da görev almaktadır. Makrofajlardan, nötrofillerden ve hava yolu epitelinden sekrete edilmektedir. Sigara içenlerde ve KOAH'lı hastaların balgam ve BAL örneklerinde IL-8 seviyesi yükselmiş ve akciğerlerde nötrofil sayısı artmıştır. Bazı çalışmalarda sigara dumanının bronş epitelium hücrelerinden IL-8 üretimini uyardığı gösterilmiş ve IL-8 düzeyi yüksek bulunmuştur. IL-8, aynı zamanda nötrofil ve eozinofil aktivasyonunda temel rolü almakta ve hava yolundaki inflamasyonun ciddiyetinin belirlenmesinde kullanılabilir. Özellikle ataklar sırasında balgamda IL-8 düzeylerindeki artışın (atakta nötrofil göçünün temel kaynağının IL-8 olduğunu desteklemektedir) belirgin olduğu gösterilmiştir (9).

#### 4.2.1.2.3. Tümör nekroz faktör- $\alpha$

TNF- $\alpha$  önemli bir inflamasyon tetikleyicisidir ve KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde yüksek konsantrasyonda bulunur. Aktiflettiği NF- $\kappa$ B yardımıyla epitel hücrelerde ve makrofajlarda IL-8 genini aktive etmektedir (58). Özellikle kilo kaybı olan ileri evre KOAH'lı hastalarda TNF- $\alpha$ 'nın hem serum düzeyinin hem de periferik monositlerde üretimini arttırdığı gösterilmiştir (9).

#### 4.2.2. KOAH Patogenez'inde Proteinaz-antiproteinaz Dengesizliği:

Alveol duvar harabiyeti ve ekstrasellüler matriks yıkımına yol açan proteolitik enzimler ile akciğer dokusunu koruyan proteolitik enzim inhibitörleri arasında dengesizliğin sonucu olarak amfizem gelişir. Bu dengesizliğe, proteinazların üretimi ya da aktivitelerinin artmasına karşın antiproteinazların inaktive olmaları veya üretimlerinin azalması yol açar (12). Sigaranın yapısındaki gaz ve partikül fazına ait çok sayıda iritan madde, inhalasyon ile birlikte epitel ve endotel hücrelerini uyarabilmektedir. Sonuçta bronş, bronşiol ve alveolde biriken bu hücrelerden çeşitli mediyatör ve proteinazlar serbestleşmektedir. Proteinazlar elastik dokuları yıkar, salgı hücrelerini ve bezlerini uyararak, mukoid tipte salgı oluşmasına yol açar. IgA ve IgG'yi yıkararak solunum yollarının humoral korunmasını bozar. Subepitelyal tabakadaki elastin ve kollojen liflerin hasarlanmasına yol açar. Epitel yüzeyin tekrar sağlıklı hale gelmesini sağlayan fibronektinin yıkılmasına neden olur ve C3 yıkımına neden olarak opsonizasyonu güçleştirir.

Nötrofillerden salgılanan elastaz, katepsin-G, nötrofil proteinaz 3, makrofajlardan salgılanan katepsin-B, katepsin-L, katepsin-S ve her iki hücrede de açığa çıkan metalloproteinazlar elastin ve kollajen başta olmak üzere alveol duvarının ana bileşenlerini yıkabilme özelliklerine sahiptir. AAT,  $\alpha$ -2 makroglobülin, sekretuar lökoproteinaz inhibitör (SLPI), MMP'nin doku inhibitörleri, cyctatin-C gibi endojen antiproteinazlar ise artmış proteinaz aktivitesini inhibe ederler (91).

#### 4.2.3. KOAH Patogenez’inde Oksidan-Antioksidan Dengesizliği

Oksidan maddeler; protein, lipid ve nükleik asit gibi çeşitli biyolojik moleküller ile reaksiyona girerek ECM hasarı, hücre disfonksiyonu ve ölümüne yol açarlar. Aynı zamanda AAT, SLPI gibi antiproteinazları da inaktive ederler. Hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve nitrik oksit, sigara dumanı ve inflamatuvar hücrelerden serbestleşen başlıca oksidanlar olup bunların dışında süperoksit anyonu, hidroksil radikali, nitrojen dioksit gibi oksidanlar da vardır. Sonuç olarak; oksidanlar, proteinazlar, inflamatuvar hücre ve mediyatörlerle, tetikleyici risk faktörlerinin etkileşimi ve bu etkilere karşı koruyucu tamir mekanizmalarının, antiproteinaz ve antioksidan sistemlerin yine pek çok risk faktörü nedeni ile yeterli olamaması KOAH gelişimine yol açar (2, 8, 59).

Patogenezde rolü olan tüm bu olayların sonucunda meydana gelen değişiklikler:

1.Santral hava yollarındaki değişiklikler:

- Submukozal mukus bezlerinde genişleme
- Düz kas hiperplazisi, bronşial duvarda kalınlaşma
- Kartilaj atrofisi, inflamasyon
- Epitel hücrelerinde atrofi
- Goblet hücre sayısında artış
- Fokal skuamöz metaplaz
- Silia hücre sayısı ve ortalama silia uzunluğunda azalma

2.Periferik hava yollarındaki değişiklikler:

- Mukus plakları
- Goblet hücre metaplazisi
- Hava duvarı inflamasyonu
- Fibrozis, düz kas hipertrofisi
- Bronşioalveolar bağlantılarda hasar
- Bronşiollelerde daralma ve bükülmeler

3. Akciğer parenkiminde değişiklikler:

-Alveolar duvar destrüksiyonu ve amfizem

4. Pulmoner vasküler yapılarıdaki değişiklikler:

-İntimal kalınlaşma

-Damar düz kas hücrelerinin çoğalması

-Damar duvarının başta makrofaj ve CD8 lenfositler olmak üzere inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu

-Daha ileri dönemlerde pulmoner kapiller yatakta harabiyet (59)

-Bu patolojik olaylar sonucunda gelişen fizyolojik değişiklikler;

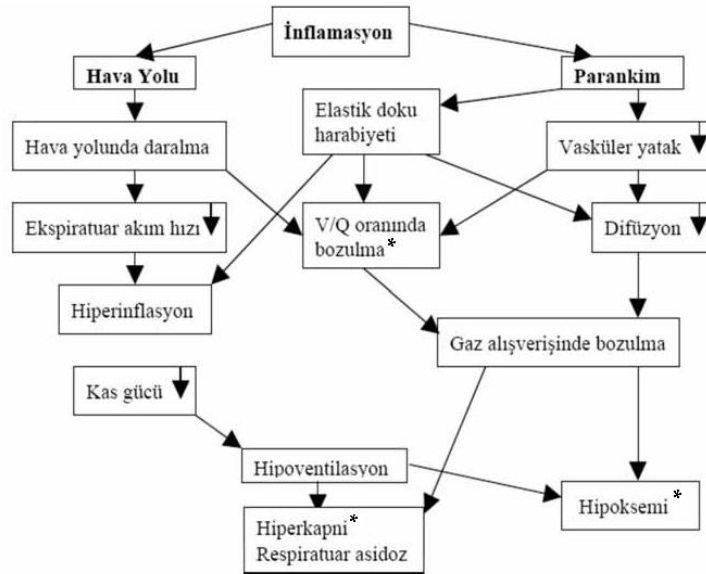
-Mukus hipersekresyonu ve siliyer disfonksiyon

-Hava akımı kısıtlanması ve pulmoner hiperinflasyon

-Gaz değişim anormallikleri

-Pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale

-Sistemik etkiler (59)



V/Qoranındabozulma: Normal ventilasyon / Perfüzyon dağılımı

Hiperkapni: Kanda aşırı karbondioksit bulunması durumu

Hipoksiemi: Kanda oksijenin azalması durumu

Şekil 4.4. KOAH'ta fizyopatolojik değişimler (33).

### 4.3. KOAH'ta inflamasyon

#### 4.3.1. AKCİĞERLERDE İNFLAMASYON

##### 4.3.1.1. Solunum Yollarında İnflamasyon

Epitel hücreleri aralıklarında makrofajlarda olduğu gibi çok sayıda mononükleer hücre birikir. Bu birikimde epitel yüzeyinde aktif adezyon moleküllerinin belirmesinin rolü vardır. Bu adezyon molekülleri CD25, geç aktive olan antijendir (VLA-1). Adezyon moleküllerinin aktivasyonunu makrofajlar başlatır (23, 40, 72, 76, 87).

##### 4.3.1.2. Alveol Duvarında ve Parankiminde İnflamasyon

Sigara içenlerde izlenen sentrilobüler amfizem ve proteaz inhibitör fonksiyon kusurunda izlenen panlobüler amfizem KOAH'ta çeşitli oranlarda birlikte bulunmaktadır (23, 40, 70, 76). Destrüksiyon daha çok alveol duvarındaki ve parankimdeki elastik liflerdedir. Alveol duvarındaki destrüksiyon ile inflamatuvar hücreler (özellikle CD8 T lenfositleri) arasında yakın ilişki vardır (69). Alveol duvarında CD8 T lenfositlerinin yüksek bulunduğu KOAH olgularında akım kısıtlılığı daha belirgindir (69). Bunun sebebi solunum yolu açıklığını sağlayan alveol duvarının yıkımıdır. Bununla birlikte, amfizem alanlarının az olduğu ya da olmadığı bölgelerde yapılan biyopsilerde, bu bölgelerde kollojenin alveol duvarında arttığı gösterilmiştir (23, 87).

##### 4.3.1.3. Akciğer Damarlarında İnflamasyon

Akciğer damarlarında inflamasyon, destrüksiyon ve hipoksiye sekonder olarak ortaya çıkabilir. Bronş-bronşiyol duvarında ve akciğer parankiminde arter çevresindeki inflamasyonu değerlendiren çok az çalışma vardır. İnflamasyonun özellikleri bronş duvarındakine benzemektedir (40). İnflamasyon epitelde olduğu gibi endotelde de nitrik oksit ve ProstaglandinE<sub>2</sub>

yapımını azaltmakta, damar yatağını daraltmaktadır. İnflamasyon ne kadar belirgin ise damar yatağında daralma da o kadar belirgindir (57).

Endotelden salınan Prostaglandin- $I_2$ 'nin azalması damar duvarındaki kas kitlesinin artmasına ve prekapiller yatakta düz kas oluşumuna yol açar. KOAH olgularında tüm damarlardaki düz kaslar hipertrofik ve hiperplaziktir.

#### 4.3.2. KOAH'TA SİSTEMİK TUTULUM

##### 4.3.2.1. Periferik Kan Bulguları

Periferik kanda nötrofiller artmış olup oksidan/antioksidan dengesizliği söz konusudur. Oksidanlar dokularda hasar meydana getirebilirler. Özellikle ataklar esnasında bu özellikler daha belirgin hale gelmektedir (64). Periferik kanda sirküle eden sitokinlerin sayısı ve miktarı artmıştır. Özellikle TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6 gibi sitokinlerinin artışı stabil ve atak dönemlerinde görülmektedir. Sistemik dolaşımda nötrofil, endotel yüzeyindeki adezyon molekül yoğunluğu, akut faz reaktanları ve endotelin-1 artmıştır. Periferik kanda büyüme hormonları ve faktörlerinin miktarı artmıştır (50). Kanda potasyum, fosfor, kalsiyum, magnezyum oranı düşmüştür.

##### 4.3.2.2. Akut Faz Proteinleri

Akut faz proteinleri, akut veya kronik inflamatuvar olay sonucunda artmış olan sitokinlerin, başlıca IL-6'nın etkisi ile en çok karaciğerden salgılanan çeşitli

proteinlerdir. Bunlar arasında fibrinojen, CRP, haptoglobulin, komplemanlar, seruloplazmin, ferritin ve serum amiloid A sayılabilir (Tablo 4.4).

İnflamatuar durumlarda fibrinojen, CRP, haptoglobulin, komplemanlar, seruloplazmin, ferritin ve serum amiloid A arttığından pozitif akut faz proteinleri olarak da adlandırılırlar. İnflamatuar durumlarda serumdaki seviyeleri azalan albumin, transferrin, transtiretin gibi akut faz proteinlerine ise negatif akut faz proteinleri denir (50).

<b>Tablo 4.4. Akut Faz Proteinleri</b>	
<b>(+) Akut Faz Proteinleri</b>	
CRP	Ferritin
Kompleman (C3, C4)	Fibronektin
SAA (serum amiloid-A)	Fosfolipaz A2
Haptoglobulin	Plazminojen aktivator inhibitörü
$\alpha$ 1-Asit glikoprotein	$\alpha$ 2-Makroglobulin
$\alpha$ 1-Proteaz inhibitörü	Hemopeksin
Fibrinojen	Pankreatik sekretuar tripsin inhibitörü
Seruloplazmin	İnter- $\alpha$ proteaz inhibitörü
C4b-Bağlayan protein	Mannoz bağlayan protein
C1-esteraz inhibitörü	Lipopolisakkarit bağlayan protein
<b>(-) Akut Faz Proteinleri</b>	
Albumin	Transtiretin
Transferrin	$\alpha$ 2-HS glikoprotein

#### 4.3.2.3. Fibrinojen:

Fibrinojen yüksek molekül ağırlıklı ( 340,000) bir proteindir ve plazmada 100-700 mg/dl arasında bulunur. Fibrinojen heterotrimer yapıda alfa, beta ve gama polipeptitlerinden oluşmaktadır.

Fibrinojen karaciğerde sentezlenir ve karaciğer hastalıklarında dolaşımdaki konsantrasyonu azalır. Patolojik durumlarda kapillerlerin

geçirgenliği arttığında fibrinojen doku sıvısına sızar ve pıhtılaşma proçesi başlar. Trombin proteolitik kapasitesi olan protein yapısında bir enzimdir. Trombin her fibrinojen molekülünden dört düşük molekül ağırlıklı peptidleri ayırır ve bunun sonucunda fibrin monomeri oluşur. Birçok fibrin monomer molekülleri polimerizasyona uğrayarak pıhtı retikulumunu oluşturur (6). Bir akut faz reaktanı ve pıhtılaşma faktörü olan fibrinojen hepatositlerden IL-6 stimülasyonu ile büyük miktarlarda kan dolaşımına salınır. Bu nedenle fibrinojenin, devam eden havayolu inflamasyonu ve akciğer doku harabiyetini ölçmede noninvazif ölçüm olabileceğini iddia eden çalışmalar vardır (27).

Akut faz proteini olması nedeniyle geçici fibrinojen düzeyi yüksekliği; travma, postoperatif, miyokard infarktı ve infeksiyon durumlarında görülür. Ayrıca kanser, stres, oral kontraseptiflerle yapılan çalışmalarda kronik sigara içenlerde fibrinojen ve AAT gibi akut faz proteinlerinin hafif düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir (17).

Koagulasyon sistem aktivasyon belirteçleri de kimi hastalıklarda artmaktadır. Protrombin aktivasyon fragmenti 1+2'nin diabetlilerde arttığı bildirilmiştir (32). (Reverter and Yokoyama, numarasını ekleyelim). Aktive olduğu zaman serbest trombin hızla antitrombin ile inaktive edilir. Daha sonra Trombin antitrombin kompleksi (TAT) kan dolaşımına katılır ve karaciğer tarafından uzaklaştırılır. Bunun için, yükselmiş TAT düzeyleri koagulasyon sistem aktivasyonunun indikatörlerindedir. Yapılan çalışmalarda diabetlilerde TAT düzeylerinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Kontakt sistem yolu aktive olduğu zaman faktör XI faktör XIa'ya aktive olur. Serbest faktör XIa  $\alpha$ -1-antitripsin (AAT) ile kompleks oluşturarak dolaşımdan uzaklaştırılır. Fibrinojen normalde uzun yarılanma ömrüne sahiptir. Pıhtılaşma aşamasında fibrinojen tüketildiği zaman fibrinojenin yarılanma ömrü daha kısa olur (32).

Sigaranın CRP düzeyini arttırıcı etkisi olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Bir akut faz reaktanı olan ve IL-6'nın etkisiyle artan CRP monositlerde doku faktörünün artışına neden olmaktadır. Doku faktörü trombüs ile sonuçlanan

koagulasyon kaskadını başlatır. Katekolaminler de trombüs oluşumuna katkıda bulunur. Sigaranın etkisiyle artan katekolaminler, fibrinojen sentezini uyarıcı etki yapar (28).

KOAH alevlenmelerde fibrinojen düzeyinin arttığı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (36, 94).

#### 4.3.2.4. C-Reaktif Protein:

CRP bu ismi, Streptococcus Pneumoniae'nin C-polisakkaridini presipite edebildiği için almıştır. CRP; infeksiyonun, travmanın, inflamatuvar, romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren testtir (88). Salınımı esas olarak karaciğerde, inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin ( en önemlisi IL-6) etkisi ile gerçekleşir. CRP ölçümü özgül olmayan, inflamasyonu gösteren bir test olmasına karşın, bazı hastalıkların tanısında, riskin belirlenmesinde ve izlenmesinde çok önemlidir.

Sağlıklı bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 1 mg/L'dir. CRP kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksektir. Sağlıklı bireylerin % 90'da CRP<3,0 mg/L olarak saptanır (90). CRP inflamasyonu çok iyi kantite eder. Dolaşımdaki CRP'nin hemen tamamı hepatositlerden salgılanır. İnflamasyondan sonra kısa sürede yükselmeye başlayıp, 6 saat sonra CRP düzeyi >5 mg/L olur. CRP 48 saatte maksimuma ulaşır. CRP'nin yarı ömrü 19 saat kadardır (88).

#### 4.3.3. KOAH'ta Periferik Damar Değişiklikleri

KOAH'ta periferik damarlarda, pulmoner damarlara benzer değişiklikler meydana gelmektedir. Aterom plakları, trombotik lezyonlar, intima, media ve adventisyada değişiklikler (CD<sub>8</sub> T lenfositleri, düz kaslarda hipertrofi ve

hiperplazi), endotelde geçirgenlik artışı, adezyon molekül artışı, koroner arterlerde ve özellikle ileri KOAH olgularında sağ kalp değişiklikleri gözlenebilir. Pulmoner arteriel hipertansiyon KOAH'ın önemli bir bulgusudur. Amfizemle birlikte oluşan destrüksiyon damar yatağı kaybına neden olur. Hipoksik vazokonstrüksiyon ,damar duvarlarında intimada ,düz kas kitlesinde ve kasılabilirliğinde artış pulmoner hipertansiyonla sonuçlanır. Pulmoner hipertansiyon sağ kalp yüklenmesine “cor pulmonale” ye yol açabilir. IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP ve fibrinojen gibi markerler ile koroner arter hastalığı (KAH) , kardiyovasküler hastalık (KVH) ve bu hastalıktan ölümler arasında ilişki kurulmuştur (65).

#### . 4.3.4. KOAH Olgularında Çizgili Kas Değişiklikleri

Sağlıklı bir erişkinde solunumun devamı için diyaframın maksimum gücünün % 8'i kadar bir güç oluşturması hava yollarının açılması için yeterli olurken, KOAH'ta aynı eylem için maksimum inspiratuar eforun % 40'ı gereklidir (62). İnflamasyon, hipoksi, artmış solunum frekansı kas lifleri arasında proteazların ve oksidanların artışına yol açar (18, 39). Buna karşılık antioksidanlar azalmıştır. Kas kontraksiyonu için gerekli olan glutamate hipoksi, kronik hiperkarbi ve laktik asidoz etkisiyle azalmıştır. KOAH'ta sistemik olarak artan TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 myoglobinin etkinliğini azaltır ve baskılar. Azalan myoglobin etkinliği sonucunda iskelet kasının diferansiyasyonu ve tamir mekanizması zayıflar (13).

KOAH olgularında TNF- $\alpha$  ve IL-6 artışı, inflamasyon, oksidanların artışı, mitokondrilerde kalsiyumun azalması apoptozu başlatan nedenlerdendir. Bu ise hem vücut hücrelerinde hemde kaslarda apoptoza sebep olur, VKİ azalır ve kişi zayıflar (13). KOAH'ta izlenen diğer sistemik etkiler beyin biyoenerjik metabolizmasında ve otonom sinir sisteminde değişiklikler, depresyon ve osteoporozdur.

#### 4.4. KOAH AKUT ATAK

#### 4.4.1. KOAH Akut Atakta Klinik Değerlendirme

KOAH akut atağı; KOAH'lı bir hastanın stabil durumunda normal günlük değişikliklerin ötesinde akut başlangıçlı ve düzenli tedavide değişiklik gerektirecek boyutta sürekli bir bozulmanın varlığıdır. Akut atak genellikle obsrüksiyonu ilerlemiş ağır KOAH hastalarında görülür, bakteriyel ve viral enfeksiyonların önemli olduğu düşünülür (Tablo 4.5). Hafif alevlenme; hastanın artan tedavi ihtiyacını kendi alışık olduğu ortamında karşıladığı ataktır. Orta şiddette atak; hastanın artan tedavi ihtiyacı için ayaktan tedavi ünitelerine başvurduğu ataktır. Şiddetli alevlenme; hasta ve yakınının hastalığındaki belirgin ve/veya hızlı bozulmayı fark ettiği ve hastanede tedavisini gerektiren atak olarak tanımlanmıştır (5, 13).

Akut KOAH atağında hastalığın ağırlığının değerlendirilmesi 3 temele göre yapılır. Bunlar; önceki ataklarında hastanın durumu, semptomları ve fizik muayene bulguları, laboratuvar incelemeleridir.

Tablo 4.5: KOAH'da Akut Alevlenme Nedenleri

<b>Primer</b> : Trakeobronşial ağacın enfeksiyonu (sıklıkla viral)
<b>Sekonder: Pnömoni</b>
Sağ ve sol kalp yetmezliği veya aritmiler
Pulmoner emboli
Spontan pnömotoraks
Uygunsuz oksijen verilmesi
İlaçlar (Hipnotikler, Trankilizanlar, Diüretikler v.s)
Metabolik hastalıklar (Diabetes Mellitus, Elektrolit bozukluğu v.s)
Kötü nutrisyonel durum
Diğer hastalıklar (GİS kanama v.s)
Son dönem respiratuvar hastalık (Respiratuvar kas yetmezliği v.s)

#### 4.4.2. Öykü ve fizik muayene

Hastalığın ağırlığının değerlendirilmesinde hastanın stabil dönemde günlük yaşam aktivitelerinin temel alınması önemlidir. Son zamanda aldığı tedavilerin düzeninin sorulması kadar, uyku kalitesi ve yemek alışkanlığı da

sorgulanmalıdır. Öksürük, balgam miktarı ve rengi, dispne, günlük aktivite kısıtlanması atağın ağırlığının belirlenmesinde yardımcı olur. Öksürük ve balgam akut atak infeksiyon orijinli olmadığı zaman değişmeyebilir (5, 77).

KOAH hastaları, dispne ancak günlük yaşam ve aktivitelerini etkilemeye başladığında, yani FEV1 genellikle % 50'lere indiğinde klinisyene başvururlar. İsrirahatte dispne ise çok ciddi bir bulgudur ve ortaya çıktığında FEV1 genellikle % 30'un altındadır (19). Pulmoner emboli veya pnömotoraks da dispneyi artırabilir.

#### 4.4.3. Akut Atakta Tanı ve Hastalığın Şiddetini Değerlendirme

##### 4.4.3.1. Solunum fonksiyon testleri

Solunum fonksiyon testleri (SFT); KOAH'da genel olarak tanı, hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi, prognozun belirlenmesi gibi amaçlarla kullanılmaktadır. KOAH'da en belirgin fonksiyonel bulgu diffüz hava yolu obstrüksiyonudur ve zorlu ekspirasyon testleri ile ortaya konulur.

.Ekspiratuar akımdaki kısıtlanma, zorlu vital kapasite (FVC) manevrası ile ortaya konulabilir.

FVC(VC): Zorlu ya da yavaş vital kapasite, KOAH'ın erken döneminde ve amfizem komponentinin geri planda olduğu olgularda genelde korunmuş olarak bulunur. Ancak ileri dönemde, özellikle de rezidüel volümdeki (RV) artışla birlikte vital kapasite azalmış olarak bulunabilir. Bu durum bazen yanlış bir şekilde kombine tipte ventilasyon defekti olarak değerlendirilebilmektedir. Oysa buradaki gerçek bozukluk obstrüksiyona bağlı olarak gelişen hiperenflasyon sonucu vital kapasitenin azalmasıdır. Bu gibi durumlarda akım volüm halkasında obstrüksiyon görülmesi ve akciğer volümlerinin incelenmesinde RV ve TLC'nin (total akciğer kapasitesi) artmış olarak bulunması tanıyı doğrular. Yine

KOAH'ın ileri evrelerinde solunum kaslarındaki güçsüzlüğe bağlı olarak VC'de azalma meydana gelebilir.

FEV1: Zorlu vital kapasite manevrası ile ölçülebilen FEV1 değeri hastanın ekspirasyonun birinci saniyesinde çıkardığı hava miktarını gösteren FEV1'in tek başına obstrüksiyon göstergesi olarak alınması bazı durumlarda yanlış değerlendirmelere yol açabilmektedir. Restriksiyonu olan olgularda FEV1 vital kapasitedeki azalmaya bağlı olarak azalabilirken, başlangıç değerleri yüksek olan olgularda (yüksek vital kapasiteye sahip olgular) obstrüksiyon gelişmesine karşın FEV1 değeri % 80'lerin üzerinde kalabilmektedir. Ancak obstrüksiyonu kanıtlanmış olgularda hastalığın ağırlığını en iyi gösteren parametrelerden biri FEV1'dir.

FEV1/FVC: Erken obstrüksiyonun değerlendirilmesinde salt FEV1 yetersiz olabilmektedir. FEV1/FVC'nin mutlak değeri hastanın kendi vital kapasitesinin ne kadarını bir saniyede çıkardığını gösterir. Bu nedenle prediksyon değerinden bağımsızdır erken dönemde obstrüksiyonun gösterilmesinde en önemli parametrelerden biridir. Ancak KOAH'ın ileri evrelerinde amfizem komponentinin ağırlık kazanması ile birlikte vital kapasitedeki azalmaya bağlı olarak, FEV1/FVC oranının normale yakın değerlere geldiği görülebilir.obstrüksiyonun göstergesi olduğu konusunda görüş birliği olmasına karşın, sınırın ne olduğu konusunda ortak görüş yoktur.

Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi ile ERS, predikte değerler erkeklerde % 88, kadınlarda % 89'undan daha düşük bir FEV1/FVC saptanmasını obstrüksiyon olarak değerlendirirken; GOLD, FEV1/FVC oranının % 70'in altında olmasını kriter olarak almıştır (7). KOAH ile ilgili en son yayımlanan konsensus olan GOLD'a göre postbronkodilatör FEV1'in predikte değerler % 80'inden küçük olması ve eş zamanlı olarak FEV1/FVC oranının % 70'ten küçük olması hava akımı kısıtlanmasının göstergesi olarak kabul edilmiştir. FEV1'in % 80'den büyük olmasına karşın, FEV1/FVC oranının % 70'ten küçük olmasının ise hava akımı kısıtlanmasının erken göstergesi olarak

kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir (7). Bugüne kadar yayımlanan değişik konsensüslerde KOAH'ın sınıflandırılmasında çok ciddi farklılıklar vardır (Tablo 4.6).

	Hafif	Orta	Ağır	Çok ağır
ATS(1995)(2)	%50	%35-49	<%35	
ERS (1995) (4)	%70*	%50-69	<%50	
GOLD (2003) (1)	>%80**	%50-79	%30-49	<%30
* FEV <sub>1</sub> /FVC<predikte %88 (erkek), %89 (kadın)				
** FEV <sub>1</sub> /FVC<%70				

Hava yolu obstrüksiyon için ekspiratuar akım hızlarının (FEF<sub>25</sub>, 50, 75 ,25–75) ölçümü çok daha duyarlıdır. En sık kullanılan FEF 25–75 ya da maksimum ekspiratuar ortası akım hızı, ekspire edilen volümün orta porsiyonundaki (%25–75 arası) ortalama akım hızını yansıtır. Ekspiratuar akımlar volüme bağımlı olduklarından dolayı, TLC ve RV'nin düştüğü özellikle restriktif olgularda, FEV<sub>1</sub>/FVC oranının normal olmasına, akım-volüm halkasında ekspiratuar akımlarda konkavite görülmemesine karşın, ekspiratuar akımlar düşük bulunabilir. Ağır obstrüksiyon olan olgularda ekspirasyon süresinin kısalmasından dolayı FEF<sub>25</sub>–75 yanlışlıkla yüksek bulunabilir (7).

#### 4.4.3.2. Arter kan gazları (AKG)

AKG analizi invazif bir yöntem olup GOLD, FEV<sub>1</sub>< % 40 olan olgularda AKG önermektedir. Akut ataklarda gelişen solunum yetmezliğinde AKG analizi zorunludur. Sağlıklı bir değerlendirme yapabilmek için örneklerin oda havasında alınması gereklidir. Oksijen alan hastalarda bu amaçla oksijen uygulamasının en az 30 dakika kesilmesi gereklidir. Akut olgularda pH değişimlerinin monitörizasyonu akut ekzaserbasyonun prognoza etkisinin saptanmasında da önem taşır (61).

#### 4.4.3.3. Radyolojik Yöntemler

PA (postero-anterior) akciğer grafisi KOAH tanısı için duyarlı değildir. Ancak, ilk değerlendirmede yararlıdır. Amfizem anatomik bir tanım olduğu için tanıda radyolojik bulgular önemlidir. PA grafide diyaframların aşağıda ve düzleşmiş olması, kalp gölgesinin uzun ve dar olması, her iki akciğerde havalanma artışı ile birlikte vasküler gölgelerin azalması, özellikle apekslerde büllerin varlığı ve lateral grafide retrosternal havalı bölgenin artmış olması aşırı havalanma bulguları olup amfizeme özgüdür.

#### 4.4.3.4. Hemogram

KOAH' da arteriyel oksijen desatürasyonuna sekonder olarak, özellikle PaO<sub>2</sub> 55 mmHg'nın altındaki olgularda, dokulara yetersiz oksijen verilimi nedeniyle eritrositozis gelişir. KOAH'lı hastalarda enfeksiyon eklendiğinde ya da steroid kullanımına bağlı olarak lökositöz gözlenebilir. Hipoksemik hastalarda, trombosit fonksiyonlarında anormallik de izlenebilir. Trombosit aktivasyonundaki değişmelerin ve trombositlerden salınan faktörlerin hipoksemik KOAH'lılarda hiperkoagülabilitate ve tromboembolik olayların gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (61).

#### 4.4.3.5. Biyokimya

İleri derecede hipoksemi ve hiperkapni renal kan akımında azalmaya, tuz ve su retansiyonuna neden olur. Hiperkapnik hastalarda respiratuar asidozun tamponlanması için NaHCO<sub>3</sub> reabsorpsiyonu ve H<sup>+</sup> iyonlarının tübüler sekresyonu artmıştır. Plazma arginin vazopressin düzeyleri de aşırı şekilde artmış olabilir. Bütün bu faktörler su ve tuz retansiyonu sonucunda hiponatremiye neden olur.

KOAH'lılarda sık görülen bir elektrolit bozukluğu da hipokalemidir. Oral alımın bozulması, kusma veya diyare gibi gastrointestinal kayıplar ya da

tedavide diüretik veya beta-agonist verilmesi gibi iyatrojenik nedenlerle gelişebilir. Ciddi kardiyak aritmiler ve solunum kaslarında güçsüzlüğe neden olur.

Akut solunum yetmezliğinde hipofosfatemi gelişimi de önem taşır. Solunum yorulma eğilimini artırır. Bu da özellikle mekanik ventilatörden ayırma aşamasında zorluklara neden olur. Oral fosfat alımının az olması, fosfat bağlayan antasit kullanımı, alkol bağımlılığı gibi nedenlerle hipofosfatemi gelişebilir.

Hipomagnezemi ve hipokalsemi de solunum kas zayıflığına neden olur. Hipomagnezemi sık diüretik kullanımı sonucu gelişir (61).

#### 4.4.3.6. Elektrokardiyografi (EKG)

Belirgin obstrüktif hava yolu hastalığı bulunan hastaların yaklaşık % 75'inde EKG değişiklikleri görülür. Akut atakta sağ ventrikül yüklenme bulguları, aritmiler ve iskemik ataklar değerlendirilir.

#### 4.4.3.7. Balgam incelemesi

Stabil kronik bronşitte balgam mukoid yapıdadır ve hakim hücre makrofajdır. Akut atak dönemlerinde balgam pürülan hale gelir. Bu dönemde nötrofiller artar. Gram boyama ile mikroorganizmalar gösterilebilir. KOAH akut ataklarından genellikle Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae ve Moraxella catarrhalis sorumludur. Rutin balgam kültürüne gerek yoktur.

Sonuç olarak akut atakla başvuran KOAH'lı hastaların ataklarının şiddetini belirleyecek öykü, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri dikkatle yapılmalıdır. Artmış solunum sayısı, belirgin siyanoz, yardımcı solunum kas kullanımı pulmonale bulguları ağır bir atağı gösterecektir (61).

#### 4.4.4. Akut Atakta Periferel Kanda İnflamasyon Belirteçleri

Sağlıklı kontrol vakalarına göre KOAH'lı hastalarda IL-8, C-reaktif protein (CRP), lipopolisakkarid bağlayıcı protein (LBP) ve solubl TNF reseptörleri 5 ve 75 (sTNF-R5, sTNF-R75) düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. KOAH'lı hastalarda istirahat enerji giderinde “Resting Energy Expenditure (REE)” artma sıklıkla görülmektedir. Artmış REE düzeyi olan hastalarda ortalama CRP ve LBP düzeylerinin normal REE'li hastalara göre arttığı saptanmıştır.

## 5.GEREÇ VE YÖNTEM

### 5.1. Kimyasal maddeler

IL-6 (invitrogen,KHC0061)

TNF-  $\alpha$  (invitrogen,KHC3011) ,

TAT kompleks (Assaymax Human ET1020-1) ELISA Kitleri

### 5.2. Cihazlar ve Diğer Gereçler

ELISA Reader (Rayto)

ELISA Washer (Rayto)

Klinik Santrifüj (Heraeus Labofuge 200)

Klinik Santrifüj (Hettich Universal / K2S)

Vortex (Maximix II)

Etüv (Heraeus)

Otomatik Pipetler (Gilson)

### 5.3. Yöntemler

Çalışmamıza SB Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastahanesine başvuran 2001 GOLD kriterlerine göre KOAH tanısı konmuş ve antiagregan ilaç almayan 19 akut atakta hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalara çalışma ve amacı anlatılmış ve aydınlatılmış onam alınmıştır. Çalışmaya yaş ve cinsiyet uyumlu 20 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir.

Tüm hastaların demografik özellikleri, CRP ve hemogram sonuçları kaydedilmiş, tüm hastalarda IL-6, TNF- $\alpha$  ve TAT-kompleks düzeyleri araştırılmıştır. Çalışmamızın etik kurul onayı İstanbul 3 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

#### 5.3.1. Hasta alım kriterleri

2001 GOLD kriterlerine göre KOAH tanısı konmuş ve antiagregan ilaç almayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir (30).

#### 5.3.2. Plazma Eldesi

Kan örnekleri 5'er ml %3,2 sodyum sitrat (mavi kapaklı) içeren tüplere alınmıştır. Sodyum sitrat içeren tüplere alınan kanlar oda ısısında tutulup ilk bir saat içinde 100xg'de 10 dakika santrifuj edilerek plazmaları elde edilmiş ve plazma fraksiyonlanarak ELISA kitleri ile çalışılmak üzere -20 derecede saklanmıştır.

#### Plazma IL-6 Tayini

**Örnek tipi:** Plazma/ Standart

100  $\mu$ L standart, kontrol veya örnek eklendi.

50  $\mu$ L Biotin Konjugat eklendi

Oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi.

↓ Aspirasyon yapıp, 4 defa yıkama yapıldı.

Oda sıcaklığında 30 dakika 100 µL Streptavidin-HRP çalışma solüsyonuyla inkübe edildi.

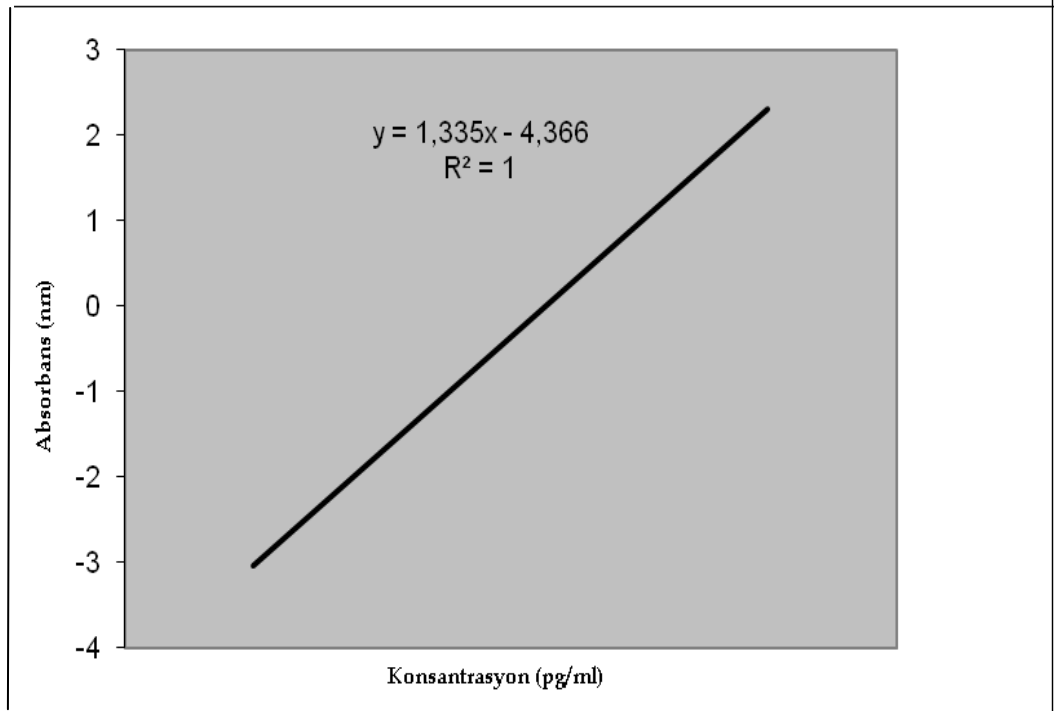
↓ Aspirasyon yapıp, 4 defa yıkama yapıldı.

Oda sıcaklığında 30 dakika 100 µL stabilize edilmiş kromojen ile inkübe edildi.

↓100 µL stop solüsyonu eklenip, 450 nm’de okundu.

### Sonuçların Hesaplanması

Elde edilen standart eğri grafiği (Şekil 5.1) yardımı ile örneklerin IL-6 konsantrasyonları **pg/mL** cinsinden tayin edildi.



Şekil 5.1. IL-6 Standart Eğri Grafiği

### Plazma TNF-α Tayini

**Örnek tipi:** Plazma/ Standart

100 µL örnek eklendi

50 µL inkübasyon tamponu eklendi.

↓

Oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi.

↓ Aspirasyon yapılıp, 4 defa yıkama yapıldı.

Oda sıcaklığında 1 saat 100 µL Biotin Konjugat ile inkübe edildi.

↓ Aspirasyon yapılıp, 4 defa yıkama yapıldı.

Oda sıcaklığında 30 dakika 100 µL Streptavidin-HRP çalışma solüsyonuyla inkübe edildi.

↓ Aspirasyon yapılıp, 4 defa yıkama yapıldı.

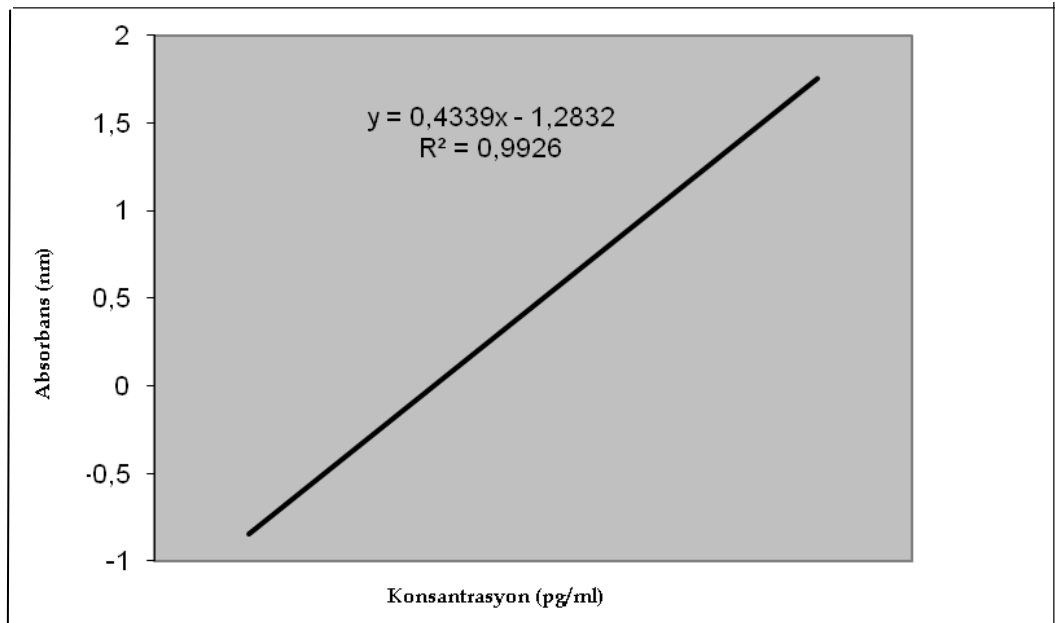
Oda sıcaklığında 30 dakika 100 µL stabilize edilmiş kromojen ile inkübe edildi.

↓

100 µL stop solüsyonu ekleyip, 450 nm'de okundu.

### Sonuçların Hesaplanması

Elde edilen standart eğri grafiği (Şekil 5.2) yardımı ile örneklerin TNF-a konsantrasyonları **ng/mL** cinsinden tayin edildi.



Şekil 5.2. TNF-a Standart Eğri Grafiği

## Plazma TAT Kompleksi Tayini

**Örnek tipi:** Plazma/ Standart

50 µL örnek eklendi.

50 µL inkübasyon tamponu eklendi.

↓ Oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi..

↓ Aspirasyon yapıp, 5 defa yıkama yapıldı.

Oda sıcaklığında 1 saat 50 µL Biotin Konjugat ile inkübe edildi.

↓ Aspirasyon yapıp, 5 defa yıkama yapıldı.

Oda sıcaklığında 30 dakika 50 µL Streptavidin-HRP çalışma solüsyonuyla inkübe edildi.

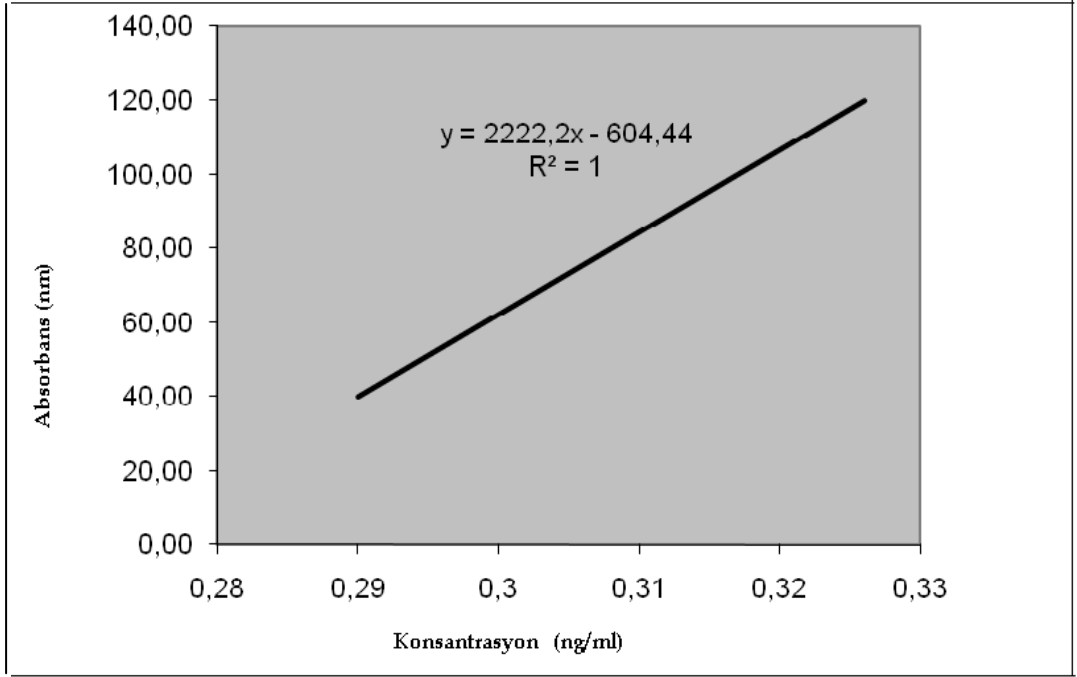
↓ Aspirasyon yapıp, 5 defa yıkama yapıldı.

Oda sıcaklığında 10 dk 50 µL stabilize edilmiş kromojen ile inkübe edildi. Mavi renk oluşumu gözlemlendi.

↓ 50 µL stop solüsyonu ekleyip, 450 nm'de okundu.

## Sonuçların Hesaplanması

Elde edilen standart eğri grafiği (Şekil 5.3) yardımı ile örneklerin TAT kompleksi konsantrasyonları ng/mL cinsinden tayin edildi



**Şekil 5.3. TAT Kompleksi Standart Eğri Grafiği**

### 5.3.3. İstatistiksel Analiz

Gruplar ile kontrol arasındaki fark için parametrik olmayan yöntemlerden ‘Mann-Whitney Testi’ kullanıldı. İstatistiksel anlamlılıklar %95 güven aralığında test edildi. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak ifade edildi. Tüm istatistiksel analizlerde SPSS 11.0 programları kullanıldı.

## 6) BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen KOAH'lı hasta grubunu 19 erkek, sağlıklı grubu ise hasta grubunun cinsiyet ve yaşları ile benzer olan 20 sağlıklı kontrol grubu oluşturdu. Hastalar S.B. Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Eğitim-Araştırma hastanesine başvuran ve akut KOAH tanısı konmuş, hasta tanı ve değerlendirme kriterlerine göre Uzm.Dr. Hilal Altınöz tarafından çalışmaya dahil edilmiş ve tedavi altına alınmışlardır. Hastalara ve kontrollere ait demografik ve biyokimyasal sonuçlar Tablo 6.1.'de sunulmuştur.

	AKUT KOAH (n=19)	KONTROL (n=20)
--	---------------------	-------------------

YAŞ (YIL)	65±15,0	35	-
CİNSİYET (ERKEK)	19	20	-
CRP (mg/l)	39,74±11,4	0-3	p<0,001
TROMBOSİT SAYISI(K/mm <sup>3</sup> )	263,176±5500	130,000-400,000	-
LÖKOSİT (K/mm <sup>3</sup> )	12,869±4,000	4,000-10,000	p<0,05
Hb (g/dl)	13,7±3,1	11,5-16,0	-
PULMONER EMBOLİ VARLIĞI	2	-	-
KOAH SÜRESİ (YIL)	9,42±6,2	-	-
SİGARA KULLANIMI (PAKET/YIL)	57,5±11,7	-	-
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	23,75±5,9	18,5-24,9	-

Tablo 6.1 Gruplara ait demografik ve biyokimyasal veriler

Hastaların ve kontrollerin yaş ortalaması karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı. Hasta ve kontrollerin cinsiyetleri arasında da tam bir uyum vardı. KOAH'lı olguların CRP düzeyleri ise kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Hasta ve kontrollerin trombosit ve lökosit sayıları normal değerler arasında bulundu. KOAH'lı hastaların ve kontrollerin VKİ'leri de normal değerler içindeydi.

Hastalarımızın hepsi sigara içmişti. Sigara içim miktarları ortalama:62,91 paket-yıl (min:30-max:120) idi. Üç hasta halen sigara içmekte iken diğerleri ortalama 14,81 yıl önce (min:0,167-max:30) bırakmış idi.

Dört hastamızın KOAH dışında herhangi bir ek hastalığı yok iken 7 hastanın hipertansiyonu, 3 hastanın koroner arter hastalığı, 2 hastanın diabetes mellitusu, 3 hastanın benign prostat hipertrofisi, 1 hastanın geçirilmiş serebrovasküler aksedanı, 1 hastanın geçirilmiş apendektomi hikayesi, 1 hastanın ise konjestif kalp yetersizliği eş zamanlı olarak bulunmaktaydı.

İki olgumuzda atak sırasında yeni pulmoner emboli tanısı konmuş ve tedavi başlanmıştır.

KOAH tanı kriterlerinden en temel solunum testlerinin yapıldığı çalışmanın solunum fonksiyon testlerine ait sonuçlar Tablo 6.2.'de sunulmuştur

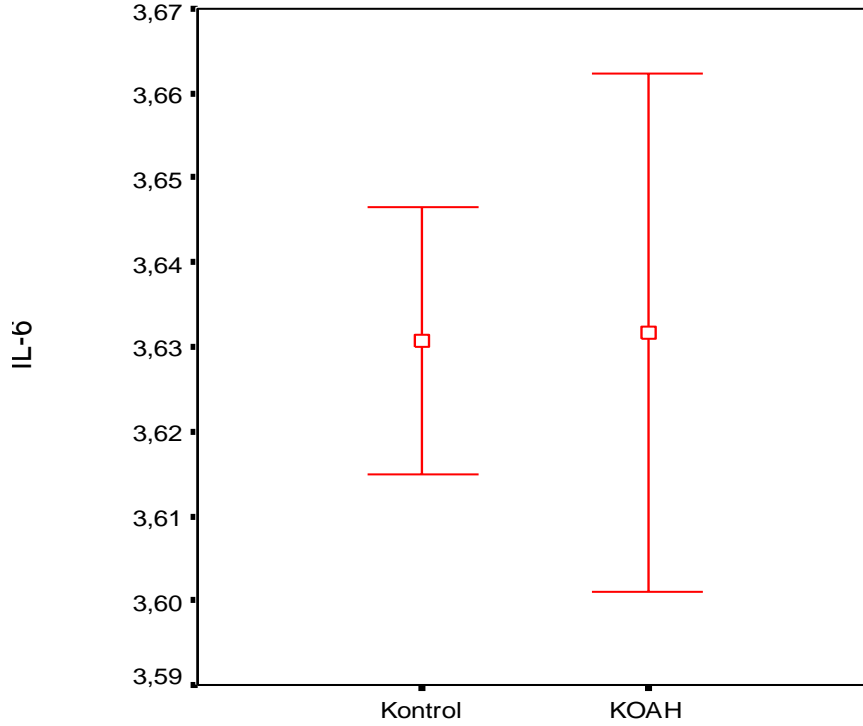
	AKUT KOAH (n=19)	KONTROL (n=20)	
FEV1	1,17 L± 1,02	4,22 L± 0,71	$p<0,001$
FVC	2,13 L± 1,01	4,84 L ± 0,74	$p<0,001$

FEV1/FVC	%56,43± 13,45	%87,6 ± 9,5	p<0,001
----------	---------------	-------------	---------

Tablo 6.2. KOAH'lı olgulara ait demografik ve biyokimyasal veriler

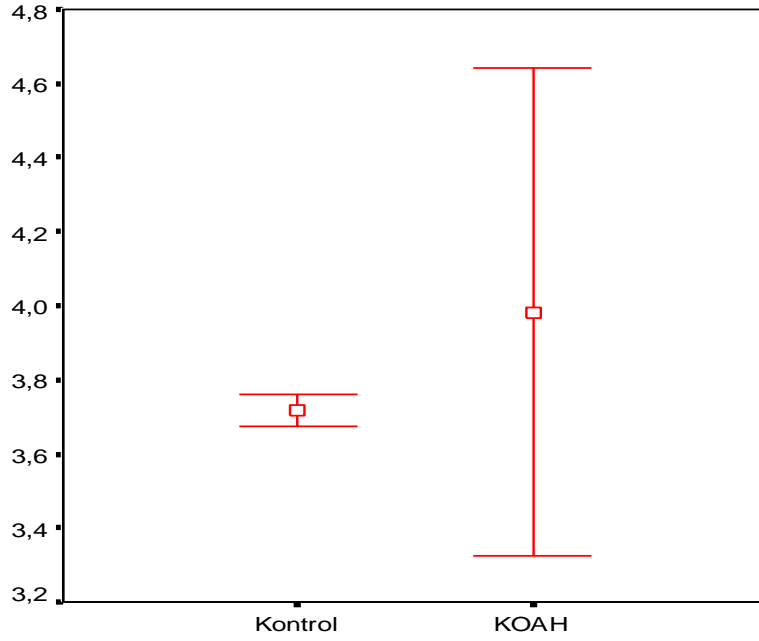
Hastalarımızın ortalama FEV1 değerleri 1,17 L(min: 0,31-max:2,31) idi.FVC ortalaması ise 2,13 l iken FEV1/FVC oranları ise ortalama: %56,43 idi.

ELISA yöntemi ile hasta ve kontrol gruplarına ait IL-6 düzeyleri Şekil 6.1.'de verilmiştir. Hasta ve kontrol plazmalarında IL-6 düzeyleri arasında anlamlılık bulunamamıştır.



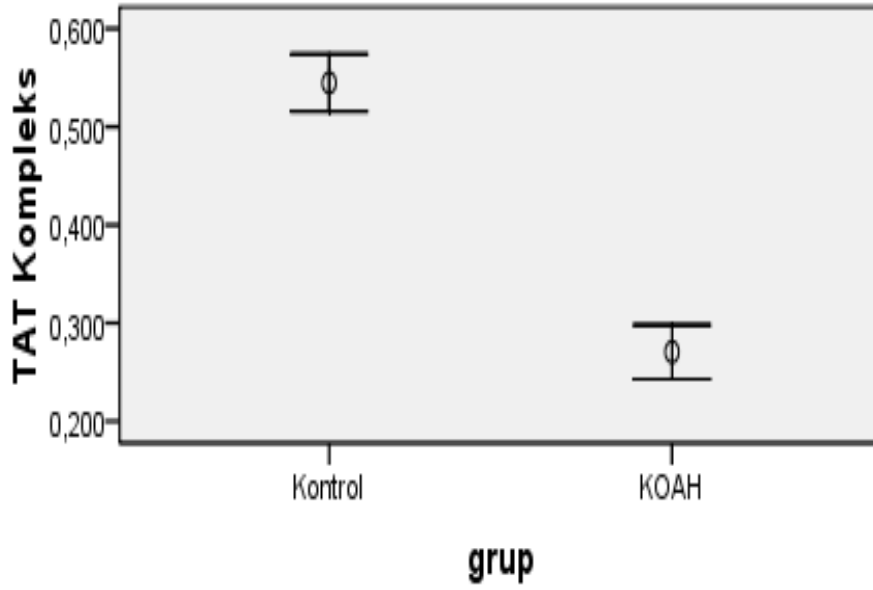
Şelik 6.1. KOAH'lı olguların plazmasında IL-6 Sonuçları

ELISA yöntemi ile hasta ve kontrol gruplarına ait plazma TNF-  $\alpha$  düzeyleri Şekil 6.2.'de verilmiştir. Hasta plazmalarında kontrole göre plazma TNF-  $\alpha$  düzeylerinde anlamlı derecede artış bulundu ( $p<0,01$ ).



Şekil 6.2. KOAH'lı olguların plazmasında TNF-a Sonuçları

ELISA yöntemi ile hasta ve kontrol gruplarına ait TAT-Kompleks düzeyleri Şekil 6.3.'de verilmiştir. Hasta ve kontrol plazmalarında TAT-kompleks düzeyleri arasında anlamlı derecede azalma bulundu ( $p<0,01$ ).



Şekil 6.3. KOAH'lı olguların plazmasında TAT-kompleks sonuçlar

## 7) TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), akciğerlerin zararlı gaz ve partiküllere karşı tam olarak geri dönüşü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlaması ile karakterize anormal inflamatuvar cevabıdır (63). Son yıllarda yapılan çalışmalarla KOAH'ta sadece akciğerlerin değil sistemik inflamasyonun da mevcut olduğu gösterilmiştir (3). KOAH'ta santral ve periferik solunum yollarının tümünde inflamasyon söz konusudur (55). Sigara içen solunum yolu darlığı olmayan kronik bronşitlilerde mukus bezlerinin ağızlarında ve yollarında solunum yolu duvarında inflamatuvar hücre birikimi artmıştır (26). Bu hücreler makrofajlar, nötrofiller, T lenfositleri (Tc1 ve Th1 hücreleri) ve mast hücreleridir (42). Periferik solunum yollarında ise inflamasyonun yanında goblet hücre sayısında ve volümünde belirgin artış söz konusudur (79). KOAH'lı hastanın akciğerindeki inflamasyon normal sigara içicilerle karşılaştırıldığında daha fazladır ve bu durumun moleküler mekanizması araştırıldıkça terapötik yaklaşımlar çeşitlenecektir.

Bizim çalışmamızda sigara kullanımı %100 oranındaydı. Bu hasta grubunun 3 tanesi sigara içmeye devam ederken, geri kalanlar yaklaşık 15 yıl önce sigara

içimini bırakmıştı. Hastaların atak/yıl oranı farklılık gösteriyordu. Kimi hastada yılda 3 kez atak tespit edilirken, kimi hastada 3 yılda bir kez atak geliyordu. Bu farklılığın nedeninin bireysel duyarlılık ve atopiyle açıklanabileceğini düşündük. Bu sonuç konakçıya bağlı risk faktörü çalışmalarıyla uyum gösterdi (46).

Makrofajlar KOAH'ta belirgin artmıştır ve bu hücreler diğer inflamatuvar hücreleri ortama toplar. Sonuçta mediator ve proteazlar üretilir. Çalışma grubunda hastalarımızın kan tablosunda CRP değerleri kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksekti. Çalışmamızda plazma IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri değerlendirildi. IL-6 konsantrasyonu KOAH'lı olgularda kontrollere göre anlamlı bir farklılık göstermedi. Buna karşın TNF- $\alpha$  düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu. KOAH olgularında eozinofil kemotaksisine sebep olan IL-5, nötrofil göçünden sorumlu olan IL-6, IL-8, C-reaktif protein (CRP), lipopolisakkarid-bağlayıcı protein, fibrinojen, Fas ve Fas ligandı belirgin miktarda artmıştır (66). Trombosit ve lökosit düzeyleri KOAH'lı olgularda normal değerler arasında bulundu.

Makrofajların akciğerde toplanmasına dolaşımdaki monositler, CXCL1 ve CCL2 gibi kemotaktik faktörler sayesinde sebep olurlar. Aktive makrofajlar ve nötrofiller özellikle nötrofil elastaz ve matriks metalloproteinaz 9 (MMP-9) gibi elastolitik enzimler salgırlar sonuçta amfizem oluşur Tc1 hücreleri perforin salgılanması yoluyla tip 1 alveoler hücrelerin apoptozunu indükler (11).

KOAH'ta sigara dumanına sürekli maruz kalınması ile birlikte duyarlı kişilerde epitel hücrelerini birbirine bağlayan desmozomlar zarar görür (11). Hücre aralıkları genişler, sigara dumanı ve zararlı faktörler submukozaya kolayca ulaşır. Sigaranın aktifleştirdiği epitel hücreleri bazı ürünler serbestleştirir (55). Epitel hücrelerinden serbestleşen IL-2 lenfosit göçünden ve proliferasyonundan, makrofaj, monosit göçünden ve aktivitesinden sorumludur. Sigara epitel hücresinde IL-8 yapımını artırır. IL-8; nötrofil, eozinofil, bazofil göçünden, aktivasyon ve diferansiyasyonundan sorumludur. IL-8 arttığında

nötrofilde 5-lipooksijenaz enzimi aktifleşir. Lökotrien B4 (LTB4) ve 5 hidroksi eksotetraenoik asid (5-HETE) yapımı ve salımı artar. Bu ise nötrofilik inflamasyonun artmasına sebep olur (55). Ayrıca epitel hücresinden IL-10 gibi antiinflamatuvar hücreler salınır. Epitel kaynaklı transforming growth factor  $\beta$  1 (TGF-1  $\beta$ ) T ve B lenfosit göçüne, fibroblastlarda aktivite artışına anjiyogeneze ve epitel hücre uyarısına sebep olur. Lökotrien B4 ve TNF- $\alpha$  özellikle nötrofil göçüne yol açar (55). Epitel ve makrofaj kökenli proinflamatuvar TNF-  $\alpha$ , nükleer factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) etkisi ile daha fazla IL-8 yapımına ve solunum yolunda daha fazla nötrofil birikimine sebep olur (55). IL-10 yapımını azaltır, matriks metalloproteaz (MMP) yapımını hızlandırır. IL-10 yardımcı T lenfositlerinin inhibitörü ve inflamatuvar olayların baskılayıcısıdır. KOAH'ta azalmıştır. Alveoler makrofaj sitoplazmasında artmıştır (55). Karadağ ve arkadaşları da TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeylerinin stabil KOAH olgularında sistemik inflamatuvar cevap göstergesi olarak kullanılabileceğini önermektedirler (43). Bununla birlikte KOAH'ta sistemik inflamasyon sağlıklı gönüllülere göre belirgin fazla olsa da kasları erimiş KOAH'lı hastalarda bu durum daha fazladır (89). KOAH, kronik kas kitlesinde azalma ile kendini göstermektedir (55).

Çalışmaya dahil edilen hastaların VKİ ortalamaları normal görülürken bireysel incelemede sapmaların çok yüksek olduğu tespit edildi. %70 oranında hasta grubunda kas kitlesi kaybı tespit edildi.

Bazı çalışmalar, yağ hücrelerinin yaptığı leptin hormonunun bundan sorumlu olabileceğini göstermektedir (81). KOAH'ta diafram hipotrofikdir, Tip I liflerinin sayısı oransal olarak daha fazladır (55). Sağlıklı erişkinde solunum devamı için diyafragmın maksimum gücünün %8'i kadar bir güç oluşturması hava yollarının açılması için yeterli olurken KOAH'ta aynı eylem için %40 kadar bir güç gerekmektedir (78). C-reaktif protein, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi göstergeler azalmış kas kuvvetiyle ilişkilidir ve KOAH ve kanser gibi hastalıklarda, kronik zayıflama ve kas erimesi göstergeleridir (1).

Çalışma, gelişen hipokseminin de zaman içinde çizgili kaslarda zayıflamaya neden olabileceğini düşündürmüştür.

KOAH'lı hastaların otopsilerinde pulmoner damarlarda mikrotrombozisin bulunduğunu (4, 92) ve pulmoner emboli insidansının %50'lere varan oranlarda olduğunu gösteren çalışmalar vardır (16). Bizim hasta grubumuzda 2 adet pulmoner emboli olgusu saptanmıştır. KOAH'lı hastalarda protrombotik durumu belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda trombosit volümü ve agregasyonu, hipoksemili ve kronik havayolu obstrüksiyonlu hastalarda artmış olarak gösterilmiştir (83, 92, 93). Volümü ve agregasyon kabiliyeti artan trombositler, hemostatik olarak çok aktiftirler (14, 83, 92). KOAH'lı hastalarda Fragman1+2'nin arttığı ve bunun artmış koagülasyonu yansıtabileceği de bildirilmiştir (4). Yine bu hastalarda heparin tedavisinin, klinik durumu ve kan gazı değerini düzeltebileceği iddia edilmektedir (15). Bunlara ek olarak fibrinojen düzeyinin arttığı ve artmış fibrinojen polimerizasyon eğrisi gözlendiği bildirilmiştir (15,16).

Aktive olan trombositler aktive olmuş lökositlere ve endotel hücrelerine cevap verirler. Trombinin antitrombin 3 (AT) ile nötralizasyonu ile oluşan trombin-antitrombin (TAT) kompleksi trombin jenerasyonu için tayin belirteci olarak kullanılmıştır (22).

TAT kompleksinin yüksek plazma düzeyi argentine hemorrhagic fever (34), kronik diyaliz hastaları (44), gebelik toksemisinde (82) hemostatik aktivasyonu değiştirmek için fikir vermektedir. TAT kompleksinin düşük plazma düzeyleri tip 1 diabette (37), neonatal solunum distress sendromu (74) ve primer tedavisiz kanserde bulunmuştur (54). TAT kompleksi kronik aortik kesitlerdeki morfolojik değişimleri tahmin etmek için uygun bir belirteç olarak düşünülmektedir (38).

Biz de çalışmamızda plazma TAT-komplex analizi ile bu hasta grubunda protrombotik risk varlığını açıkladık. Bu hastalarda TAT-kompleksinin kontrollere göre anlamlı derecede azaldığı belirlendi.

KOAH'lı hastalarda inflamasyon belirteçlerinin yükseldiği bilinmektedir. Tedavi altında olan ancak yine de yılda bir veya daha fazla sayıda akut atakla hastaneye başvuran bu hasta popülasyonunda yaptığımız çalışmada fibrinojen düzeyi gibi akut faz reaktanlarının incelenmemiş olması ve hasta sayısının istenilen düzeyde sağlanamaması çalışmamızın tamamlanması gereken kısmını oluşturmaktadır.

KOAH'lı hastalarda gelişen sistemik inflamasyon ve protrombotik risk bundan sonra yapılacak çalışmalar için bir altyapı oluşturabilir ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

## **8) KAYNAKLAR**

1. Acharyya S, Ladner KJ, Nelsen LL, et al. Cancer cachexia is regulated by selective targeting of skeletal muscle gene products. J Clin Invest 2004; 114:370-8
2. Acıcan T. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Saryal SB, Acıcan T (Ed), Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi 2003: 21-33.
3. Agusti AGN, Noguera A, Sauleda J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Eur respire J 2003 21: 347-360
4. Alessandrini C, Basili S, Violi P, Gazzaniga P et al. Hipercoagulability state in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thromb Haemos 1994; 72: 343-6.

5. American Thoracic Society Standards for the diagnosis and care of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease
6. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77-120.
7. Arthur C. Guyton, Haemostasis and blood coagulation, *Textbook of Medical Physiology*. 1991:392.
8. ATS Statement. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77–120.
9. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, Felez MA, Diaz O, Roger N, ve ark. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 1285–1291.
10. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: Molecular and Cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22: 672-688.
11. Bartu Saryal S, Acıcan T. (eds) Epidemiyoloji ve risk faktörleri. In: *Güncel Bilgiler Işığında KOAH, Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara 2003; s: 12-32.*
12. Baykal Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. *Tüberküloz ve Toraks* 1976; 24:3-18.
13. Bechtel JJ, Kelley WA, Coons TA, Klein MG, Slagel DD, Petty TL. Lung cancer detection in patients with airflow obstruction identified in a primary care outpatient practice. *Chest* 2005; 127: 1140–1145.

14. Cassatella MA. The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils. *Immunol Today* 1995; 16:21-26.
15. Celli BR. Standards for the optimal management of COPD. *Chest* 1998; 113: 283–287.
16. Cordova C, Musca A, Violi P et al. Platelet hyperfunction in patients with chronic airway obstruction. *Eur J Respir Dis* 1985; 66: 9-12.
17. Cordova C, Violi Palessandri C, Basili S et al. Improvement of blood gas levels after calcium heparin treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tromb Res* 1992;68:435-40.
18. Curtis JR, Hudson LP. Emergent assessment and management of acute respiratory failure in COPD. *Clin Chest Med* 1994; 15: 481-500.
19. De Maat MP, Pietersma A, Kofflard M, et al. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. *Atherosclerosis* 1996;121:185-191.
20. Debigare R, Cote CH, Maltais F. Peripheral muscle wasting in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1712-1717.
21. Demir T. KOAH’da Solunum Fonksiyon Testleri. Umut S, Yıldırım N (Ed). *Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı*. Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. 2005: 74–82.
22. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J Respir. crit. Care Med*. 1994;150:1453-5.

23. Dinarello CA. The acute phase response. Cecil Textbook of Medicine. 1992;286:1571-1573.
24. Diquelou A, Lemozy S, Dupouy D, Boneu B, Sakariassen K, Cadroy Y. Effect of blood flow on thrombin generation is dependent on the nature of the thrombogenic surface. Blood. 1994; 84: 2206-13.
25. Dumur V, Lafitte JJ, Gervais R, et al. Abnormal distribution of cystic fibrosis AF 508 allele in adult with chronic bronchial hypersecretion. Lancet 1990;335:1340.
26. European Respiratory Society Consensus Statement. Optimal assesment and management of COPD. Eur Respir J 1995: 8: 1398-1420
27. Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosio MG. Allveolar inflammation and its relation to amphysema in smokers. AM. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152:1666-72.
28. Fletcher C, Pet R, Tinker C, et al. The natural history of chronic bronchitis. An eight-year study of chronic obstructive lung disease in working men in London. Oxford;Oxford University press 1976.
29. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 1999;340:448-454.
30. Gavin C. Donaldson, Terence A. R. Seemungal, Irem S. Airway and Systemic Inflammation and Decline in Lung Function in Patients with COPD.
31. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI/WHO workshop report, 2011.

32. Global Initiative for chronic obstructive lung disease, Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI/WHO workshop report. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute April 2001; publication number 2701. .
33. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD NHLB/ WHO Workshop Report. Update 2004.
34. Griffin EE, Miller LL. Effects of hypophysectomy of liver donor on net synthesis of specific plasma proteins by the isolated rat liver. J Biol Chem 1974;249:5062-5069.
35. Gülbay BE, Acıcan T. Atogenez ve İnflamasyon. In: Saryal SB, Acıcan T. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ankara, Bilimsel tıp yayınevi, 2003; B2:21-33.
36. Heller MV et al. Thromb Haemost. Early markers of blood coagulation and fibrinolysis 1995; 73 (3): 368-73.
37. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. N Engl J Med 1968; 278:1355-1360.
38. Hutchinson WL, Koe GW, Frochlich M, et al. Immunoradiometric assay of circulating c-reactive protein: Age-related values in the adult general population. Clin Chem 2000; 46:34-38.
39. Ibbotson SH, Catto A, Davies JA, Grant PJ. The effect of insulin-induced hypoglycemia on factor VIII: C concentrations and thrombin activity in subjects with type 1 (insulin dependent) diabetes. Thromb Haemost. 1995; 73(2): 243-6.

40. Iyano K, Kawada T, Aiba M, Takaba T. Correlation of hemostatic molecular markers and morphology of the residual false lumen in chronic aortic dissection. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 10:106-112.
41. Jagoe RT. *COCNMC* 2001;4:183-190.
42. Jeffery PK. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. *Chest* 2000;117:251-260.
43. Jeffery PK. Pathophysiology. In: Van Herwaarden CLA, Repine JE, Vermeire P, Van Weel C(ed). *COPD: diagnosis and treatment*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1996; 25-32.
44. Joos L, Pare PD, Sanford AJ. Genetic risk factors . in: Voelkel NF, Mac Nee W (eds), *Chronic Obstructive Lung Disease*, London, BC Decker Inc, 2002; 56-64).
45. Karadag F, Karul AB, Cildag O, et al. Biomarkers of systemic inflammation in stable and exacerbation phases of COPD. *Lung* 2008;186:403-409).
46. Kario K, Matsuo T, Yamada T, Nakao K, Shimano C, Matsuo M. Factor VII hyperactivity in chronic dialysis patients. *Thromb Res*. 1992; 67(1): 105-13.
47. KOAH çalışma grubu, Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dersisi*, Cilt 1, Ek 2 Ağustos 200: 5-6.
48. Kocabaş A, KOAH: Epidemiyoloji ve Doğal Gelişim, In: Umut, S, Erdinç E: eds. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. 2000: 8-25
49. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi-4. Sema U, Nurhayat Y. İstanbul 2005: 41-42.

50. Kuwano K, Bosken CH, Pare PD, ve ark. Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1220-1225.
51. Liu AN, Mohammed AZ, Rice WR et al. Perforin- independent CD8+ T-cell-mediated cytotoxicity of alveolar epithelial cells is preferentially mediated by tumor necrosis factor- alpha: Relative insensitivity to Fas ligand. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1999; 20(5): 849-58.
52. Maziak W, Loukides S, Culpit S, et al. Exhaled nitric oxide in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:998-1002.
53. Murphy TF, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146; 1067-1083.
54. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504.
55. Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global burden of disease study. *Lancet* 1997; 1436-42.
56. Nanninga PB, van Teunesbroek A, Veenhof CHN, Bruller HR, ten Cate FW. Low prevalence of coagulation and fibrinolytic activation in patients with primary untreated cancer. *Thromb Haemost.* 1990; 64: 361-4.
57. Nurhayat Yıldırım. KOAH patogenezi. In Sema Umut, Nurhayat Yıldırım (eds), *Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH) İstanbul, İstanbul Üni Cerahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD Kitapları Dizisi-4, 2005; 41-58).*

58. O' Bryn PM, Postma DS. The many faces of airway inflammation. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Medicine* 1999; 159: 41-66.
59. O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. *Am. J. Crit. Care Med.* 1997; 155: 852-57.
60. Pauwells RA, Buist AS, Calverly PM et al. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease .NHLBI/WHO Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) Workshop summary. *Am JRespir Crit Care Med* 2001; 163 (5) : 1256-1276.
61. Pavwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004; 364: 613-620.
62. Peleman RA, Rytala PH, Kips JC, ve ark. The cellular composition of induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 839-843.
63. Phelps D, Ferro T, Higgins P, et al. TNF-alpha induces peroxynitrite-mediated depletion lung endothelial glutathione via protein kinase C. *Am J Physiol* 1995;269:L551-559.
64. Pouwels RA, Buist S,Calverley PM,et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. NHLBI/WHO Global Initiative for COD (GOLD). Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-1276).
65. Roland M, Browmik A,Sapsford R, et al. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of COPD. *Thorax* 2001; 56: 30-35.

66. Ryan C. Energy balance in stable malnourished patient with chronic obstructive pulmonary disease, *Chest* 1993;103:1038-44.
67. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia and expression of IL-5 protein in asthma and in exacerbations of chronic bronchitis, *Clin Exp Allergy* 1996;26:766-774.
68. Saetta M, Di Stefano A, Turato G et al. CD8+ T lymphocytes in peripheral airways of smokers with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Crit. Care Med.* 1998; 157: 822-66.
69. Saetta M, Timens W, Jeffery PK. Pathology, In; Postma DS, Siafakas NM (ed). *Management of Chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Monograph*, 1998:92-101.
70. Saetta M, Turato G, Baroldo S, et al. Goblet cell hyperplasia and epithelium inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airway limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000:1355-1360.
71. Saetta M, Turato G, Facchini F, et al. Inflammatory cells in the bronchial gland of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1633-1639.
72. Saetta M. Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150: 1646-1652.

73. Saetta M, Turato G, Luppi F, Fabbri LM. Inflammation in pathogenesis of Chronic Obstructive Lung Disease. In: Voelkel NF, MacNee W (eds), Chronic Obstructive Lung Disease, London, BC Decker Inc, 2002;114-126.
74. Samurkaşoğlu B. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Saryal SB, Acıcan T (ED), Ankaara. Bilimsel Tıp 2003: 9-20.
75. Schmidt B, Vegh P, Weitz J, Johnston M, Caco C, Roberts R. Thrombin-Antithrombin complex formation in neonatal respiratory distress syndrome. Am Rev. Respir Dis 1992; 76770.
76. Seatta M, Timens W, Jeffery PK. Pathology. In: Posthma DS, Siafakas NM (eds). Management of COPD. ERS Monograph 1998; 92-101.
77. Shapiro S. The macrophage in COPD. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:29-32.
78. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, ve ark. ERS-Consensus Statement. Optimal Assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J 1995; 8 (8): 1398-1420.
79. Sinderby C, Beck J, Spahija J et al. Voluntary activation of the human diaphragm in health and disease. J Appl Physiol 1998; 85:2146-2158).
80. Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal rpxide hydrolase and susceptibility to emphysema. Lancet 1997; 350: 630-633.)
81. Snider GL, Falling J, Rennard SL. Chronic bronchitis and emphysema. Murry JF, Nodel JA (Ed): Textbox of respiratory medical. WB Saunders Company 1994; 1331-97.

82. Takabakake N, Nakamura H, Minamihaba O, et al. A novel pathophysiologic phenomenon in cachexic patients with chronic obstructive pulmonary disease: the relationship between the circadian rhythm of circulating leptin and the very low-frequency component of heart rate variability. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1314-1319).
83. Terao T et al. The relationship between clinical signs and hypercoagulable state in toxemia pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 1991.31:74-85.
84. Thompsen CB, Jakubovski SA, Guinn PG et al. Platelet size as a determinant of platelet function. *J Lab Clin Med* 1983; 101: 205-13.
85. Thurlbeck WM. Pathology of chronic airflow obstruction. *Chest* 1990; 97: 6S-10S.
86. Toraks Derneği. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi Ağustos 2000; 1 (2).
87. Toraks Derneği. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Çavdar T, Ekim N (Ed). Ekim 2000
88. Tuder RM, Voelkev NF. The pathobiology of chronic bronchitis and emphysema. In: Voelkev NF, MacNee W (eds), *Chronic Obstructive Lung Disease*, London, BC Decker Inc, 2002; 90-113.
89. Türk toraks derneği 6. kış okulu kitabı sayfa:77; 2007.
90. Van Helvoort HA et al. Exercise-induced systemic effects in muscle-wasted patients in COPD. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38:1543-52.

91. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein, in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91: 1351-1357.
92. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein, in health and disease. *J Clin Invest* 1993;91:1351-1357.
93. Wedzicha JA, Cotter FE, Empey PW. Platelet size in patients with chronic airflow obstruction with and without hipoxemia. *Thorax* 1988; 43: 61-4.
94. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000;84:210-15.
95. Wiedeman HP, Stoller JK, Lung Disease due to  $\alpha$ -1 antitrypsin deficiency. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 1996; 2: 155-160.
96. Wollmer WM. Epidemiology of COPD: overview and the US perspective. *Eur Respir J* 2003; 22: Supr 43: 15-35.

## **9) ETİK KURUL ONAYI**

## 10) ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Gizem	<b>Soyadı</b>	Gürgen
<b>Doğum Yeri</b>	İzmit	<b>Doğum Tarihi</b>	30/07/1986
<b>Uyruğu</b>	T .C	<b>TC Kimlik No</b>	45244544002
<b>E-mail</b>	gizem148@hotmail.com	<b>Tel</b>	5324945254

### Eğitim Düzeyi

	<b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b>	<b>Mezuniyet Yılı</b>
<b>Doktora/Uzmanlık</b>		
<b>Yüksek Lisans</b>		
<b>Lisans</b>	Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2008
<b>Lise</b>	Mehmet Akif Anadolu Lisesi	

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre (Yıl - Yıl)</b>
<b>1.</b>	Eczacı	2008 yılından beri Gizem eczanesini işletmektedir	3 yıl-
<b>2.</b>			-
<b>3.</b>			-

<b>Yabancı Dilleri</b>	<b>Okuduğunu Anlama*</b>	<b>Konuşma*</b>	<b>Yazma*</b>
İngilizce	İyi	İyi	iyi

\* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

### Bilgisayar Bilgisi

<b>Program</b>	<b>Kullanma becerisi</b>
Microsoft Office	İyi