



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GLİKOPROTEİN IIB-III A POLİMORFİZMİNİN
KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER
HASTALIĞINDA İNFLAMATUAR YANITLA
İLİŞKİSİ**

HİLAL ALTINÖZ
DOKTORA TEZİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Şermin TETİK

İSTANBUL-2012



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GLİKOPROTEİN IIB-III A POLİMORFİZMİNİN
KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER
HASTALIĞINDA İNFLAMATUAR YANITLA
İLİŞKİSİ**

HİLAL ALTINÖZ
DOKTORA TEZİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

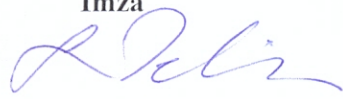
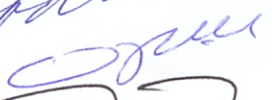
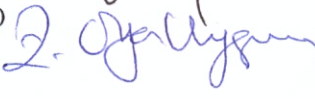
DANIŞMAN
Doç. Dr. Şermin TETİK

İSTANBUL-2012

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Doktora
Anabilim Dalı : Biokimya
Tez Sahibi : Hilal Altınöz
Tez Başlığı : Glikoprotein IIb-IIIa polimorfizminin Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında inflamatuvar yanıtla ilişkisi
Sınav Yeri : Marmara Üni Eczacılık Fakültesi Dekanlık Toplantı Salonu
Sınav Tarihi : 18.06.2012

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

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)	Kurumu	İmza
Doç Dr Şermin Tetik	Marmara Üni Eczacılık Fakültesi	
Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)		
Prof Dr Türay Yardımcı	Uluslararası Kıbrıs Üni.	
Prof Dr Ayşen Yarat	Marmara Üni Diş Hekimliği Fak	
Prof Dr Nusret Erdoğan	Marmara Üni Sağlık Bil. YO	
Prof Dr Oya Uyguner	İstanbul Üni. İst.Tıp Fak Tıb.Gen.ABD	

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 28/06/2012 tarih ve 22 sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU

2. BEYAN FORMU

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih

Hilal Altınöz

İmza

ÖNSÖZ-TEŞEKKÜR

Bu doktora maratonunun başladığı 1994 Eylül'ünden itibaren her konuda bana destek veren hocam Prof Dr Türay Yardımcı'ya, önceleri çalışma arkadaşım sonra danışmanım olan çok sevgili arkadaşım Doç Dr Şermin Tetik'e, doktora dersleri sırasında derslerinden feyz aldığım hocalarım Prof Dr Nesrin Emekli'ye, Prof Dr Ayşen Yarat'a, merhum Prof Dr Orhan Ulutin'e, Doç Dr Oya Uyguner'e, kardeşim Yrd Doç Dr Saime Batırel başta olmak üzere o dönemde çalışma arkadaşlarım olan Yrd Doç Dr Bahar Göker'e, Dr Ertuğrul Yurtsever'e, Yrd Doç Dr Rabia Oba'ya, Doç Dr Azize Şener'e, Doç Dr Mesut Sancar'a, o dönemde MÜ Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü olan Prof Dr Sevim Rollas'a, yeni dönem Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü Prof Dr Feyza Arıcıoğlu'na, şu an MÜ Eczacılık Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Başkanı olan Prof Dr Fikriye Uras'a, tezimi yaparken her zaman desteklerini aldığım Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları EAH'de beraber çalıştığım şefim Prof Dr Reha Baran'a ve İstanbul Meslek Hastanesi Başhekimi Dr Cengiz Çelikkalkan'a, her iki hastanedeki çalışma arkadaşlarıma, özellikle Dr Osman Hacıömeroğlu'na, Dr Sevinç Bilgin'e, Doç Dr Zuhal Karakurt'a, Dr Sibel Boğa'ya, Dr Nalan Adıgüzel'e, Dr Gökay Güngör'e, Dr Özlem Yazıcıoğlu Moçin'e, Dr Merih Kalamanoğlu'na, Dr Özlem Saniye İçmeli'ye, Süreyyapaşa EAH Biokimya laboratuvarı sorumluları Dr Işık Kaygusuz, Dr Dilek Bandal ve Dr Mithat Özgel'e, takıldığımız her noktada bizlere yardımcı olan Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Ar-Ge laboratuvar sorumlusu uzm Nuray Yüктаş'a, tez dönemini beraber geçirip bir grup ruhunu bana yaşatan arkadaşlarım Doç Dr Koray Ak'a, Samet Ergün'e.

Ve hayatımın tüm inişli çıkışlı dönemlerinde sorgusuz sualsiz beni sevip arkamda olduğunu hissettiren canım annem Raziye Altınöz'e, teknolojik desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen diğer kardeşim Kayıhan Altınöz'e ve ailemin diğer fertlerine teşekkürü bir borç bilirim.

İyi ki varlar. İyi ki hayatımdalar.

Dr Hilal Altınöz

Haziran 2012

4. İÇİNDEKİLER

1. TEZ ONAYI FORMU

2. BEYAN FORMU

3. ÖNSÖZ-TEŞEKKÜR

iii

4. İÇİNDEKİLER

iv

5.KISALTMA VE SİMGELER

vi

6. ŞEKİL, RESİM VE TABLOLAR LİSTESİ

vii

6.1. Resim Listesi

vii

6.2. Şekil Listesi

viii

6.3 Tablo Listesi

ix

7. ÖZET

1

8. SUMMARY

2

9. GİRİŞ VE AMAÇ

3

10. GENEL BİLGİLER

4

10.1. Trombosit ve Glikoprotein IIb-IIIa Reseptörü

4

10.2. Trombosit ve İnflamasyon

10

10.3. KOAH ve İnflamasyon

13

11. GEREÇ VE YÖNTEM

16

11.1. Genel

16

11.2. İstatistiksel Analiz

17

11.3. Hasta Alım Kriterleri

17

11.4. Kan Alım ve Saklanma Tekniği

17

11.5. Kullanılan Cihazlar

18

11.6. Kullanılan Kitler

18

11.7. Kullanılan Diğer Kimyasal Maddeler

19

11.7.1. PCR

19

11.7.2. RFLP

19

11.7.3. Agaroz jel elektroforez sırasında kullanılanlar

19

11.8. Metodlar	19
11.8.1. ELISA	19
11.8 2. IL-10 Tayini	21
11.8.3. IL-6 Tayini	21
11.8.4. TNF-α Tayini	22
11.8.5 DNA Saflaştırma Tekniği	23
11.8.6. PCR	24
11.8.7. RFLP	28
11.8.8. Agaroj jel elektroforezi	29
11.8.8.1. Agaroj jel çözeltisinin hazırlanması	29
11.8.8.2. Yürütme tamponunun hazırlanması	29
11.8.8.3. Kuyucukların doldurulması	30
12. BULGULAR	31
13. TARTIŞMA VE SONUÇ	47
14. KAYNAKLAR	52
15. ÖZGEÇMİŞ	60
Ek: MARMARA ÜNİVERSİTESİ ETİK KURUL ONAYI	

5.KISALTMA VE SİMGELER

CD40:	Cluster of Differentiation 40 (Hücre yüzey antijeni 40)
CD40L:	Cluster of Differentiation 40 Ligand (Hücre yüzey antijeni 40 ligandı)
CD41:	Cluster of Differentiation 41 (Hücre yüzey antijeni 41)
CD61:	Cluster of Differentiation 61 (Hücre yüzey antijeni 61)
CRP:	C reaktif protein
ELISA:	Enzyme-linked immunosorbent assay
GP IIb/IIIa:	Glikoprotein IIb/IIIa
GP IIb:	Glikoprotein IIb
GP IIIa:	Glikoprotein IIIa
IL-1 β :	İnterlökin 1beta
IL-2:	İnterlökin 2
IL-6:	İnterlökin 6
IL-8:	İnterlökin 8
IL-10:	İnterlökin 10
ITGA2B:	İntegrin alfa zincir 2b
ITGB3:	İntegrin beta zincir beta 3
kDa:	Kilodalton
KOAH:	Kronik obstruktif (tıkayıcı) akciğer hastalığı
MMP:	Matriks metalloproteaz
NF- κ B:	Nükleer faktör kappa b
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PDGF:	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
Pl A1:	Trombosit alloantijen 1
Pl A2:	Trombosit alloantijen 2
PDGF:	trombosit kaynaklı büyüme faktörü
RFLP:	Restriction fragment length polymorphism
SFT:	Solunum fonksiyon testi
TGF- β :	Dönüştürücü büyüme faktörü beta
TGF- β 1:	Dönüştürücü büyüme faktörü beta 1
TNF- α :	Tümör nekroz faktör-alpha
vWF :	von Willebrand faktörü

6. ŞEKİL, RESİM VE TABLOLAR LİSTESİ

6.1. Resim Listesi

Resim 1: Kanda trombosit hücreleri	7
Resim 2: Tüm PCR solusyonları her an +4°C’de	27
Resim 3: :KOAHA hastalarının izole DNA örneklerinden birkaçının PCR öncesi agaroz jel elektroforezi	42
Resim 4a: KOAH hastalarının izole DNAlarının RFLP sonrası agaroz jel görüntülenmesi ve genotiplemesi	42
Resim 4b: KOAH olgularının genotipleri (devam)	43
Resim 4c: KOAH olgularının genotipleri (devam)	43
Resim 4d: KOAH olgularının genotipleri (devam)	43

6.2. Şekil Listesi

Şekil 1: GPIIb/IIIa yapısı	7
Şekil 2: Damar duvar hasarı sonucu trombus oluşumu ve integrin sinyalleri.	8
Şekil 3: Trombositlerin P selektin ve GPIIb/IIIa yoluyla endotel hücrelerine bağlanmaları	11
Şekil 4: Trombositlere bağlanmış monositlerin salgıladıkları proteazlar, kemokin, adhezyon molekülleri vb.yoluyla diferansiasyonları	12
Şekil 5: Sigaranın sitokinler üzerine etkisi	15
Şekil 6: IL-6 değerleri	37
Şekil 7: IL-10 değerleri	38
Şekil 8:TNF-alpha değerleri	39

6.3. Tablo Listesi

Tablo 1: Başlıca trombosit glikoprotein (GP) reseptörleri.	6
Tablo 2: PCR reaksiyonu	26
Tablo 3: PCR protokolü	27
Tablo 4: Restriksiyon enzim kesim reaksiyonu	28
Tablo 5: Olguların demografik bulguları	31
Tablo 6: KOAH hastalık süreleri	31
Tablo 7: KOAH olgularının ek hastalıkları	32
Tablo 8: KOAH hastalarında DM varlığı	33
Tablo 9: KOAH hastalarında HT varlığı	33
Tablo 10: KOAH olgularının kan parametreleri	34
Tablo 11: Kontrol olgularının interlökin düzeyleri ve genotipleri	35
Tablo 12: KOAH olgularının interlökin düzeyleri ve genotipleri	36
Tablo 13: Cinsiyete göre interlökin düzeyleri	39
Tablo 14: KOAH olgularında stabilite, sigara kullanım ve DM/HT varlığı ile interlökinlerin ilişkisi	41
Tablo15: KOAH olgularının ve kontrol grubunun genotipleri	44
Tablo 16a: KOAH olgu grubu özellikleri ve genotip ilişkisi	44
Tablo16b: KOAH olgu grubu özellikleri ve genotip ilişkisi (devam)	45
Tablo 17: Stabil/Akut atak KOAH'lı olgu ve kontrol gruplarının genotipleri	45
Tablo 18: KOAH olgularında genotip dağılımına göre trombosit düzeyleri	46

7. ÖZET

Kronik tıkalıcı akciğer hastalığı (KOAH) tam olarak geri dönüşümü olmayan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu hastalarda tromboz ve kardiyovasküler hastalıklara meyil mevcuttur. Trombositin inflamasyondaki önemi bilinmektedir. Fakat literatürde trombosit glikoprotein reseptörü polimorfizmi ve inflamasyon ilişkisi ile ilgili KOAH'lı hastalarda yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Kardiyovasküler sistem hastaları ile yapılan çalışmalarda rs 5911 polimorfizmi gösterilmiştir. Bu varyasyon üç tip genotip içerir. TT homolog normal, TG heterolog polimorf ve GG homolog polimorfiktir. Biz de bu çalışmada 40 KOAH ve 24 sağlıklı kontrol olgusunda bu polimorfizi araştırmayı amaçladık. DNA analizi sonrası, ITGA2B rs 5911 polimorfizmine bakılmıştır. İnflamasyon göstergesi olarak da IL-6, IL-10 ve TNF- alpha düzeyleri ölçülmüştür. Ortalama yaşları 59.6 ± 12.23 olan 26 erkek, 14 kadın KOAH hastası ve ortalama yaşları 51.38 ± 7.03 olan 20 kadın, 4 erkekten oluşan kontrol grubu incelenmiştir. Ortalama IL-6 düzeyi 148.500 ± 18.41 pg/ml (KOAH grubu) ve 139.61 ± 16.26 pg/ml (kontrol grubu) iken, ortalama IL10 düzeyi KOAH/kontrol $119.94 \pm 30.20 / 106.48 \pm 13.87$ ve TNF alpha düzeyi $483.77 \pm 63.74 / 447.31 \pm 46.33$ idi. KOAH hastalarında % 41.5 TT, %38.9 TG ve %19.4 GG ve kontrol grubunda %33.3 TT, %60 TG, %6.7 GG görüldü. Kontrol grubuna göre KOAH olgularında TG olguları daha fazla görülse de anlamlı değildi. TNF-apha ve IL 10 düzeyleri KOAH hastalarında belirgin yüksekti. IL6 seviyeleri çok farklı değildi. Tüm GG olgularında (KOAH ve kontrol) IL10 düzeyleri TT olgularına göre daha fazlaydı. Yaşça GG olguları daha yaşlı idiler ama anlamlı değildi. Sonuçta GG homolog genotipin inflamasyona meyil oluşturabileceği daha geniş olgu sayılı çalışmalarla desteklenmek şartıyla düşünülebilir.

Anahtar sözcükler:

Glikoprotein IIb/IIIa, Glikoprotein IIb/IIIa polimorfizm, KOAH

8. SUMMARY

The Relationship Between Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Polymorphism And Inflammatory Response In COPD Patients

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is an inflammatory disease, not fully reversible. COPD patients are susceptible to the cardiovascular diseases concerning platelets and vascular system. The platelet functions in inflammation is known, but there are no studies about the relationship between a platelet glycoprotein polymorphism and inflammation in COPD patients. In cardiovascular diseases rs 5911 polymorphism is shown. This variation has three genotypes. TT are homolog normal, TG, heterolog polymorphic and GG are homolog polymorphic. We studied 40 COPD patients and 24 healthy controls. After the DNA analysis we searched for the ITGA2B rs 5911 polymorphism. As the inflammation markers IL6, IL10 and TNF alpha is studied also. COPD patients were 26 male and 14 female, mean age: 59.6 ± 12.23 while control group were 20 female and 4 male with mean age: 51.38 ± 7.03 . Mean IL6 value for cases, 148.500 ± 18.41 pg/ml and 139.61 ± 16.26 pg/ml for control group, while mean IL10 value is case/control $119.94 \pm 30.20 / 106.48 \pm 13.87$ and TNF alpha values $483.77 \pm 63.74 / 447.31 \pm 46.33$. There are % 41.5 TT, %38.9 TG and %19.4 GG for cases and %33.3 TT, %60 TG, %6.7 GG for the control group. Although the TG patients are seen to be more in the control group, this result is not statistically important. TNF-alpha and IL 10 levels are significantly more in the COPD patients than the control group. IL6 levels are not significantly different. Overall GG patients (COPD and control) have more IL10 levels comparing with the TT patients. GG patients seem be older than the others but this is not significant. We conclude that GG homolog polymorphism may be a factor showing susceptibility to inflammation, that must be supported by large group studies.

Key words:

COPD, Glycoprotein IIb/IIIa, Glycoprotein IIb/IIIa polymorphism

9. GİRİŞ VE AMAÇ:

Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) akciğerlerin zararlı gaz ve partiküllere karşı tam olarak geri dönmeyen, ilerleyici hava akımı kısıtlaması ile karakterize anormal inflamatuvar cevabıdır (Pouwels, Buist, Calverley, Jenkins and Hurd 2001).

KOA'da santral ve periferik solunum yollarının tümünde inflamasyon söz konusudur (Yıldırım 2005). Sigara içen solunum yolu darlığı olmayan kronik bronşitlilerde mukus bezlerinin ağzlarında ve yollarında solunum yolu duvarında inflamatuvar hücre birikimi artmıştır (Joos, Pare, Sanford 2002)

Trombositler inflamasyon sonucu tetiklenen bir dizi kaskatın en önemli aktörlerinden biridir. Glikoprotein-IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) trombosit membranında en fazla bulunan integrindir. CD40ligand gibi trombosit kaynaklı proinflamatuvar mediyatörlerin salınımı, GPIIb/IIIa ilişkili adhezyona bağımlıdır. Bu mekanizma endotelin trombosit tarafından indüklenen inflamasyonunu anlamada önemlidir (Gawaz, Langer and May 2005).

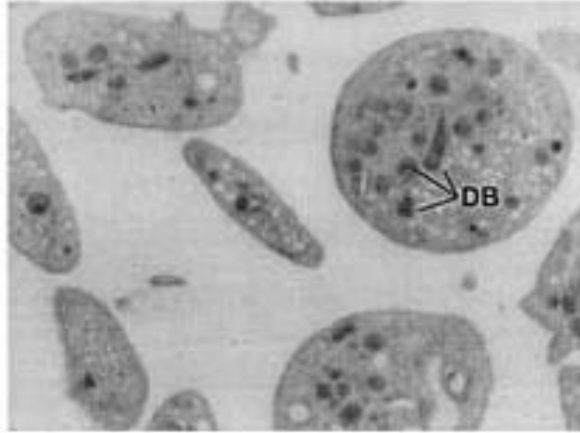
Glikoprotein IIb/IIIa polimorfizmi üzerine yapılmış çalışmalar mevcuttur. GpIIIa'yı kodlayan genin PL(A1) ve PL(A2) şeklinde trombosit antijen polimorfizmi sıklığı ve vasküler hastalıklarla ilişkilidir (Castelnuovo, Gaetano, Donati and Licia 2005). Koroner kalp hastalığı riskini PLA2 alelinin artırdığı ilk defa 1996'da rapor edilmiştir. Diğer çalışmalarda da PLA2 alelinin koroner tromboz riskini artırdığı gösterilmiştir (Undas, Brummel, Musial, Mann, Szczeklik 2001).

Son yıllarda sistemik inflamasyonla seyrettiği gösterilmiş ve tromboz riski yüksek olan KOA hastalarında ise GPIIb/IIIa polimorfizmini araştıran bir çalışmaya rastlanılamamıştır. İnflamasyonun GPIIb üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu nedenle bu çalışmada sistemik inflamasyonu ölçen biomarkerlarla birlikte KOA hastalarındaki inflamasyonun, GPIIb polimorfizmi üzerine etkisi araştırıldı.

10. GENEL BİLGİLER:

10.1. Trombosit ve Glikoprotein IIb-IIIa Reseptörü

Trombositler küçük, çapları ortalama $3.6 \times 0.7 \mu\text{m}$, nukleusları olmayan, düzensiz şekilli kan hücreleridir (Jurk and Kehrel 2005). Prekürsörleri megakaryositlerin parçalanması sonucu oluşurlar. Ortalama yaşam süreleri 8-12 gündür. Normalde kanda $150-400 \times 10^9/\text{L}$ miktarda bulunur. Hemostazda önemli rolleri vardır, büyüme faktörlerinin doğal kaynağıdır (PDGF- trombosit kaynaklı büyüme faktörü, TGF-beta, fibroblast büyüme faktörü, insulin benzeri büyüme faktörü 1, trombosit kaynaklı epidermal büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü gibi) (Jurk and Kehrel 2005).



Resim 1:Trombositler (DB: Dense cisimcik)
(Jurk and Kehrel 2005)

Megakaryosit ve trombosit yapımı genellikle karaciğer ve böbreklerden salınan trombopoietin tarafından düzenlenir. Her megakaryosit 5000-10 000 trombosit üretir. Eski trombositler dalak ve karaciğerdeki kuppfer hücreleri tarafından fagosite edilir (Rumbaut and Thiagarajan 2010).

Kan damarlarının iç yüzlerindeki endotel hücreleri von Willebrand faktörü (vWF) salgılar. Bu faktor endotel hücrelerini kollajene bağlar. Fizyolojik durumlarda kollajen kan akımı ile temas halinde değildir, vWF endotel hücreleri tarafından plazmaya salgılanır ve endotel hücreleri ya da trombositler tarafından depolanır. Endotel hasarı olduğunda kollajen, vWF ve subendotelden salgılanan doku faktörü kanla temas eder. Trombositler vWF ya da kollajen ile temas ettiklerinde aktifleşirler (trombin ya da cam gibi negatif yüklü bir yüzeye karşılaşmak ta onları aktifleştirebilir).

Trombositler alpha ve dense granüller içerirler. Aktive trombositler bu granüllerin içeriklerini kanaliküler sistemlerine ya da etraf kan akımına salarlar. Bu granüller:

- Alpha (α) granüller: platelet factor 4, TGF β 1, PDGF, fibronektin, β tromboglobulin, vWF, fibrinojen, koagülasyon faktörleri V ve XIII.

- Delta (δ) granüller: ADP ya da ATP, Ca, serotonin

- Lambda (λ) granüller: Lizozomlara benzer birçok hidrolitik enzim içerir.

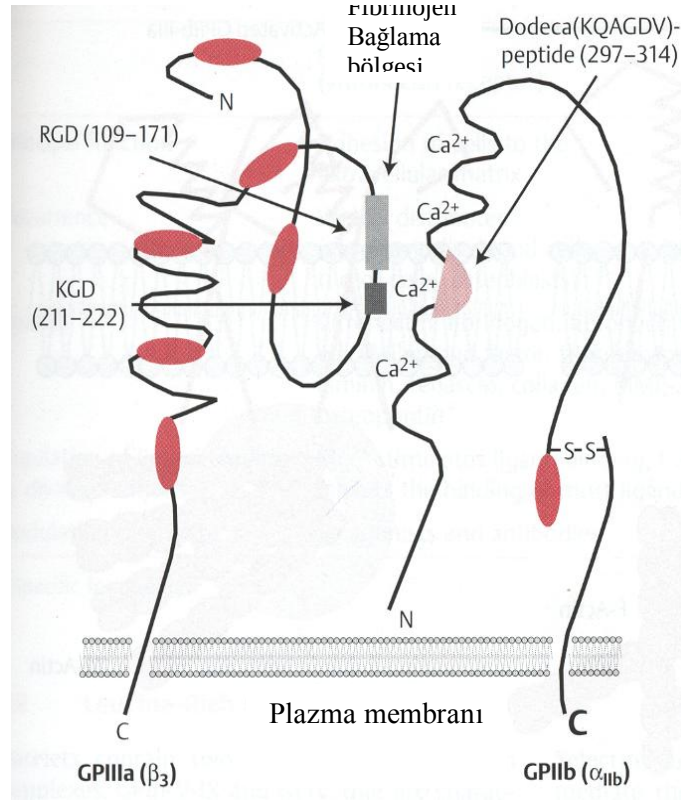
(Rumbaut and Thiagarajan 2010)

Trombosit membran reseptörleri adheziv ligandlar gibi agonist ya da diğer moleküllere bağlanırlar. Adheziv ligand reseptörleri arasında en sık görülenler integrin ailesinin heterodimerik glikoproteinleridir (GP). İntegrinler ekstraselüler matriks ve plazma proteinlerine (kollajen, fibronektin, VWF gibi) bağlanırlar ve hücre-substrat, hücre-hücre ilişkilerini düzenlerler. (Jennings LK 2009). İntegrin reseptörleri 120-180 kDa bir α subünite ile ona nonkovalen bağlanmış, 90-110 kDa'lık bir β subünitesi içeren heterodimerlerdir (Calvete JJ 1999). Yine aynı yazar tarafından Sekiz β ve 17 α subünitesi belirlenmiştir (Calvete JJ 1999). Bunların kombinasyonu sonucu 22 farklı dimer oluşmaktadır. Hem adhezyon, hem de iki taraflı transmembran sinyalizasyonu düzenlerler (Calvete JJ 1999). Trombosit integrinleri de sadece adhezyonu değil yayılım ve agregasyonu da düzenlerler ve hücreler arası iki taraflı sinyalizasyonu (inside-out ve outside-in) sağlarlar (Jennings LK 2009). Başlıca trombosit GP reseptörleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Başlıca trombosit glikoprotein (GP) reseptörleri (Jennings LK 2009).

<i>GP reseptörü</i>	<i>Ligand</i>	<i>Biyolojik fonksiyon</i>
GP Ia/IIa ($\alpha_2 \beta_1$, VL2-A)	Kollajen	Adhezyon
GP Ib/IX/V	vWF	Adhezyon
GP Ic/IIa ($\alpha_5 \beta_1$)	Fibronektin	Adhezyon, GPIa/IIa stabilizasyonu
GP IIb/IIIa ($\alpha_{IIb} \beta_3$)	Kollajen, fibrinojen, fibronektin, vitronektin, vWF	Agregasyon (yüksek stress durumunda adhezyonda sekonder rolle birlikte)
GP IV	Trombospondin	Adhezyon
GP VI	Kollajen	Sinyal iletimi, aktivasyon
Vitronektin ($\alpha_v \beta_3$)	Trombospondin, vitronektin	Adhezyon
VLA-6 ($\alpha_6 \beta_1$)	Laminin	Adhezyon

GP IIb/IIIa trombosit membranında en fazla bulunan integrindir (her trombositte 50 000-80 000 arası) (Jennings LK 2009). Kalsiyuma bağımlı bir heterodimerdir ve fibrinojen, fibronektin, vitronektin, vWF ve trombospondin için reseptör görevi görür ve trombosit agregasyonu, sıkı adhezyonu ve yayılımını yönetir (Calvete JJ 1999). Şekil 1’de yapısı izlenmektedir.



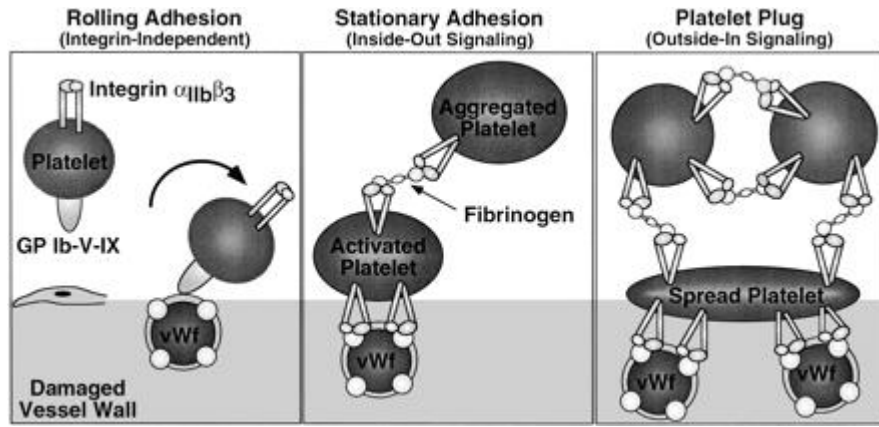
Şekil 1 GPIIb/IIIa yapısı
(Gawaz M 2001)

Glikoprotein IIb iki disülfid bağlı subüniteden oluşurken GPIIIa'nın ise tek bir polipeptidi vardır (Jennings and Phillips, 1982).

Integrin alpha IIb'nin genine verilen kod ITGA2B'dir. Beta 3'le (ITGB3) birleşerek fibronektin reseptörü oluşturur ve koagülasyonda önemli bir rol oynar. ITGA2B CD41, ITGB3 de CD61 antijeni olarak da adlandırılır.

George, Caen ve Nurden'e göre (1990) fonksiyonel GPIIb/IIIa reseptörlerinin eksikliği ya da çok azalması ile seyreden genetik bir hastalık olan Glanzmann's trombastenisinde rekürren kanamalar görülür. GPIIb/IIIa reseptörü aynı zamanda LDL reseptörü olarak ta görev yapmaktadır (Tetik, Uras, Demiralp and Yardımcı 2008). Bir başka çalışmada da hiperkolesterolemi ile trombositin P selektine cevabı azalırken GPIIb/IIIa reseptörüne cevabının değişmediği kaydedilmiştir. (Özsavcı ve ark 2002).

Trombositler dinlenme safhasında iken GP IIb/IIIa reseptörü plazma fibrinojen ve vWF bağlamaz. Aktivasyon ile ek trombosit içi GPIIb/IIIa havuzları oluşur yüzey dansitelerini %20-40 artırır. Inside-out sinyalizasyon sırasında GPIIb/IIIa konformasyon değişikliğine uğrar ve yüksek afiniteli bir duruma geçer. Ligand bağlayan cebi ortaya çıkar, böylece ikisi de multivalan ligand olan fibrinojen ve vWF bağlanır ve trombosit geçişleri ve trombus oluşumu meydana gelir (Jennings 2009). GPIIb/IIIa'nın değmeye bağımlı sinyali (outside-in) de trombus stabilitesini artırır ve trombosit disagregasyonunu azaltır Jennings 2009. Fibrinojen okside olduğunda GPIIb/IIIa reseptörüne daha az bağlanır (Tetik, Kaya, Demir, Demiralp, Yardımcı 2010).



Şekil 2: Damar duvar hasarı sonucu thrombus oluşumu ve integrin sinyalleri.
(Shatil, Kashiwagi, Pampori 1998)

GPIIb/IIIa iskemik hadiselerin azaltılmasında kullanılan ilk farmakolojik hedeftir (Jennings 2009). Abciximab, eptifibatide, tirofiban gibi parenteral GPIIb/IIIa antagonistleri iskemik hadiselerin ve perkütan koroner girşimlerde mortalitenin azaltılmasında başarılıdılar, fakat oral analogları henüz klinik olarak başarılı değillerdir. (Jennings and Saucedo 2008).

Glikoprotein IIb/IIIa polimorfizmi üzerine yapılmış çalışmalar mevcuttur. GpIIIa'yı kodlayan genin PL(A1) ve PL(A2) şeklinde trombosit antijen polimorfizmi sıkıtır ve vasküler hastalıklarla ilişkilidir (Castelnuovo, Gaetano, Donati and Licia 2005). Koroner kalp hastalığı riskini PLA2 alelinin artırdığı ilk defa 1996'da rapor edilmiştir (Weiss et

al 1996). Hemen arkasından PLA2 aleli homozigot olan olimpiyat atletinin miyokard infarktüsünden ölmesinin olgu sunumu olarak bildirilmesi bu konudaki ilgiyi artırmıştır (Clermont, Shear, Schwartzberg, Varga, Bray 1996). PLA1/PLA2 polimorfizmi ve koroner risk çalışmaları incelendiğinde PLA2 alelinin çevresel faktörlerle birleştirildiğinde böyle bir etkisi olduğundan şüphelenilmiştir (Castelnuovo et al 2005). Diğer çalışmalarda da PLA2 alelinin koroner tromboz riskini artırdığı gösterilmiştir (Undas, Brummel, Musial, Mann, Szczeklik 2001) (Feng et al 1999) (Feng et al 2001). Tulusso ve arkadaşları (2003) SLE'li hastada yaptıkları çalışmada A1/A2 ve A2/A2 genotipi olan hastalarda Reynaud fenomeninin daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Oksala ve arkadaşları da sigara içiminin PLA2 ile birlikteliğinde surveye tek başına olduğundan daha fazla etkili olduğunu görmüşlerdir (Oksala et al 2007).

Glikoprotein IIb kısmı ile ilgili yapılmış çok fazla genetik çalışma bulunmamaktadır. Lyman, Aster, Visentin ve Newman (1990) posttransfüzyon purpurayı oluşturan anti-BAK antikorunun glikoprotein IIb'nin 843 numaralı bölgesindeki aminoasid değişikliği sonucu oluştuğunu göstermişlerdir.

10.2. Trombosit ve İnflamasyon

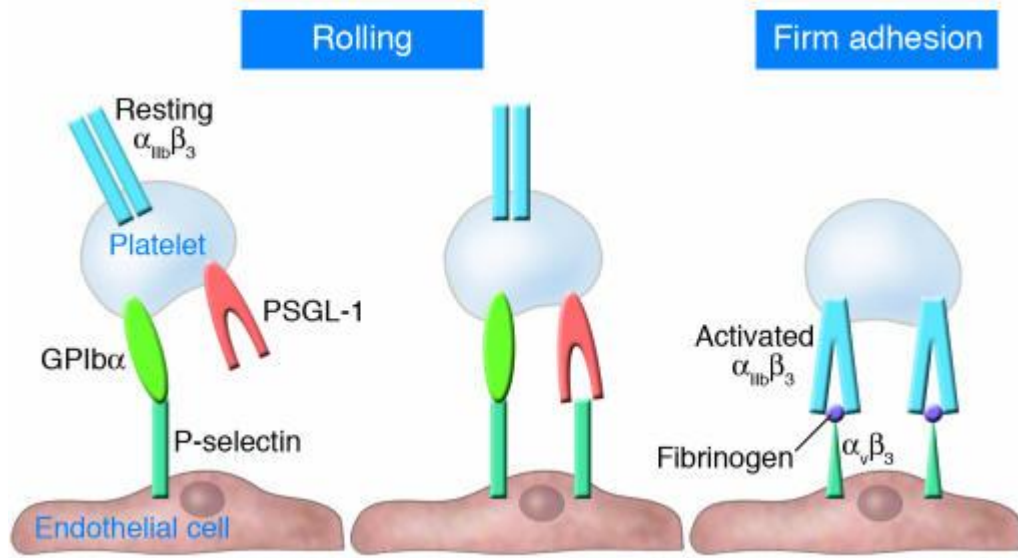
Trombosit aktivasyonu birçok mekanizma üzerinden inflamasyonu artırabilir. Adhezyon sırasında trombositler aktive olur ve çevrelerine potent inflamatuvar ve mitojenik maddelerler salarlar, dolayısı ile endotel hücrelerinin kemotaktik, adheziv ve proteolitik özelliklerini değiştirirler (Gawaz 2004). Bu değişiklikler monositlerin inflamasyon sahasına kemotaksisine, adhezyonuna ve transmigrasyonuna sebep olurlar (Gawaz 2004). Trombositlerden salınan sitokin benzeri faktörlerden olan interlökin 1beta (IL-1 β), trombositte indüklenen endotel hücre aktivasyonunun, major mediyatörlerinden biridir (Hawrylowicz , Howells and Feldmann 1991). Endotel hücrelerinden IL-1 β sayesinde IL-6 ve IL-8 salınır (Kaplanski et al 1994). Makrofaj ve endotel hücrelerinden salınıp inflame doku ve aterosklerozda monosit rekrutmanının düzenlenmesinde anahtar rol oynayan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) de, IL-1 β 'ya bağımlı olarak çalışır (Gawaz et al 2000) (Lu et al 1998).

Trombositler yüksek miktarda CD40ligand (CD40L) depolarlar ve aktivasyonun ilk saniyelerinde salınırlar (Henn et al 1998). Endotel hücreleri üzerindeki CD40'ın aktive trombositlerin yüzeyindeki CD40L ile bağlanması sonucu, temel nötrofil ve monosit kemoatraktan olan IL-8 ve MCP-1'in salınımları artar (Henn et al 1998). CD40ligand gibi trombosit kaynaklı proinflamatuvar mediyatörlerin salınımı, GPIIb/IIIa ilişkili adhezyona bağımlıdır. Bu mekanizma endotelin trombosit tarafından indüklenen inflamasyonunu anlamada önemlidir (Gawaz, Langer and May 2005).

Damar duvarında toplandıklarında trombositlerin inflamasyondaki diğer etkileri içinde, Ross, Bowen-Pope ve Raines'e göre (1985), trombosit aktive edici faktör ve makrofaj inflamatuvar protein-1 α ile lökosit kemotaksisine sebep olmaları da sayılmalıdır. Ayrıca salgıladıkları dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) , trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve serotoninin düz kas hücre proliferasyonu ve MMP-2 de matriks degradasyonuna sebep olabilir (Sawicki, Salas, Murat, Miszta-Lane and Radomski 1997).

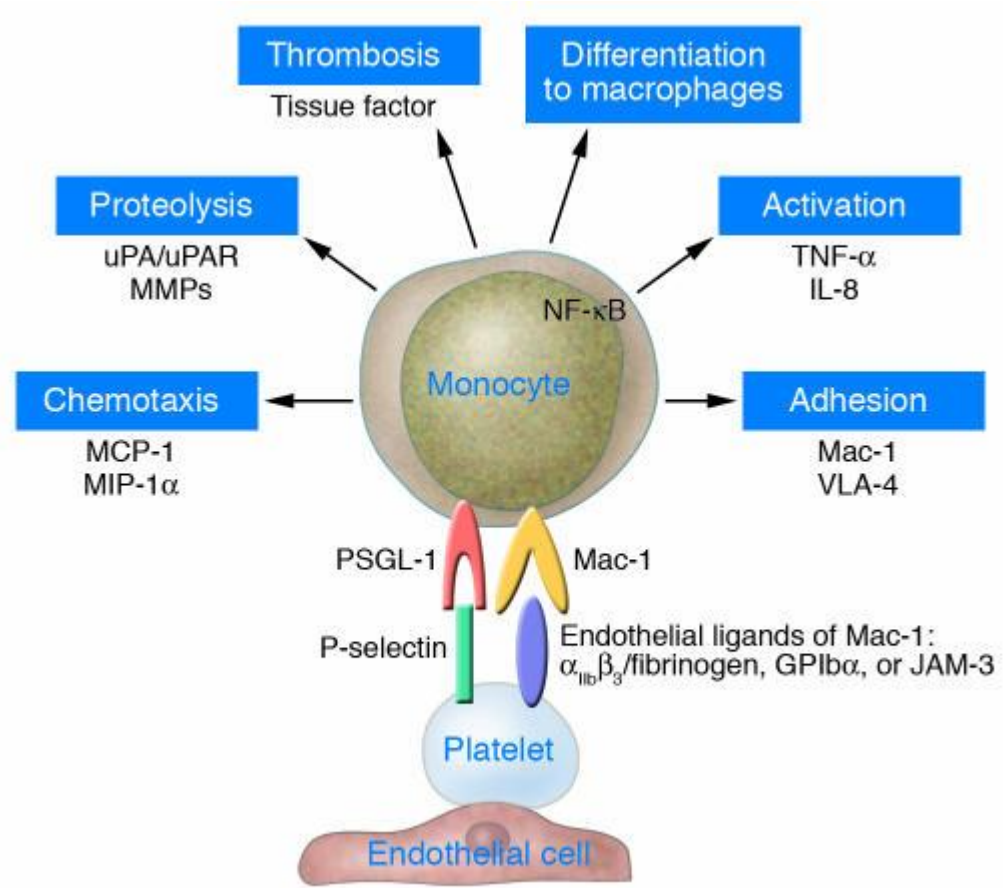
İnaktive trombositlerde α -granüllerde depolanmış olup aktive trombositlerce de salınan P-selektin de lökosit adhezyonunda önemi bulunan bir adhezyon molekülüdür

(Dunlop et al 1992). Şekil 3 ve 4'te trombositlerin P selektin ve GPIIb/IIIa yoluyla endotel hücrelerine bağlanmaları ve trombositlere P selektin ve GPIIb/IIIa aracılığı ile bağlanmış monositlerin bu sayede salgıladıkları proteazlar, kemokin, adhezyon molekülleri yoluyla farklı diferansiasyonları görülebilir.



Şekil 3: Trombositlerin P selektin ve GPIIb/IIIa yoluyla endotel hücrelerine
Bağlanmaları

(Gawaz, Langer and May 2005).



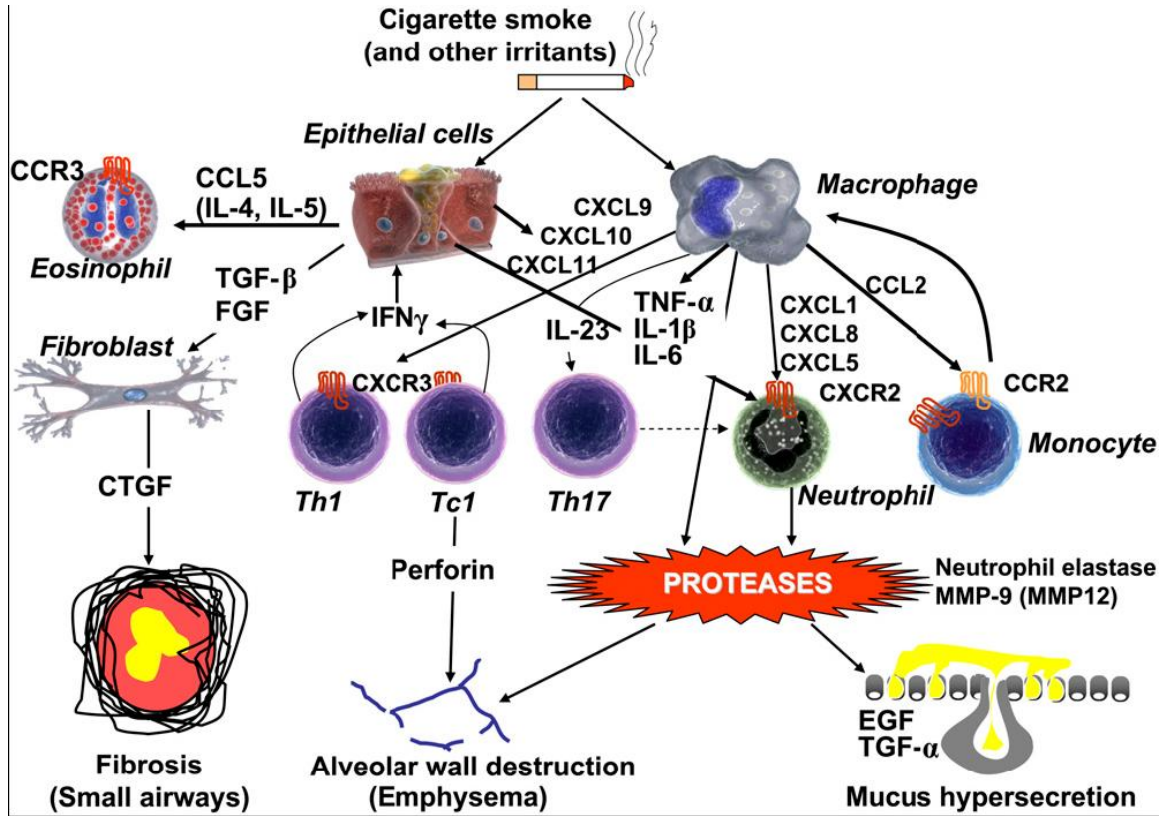
Şekil 4: Trombositlere bağlanmış monositlerin salgıladıkları proteazlar, kemokin, adhezyon molekülleri vb.yoluyla diferansiasyonları
(Gawaz, Langer and May 2005)

10.3. KOAH ve İnflamasyon

Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) akciğerlerin zararlı gaz ve partiküllere karşı tam olarak geri dönmeyen, ilerleyici hava akımı kısıtlaması ile karakterize anormal inflamatuvar cevabıdır (Pouwels, Buist, Calverley, Jenkins and Hurd 2001). Son yıllarda yapılan çalışmalarla KOAH'ta sadece akciğerlerin değil sistemik inflamasyonun da mevcut olduğu gösterilmiştir (Agusti 2003). Gan, Man, Senthilselvan ve Sin (2004) yaptıkları sistematik derleme ile kronik havayolu darlığı olan hastalarda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldıklarında kan CRP, fibrinojen, lökosit ve TNF- α düzeylerinin belirgin yüksek olduğunu ve bunun da KOAH hastalarındaki persistan sistemik inflamasyonun göstergesi olduğunu yayınlamışlardır. KOAH'ta santral ve periferik solunum yollarının tümünde inflamasyon söz konusudur (Yıldırım 2005). Sigara içen solunum yolu darlığı olmayan kronik bronşitlilerde mukus bezlerinin ağızlarında ve yollarında solunum yolu duvarında inflamatuvar hücre birkimi artmıştır (Joos, Pare, Sanford 2002). Bu hücreler makrofajlar, nötrofiller, T lenfositleri (Tc1 ve Th1 hücreleri) ve mast hücreleridir (Joos et al 2002). Periferik solunum yollarında ise inflamasyonun yanında goblet hücre sayısında ve volümünde belirgin artış söz konusudur (Smith and Harrison 1997). KOAH akciğerindeki inflamasyon normal sigara içicilerle karşılaştırıldığında daha fazladır ve bu durumun moleküler mekanizması çözüldükçe gelecekteki yeni tedavilere ışık tutacaktır (Stockley, Mannino and Barnes 2009). Makrofajlar KOAH'ta belirgin artmıştır ve bu hücreler diğer inflamatuvar hücreleri ortama toplar sonuçta mediator ve proteazlar üretilir (Stockley, Mannino and Barnes 2009). Makrofajların akciğerde toplanmasına dolaşımdaki monositler, CXCL1 ve CCL2 gibi kemotaktik faktörler sayesinde sebep olurlar. (Stockley, Mannino and Barnes 2009). Aktive makrofajlar ve nötrofiller özellikle nötrofil elastaz ve matriks metalloproteinaz 9 (MMP-9) gibi elastolitik enzimler salgırlar, sonuçta amfizem oluşur (Stockley et al 2009). Tc1 hücreleri perforin salgılanması yoluyla tip 1 alveoler hücrelerin apoptozunu indukler (Stockley et al 2009). KOAH'ta sigara dumanına sürekli maruz kalınması ile birlikte duyarlı kişilerde epitel hücrelerini birbirine bağlayan desmozomlar zarar görür

(Yıldırım 2005). Hücre aralıkları genişler, sigara dumanı ve zararlı faktörler submukozaya kolayca ulaşır. Sigaranın aktifleştirdiği epitel hücreleri bazı ürünler serbestleştirir (Yıldırım 2005). 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 eikosatetraenoik asid (5-HETE) yapımı ve salınımı artar. Bu ise nötrofilik inflamasyonun artmasına sebep olur (Yıldırım 2005). Ayrıca epitel hücresinden IL-10 gibi antiinflamatuvar hücreler salınır. Epitel kaynaklı transforming growth faktör β 1 (TGF-1 β) T ve B lenfosit göçüne, fibroblastlarda aktivite artışına anjiyogeneze ve epitel hücre uyarısına sebep olur. Lökotrien B4 ve TNF- α özellikle nötrofil göçüne yol açar (Yıldırım 2005). Epitel ve makrofaj kökenli proinflamatuvar TNF- α , nükleer factor- κ B (NF- κ B) etkisi ile daha fazla IL-8 yapımına ve solunum yolunda daha fazla nötrofil birikimine sebep olur (Barnes 2009) (Yıldırım 2005). IL-10 yapımını azaltır, matriks metalloproteaz (MMP) yapımını hızlandırır. IL-10 yardımcı T lenfositlerinin inhibitörü ve inflamatuvar olayların baskılayıcısıdır, KOAH'ta azalmıştır, alveoler makrofaj stoplazmasında artmıştır (Yıldırım 2005). 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 (Saetta et al 1996) (Stockley 2009). Karadağ ve arkadaşları da TNF- α ve IL-6 düzeylerinin stabil KOAH olgularında sistemik inflamatuvar cevap göstergesi olarak kullanılabileceğini önermektedirler (Karadag, Karul, Cildag, Altun and Gurgey 2008). Bununla birlikte KOAH'ta sistemik inflamasyon sağlıklı gönüllülere göre belirgin fazla olsa da kasları erimiş KOAH'lı hastalarda bu durum daha da fazladır (Van Helvoort HA et al. 2006). KOAH, kronik kas kitlesinde azalma ile kendini göstermektedir (Yıldırım 2005). Bazı çalışmalar, yağ hücrelerinin yaptığı leptin hormonunun bundan soumlu olabileceğini göstermektedir (Takabakake et al 2001) KOAH'ta diafram hipotrofiktir, Tip I liflerinin sayısı oransal olarak daha fazladır. (Yıldırım 2005). 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 (Sinderby, Beck, Spahija, Weinberg and Grasiño 1998). C reaktif protein, IL-6, TNF- α gibi göstergeler azalmış kas kuvvetiyle ilişkilidir ve KOAH ve kanser gibi hastalıklarda, kronik zayıflama ve kas erimesi göstergeleridir (Acharyya et al 2004) (Chamberlain 2004).



Şekil 5: Sigaranın sitokinler üzerine etkisi.
(Barnes 2009)

11. GEREÇ VE YÖNTEM

11.1. Genel

Bu doktora tezi için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Değerlendirme Komisyonuna başvurulmuş ve 08.05.2009 tarih ve 703 numara ile onay alınmıştır. Onay formu ekte sunulmuştur.

Çalışmamıza SB Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesine 01. Mayıs 2009'dan itibaren başvuran KOAH tanısı konmuş 60 hasta alınması planlanmış fakat çalışmacının görev yeri değişikliği sebebiyle Süreyyapaşa EAH ve İstanbul Meslek hastanesine başvurmuş 40 KOAH olgusu ve 24 olgu kontrol grubu olarak çalışmaya alınabilmiştir.

Tüm olgulara çalışma ve amacı anlatılmış ve aydınlatılmış onam alınmıştır.

Tüm hastaların demografik özellikleri, sigara anamnezi, kaç yıldır KOAH hastası olduğu, ek hastalıkları, CRP, hemogram ve rutin biyokimyasal değerleri, spirometri sonuçları kaydedilmiştir. KOAH olgularının, son iki ay içinde nefes darlığında, balgam miktarında ya da balgam pürülansının en az birinde artış oluşmamışsa stabil KOAH olgusu, çalışma anında bu üç bulgudan herhangi biri varsa akut ataktaki KOAH olgusu olarak değerlendirilmiş ve buna göre sınıflandırılmıştır. Akut ataktaki KOAH olgularının son 5 sene içindeki acile başvuru, servis ya da solunumsal yoğun bakım yatış toplam sayısı, bu süre içinde, solunumsal yoğun bakımda yatmışsa, yatış sayısı ve çalışmaya hasta alımının sonlandırıldığı 31.Ocak 2012 tarihinden itibaren sonraki 3 aylık hastane kayıtları araştırılmış ve hastaların morbidite ve mortalite durumu değerlendirilmiştir.

Kontrol ve KOAH grubu tüm olgularda IL-6, TNF- α ve IL-10 düzeyleri ile GpIIb/IIIa IIB gen polimorfizmi araştırılmıştır.

11.2. İstatiksel Analiz

İstatistik verileri SPSS 16.0 programı kullanılarak elde edilmiştir. Student t testi, ki kare testi, Levene testi, Spearman ve Pearson korelasyon testleri kullanılmış ve $p < 0.005$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

11.3. Hasta Alım Kriterleri

2001 GOLD (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) kriterlerine göre KOAH tanısı konmuş ve antiagregan ilaç almayan hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak da son iki ay içinde bir hastalık geçirmemiş, yine antiagregan ilaç almayan, herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan ve sigara içmeyen 24 olgu, kontrol grubu olarak çalışmaya alınabilmektedir.

11.4. Kan Alım ve Saklanma Tekniği:

- Kan örnekleri 5'er ml %3,2 sodium sitrat (mavi kapaklı) içeren ve EDTA (mor kapaklı) içeren tüplere alınmıştır.
- Sodyum sitrat içeren tüplere alınan kanlar oda ısısında tutulup ilk bir saat içinde 4000 rpm'de 10 dakika santrifuj edilerek plazmaları elde edilmiş ve plazma 3-5 alikota bölünerek ELISA kitleri ile çalışılmak üzere -20 derecede saklanmıştır.
- Olgu ve kontrol gruplarının plazmaları tamamlanınca IL-6, IL-10 ve TNF düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür.
- Aynı şekilde EDTA içeren tüplere alınan kanlar ise oda sıcaklığında tutularak 3-4 saat içinde High Pure PCR template preparation Kit kullanılarak DNA izolasyonu yapılmış ve elde edilen DNA'lar -20 derecede GpIIb/IIIa gen polimorfizminin araştırılması amacıyla, PCR-RFLP ((polimerase chain reaction- restriction fragment length polymorphism) çalışılmak üzere saklanmıştır.

- Olgu ve kontrol sayısı tamamlanınca PCR yapılmış örneklere RFLP uygulanmış ve agaroz jel elektroforez yöntemi ile UV altında görüntülenmiş ve polimorfizm varlığı araştırılmıştır.

11.5. Kullanılan Cihazlar:

- Klinik santrifüj (Hettich Universal /32R),
- Eppendorf santrifüj (Centrifuge 5415 R),
- Vortex (LMS mixer UZUS10 VTX-3000L),
- Magnetik karıştırıcı-ısıtıcı (FALC),
- Kantitatif terazi (Scaltec SPB 42)
- Elektroforez güç kaynağı (EC250-90),
- Etüv (Memmert),
- Otomatik pipetler (Eppendorf),
- ELISA Rayto RT-2100 C microplate reader,
- ELISA Rayto RT-2600 C microplate washer,
- PCR (Mygene series Peltier Thermal Cyclers Model MG96G),
- UV görüntüleme kabini (DNR Bioimaging systems Mini Bis Pro)
- -20 ve +4 soğutucu.
- Çeker ocak.
- Steril eldiven
- Sony fotoğraf makinesi

11.6. Kullanılan Kitler

- Invitrogen PureLink Genomic DNA Mini Kit (Katalog no: K 1820-00)
- Invitrogen human IL-10 Elisa kit
- Invitrogen human IL-6 Elisa kit
- Invitrogen human TNF- α Elisa kit

11.7. Kullanılan Diğer Kimyasal Maddeler

11.7.1. PCR

- iTaq DNA polymerase
- iTaq dNTP mixture
- iTaq 10x PCR buffer
- Primerler
 - Invitrogen S6218 (A01) ITGA2B F1
 - Invitrogen S6218 (A02) ITGA2B R2

11.7.2. RFLP

- BccI Biolabs R0704S
 - *BccI* Restriksiyon Enzimi tanıma bölgesi:
 - 5'...C C A T C (N)4 ...3'
 - 3'...G G T A G (N)5 ...5'
- NE Buffer1 Biolabs B7001 S
- Purified BSA 100x Biolabs B9001 S

11.7.3. Agaroz jel elektroforez sırasında kullanılanlar

- DNA ladder
- DNA marker
- iTaq 6x loading dye solution

11.8. Metodlar:

11.8.1 ELISA:

Enzyme-linked immunosorbent assay bilinen antijen ya da antikorların varlığını belirlemek için sık kullanılan bir serolojik testtir. Direkt ve indirek olmak üzere iki çeşit uygulama tekniği vardır. Direkt ELISA monoklonal antikorlar kullanılarak örnekteki antijen varlığını belirlerken, indirek ELISA spesifik antikor (örneğin HIV antikoru) varlığını belirlemek için kullanılır. Bunlar için PVC bir mikrofiber plate kullanılır.

Direk ELIZA: Micro titer PVC plateine spesifik bir monoklonal antikor öncelikle absorbe edilmiştir. Serum ya da başka bir sıvı kuyucuklara antikoru tamamlayıcı antijen varlığının araştırılması için konur. Ortamda antijen varsa kuyucuk duvarına yapışmış durumdaki antikora bağlanacaktır. Bu antijen-antikor bağlanması bağlanmamış antijenleri ve test sıvısını ortamdan uzaklaştıran ELISA yıkama işlemine dayanıklıdır. Yıkama işleminden sonra bir başka antikor alikotu kuyucuğa eklenir. Bu antikorlar reporter enzim taşımak üzere modifiye edilmişlerdir. Reporter enzim, substratı ile karşılaşınca renk değişimine sebep olan bir enzimdir. Örnek ikinci bir kez bağlanmamış antikorların uzaklaştırılması için yıkanır. Antijen varlığında kuyucuğa bağlı antikor, antijen ve enzim-bağlı antikor üçlüsünden oluşan bir kompleks meydana gelir. Antijen yoksa enzim bağlı antikorlar yıkamayla uzaklaştırılmıştır. Enzim substratı eklenir. Oluşan renk değişikliği enzimle işaretlenmiş antikor ve buna bağlı antijen varlığını gösterir. Renk değişikliği olmaması ortamda antijenin olmadığını gösterir.

Indirek ELIZA: Öncelikle bilinen antijen microtiter plate duvarına absorbe edilir. Antijene karşı antikor içermesi muhtemel serum kuyucuklara eklenir. Örnekte antikor varsa kuyucuk duvarındaki antijenlerle bağlanır. Yıkama ile spesifik olarak antijene bağlanmamış antikorlar uzaklaştırılır. Antikor antijene bağlanmışsa bu durum antikor-enzim konjugesi tarafından belirlenir. Bu reporter antikorlar daha önceki basamakta kullanılan immunglobulinlere (genellikle IgG) bağlanır. Enzim konjuge anti human IgG antikorları genellikle reporter olarak kullanılır. Eğer ortamda antikor varsa, absorbe antijene bağlanmış olacaktır ve enzim-bağlı antikor bu komplekse bağlanacaktır. İkinci yıkama sonrası bağlanmamış tüm antikorlar uzaklaştırılır. Enzim substratı eklenir ve renk değişikliği orjinal antijenle reaksiyona giren antikor içerdiğini gösterir.

11.8.2. IL-10 tayini

Örnek tipi: Serum/ Plazma/ Standart

50 µL örnek eklendi.
50 µL inkübasyon tamponu eklendi.
↓
Oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi..
↓ Aspirasyon yapılıp, 4 defa yıkama yapıldı.
Oda sıcaklığında 2 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.

Toplam süre: 5 saat

11.8.3. IL-6 Tayini

100 µL standart, kontrol veya örnek eklendi.
50 µL Biotin Konjugat eklendi
37°C'de 1 saat inkübe edildi.
↓ Aspirasyon yapılıp, 4 defa yıkama yapıldı.
37°C'de 15 dakika 100 µL Streptavidin-HRP çalışma solüsyonuyla inkübe edildi.
↓ Aspirasyon yapılıp, 4 defa yıkama yapıldı.
37°C'de 15 dakika 100 µL stabilize edilmiş kromojen ile inkübe edildi.
↓
100 µL stop solüsyonu eklenip, 450 nm'de okundu.

Toplam süre: 1,5 saat

11.8.4. TNF- α Tayini

50 μ L inkübasyon tamponu eklendi.
Örnek tipi: Serum/ Plazma/ Standart
100 μ L örnek eklendi.
↓
37°C’de 1 saat inkübe edildi.
↓ Aspirasyon yapıp, 4 defa yıkama yapıldı.
37°C’de 30 dakika 100 μ L Biotin Konjugat ile inkübe edildi.
↓ Aspirasyon yapıp, 4 defa yıkama yapıldı.
37°C’de 15 dakika 100 μ L Streptavidin-HRP çalışma solüsyonuyla inkübe edildi.
↓ Aspirasyon yapıp, 4 defa yıkama yapıldı.
37°C’de 15 dakika 100 μ L stabilize edilmiş kromojen ile inkübe edildi.
↓
100 μ L stop solüsyonu ekleyip, 450 nm’de okundu.

Toplam süre: 2 saat

11.8.5. DNA Saflaştırma Tekniği:

İnvitrogen PureLink Genomic DNA Mini Kit (Katalog no: K 1820-00) kullanılarak kan örneklerinden DNA saflaştırılmıştır.

Bu saflaştırmanın temelinde DNA’nın kaotropik silika membrana bağlanması yatar. Elde edilen DNA 20-50 kb boyutundadır.

LİZAT
PROTOKOLÜ

Steril mikrosentrifuj tüpü içine

20µL proteinaz K
+
200 µL tam kan (EDTA'lı tüpe alınmış)
+
20 µL RNase A

Vorteksle 1 dakika karıştırıldı, 2 dakika oda sıcaklığında inkubasyona bırakıldı.
Karışıma 200 µL Genomic lysis binding buffer eklendi, yine vortekslendi ve önceden
hazırlanmış 55 °C sıcak su banyosunda 10 dakika tutuldu.
10 dakika sonunda örneğin koyu renge dönüştüğü gözlemlendi.

200 µL %96-100 etanol eklendi ve yine vortekslendi.

Ortalama 640 µL olan lizat bir spin kolona aktarıldı.

Oda ısısında 10.000 g'de 1 dakika santrifuj edildi.

Altındaki toplama tüpü atıldı. Spin kolon yeni bir temiz toplama tüpüne kondu.
500 µL yıkama tamponu 1 (önceden %96-100 etanol ile hazırlanmış) ile tekrar 10.000
g'de 1 dakika santrifuj edildi.

Altındaki toplam tüpü atıldı. Üstteki spin kolon yeni temiz bir toplama tüpüne konarak 500
µL yıkama tamponu 2 (önceden %96-100 etanol ile hazırlanmış) ile oda ısısında
maksimum hızda 3 dakika santrifuj edildi.

Altındaki toplama tüpü atılarak yeni temiz bir toplama tüpüne konan spin kolon üzerine 100
µL elusyon tamponu kondu. Oda ısısında 1 dakika inkübe edildi. Ardından 1,5 dakika
maksimum hızda santrifuj edildi.

Spin kolon atıldı, toplama tüpündeki saflaştırılmış DNA -20 °C'de saklandı.

SAFLAŞTIRMA
PROTOKOLÜ

11.8.6. PCR

PCR (Polymerase chain reaction) ya da polimeraz zincir reaksiyonu, moleküler biyolojide uygulanan bir teknik olup, basitçe tüpte hedeflenen gen bölgesinin uygun koşullarda çoğaltılması olarak tanımlanabilir. PCR, bir çeşit "in vitro klonlama" olarak da adlandırılabilir. PCR, reaksiyonu DNA'nın iki zincirinin yüksek ısı ile birbirinden ayrılmasına (denatürasyon); daha sonra sentetik oligonükleotidlerin (primer) hedef DNA'ya bağlanmasına (annealing); ardından primerlerin 5' → 3' yönünde, kalıp (template) DNA zincirinden çift iplikçikli DNA sentezi (elongation) gerçekleştirmesine ve bu siklusların belirli sayıda tekrarlanmasına dayanan bir yöntemdir. Bu üç adım (denatürasyon / primer bağlanması / DNA sentezi) bir PCR siklusunu oluşturur. Her adım farklı ısılarda gerçekleştirilir. Denatürasyon 94-95 °C, primer bağlanması baz içeriğine göre hesaplanan erime ısısında (T_m), zincir sentezi ise kullanılan Taq polimeraz enziminin optimum işlev sıcaklığında (68-72 °C) gerçekleşir. Elongasyon süresi, amplifiye edilecek bandın büyüklüğüne ve kullanılan enzimin aktivitesine göre, süreyle doğru orantılı olarak artış gösterir. Örneğin <1 Kb lik bantlar 1 dakikadan daha kısa sürede amplifiye olabilirken, 1 kb yi aşan bantlarda, her bir kb için yaklaşık 1 dakika sentez süresine ihtiyaç duyulur. Bu süreler için tedarikçi üreticinin önerileri de yönlendirici olur. Yöntemin temeli, çoğaltılmak istenen bölgenin iki ucuna özgü, bu bölgedeki baz dizilerini tamlayıcı nitelikte bir çift sentetik oligonükleotid primer (~17-26 baz uzunluğunda) kullanılarak; bu iki primer ile sınırlandırılan genin enzimatik olarak sentezlenmesine dayanır. PCR tekniği, çok az miktarda genomik DNA ile çalışmaya olanak sağlamaktadır (~50 ng). PCR tekniği ile laboratuvar tanısında çok büyük bir hız ve kesinlik kazanılmış; bir çok durumda radyoaktivite kullanımı gereksiz hale gelmiştir. PCR Teknolojisi için:

- 1) DNA örneği,
- 2) Çoğaltılacak olan bölgeyi sağdan ve soldan çevreleyen bir çift, “ileri” ve “geri” sentetik primer,
- 3) dNTP'ler (A,T,C,G),

- 4) Isıya dayanıklı Taq-Polimeraz enzimi,
- 5) Uygun pH ve iyon koşullarını (Mg²⁺) sağlayan tampon karışımı gereklidir.

Kalıtsal hastalıklarda taşıyıcının ve hastanın tanısında, prenatal tanıda, klinik örneklerde patojen organizmaların saptanmasında, adli tıpta, onkogenesinin araştırılmasında, probe'lerin oluşturulmasında/ klonlamada/ gen ekspresyon araştırmalarında, DNA dizi analizinde, büyük miktarda DNA örneklerinin oluşturulmasında, bilinmeyen dizilerin belirlenmesinde, geçmiş DNA'nin incelenmesi ve evrimin aydınlanmasında, Restriksiyon Fragment Length Polimorfizm (RFLP) Analizinde, Invitro fertilizasyon yapılan tek hücrede, implantasyon öncesi genetik testlerin yapılması ve sonra implantasyon gerçekleştirilmesi ile bebeğin normal doğmasının sağlanması, DNA protein interaksiyonunun araştırılmasında (footprinting) kullanılabilir.

PCR, tek bir molekül DNA'yı dahi çoğaltabileceğinden; reaksiyon karışımlarının DNA molekülleri ile kontamine olmasının engellenmesi gerekmektedir. Bu kontaminasyon; daha önceki PCR reaksiyonu (product carryover), eksojen DNA veya diğer hücresel materyelden kaynaklanabilir. Mümkünse, PCR reaksiyonu, bir "laminar flow hood" içinde yapılmalıdır. Otomatik pipetler çok sık kontaminasyon kaynağı olduklarından; positive-displacement pipetleri ve tıkaçlı pipet uçları kullanılmalıdır. PCR reaksiyonuna başlarken, temiz bir eldiven giyilmelidir. Mümkünse eldivenler sık sık değiştirilmelidir. Sarf malzemesi küçük hacimlerde saklanmalıdır. Reaksiyon tüpüne en son DNA eklenmelidir. Reaksiyon tüpüne DNA eklenirken; hava kabarcıkları oluşturmamaya dikkat edilmeli ve gerekirse çok kısa süreli santrifüj uygulanmalıdır (pull down).

Wipe-testi: PCR yapılan bölgeden, kontaminasyon kaynağı olabilecek tüm alet, cisim, yer v.b. yerlerden küçük bir kurutma kağıdı ile silinme ile elde edilecek örnekler PCR'a tabii tutulur. Bu işlem kontaminasyonun dışlanması için önemlidir.

Genomik DNA örneklerinden alınan küçük miktarlar (2-4 µl) agaroz jelde yürütülerek incelendiğinde, tek ve düzgün bir bantın varlığı, DNA'nın iyi koşulda saklandığına işaret ederken, tek bantın altına doğru yayılan puslu görüntünün (smear) olması durumu ise degradasyon olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle DNA izolasyon sonrasında, genomik DNA'nın agaroz jel görüntüleri elde edilmiş ve degradasyon olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca, PCR tekniği de, istenen boyda spesifik bir bantın oluşup oluşmadığını belirleyebilmek ve primer dimeri oluşmadığını gösterebilmek için, markör eşliğinde yürütülmüş, ve spesifik bant elde edilinceye kadar, farklı Tm ısılarında bir çok PCR koşulu denerek, reaksiyon optimize edilmiştir.

DNA örnekleri, çalışılmadan hemen önce PCR karşımı buz üzerinde aşağıdaki şekilde hazırlanmıştır. Ardından PCR protokolü uygulanmış ve sonuçta elde edilen örneklerin 6 µl si agaroz jel elektroforezinde (% 2 jel) yürütülmüş ve bantlar görülmüştür.

PCR uygulaması sırasında kuyucuklardan birine template yerine su konularak kontaminasyon kontrolü de yapılmıştır.

PCR protokolü uygulanmış örneklerin geri kalanına ise RFLP protokolü uygulanmış ve tekrar agaroz jel elektroforezinde (% 2.75'lik jel) yürütülmüş ve UV kabin altında bantlar görülmüştür.

Tablo 2: PCR reaksiyonu

Stok reaktif	Bir PCR reaksiyonu için kullanılan hacim, µl	Bir PCR reaksiyonundaki son konsantrasyon
10X PCR tamponu	2,0	1 X
2.5 mM dNTP	1,6	0.2 mM
10 µM İleri primer	1,0	0,5 µM
10 µM Geri primer	1,0	0,5 µM
5 U/µl Taq Polimeraz	0,25	0,06 U/µl
Enzimi		
dH ₂ O	13,15	
Toplam	19,0	



Resim 2: Tüm PCR solusyonları +4°C’de

Karışım hazırlanırken DNA taq polimerazın en son konması önerilmektedir. Bu karışımdan 19 μL alınıp önceden numaralandırılmış ependorfların içine dağıtılmıştır (Not: Karışım hazırlanırken örnek sayısından ortalama 2 fazla miktar ile çarpılır-hata payı için).

Üzerine 1 μL DNA örneği alınıp toplam 20 μL olacak şekilde aşağıdaki PCR protokolü başlatılmıştır.

Tablo 3: PCR protokolü

	Derece	Süre
Segment 1 (Hold)	95 °C	10 dk
Segment 2(Cycle)	94 °C	20 sn
	62 °C	30 sn
	72 °C	40 sn
Segment 3 (Hold)	72 °C	5 dk
Segment 4 (Hold)	4 °C	Sonsuz (99m00s)

11.8.7. RFLP

Restriksiyon enzimi (BccI) mikrolitrede 2,5 ünite olacak şekilde hesaplanmıştır. 10x NE tamponu kesim reaksiyonunun gerçekleşeceği toplam 50 mikrolitrede olacak şekilde kullanılmıştır. Öncelikle 40 µl reaksiyon karışımı hazırlanıp üzerine, 10 µl PCR örneği ilave edilerek toplam 50 µl'lik hacimde, kesim işlemi gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon gece boyu 37°C'da bekletilmiş, ardından 65°C'da 20 dakika tutularak restriksiyon enzimi dezaktive edilmiştir. Elde edilen ürün 100 bp merdiven markör eşliğinde agaroz jelde yürütülmüş UV ışığı altında görüntülenen bantlar değerlendirilmiştir.

Tablo 4: Restriksiyon Enzim Kesim Reaksiyonu

Stok reaktif	Bir tüpte kullanılan hacim, µl	Bir tüpteki son konsantrasyon
10 X NE Tamponu	5.0	1X
100X BSA	0.5	1X
10 U/µl BccI enzimi	0.25	0.05 U/µl
dH ₂ O	34.25	
Toplam	40.0	

Glikoprotein IIb-IIIa polimorfizmi:

GPIIb için ITGA2B F1 ve ITGA2B R2 olmak üzere iki primer (Invitrogen custom primers- order number 028853 51) kullanılmıştır.

1. ITGA2B_F1 ekson 5'-GCT GGG TGG AAG AAA GAC CT-3' (primer number S6218A01)
2. ITGA2B R2 ekson 5'-CTG CTC ACT ACG AGA ACT GGA-3' (primer number S6218A02) .

Çalışılan ITGA2B geninin NCBI veri bankasına göre 344 adet tek nukleotidlik polimorfizmi bulunmaktadır. Çalışmamızda rs5911 referans numaralı polimorfizm incelenmiştir.

Bu polimorfizmin nükleik asit olarak nomenklatürü c.2621T>G (NM_000419.3), amino asit düzeyindeki nomenklatürü p.Ile874Ser (NP_000410.2) olarak adlandırılmaktadır. Bu polimorfizm 30 eksonlu ITGA2B geninin 26 ıncı eksonunda ve integrin alfa-IIb ağır zincir formunun üzerinde yer almaktadır.

ITGA2B_ F1 ve ITGA2B_ R2 primer çifti 244 baz çiftlik bir bölgeyi çoğaltmaktadır. BccI enzimi ise bu bandı genotipe göre farklı noktalardan kesmektedir. Kesim sonrasında 31,7,135 baz çiftlik bantların elde edilmesi normal homozigot T/T genotipini, 78,166 baz çiftlik bantların elde edilmesi polimorfik homozigot G/G genotipini, 31,78,135,166 baz çiftlik bantların elde edilmesi ise polimorfik heterozigot T/G genotipini göstermektedir.

11.8.8. Agaroze Jel Elektroforezi

11.8.8.1. Agaroze jel çözeltisinin hazırlanması

% 2'lik çözelti için, 1,2 gr Agaroze, 60 ml 0.5xTEB içinde kaynatılarak üzerine çeker ocak altında 3 µl Etidyum Bromür (10 mg/ml) (DNA görüntülenmesi için) ilave edilmiştir. Donması için (şeffaf rengini kaybetmesi) birkaç dakika çeker ocak altında bekletilmiştir. %2,75'lik çözelti için ise 1,65 gr Agaroze ile diğer tüm basamaklar gerçekleştirilmiştir.

11.8.8.2. Yürütme tamponunun hazırlanması

22,5 mL 10X EDTA'dan alınıp 450 mL'ye distile su ile tamamlanmış ve bu şekilde 0.5X'lik bir karışım hazırlanmıştır. Agaroze jeli içeren elektroforez tankına dökülmüştür.

11.8.8.3. Kuyucukların doldurulması

Parafin film üzerine otomatik pipet ile yaklaşık 1 cm aralarla damla damla yükleme tamponu konmuştur. Önce 6 µL PCR örneği alınıp, aynı pipet ucuna yükleme tamponu damlalarından biri alınıp karıştırılarak ikinci kuyucuktan başlanılarak konmuştur. Öndeki ilk iki kuyucuğa 0,5'er µL 100 bp DNA merdiven markörü yine birer yükleme tamponu damlası ile karıştırılarak konmuştur. Tüm örnekler ayrı ayrı yükleme tamponu ile karıştırılıp kuyucuklara konduktan sonra 30 dakika 150 volt ile elektroforez cihazında yürütülmüştür. Elde edilen bantlar UV altında incelenmiştir.

12. BULGULAR:

Çalışmamıza aldığımız tüm kontrol grubu ve KOAH hasta grubu olgularımızın demografik bulguları Tablo 5’te gösterilmiştir. Tabloda da izlendiği gibi çalışmayı 40 KOAH, 24 kontrol grubu olgusu oluşturmaktadır.

Tablo 5: Olguların demografik bulguları

	N	Yaş(yıl)				Cins(N)	
		Min	Max	Ort	±SD	Erkek	Kadın
KOAH-akut	33	45	76	61,06	1,03	19	14
KOAH-stabil	7	36	76	56,33	1,88	7	0
<i>KOAH-total</i>	<i>40</i>	<i>36</i>	<i>76</i>	<i>60,34</i>	<i>11,82</i>	<i>26</i>	<i>14</i>
<i>Kontrol</i>	<i>24</i>	<i>32</i>	<i>59</i>	<i>51,38</i>	<i>7,03</i>	<i>4</i>	<i>20</i>

Kronik obstruktif akciğer hastalığı olan hasta grubumuzun hastalık süreleri ve sigara içim miktarları, akut ve stabil hasta grubunda ayrı ayrı Tablo 6’da belirtilmiştir. Bu tabloya göre akut ve stabil KOAH’lı hastalarımızın hastalık süreleri anlamlı farklılık göstermektedirler ($p=0,05$). Kontrol grubu olgular hiç sigara içmeyenlerden oluşmuştur.

Tablo 6: KOAH hastalık süreleri

Kaç yıldır KOAH? (yıl±SD)		Sigara (ortalama)(paket-yıl)			
		Min	Max	Ort	±SD
KOAH-akut	9.8 ± 6.91	0	110	34,93	27.32
KOAH-stabil	1.6 ± 1.1	15	80	51	23.55
<i>KOAH-total</i>	<i>8.79 ± 7</i>	<i>0</i>	<i>110</i>	<i>37,91</i>	<i>26.92</i>

KOAH hasta grubumuzun. KOAH dışı ek hastalıkları da Tablo 7’de özetlenmeye çalışılmıştır.

Tablo 7: KOAH olgularının ek hastalıkları

Ek hastalık	N	%
Kardiyovasküler hastalık*	16	33.34
Hipertansiyon (HT)	12	25
Diabetes Mellitus (DM)	7	14.5
BPH**	3	6.25
CVO***	2	4.17
Meme kisti	1	2
Epilepsi	1	2
Geçirilmiş femur fraktürü	1	2
Anti HCV pozitifliği	1	2
Hipotiroidi	1	2
Geçirilmiş mide kanaması	1	2
OSAS****	1	2
Romatoid artrit	1	2
Yok	12	25

* Kardiyovasküler hastalık: Hipertansiyon, atrial fibrilasyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, hiperkolesterolemiden en az herhangi birinin varlığı

** Benign prostat hipertrofisi, *** Geçirilmiş serebrovasküler olay, **** Obstruktif uyku apne sendromu

Tabloda yanında başka bir kardiyovasküler hastalığı olan ya da olmayan hipertansiyonlu hastalar ile, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, atrial fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği veya koroner arter hastalıklarından en az biri olan hastaların sayıları bu iki grup ayrı ayrı değerlendirildikleri için ayrı satırlara yazılmıştır. Hastalarımızın dörtte birinde ise hiç bir ek hastalık görülememiştir.

Tablo 8 ve 9’da KOAH hastalarında ek hastalık olarak diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) varlığının stabiliteye etkisinin araştırılması görülmektedir.

Tablo 8: KOAH hastalarında DM varlığı

	DM var	DM yok
Akut (N)	8	25
Stabil (N)	0	7

P=0.309 (Bir fark görülemedi)

Tablo 9: KOAH hastalarında HT varlığı

	HT var	HT yok
Akut (N)	10	23
Stabil (N)	1	6

P=0.650 (Bir fark görülemedi)

KOAH yanında, DM varlığı olan hastaların yaş ortalamaları 59.25 ± 5.72 iken DM olmayan hastaların yaş ortalamaları 60.61 ± 13 idi ($p=0,776$). Hipertansiyonu bulunan KOAH hastalarımızın yaş ortalamaları 61.10 ± 10 iken olmayanların yaş ortalamaları ise 60 ± 12.41 idi ($p=0.816$). Her iki ek hastalık için de gruplar arasındaki fark, anlamlı değildi.

KOAH hastalarının kan parametreleri Tablo 10’da özetlenmiştir.

Tablo 10: KOAH olgularının kan parametreleri

	min	max	ortalama
Hemoglobin	9.29	16.9	13.75±1.79
Hematokrit	29.40	51.8	43.75±5.18
Lökosit	5160	24600	9740.9±4126.4
Trombosit	98000	495000	261889±97113.25
CRP	3.34	298	54.82±80.15
AKŞ	73	306	147.97±59.78
BUN	7	46	20±9.8
Kreatinin	0.49	1.51	0.79±0.18
ALT	6	137	26.55±29.41
AST	6	50	19.67±11.23
Protein	6.2	8	7.15±0.56
Albumin	1.9	4.3	3.37±0.48
Na	132	156	139.13±4.66
K	3.3	6.3	4.45±0.69

KOAH hastalarının 14’ünün SFT değerleri bilinmekteydi. Ortalama FEV1 değerleri 1.82±0.94 L (min: 0.58-max:3.79) idi. FVC ortalaması ise 2.79±1.57 L (min:0.75- max:6.49) iken FEV1/FVC oranları ise ortalama: %67.35 ± 13.49 (min:38-max:91) idi.

KOAH akut atak hasta grubunun son 5 yılda acile, servise ya da yoğun bakıma başvuru sayısı ortalama 8.9±8.32 (min:1, max:28) idi. Akut KOAH hastası 12 olgunun yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatışı mevcuttu. Ortalama yatış süreleri 1.5±0.9 (min:1, max:4) olarak hesaplandı.

Ek hastalıkların varlığının acil başvuru, hastane yatışı, yoğun bakım yatışı sayısı ilişkisi araştırıldığında, hipertansiyonu olan KOAH hastalarının başvuru sayıları

6.89±7.6 iken, HT bulunmayan hastalarda 9.76±8.6 kez olduğu görülmüştür (p=0.396). Aynı şekilde DM varlığında 11±8.75 kez hastane yatışı olmasının yanında DM yokluğunda 8.14±8.2 kez başvuru olduğu görülmüştür (p=0.414). Her iki ek hastalığın da acil başvuru, hastane yatışı, yoğun bakım yatışı sayısına bir etkileri olmadığı görülmüştür.

Hastalarımızın çalışma süresi bitiminden itibaren 3 ay sonraki hastane kayıtlarından hastaların sağ olup olmadığı araştırılmış ve KOAH olgularımızın 2'sinin (%5) vefat etmiş olduğu görülmüştür (Tablo 12'de 5 ve 35 numaralı, koyu renkli ve italik yazılmış olgular).

Tablo 11 ve Tablo 12'de ayrı ayrı kontrol grubunun ve KOAH hastalarının interlökin düzeyleri ve genotipleri listelenmiştir.

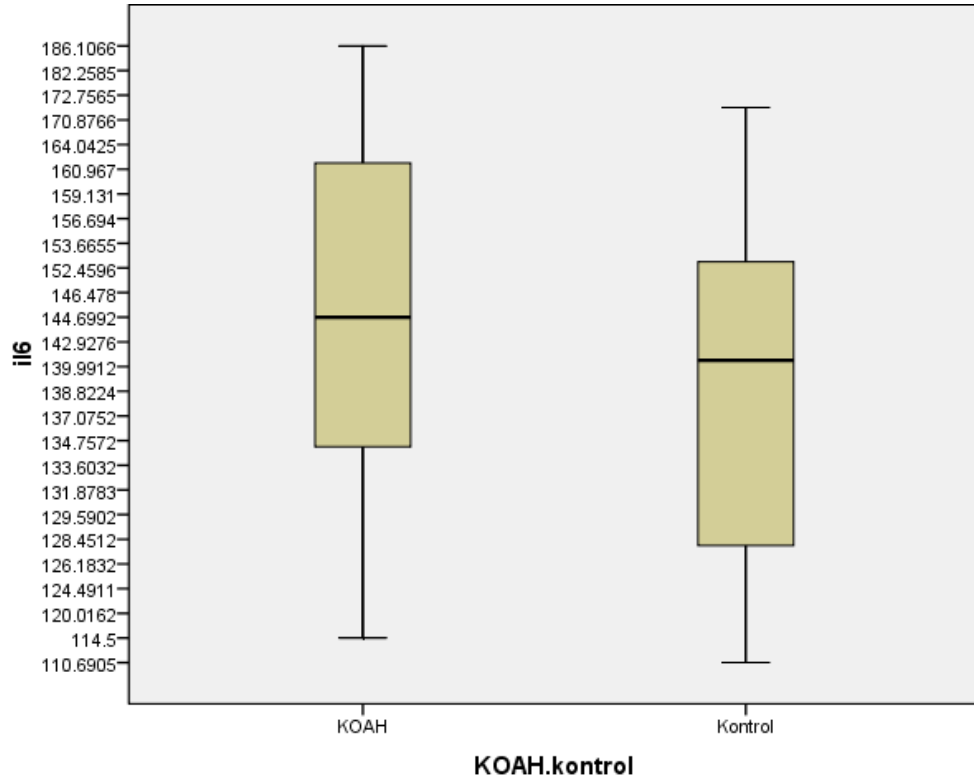
Tablo 11: Kontrol olgularının interlökin düzeyleri ve genotipleri

Kontrol	Cins	Yaş	IL-6	IL-10	TNF- α	Polimorfizm
1	K	56	158.5206	113.6409	425.8745	TT
2	K	49	152.4596	104.4229	444.7573	TG
3	K	32	129.5902	92.9926	398.0439	
4	K	58	143.5173	88.93668	398.0439	
5	K	54	147.0726	109.9537	504.9194	TT
6	K	53	159.131	105.8978	524.8377	TG
7	K	37	131.8783	100.367	487.2038	
8	K	55	134.7572	151.9878	493.0866	TG
9	K	53	140.5769	115.4845	458.1293	GG
10	K	53	160.967	106.6352	437.1729	TG
11	K	52	119.4607	95.57364	392.55	TG
12	K	47	127.3155	97.78596	425.8745	TT
13	K	58	171.5024	118.803	512.8573	TG
14	K	49	153.0622	131.3395	528.8506	TT
15	K	56	147.0726	107.004	469.6908	
16	K	55	142.9276	105.8978	489.1623	TG
17	K	48	134.1798	99.99828	420.2606	TG
18	K	57	124.4911	87.4618	405.4068	TG
19	K	52	110.6905	91.88644	354.7812	
20	K	51	113.4072	107.7414	398.0439	TT
21	E	59	128.4512	104.4229	433.3963	
22	E	57	139.9912	99.62956	458.1293	
23	E	55	159.131	104.7916	446.6599	
24	E	37	120.5726	112.9035	427.751	

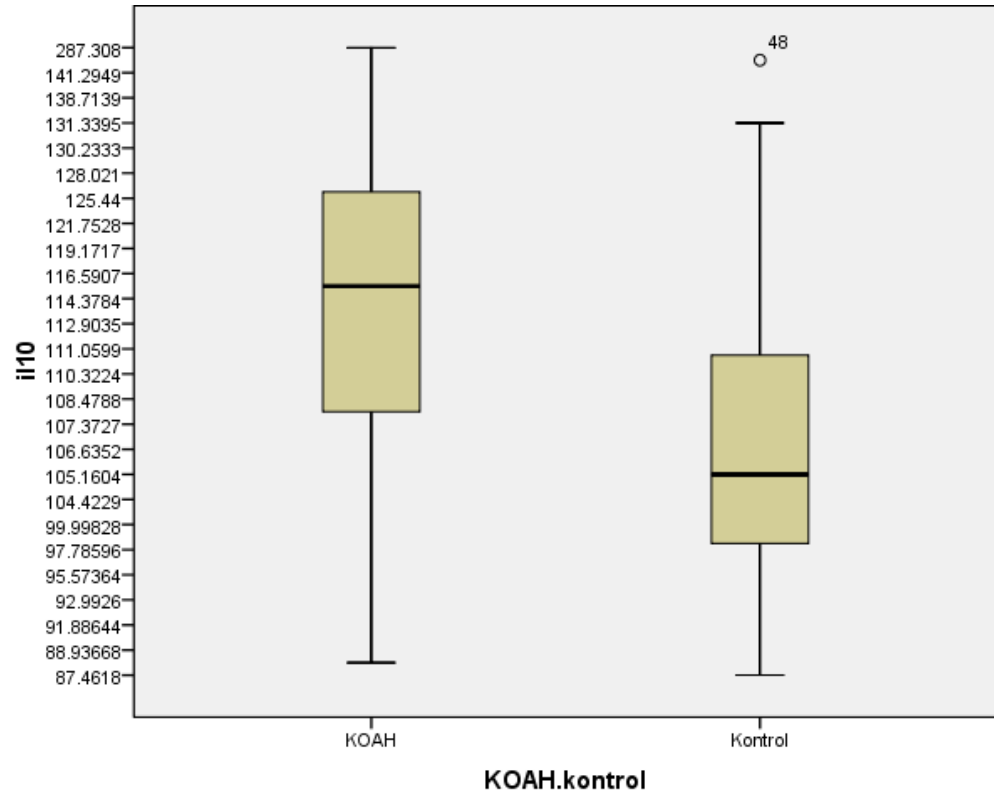
Tablo 12: KOAH olgularının interlökin düzeyleri ve genotipleri

Olgu	Cins	Yaş	1Akut/2Stabil	IL-6	IL-10	TNF- α	Polimorfizm
1	K	54	1	136.4945	138.7139	446.6599	TT
2	K	50	1	131.3051	112.9035	446.6599	TG
3	E	64	1	120.0162	118.803	418.3946	TT
4	E	47	1	134.7572	104.4229	446.6599	TT
5	E	60	1	144.6992	109.9537	532.8733	TG
6	E	59	1	181.6198	119.9092	575.6909	TT
7	E	70	1	139.4064	130.602	524.8377	TG
8	K	61	1	164.0425	116.5907	551.0948	GG
9	E	56	1	137.0752	121.7528	439.0651	GG
10	K	49	1	132.4525	128.021	446.6599	TG
11	K	56	1	114.5	105.8978	401.72	TT
12	K	65	1	125.6183	92.62388	429.6302	TT
13	K	62	1	138.8224	99.62956	544.9993	TG
14	E	75	1	170.8766	110.3224	565.401	TG
15	E	52	1	134.1798	119.1717	522.8348	
16	K	46	1	144.6992	110.6912	540.9477	TG
17	E	48	1	146.478	108.4788	440.9599	TT
18	K	76	1	139.4064	129.1272	461.973	GG
19	K	67	1	126.1832	114.3784	403.5621	TG
20	E	50	1	136.4945	105.1604	454.2559	TT
21	K	36	2	152.4596	116.5907	538.9255	TT
22	E	43	2	183.5382	125.44	596.4467	TG
23	E	72	1	159.7422	134.658	563.3501	GG
24	E	70	1	154.2696	125.8087	573.6282	
25	E	76	2	186.1066	140.5575	452.383	
26	E	73	1	170.2514	287.308	437.1729	GG
27	E	45	1	132.4525	141.2949	387.0804	
28	E	74	1	129.0203	91.149	414.6706	TG
29	E	74	1	162.8099	97.41724	530.8608	TT
30	E	39	2	172.7565	114.3784	553.1314	TT
31	E	74	2	145.8843	124.3338	516.841	GG
32	K	73	1	153.6655	121.7528	534.8883	TG
33	K	76	1	153.0622	121.7528	418.3946	TT
34	K	74	1	138.2392	114.3784	394.3786	TT
35	E	46	1	142.9276	130.2333	378.0189	TG
36	E	65	1	133.6032	94.46748	398.0439	TT
37	E	63	1	164.0425	88.56796	506.9002	TG
38	E	52	1	182.2585	112.166	553.1314	GG
39	E	63	1	160.967	107.3727	500.9652	TG
40	E		2	156.694	111.0599	506.9002	TT

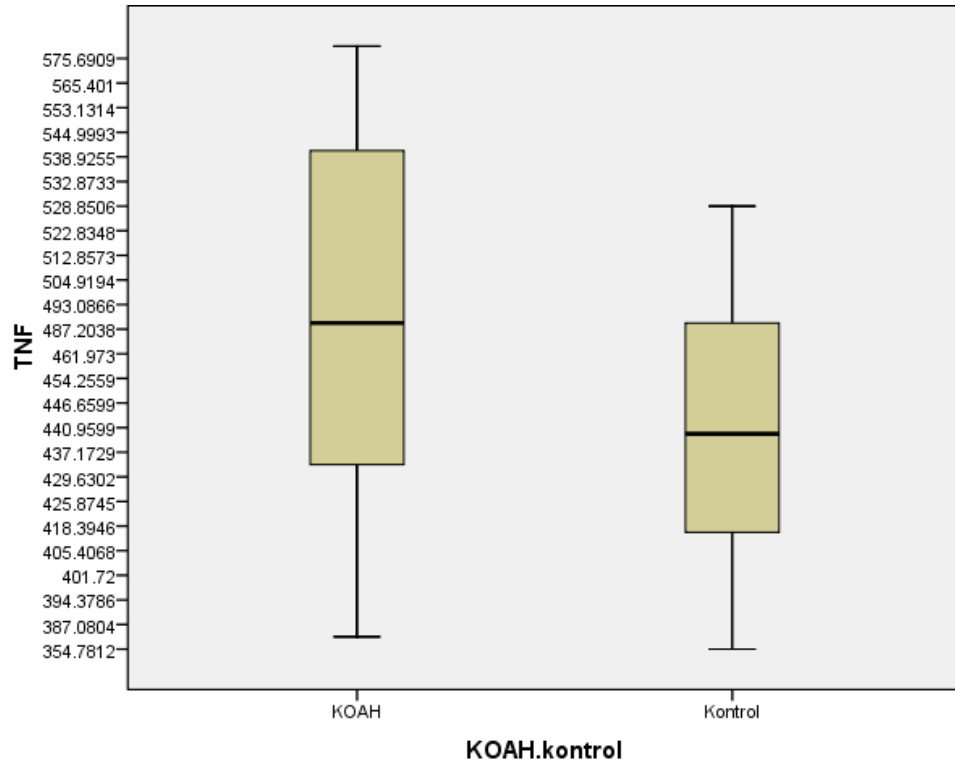
KOAH ve kontrol grubu olgularımızın interklökin düzeylerinin karşılaştırılması sonucu oluşan grafikler ise Şekil 6, 7 ve 8’de görülmektedir. KOAH hasta grubunun ortalama IL-6 düzeyi 148.346 ± 18.41 pg/ml iken, sağlıklı kontrol grubununki ise 139.61 ± 16.26 pg/ml’dir. Aynı şekilde IL-10 düzeyleri KOAH grubunda $119,46 \pm 30.20$, kontrol grubunda ise 106.48 ± 13.87 pg/ml olarak ölçülmüştür. TNF- α düzeyleri ise KOAH grubunda 483.77 ± 63.74 , kontrol grubunda ise 447.31 ± 46.33 pg/ml’dir. Olguların IL-10 veTNF- α değerleri arasındaki fark anlamlıdır.



Şekil 6: IL-6 değerleri
(p=0.06)



Şekil 7: IL-10 değerleri
(p=0.044)



Şekil 8: TNF- α değerleri
($p=0.018$)

KOAH olgularımızın interlökin düzeylerinin cinsiyete göre farklılık gösterip göstermediği ise Tablo 13'te incelenmiştir. Bu tablodan da anlaşılacağı üzere IL-6 düzeyleri erkeklerde, kadınlara göre anlamlı şekilde fazladır. IL-10 ve TNF- α düzeylerinde anlamlı bir fark görülememiştir.

Tablo 13: Cinsiyete göre interlökin düzeyleri

	Erkek	Kadın	p
IL-6	152.909 $\pm$ 19.11	139.873 $\pm$ 13.99	0.031
IL-10	121.412 $\pm$ 36.46	117.222 $\pm$ 12.96	0.681
TNF- α	491.001 $\pm$ 64.39	470.351 $\pm$ 12.62	0.335

KOAH hasta grubunda yaş ile ilişki araştırıldığında ise biomarkerlar içinde sadece TNF- α 'nın ters orantılı zayıf bir ilişkisinin olduğu, yaş yükseldikçe TNF- α düzeyinin düştüğü gözlenmiştir. Kontrol grubu incelendiğinde ise bu ters orantının görülemediği dikkat çekmiştir. Diğer interlökinler ise yaş arttıkça artmaktadır fakat bu ilişki zayıftır.

KOAH hasta grubunda IL6 düzeyleri arttıkça TNF- α düzeylerinin de arttığı fakat kreatinin düzeylerinin azaldığı saptanmıştır. IL-10 ile TNF- α 'nın birbirleriyle ters orantılı olarak arttıkları yani biri artarken diğerinin azaldığı gözlenmiştir. Yine aynı grup hastada IL-10 düzeyleri CRP artışı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Sağlıklı kontrol grubunda ise interlökinlerin artışı birbirleri ile doğru orantılıdır. Biri artınca diğeri de artmaktadır.

KOAH çalışma grubunda IL-10 zayıf düzeyde de olsa hemoglobin, hematokrit, lökosit ya da trombosit arttığında azalıyordu. Aynı şekilde IL-6 da hemoglobin, hematokrit ve trombosit arttığında, azalıyordu, tersine lökosit arttığında az da olsa artıyordu. TNF- α da hematokrit ve lökosit arttığında azalıyordu. TNF- α , trombositler arttığında artıyor, CRP ise trombositler arttığında düşüyordu.

Çalışmamızda inflamatuvar göstergeler olarak kullandığımız interlökinlerin düzeylerinin, KOAH hastalarında, stabilite durumu, sigara içim miktarı, yoğun bakım ünitesinde (YBU) yatış varlığı açısından incelenmesi Tablo 14'te özetlenmiştir. Bu tabloya göre stabil KOAH olgularında IL-6 ve TNF- α değerleri, akut atakta olanlara göre anlamlı düzeyde yüksektir. Sağlıklı kontrol grubu ile tüm KOAH hasta grubu karşılaştırıldığında ise IL-10 ve TNF- α değerlerinin KOAH hasta grubunda belirgin yüksek olduğu gözlenmiştir. İnterlökin düzeyleri açısından sigara içim miktarının, YBÜ yatış varlığının ve de DM ya da HT varlığının bir fark oluşturmadığı gözlenmiştir.

Tablo 14: KOAH olgularında, stabilite, sigara kullanımı, DM/HT varlığı ile interlökinlerin ilişkisi

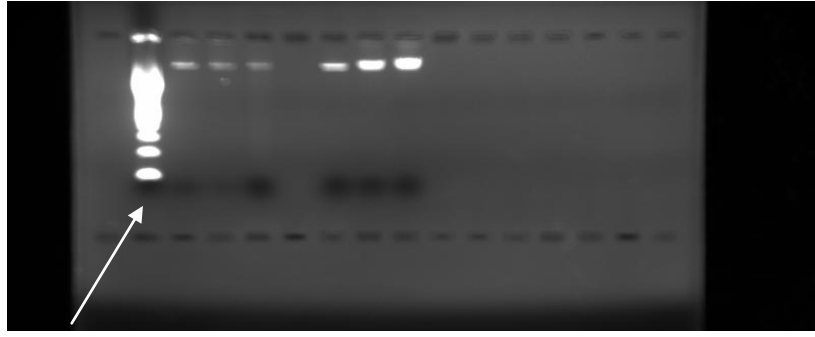
		IL-6	p	IL-10	p	TNF- α	p
KOAH	Akut	144.914 $\pm$ 17.18		119.384 $\pm$ 33.04		473.113 $\pm$ 62.12	
	Stabil	164.529 $\pm$ 16.09	0.009	122.595 $\pm$ 9.83	0.802	534.036 $\pm$ 47.52	0.020
	KOAH	148.346 $\pm$ 18.41		119.46 $\pm$ 30.20		483.77 $\pm$ 63.74	
	Kontrol	139.613 $\pm$ 16.26	0.060	106.481 $\pm$ 13.87	0.044	447.311 $\pm$ 46.336	0.018
Sigara	<20	149.812 $\pm$ 19.72		117.758 $\pm$ 12.55		510.99 $\pm$ 63.87	
	$\geq$ 20	151.141 $\pm$ 16.65	0.870	123 $\pm$ 455 $\pm$ 40.67	0.741	486.091 $\pm$ 61.86	0.396
YBÜ* yatış	Var	148.491 $\pm$ 16.61	0.975	113.978 $\pm$ 15.61	0.420	484.667 $\pm$ 67.01	0.955
	Yok	148.285 $\pm$ 19.42		122.503 $\pm$ 34.58		483.392 $\pm$ 63.55	
DM	Var	143.189 $\pm$ 23.57	0.383	104.976 $\pm$ 10.14	0.118	471.351 $\pm$ 63.12	0.545
	Yok	149.63 $\pm$ 17.10		123.68 $\pm$ 32.48		486.88 $\pm$ 64.51	
HT	Var	150.77 $\pm$ 19.92	0.613	117.89 $\pm$ 14.23	0.796	485.38 $\pm$ 71.71	0.923
	Yok	147.42 $\pm$ 18.08		120.72 $\pm$ 34.58		483.16 $\pm$ 61.81	

*Yoğun bakım ünitesi

GPIIb-IIIa polimorfizm sonuçları:

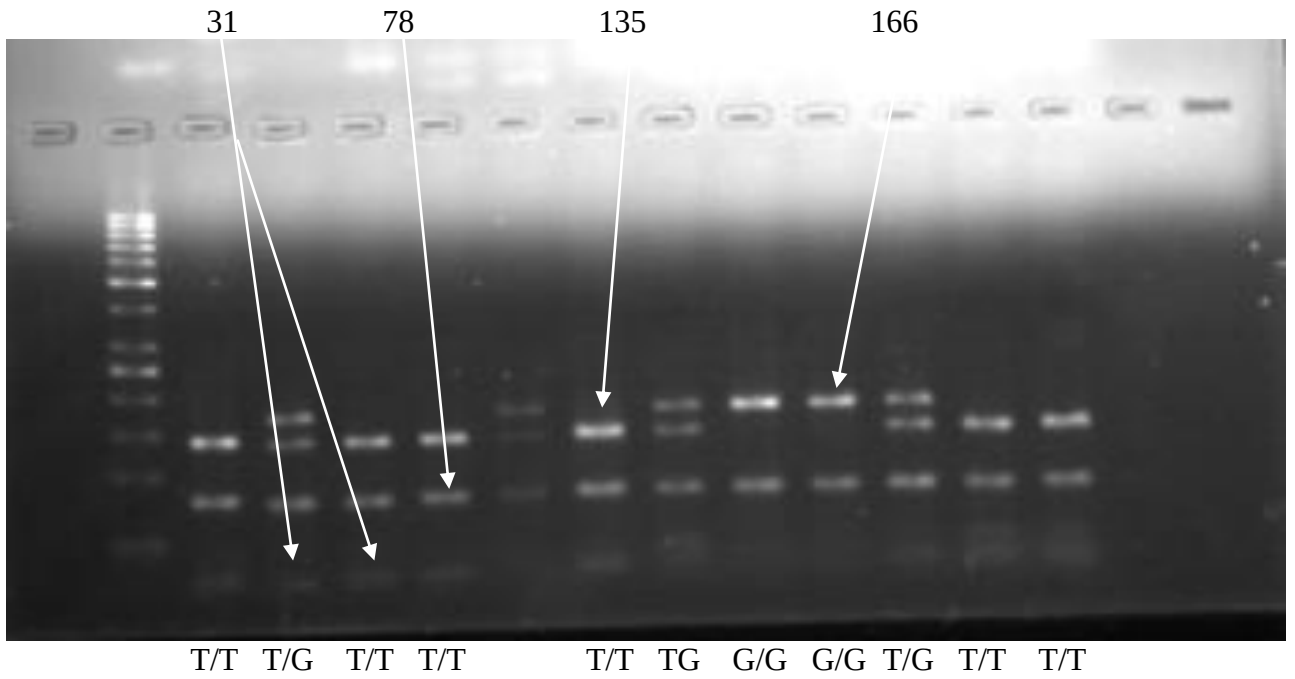
Resim 3 ve 4'te KOAH olgularımızın PCR sonuçları görülmektedir. Resim 3'te bir kaç KOAH hastasının izole DNA örneklerinin RFLP öncesi agaroz jel görüntülenmesi DNA merdiveni ile karşılaştırılarak seçilebilir. Görüldüğü gibi bantlar 244 bp'de refle vermişlerdir. Resim 4a, 4b, 4c ve 4d'de ise RFLP sonrası oluşan bantlar görülmektedir. Resim 4a'da da görülebildiği gibi olgular 31,78,135 ya da 166 bp hizasında refle vermişler ve buna göre genotiplendirilmişlerdir.

Tablo 15'te KOAH hastası ve sağlıklı kontrol grubunun genotiplerinin karşılaştırılması görülmektedir. KOAH hastası ve kontrol grupları arasında genotip dağılımı açısından fark görülememiştir.

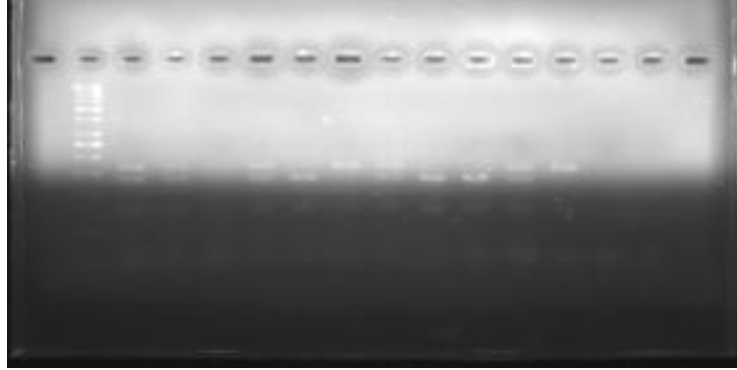


a

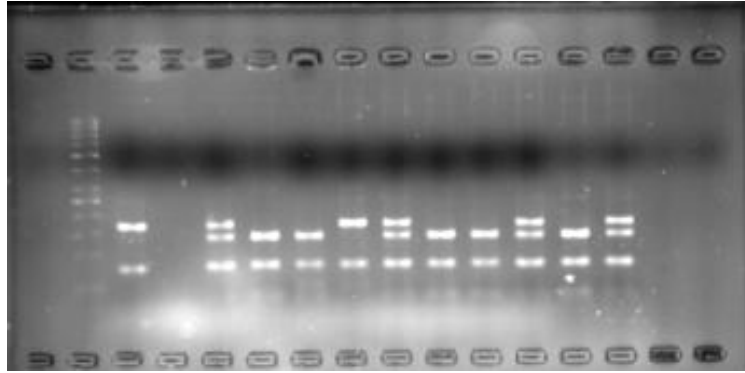
Resim 3: KOAH hastalarının izole DNA örneklerinin RFLP öncesi agaroz jel elektroforezi görüntüleri. a: DNA ladder, Diğer bantlar KOAH hastalarına ait bantlardır.



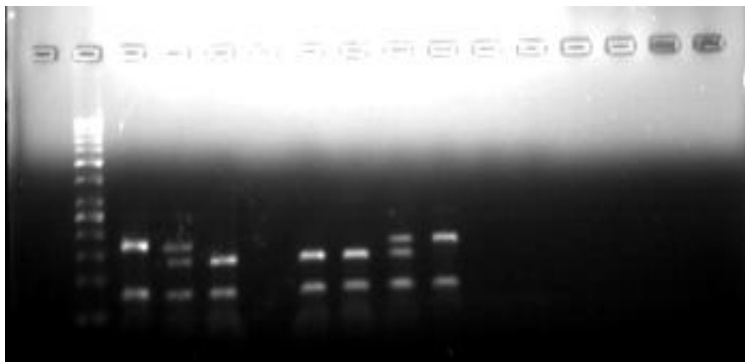
Resim 4a: KOAH hastalarının izole DNAlarının RFLP sonrası agaroz jel görüntülenmesi ve genotipleme



Resim 4b: KOAH olgularının genotipleri (devam)



Resim 4c: KOAH olgularının genotipleri (devam)



Resim 4d: KOAH olgularının genotipleri (devam)

Tablo15: KOAH olgularının ve kontrol grubunun genotipleri

<i>Genotip</i>	<i>Olgular N (%)</i>	<i>Kontroller N (%)</i>
T/T	15 (%41.5)	5 (%33.3)
T/G	14 (%38.9)	9 (%60)
G/G	7 (%19.4)	1 (%6.7)

TT ve TG olguları birleştirilerek GG ile karşılaştırıldığında olgu ve kontrol grupları arasında fark görülememiştir (p=0,40).

TTve GG olguları birleştirilerek TG ile karşılaştırıldığında olgu ve kontrol grupları arasında fark görülememiştir (p=0,16).

TG ve GG olguları birleştirilerek TT ile karşılaştırıldıklarında olgu ve kontrol grupları arasında fark bulunamamıştır (p=0,57).

KOAH olgu grubunda demografik özellikler, hastane ve yoğun bakım ünitelerinde yatış durumları ve ek hastalık varlığı ile genotip ilişkisi tablo 16'da incelenmiştir.

Tablo 16a: KOAH olgu grubu özellikleri ve genotip ilişkisi

	Yaş	p	Sigara	p	KOAH-yıl	p	Hast başvuru	p
TT	57.57±12.72		47.5±22.03		10.77±8.68		9.36±10.27	
TG	60.07±11.31	0.58	38.90±32.57	0.533	8.75±4.65	0.565	9.17±7.07	0.957
TT	57.57±12.72		47.5±22.03		10.77±8.68		8.16±8.84	
GG	66.14±9.6	0.134	14.90±21.27	0.024	7.16±7.3	0.418	8.16±8.84	0.814
TG	60.07±11.31		38.90±32.57		8.75±4.65		9.17±7.07	
GG	66.14±9.6	0.24	14.90±21.27	0.162	7.16±7.3	0.628	8.16±8.84	0.797

Tablo 16b: KOAH olgu grubu özellikleri ve genotip ilişkisi (devam)

	Erkek (%)	p	HT varlığı (%)	p	Kardiovask hast. var (%)	p	DM varlığı (%)	p
TT	66.67		26.7		40		20	
TG	57.1		21.4		42.9		28.6	
TT	66.67		26.7		40		20	
GG	57.1	0.846	42.9	0.582	42.9	0.985	14.3	0.732
TG	57.1		21.4		42.9		28.6	
GG	57.1		42.9		42.9		14.3	

Tablo 16'dan da anlaşılabileceği üzere TT genotip KOAH hastaları daha genç, erkek cinsiyet daha fazla, KOAH hastalık süresi daha uzun hastalardır. GG genotip KOAH hastaları ise daha yaşlı, daha az sigara içmiş ve hipertansiyon hastalığını taşıma olasılığı daha fazla kişilerdir.

KOAH olguları akut atak ve stabil olarak ayrıldığında ve kontrol olgular ile birleştirilerek polimorfizm dağılımı incelemesi Tablo 17'de görülmektedir.

Tablo 17: Stabil/Akut atak KOAH'lı olgu ve kontrol gruplarının genotipleri

	TT	TG	GG
Akut atak KOAH	12	13	6
Stabil KOAH	3	1	1
Kontrol	5	9	1

p=0,51

Akut atak KOAH olgularının polimorfizm dağılımları kontrol ve stabil dönem KOAH hastaları ile birlikte değerlendirildiğinde farklı görülmemektedir. Bu durumun sadece kontrol olguları ve stabil dönem KOAH olguları ele alınıp değerlendirildiğinde de farklı olmadığı gözlenmiştir ($p=0.28$).

Polimorfizm dağılımı da T aleli içermek (TT ve TG olguları birlikte) ya da G aleli içermek (TG ve GG olguları birlikte) açısından incelendiğinde yine KOAH olguları (stabil ya da akut atak) ve kontrol grupları karşılaştırılmalarında bir farklılığa rastlanmamıştır ($p=0.447$, $p=0.347$).

Tablo 18'de KOAH olgularında genotip dağılımına göre trombosit düzeyleri araştırılmış ve karşılaştırılmıştır ve GG genotipin TT genotip hastalarından anlamlı düzeyde düşük trombositlere sahip oldukları görülmüştür ($p=0.047$).

Tablo 18: KOAH olgularında genotip dağılımına göre trombosit düzeyleri

	Trombosit sayısı
TT	293 690 $\pm$ 105460
TG	276 500 $\pm$ 83791.01
GG	188 330 $\pm$ 34131.7

Çalışma bitiminde ex olmuş olan iki olgumuzun da genotipleri TG idi.

13. TARTIŞMA ve SONUÇ

KOAH artık sistemik inflamasyonun olduğu kanıtlanmış bir hastalıktır (Gan, Man, Senthilselvan and Sin 2004). Shavro, Ezhilarasu, Augustine, Bechtel ve Christopher (2012) çalışmalarında olgularının KOAH hastalık sürelerini ortalama 6 yıl olarak hesaplamıştır. Bizim çalışmamızda ise tüm KOAH olgularında 8.79 yıl iken stabil KOAH grubunda 1.6 yıl, akut atak KOAH grubunda ise 9.8 yıl idi. Buna göre hastalarımızın (stabil grup hariç) daha eski hastalıkları olduğu söylenebilir.

KOAH hastaları genellikle diğer hastalıklarla (komorbiditelerle) birlikte görülür ve bu durum prognozlarını etkiler (Barnes 2009). Kardiyovasküler hastalıklar KOAH hastalarında görülen en sık major komorbiditedir. Osteoporoz, depresyon, akciğer kanseri, DM de sık görülenlerdendir (GOLD 2001). Shavro ve arkadaşlarının çalışmasında da (2012) gastrik hastalıklar %21 ile en sık, hipertansiyon %19 ile ikinci en sık hastalık olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada %34 hastanın ek bir hastalığının olmadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise %25 hastanın ek bir hastalığı yokken, hipertansiyon dışı kardiyovasküler hastalık %33.34, hipertansiyon %25, DM %14.5 sıklıkta görülmekte idi. Bu hastalıkların akut ya da stabil hasta grubunda bir fark oluşturmadığı, hatta yaşın ilerlemiş olmasının da bir fark yaratmadığı çalışmamızda görülmüştür. Gastroözofageal reflü hastalığının KOAH hastalarında sık görüldüğünün bilinmesine rağmen anamnez alınırken, kaydedilmemiş olması bu konunun KOAH takip ve tedavisinde daha çok irdelenmesi gerektiği sonucuna yol açmaktadır.

KOAH hastalarımızın son beş yılda acile, yataklı servise ya da yoğun bakıma alınma sayısı ortalama 9 olarak hesaplanmıştır. Yoğun bakım ünitesinde yatan olgu sayısı 12 iken ortalama yatış süresi 1.5 gün idi. Tüm bunlar KOAH hastalığının önlenabilir olmasına rağmen topluma mali yükünün ne kadar fazla olduğunun bir göstergesidir. Avrupa Birliği'nde solunum hastalıklarının getireceği yük tüm sağlık harcamalarının %6'sı ve KOAH harcamalarının da bu solunum hastalık harcamalarının %56'sını oluşturacağının tahmin edildiği bildirilmiştir (European Lung White Book 2003).

IL-6 hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkili bir sitokindir (Tamm 1989). Hücre büyümesi ve immun fonksiyonlar için önemli role sahiptir. Salınması doku hasarı ya da infeksiyon tarafından tetiklenir. (Janeway 2001), (Botran et al 1995). İleri metastatik kanser hastalarında kanda IL-6 seviyeleri yüksektir. Böylece bu hastalıkların tedavisi için anti IL-6 tedavileri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Romatoid artrit için onay almış olan Tocilizumab bu ilaçların ilkidir. ALD518'in ise halen klinik çalışmaları yapılmaktadır (Barton 2005) (Smolen and Maini 2006). KOAH hastalarımızın ortalama IL-6 düzeyleri 148.346 ± 18.41 olarak ölçülmüştür. Sağlıklı kontrol grubunda ise 139.61 ± 16.26 'dır. Aralarındaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür. KOAH hastalarında ortalama 150 pg/ml, sigara içen fakat KOAH bulunmayan kontrollerde 0.6 pg/ml ve sağlıklı sigara içmeyen kontrollerde ise 0.4 pg/ml düzeylerini bildiren Agusti ve arkadaşlarının (2012) çalışmasına göre de KOAH hastalarında benzer bir sonuç elde ettiğimiz görülmektedir. Bunun yanında sağlıklı kontrol grubunun IL-6 düzeyleri bizim çalışmamızda diğer çalışmaya göre oldukça yüksektir.

Pellegrini, Contasta, Del Beato, Ciccone, ve Berghella (2011) IL-6 üretim yolunun kadınlara daha spesifik olduğunu belirtmiş olmalarına rağmen bizim çalışmamızda tam tersi erkeklerde daha yüksek ölçülmüştür. Bir sonraki çalışmalarda kadın KOAH sayısının daha yüksek tutulması ile bu farkın detaylandırılabilceği düşünülmüştür. Harris ve arkadaşlarının (1999) yaptığı çalışmada IL-6 seviyelerinin yaşlılarda mortalite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizde de sağlıklı kontrol grubunda yaş arttıkça hafif bir artış gözlenmiş fakat mortaliteye etkisi başka bir çalışma ile incelenmek üzere planlanmıştır. KOAH hasta grubunda ise IL-6 ve IL-10'un yaş arttıkça arttığı (zayıf ilişki) fakat TNF- α 'nın KOAH hastası yaşlandıkça düştüğü gözlenmiştir. Üç aylık takip sonrasında yapılan kontrolde vefat ettiği görülen 2 KOAH hastasının interlökin düzeyleri ya da yaşları diğer olgulardan belirgin farklı değildi. Yanbaeva DG ve arkadaşları (2009) CRP ve IL-6 haplotiplerinin sistemik inflamasyon ve KOAH ile ilişkili olduklarını göstermişleridir. Thorleifson ve arkadaşları da (2009) 40 yaş üstü 758 İzlandalı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada yüksek IL-6 değerlerinin düşük FVC ve FEV1 değerleri ile kesin ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda önem verdiğimiz diğer bir sitokin IL-10, immunregulasyon ve inflamasyon üzerine pleiotropik etkilidir (Pestka et al 2004). TH1 sitokinlerini, MHC sınıf II antijenlerini, ve makrofajlardaki stimulator moleküllerin (interferon gama, interlekin 2, interlekin 3, tumor nekroz faktör alfa, GM-CSF) salınımını inhibe eder. B hücre oluşumu ve antikor oluşumuna da yardımcı olur. NF kappa B aktivitesini bloke eder. Gen yapısındaki polimorfizm kolorektal kanser ile ilişkilendirilmiştir (Tsilidis et al 2009). Benzer şekilde IL10 gen polimorfizmi intihar girişimi ile de ilişkilendirilmiştir. Alzheimer hastalığı, gastrik kanser ve sistemik lupus eritematozis'te de IL 10 gen defekti saptanmıştır. (Vural et al 2009) (Gateva et al 2009). KOAH hasta grubunda IL6 düzeyleri arttıkça TNF- α düzeylerinin de arttığı görülmüş, IL-10 düzeylerinin de TNF- α ile negatif ilişkili oldukları saptanmıştır. Oysa pellegrini ve arkadaşları (2011) sağlıklı ve kolorektal kanserli hastalarında tüm bu interlekinlerin aynı yönde artış gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Diğer bir biomarker TNF- α ise sistemik inflamasyon ve akut faz reaksiyon sitokindir. Temel görevi immün hücre regülasyonudur. Kaşeksin ya da kaşektin de denir. 6p21 geni tarafından kodlanır (Old 1985). Üretiminde bozukluk durumunda kanser gibi hastalıklara yol açabilir. Rekombinan TNF immünstimulan olarak kullanılabilir. Septik şokta ana mediator olarak tanımlanmıştır (Beutler, Milsark and Cerami 1985). İnterlekin 1 ve 6 ile birlikte hipotalamus üzerinde etki yaparak iştahı keserler ve ateş yaparlar. İnsülin direncine sebep olur. Lokal TNF birikimi ateş, ağrı, şişlik, kızarıklık gibi inflamasyonun kardinal bulgularına sebep olur. TNF alpha romatoid artrit, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı, psöriazis gibi otoimmün hastalıklara sebep olduğu için infliximab ya da adalimumab gibi monoklonal antikorlar ya da etanercept gibi dolaşan reseptör füzyon proteinleri TNF alpha inhibitörleri olarak tedavide kullanılmaktadır (Elliott et al 1994) (den Broeder et al 2002).

Tüm bu çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda inflamasyon belirteçleri olarak kullandığımız TNF- α ve IL-10 düzeyleri KOAH olgularında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek görülmektedir. IL-6 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre yüksek çıkmışlardır. Immunregulator IL-10'un

etkisinin TNF- α düzeylerini baskılamaya yönelik olduğu da düşünülürse TNF- α değerin KOAH hastalarındaki inflamasyonu göstermede başarılı olduğunu akla getirmektedir.

Çalışmamız TT genotip KOAH hastaları daha genç, erkek cinsiyet daha fazla, daha fazla sigara içmiş, KOAH hastalık süresi daha uzun hastalardır. GG genotip KOAH hastaları ise daha yaşlı, daha az sigara içmiş ve hipertansiyon hastalığını taşıma olasılığı daha fazla kişilerdir. KOAH hastalarında genellikle düşük olması beklenen IL-10 düzeyinin de GG olgularında diğer genotiplere göre anlamlı yüksek olması bu genotipi taşıyan KOAH hastalarının diğer genotipleri taşıyanlardan farklı değerlendirilmeleri gerektiği, kardiyovasküler ek hastalık açısından daha riskli bir grup olabilecekleri sonucu çıkarılabilir. GG genotip olguların daha az sigara içmiş olmaları da bu genotipin az sigara içimine rağmen KOAH oluşumuna meyil oluşturabileceği olasılığını akla getirmektedir. Sağlıklı kontrol grubunda tek bir olgunun GG genotip taşıması sonucu KOAH hastalarına benzer bir genotip karşılaştırılması yapılmamıştır.

Olgularımızın alel dağılımı açısından KOAH olgularımız (atakta ve/veya stabil durumda) ya da kontrol grup hastaları arasında bir fark gözlenmemiştir. Bu durum KOAH stabil dönem olgu sayısının düşük oluşu yüzünden başka çalışmalar ile bu sonucu kontrol etme gereğini doğurmuştur.

Bu çalışmamızda özellikle akut atakta olan KOAH hastalarının içinde hastalıkları sebebiyle yoğun bakımda yatan ya da genel durumunun kötü olması sebebiyle solunum fonksiyon testi yapılamamış olması inflamasyon belirteçlerinin ve alel dağılımının solunum kısıtlılığı ölçümleri ile karşılaştırılamamasına sebep olmuştur. Aynı şekilde hastaların hepsinden sigara anamnezi alınamamış olması da inflamasyona sebep olabilecek çok önemli bir confounding faktörün yeteri kadar göz önüne alınamamış olmasına yol açmıştır. Bu nedenlerle bir sonraki çalışmanın sadece stabil dönem KOAH hastaları alınarak ya da solunum fonksiyon testinde düşüklüğe sebep olmamış ve solunum fonksiyon testi ya da anamneze kolay kooperasyon kurabilecek kişilerle yapılması önerilir.

Sonuç olarak TT genotip KOAH hastaları daha genç, erkek cinsiyet daha fazla, daha fazla sigara içmiş, KOAH hastalık süresi daha uzun bununla beraber, GG genotip KOAH hastaları ise daha yaşlı, daha az sigara içmiş ve hipertansiyon hastalığını taşıma olasılığı daha fazla kişilerdir. KOAH hastalarında GG genotipi taşıyan KOAH hastalarının diğer genotipleri taşıyanlardan farklı değerlendirilmeleri gerekmektedir. GG genotip kardiyovasküler ek hastalık açısından daha riskli bir grup oluşturmaktadırlar. GG genotip olguların az sigara içimine rağmen KOAH oluşumuna meyil oluşturabileceği olasılığını akla getirmektedir. Tüm bu sonuçlar daha geniş serilerle tekrarlanmalıdır.

14. KAYNAKLAR

1. Acharyya S, Ladner KJ, Nelsen LL, Damrauer J, Reiser PJ, Swoap S, Guttridge DC. (2004). Cancer cachexia is regulated by selective targeting of skeletal muscle gene products. *J Clin Invest*, 114:370-8.
2. Agusti AGN. (2007.) Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: What we know and what we don't know (but should) *Proc Am Thorac Soc*,4(7):522-525.
3. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, Vestbo J, Lomas DA, Calverley PMA, Wouters E, Crim C, Yates JC, Silverman EK, Coxson HO, Bakke P, Mayer RJ, Celli B, for the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent Systemic Inflammation is Associated with Poor Clinical Outcomes in COPD: A Novel Phenotype. (2012). *PLoS One*, 7(5): e37483. Published online 2012 May 18. doi: 10.1371/journal.pone.0037483
4. Barnes PJ. (2009). The Cytokine Network in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 41: 631–638.
5. Barton BE. (2005). Interleukin-6 and new strategies for the treatment of cancer, hyperproliferative diseases and paraneoplastic syndromes. *Expert Opin. Ther. Targets*, 9 (4): 737–52.
6. Beutler B, Milsark IW, Cerami AC. (1985). Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science*, 229 (4716): 869–71.
7. Botran RF, Wynn TA, Hieny S, Caspar P, Chilton PM, Sher A.(1995). Linked in vivo expression of soluble interleukin-4 receptor and interleukin-4 in murine schistosomiasis. *Eur J Immunol*, 25(3):649-56.
8. Calvete JJ. (1999). Platelet integrin GPIIb/IIIa: Structure-Function correlations. An update and lessons from other integrins. *Proc Soc Exp Biol Med*, 222(1):29-38.
9. Castelnovo AD, Gaetano G, Donati MB, Licia I. (2005). Platelet glycoprotein IIb/IIIa polymorphism and coronary artery Disease: Implications for clinical practice. *American Journal of Pharmacogenomics*, 5(2): 93-99.

10. Chamberlain JS. (2004). Cachexia in cancer-zeroing in on myosin. *N Engl J Med*, 351:2124-5.
11. Clermont PJG, Shear WS, Schwartzberg J, Varga CF, Bray PF. (1996). Clues to the death of an Olympic champion. *Lancet*,347:1833. Letter.
12. Debigare R, Cote CH, Maltais F. (2001). Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical relevance and mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med*, 164:1712-17.
13. den Broeder AA, Joosten LA, Saxne T, Heinegård D, Fenner H, Miltenburg AM, Frasa WL, van Tits LJ, Buurman WA, van Riel PL, van de Putte LB, Barrera P. (2002). Long term anti-tumour necrosis factor alpha monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation. *Ann Rheum Dis*, 61(4):311-8
14. Dunlop LC, Skinner MP, Bendall LJ, Favaloro EJ, Castaldi PA, Gorman JJ, Gamble JR, Vadas MA, Berndt MC. (1992). Characterization of GMP-140 (P-selectin) as a circulating plasma protein. *J Exp Med*, 175(4):1147-50.
15. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, Leeb B, Breedveld FC, Macfarlane JD, Bijl JA, Woody JN. (1994). Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 344 (8930):1105-10.
16. European Respiratory Society. European Lung White Book. (2003). European Respiratory Society Journals Ltd, Huddersfield.
17. Feng DL, Lindpainter K, Larson MG, Rao VS, O'Donnell CJ, Lipinska I, Schmitz C, Sutherland PA, Silbershatz H, D'Agostino RB, Muller JE, Myers RH, Levy D, Tofler GH. (1999). Increased platelet aggregability associated with platelet GPIIIa PIA2 polymorphism: the framingham offspring study. *Arterioscler. Thromb Vac Biol*,19::1142-1147.
18. Feng DL, Lindpainter K, Larson MG, Christopher J. O'Donnell, Izabella Lipinska, Patrice A. Sutherland, Murray Mittleman, James E. Muller, Ralph B. D'Agostino, Daniel Levy, Geoffrey H. Tofler. (2001). Platelet glycoprotein IIIa PIA

polymorphism, fibrinogen and platelet aggregability: The Framingham heart study. *Circulation*, 104:140-144.

19. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. (2004). Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis. *Thorax*, 59: 574-580.
20. Gateva V, Sandling JK, Hom G, Taylor KE, Chung SA, Sun X, Ortmann W, Kosoy R, Ferreira RC, Nordmark G, Gunnarson I, Svenungsson E, Padyukov L, Sturfelt G, Jönsen A, Bengtsson AA, Rantapaa-Dahlqvist S, Baechler EC, Brown EE, Akarcon GS, Edberg JC, Ramsey-Goldman R, MacGwin G Jr, Reveille JD, Vila LM, Kimberly RP, Manzi S, Petri MA, Lee A, Gregersen PK, Seldin MF, Ronblom L, Criswell LA, Syvanen AC, Behrens TW, Graham RR. (2009). A large-scale replication study identifies TNIP1, PRDM1, JAZF1, UHRF1BP1 and IL10 as risk loci for systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*, 41(11):1228-33.
21. Gawaz M (2001) Blood Platelets. Physiology, Pathophysiology, Membrane Receptors, Antiplatelet Principles and Therapy for Atherothrombotic Disease. Gramlich Pliezhausen, Stuttgart.
22. Gawaz M. (2004). Role of platelets in coronary thrombosis and reperfusion of ischemic myocardium. *Cardiovasc Res*, 61(3):498-511.
23. Gawaz M, Brand K, Dickfeld T, Pogatsa-Murray G, Page S, Bogner C, Koch W, Schömig A, Neumann F. (2000). Platelets induce alterations of chemotactic and adhesive properties of endothelial cells mediated through an interleukin-1-dependent mechanism. Implications for atherogenesis. *Atherosclerosis*, 148(1):75-85.
24. Gawaz M, Langer H, May AE. (2005). Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*, 115(12):3378-84.
25. George JN, Caen JP, Nurden AT. (1990). Glanzmann's thrombasthenia: the spectrum of clinical disease. *Blood*, 75 (7): 1383-1395.
26. 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.

27. Hawrylowicz CM, Howells GL, Feldmann M.(1991).Platelet-derived interleukin 1 induces human endothelial adhesion molecule expression and cytokine production. *J Exp Med*,174(4):785-90.
28. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH,Heimovitz H, Cohen HJ, Wallace R. (1999). Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*,106:506 –512.
29. Henn V, Slupsky JR, Gräfe M, Anagnostopoulos I, Förster R, Müller-Berghaus G, Kroczeck RA. (1998). CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*, 391(6667): 591-4.
30. Janeway CA Jr. (2001). How the immune system works to protect the host from infection: a personal view. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(13):7461-8.
31. Jennings LK. (2009). Role of platelets in atherothrombosis. *Am J Cardiol* , 103 (suppl) 4A - 10A.
32. Jennings LK, Phillips DR. (1982). Purification of glycoproteins IIb and III from human platelet plasma membranes and characterization of a calcium-dependent glycoprotein IIb-III complex. *J Biol Chem*, 257(17):10458-66.
33. Jennings LK, Saucedo JF. (2008). Antiplatelet and anticoagulant agents: key differences in mechanisms of action, clinical application, and therapeutic benefit in patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Curr opin Cardiol*, 23:302-308.
34. Joos L, Pare PD, Sanford AJ. (2002). Genetic risk factors . In: *Chronic Obstructive Lung Disease*. Eds: Voelkel NF, MacNee W, BC Decker Inc, London, p.56-64.
35. Jurk K, Kehrel BE. (2005). Platelets: Physiology and biochemistry. (2005). *Semin Thromb Hemost* 31(4):381-92.
36. Kaplanski G, Farnarier C, Kaplanski S, Porat R, Shapiro L, Bongrand P, Dinarello CA. (1994). Interleukin-1 induces interleukin-8 secretion from endothelial cells by a juxtacrine mechanism. *Blood*, 84(12):4242-8.

37. Karadag F, Karul AB, Cildag O, Altun C, Gurgey O. (2008). Biomarkers of systemic inflammation in stable and exacerbation phases of COPD. *Lung*, 186:403-409.
38. Lu B, Rutledge BJ, Gu L, Fiorillo J, Lukacs NW, Kunkel SL, North R, Gerard C, Rollins BJ. (1998). Abnormalities in monocyte recruitment and cytokine expression in monocyte chemoattractant protein 1-deficient mice. *J Exp Med*, 187(4):601-8.
39. Lyman S, Aster RH, Visentin GP, Newman PJ. (1990). Polymorphism of Human Platelet Membrane Glycoprotein IIb Associated With the Bak^a/Bak^b Alloantigen System. *Blood* , 75;2343-2348.
40. Oksala NKJ, Heikkinen M, Mikkelsen J, Pohjasvaara T, Kaste M, Erkinjuntti T, . Karhunen PJ. (2007). Smoking and the platelet fibrinogen receptor glycoprotein IIB/IIIA PIA1/A2 polymorphism interact in the risk of lacunar stroke and midterm survival. *Stroke* , 38: 50-55.
41. Old LJ. (1985). Tumor necrosis factor (TNF). *Science*, 230 (4726): 630–2.
42. Omrani MD, Bushehri B, Bagheri M, Salari-Lak S, Alipour A, Anoshae MR, Massomi R. (2009). Role of IL-10 -1082, IFN-gamma +874, and TNF-alpha -308 genes polymorphisms in suicidal behavior. *Arch Suicide Res*, 13(4):330-9.
43. Özsavcı D, Yardımcı T, Demirel GY, Demiralp E, Uras F, Önder E.(2002). Flowcytometric assay of platelet glycoprotein receptor numbers in hypercholesterolemia *Platelets*, 13(4):223-9.
44. Pauwels RA, Buist S, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. (2001). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. NHLBI/WHO Global Initiative for COPD (GOLD). Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med*, 163:1256- 1276.
45. Pellegrini P, Contasta I, Del Beato T, Ciccone F, Berghella AM. (2011). Gender-Specific Cytokine Pathways, Targets, and Biomarkers for the Switch from Health to Adenoma and Colorectal Cancer. *Clin Dev Immunol*, 819724. Published online 2011 December 22. doi: 10.1155/2011/819724.

46. Pestka S, Krause CD, Sarkar D, Walter MR, Shi Y, Fisher PB. (2004). Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *Annu Rev Immunol*, 22:929–979.
47. Ross R, Bowen-Pope DF, Raines EW. (1985). Platelets, macrophages, endothelium, and growth factors. Their effects upon cells and their possible roles in atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci*, 454:254-60.
48. Rumbaut RE, Thiagarajan P. (2010). Platelet-Vessel Wall Interactions in Hemostasis and Thrombosis. Morgan and Claypool Life Sciences, San Rafael (CA).
49. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Mapp CE, Pieno M, Zanguochi G, Prete GD, Fabbri LM. (1996). Airway eosinophilia and expression of IL-5 protein in asthma and in exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Exp Allergy*, 26:766-774.
50. Sawicki G, Salas E, Murat J, Miszta-Lane H, Radomski MW. (1997). Release of gelatinase A during platelet activation mediates aggregation. *Nature*, 386(6625):616-9.
51. Shatil SJ, Kashiwagi H, Pampori N. (1998). Integrin signaling: The platelet paradigm. *Blood*, 91(8): 2645-2657.
52. Shavro SA, Ezhilarasu P, Augustine J, Bechtel JJ, Christopher DJ. (2012). Correlation of health-related quality of life with other disease severity indices in Indian chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 7:291-6.
53. Sinderby C, Beck J, Spahija J, Weinberg J, Grasino A. (1998). Voluntary activation of the human diaphragm in health and disease. *J Appl Physiol*, 85:2146-2158.
54. Smith CA, Harrison DJ. (1997). Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet*, 350: 630-633.
55. Smolen JS, Maini RN. (2006). Interleukin-6: a new therapeutic target. *Arthritis Res. Ther.* 8 Suppl 2: S5.
56. Stockley RA. (2009). Progression of chronic obstructive pulmonary disease: impact of inflammation, comorbidities and therapeutic intervention. *Current Medical Research and Opinions*, 25: 1235-1245.

57. Stockley RA, Mannino D, Barnes PJ. (2009). Burden and pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*,6: 524-526.
58. Takabakake N, Nakamura H, Minamihaba O, Inage M, Inoue S, KagayaS, Yamaki M, Tomoike H. A. (2001). 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*, 163:1314-1319.
59. Tamm I. (1989). IL-6. Current research and new questions. *Ann N Y Acad Sci*, 557: 478-89.
60. Tetik S, Uras F, Demiralp EE, Yardımcı T. (2008). Low-density lipoprotein specifically binds glycoprotein IIb/IIIa: a flow cytometric method for ligand-receptor interaction. *Clin Appl Thromb Hemost*, 14(2):210-219.
61. Tetik S, Kaya K, Demir M, Ekşioğlu-Demiralp E, Yardımcı T. (2010). Oxidative modification of fibrinogen affects its binding activity to glycoprotein (GP) IIb/IIIa. *Clin Appl Thromb Hemost*, 16(1):51-9.
62. Thorleifsson SJ, Margretardottir OB, Gudmundsson G, Olafsson I, Benediktsdottir B, Janson C, Buist SA, Gislason T. Chronic airflow obstruction and markers of systemic inflammation: Results from the BOLD study in Iceland. *Respir Med*, 103(10): 1548–1553.
63. Toluoso B, Fabris M, Gremese E, Mosca M, Querini PR, Ferraccioli GF. (2003). Platelet GPIIb/IIIa (P1A1/2) polymorphism in SLE: clinical and laboratory association. *Ann Rheum Dis*, 62:781–782).
64. Tsilidis KK, Helzlsouer KJ, Smith MW, Grinberg V, Hoffman-Bolton J, Clipp SL, Visvanathan K, Platz EA. (2009). Association of common polymorphisms in IL10, and in other genes related to inflammatory response and obesity with colorectal cancer. *Cancer Causes Control*, 20(9):1739-51.
65. Undas A, Brummel K, Musial J, Mann KG, Szczeklik A . (2001). PIA2 polymorphism of $\beta 3$ integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury. *Circulation*,104:2666-2672.

66. Van Helvoort HA V, Heijdra YF, Thijs HM, Viña J, Wanten GJ, Dekhuijzen PN. (2006) Exercise-induced systemic effects in muscle-wasted patients in COPD. *Med Sci Sports Exerc*, 38:1543-52.
67. Vural P, Değirmencioğlu S, Parildar-Karpuzoğlu H, Doğru-Abbasoğlu S, Hanagasi HA, Karadağ B, Gürvit H, Emre M, Uysal M. (2009). The combinations of TNFalpha-308 and IL-6 -174 or IL-10 -1082 genes polymorphisms suggest an association with susceptibility to sporadic late-onset Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*, 120(6):396-401.
68. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, Schulman SP, Kickler TS, Becker LC, M.D., Weiss JL, Gerstenblith G, Clermont PJG. (1996). A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med*, 334:1090–1094.
69. Yanbaeva DG, Dentener MA, Spruit MA, Houwing-Duistermaat JJ, Kotz D, Passos VL, Wouters EF. (2009). IL6 and CRP haplotypes are associated with COPD risk and systemic inflammation: a case-control study. *BMC Med Genet*, Mar 9;10:23.
70. Yıldırım N. (2005). KOAH patogenezi. In: *Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH)*. Eds: Umut S, Yıldırım N, İstanbul Üni Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD Kitapları Dizisi-4, İstanbul, s.41-58.
71. Zhu F, Loh M, Hill J, Lee S, Koh KX, Lai KW, Salto-Tellez M, Iacopetta B, Yeoh KG, Soong R. (2009). Genetic factors associated with intestinal metaplasia in a high risk Singapore-Chinese population: a cohort study. *BMC Gastroenterol*, 9:76.

15. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Hilal	Soyadı	Altınöz
Doğum Yeri	Eskişehir	Doğum Tarihi	06.12.1970
Uyruğu	TC	TC Kimlik No	44980102446
E-mail	hilalaltinoz@yahoo.com	Tel	0532 3283081

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Uzmanlık	SB Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz EAH	2000
Doktora	Yeterlilik sınavı verildi Tez- Aftan yararlanılarak tamamlanıyor	1994 2009-
Lisans ve Yüksek Lisans	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	1994
Lise	Kadıköy Anadolu Lisesi	1988

İş Deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Göğüs hastalıkları Uzmanı	İstanbul Meslek hastalıkları Hastanesi	2010-
2.	Göğüs Hastalıkları Uzmanı (Başasistan)	SB Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları EAH	2000-2010
3.	Göğüs Hastalıkları Asistanı	SB Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları EAH	1995-2000
4.	Biyokimya ABD Araştırma Görevlisi	Marmara Üni Eczacılık Fakültesi	1994-1995

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi
Almanca	Orta	Orta	Orta

Yabancı Dil Sınav Notu #								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
2010-81	2005-90							

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft word	Çok iyi
Excel	Çok iyi
SPSS	İyi

Bayan Milli Futbol Takım doktorluğu (1999da takım ile Norveç ve Slovakya'ya görevli olarak gittim)

Yurt dışı deneyim:

Fondazione Salvatore Maugeri Pulmoner Rehabilitasyon Ünitesi (Pavia-İtalya)
(25 Temmuz- 11 Ağustos 2009)

Bazı Sertifika ve Katılım Belgeleri:

Türk Göğüs Hastalıkları Yeterlilik Kurulu Board Sertifikası (2008)

Eğitimcinin Eğitimi sertifikası: (Türk Toraks Derneği-Marmara Üni Halk Sağlığı ABD-
2011)

TTB İş yeri hekimliği sertifikası (2003)

Birinci Uyku ve Bozuklukları kursu (Uyku Araştırma Derneği-2-4 Nisan 1998-16-18
Nisan 1998)

TTD Uyku Bozuklukları Merkezi kursu (27 Şubat-31. Mart 2002)

Bronkoalveoler lavaj kursu (Türk Toraks Derneği- 10-12 Mart 2004)

Kardiyopulmoner Egzersiz Testleri Merkezi kursu (Türk Toraks Derneği-28 Şubat-02
Mart 2007)

Endobronşiyal tedavi-Girişimsel bronkoskopi kursu (Türk Toraks Derneği-Mart 2008)

Sigara bırakma tedavisi kursu (Türk Toraks Derneği-23 Nisan 2008)

Erişkin ileri yaşam desteği kursu (Resusitasyon Derneği-2006)

II. Geriatri ve Gerontology kursu (Hacettepe Uni GEBAM ve International Institute
on Ageing ortak düzenlediği kurs-24-31 Ocak 2009)

Pulmoner rehabilitasyon kursu (Türk Toraks Derneği- Şubat 2009)

Pulmoner rehabilitasyon temelleri ve Yeni Açılımlar Merkezi kursu (Türk Toraks
Derneği-Şubat 2010)

Solunum fonksiyon testleri ve Yorumlanması kursu (Türk Toraks Derneği 2007)

Üçüncü basamakta KOAHta tanı ve izlemde solunum fonksiyon testleri kursu (Türk
Toraks derneği-Nisan 2010)

Allerjide acil durumlara yaklaşım kursu (Alerji Klinik İmmunoloji Derneği-Kasım 2008)

MECOR level I (2008) (ATS ve Türk Toraks Derneğinin ortak düzenlediği göğüs hastalıkları epidemiyolojisi kursu)

MECOR level II (2009) (ATS ve Türk Toraks Derneğinin ortak düzenlediği göğüs hastalıkları epidemiyolojisi kursu)

MECOR level III (2011) (ATS ve Türk Toraks Derneğinin ortak düzenlediği göğüs hastalıkları epidemiyolojisi kursu)

Üyelikler:

KALİD

Türk Toraks Derneği (TTD) (Mart 2010-Mart 2012 arası İstanbul Şubesi Yönetim Kurulu Üyeliği)

TÜSAD

ERS

ATS

İlgi alanlarım

Solunumsal Meslek Hastalıkları (TTD Çevresel ve Mesleksi Akciğer hastalıkları Çalışma grubu yürütme kurulu üyeliği)

KOAH

Pulmonary rehabilitasyon

Konuşmacı ve oturum başkanlıkları

Süreyyapaşa Eğitim Hastanesinde Eğitim programlarında bir çok eğitim konuşması

İstanbul Meslek Hastanesi Eğitim programında bir kaç eğitim konuşması

Dünya Astım günü-Hekim eğitim toplantısında konuşmacı (Mayıs 2002)

TTD 25. Kongresinde (24.04.2012)” Kaynakçı akciğeri” konulu konuşma

TTD 25. Kongresinde (24.04.2012) “Hipersensitivite pnömonitisi” konulu konuşma

Oturum başkanlığı (TTD 24. Kongresinde Nisan- 2011)

Kurs eğitimcisi:TTB Kocaeli Tabip Odası 2012 Tıp haftası etkinlikleri programı: Mesleki Akciğer Hastalıkları Radyoloji kursu 04.03.2012.

Kongre bildiri hakemliği: TTD 25.kongresinde (Nisan 2012) Çevresel ve mesleksi akciğer hastalıkları konulu bildiriler

Uluslararası kongre katılımları

Chest 1998 (ACCP-Toronto)
ERS 2002 (Stokholm)
ERS 2003 (Viyana)
17th Asia Pacific Congress 2003 (İstanbul)
ERS 2006 (Münih)
ERS 2010 (Barselona)
XIX World Congress on Safety and Health 2011 (İstanbul)
ERS 2011 (Amsterdam)

Kitap bölüm Çevirisi:

Critical Care Handbook of the Massachusetts General Hospital: Formerly known as Postoperative Critical Care of the Massachusetts General Hospital (Editor Arzu Topeli) (2009)

Yurt içi dergilerde yayınlanmış çalışmalar:

1. Kula Ö, Dülger S U, **Altınöz H**, Şenol T, Ocaklı B, Gürkan S. Bronkoalveoler karsinom (25 olgunun incelenmesi). Heybeliada Tıp Bülteni 2000;6:34-37.
2. **Altınöz H**, Kula Ö, Dülger S U. Soliter pulmoner nodüllerde BT-Bronş belirtisinin bronkoskopik tanıya katkısı. Akciğer Arşivi 2000;3:133-141.
3. Kula Ö, **Altınöz H**, Dülger S U, Ocaklı B, Gürkan S. Otuziki tüberküloz plörezili olgunun retrospektif incelenmesi. Akciğer Arşivi 2000;3:142-146.
4. Kula Ö, **Altınöz H**, Dülger S U, Tahaoğlu C. A case of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Turkish Respiratory Journal 2000;1:57-60.
5. Kula Ö, Dülger S U, **Altınöz H**, Ocaklı BY, Gürkan S. Bir olgu nedeniyle pulmoner arteriovenöz malformasyon (PAVM). Tüberküloz ve Toraks 2001;49:493-496.
6. Kula Ö, **Altınöz H**. Akciğer lenfatik sistemi. Tüberküloz ve Toraks 2001;49(2):286-292..

7. Kula Ö, **Altınöz H**, Yazıcıoğlu Ö. Oskültasyon. Sendrom 2002;14(6):46-51.
8. **Altınöz H**, Kula Ö. Soliter pulmoner nodül. Solunum hastalıkları 2002;13:314-321.
9. Yarkın T, **Altınöz H**, Köse E, Keser B, Yazıcıoğlu Ö, Bekçi T.T, Karagöz T. Yayma pozitif akciğer tüberkülozlu hastaların yaşam koşulları ve tanı sürecinin değerlendirilmesi. Solunum 2003;5(1):30-36.
10. Karagöz T, **Altınöz H**, Şenol T, Kula Ö, Yarkın T, Yazıcıoğlu Ö. Paradoxical response to antituberculous therapy. Turkish Respiratory Journal 2003;4:17-20.
11. Kula Ö, Gürkan S, **Altınöz H**, Yazıcıoğlu Ö, Ocaklı Ö, Dülger S.U, Dolunay G. Foreign body aspiration in infants and children. Turkish Respiratory Journal 2003;4(2):76-78.
12. **Altınöz H**, Kula Ö, Yazıcıoğlu Ö, Pazarlı P, Bekçi T.T. Adenoid cystic carcinoma. Turkish Respiratory Journal 2003;4(2):85-87.
13. **Altınöz H**, Köse E, Kula Ö, Keser B, Karagöz T. Pulmonary tuberculosis complicated by anal tuberculosis. Turkish respiratory Journal 2003;4(3):142-143.
14. Işıtmangil G, Akdiş M, Karakurt Z, Türker H, **Altınöz H**, Işıtmangil T, Yaylacı M, Küçüksezer Ü.C, Aydılek R, Blazer K, Akdiş C.A. Increased IL-13 levels in peripheral blood mononuclear cells from patients with sarcoidosis compared to healthy control subjects. Turkish Journal of Immunology 2002;7(1-2):13-18.
15. Karakurt Z, **Altınöz H**, Yarkın T. Akut Solunum yetmezliği bulunan kronik obstrüktif akciğer hastalığı olgularında noninvazif pozitif basınçlı ventilasyon. Yoğun Bakım Dergisi. 2004;4(1):50-56.
16. Yarkın T, Karakurt Z, **Altınöz H** . Akut Solunum yetmezliğinde invaziv mekanik ventilasyon (ilk 54 olgu analizi). Toraks Dergisi 2004;5(3):177-183.
17. **H. Altınöz**, R Baran, F Kargın, B Keser, V Baysungur. Chylothorax and literature review and two rare cases. Turkish Respiratory journal 2008;9 (1):56-60.
18. **H. Altınöz**, N. Adıgüzel, Z. Karakurt, T. Yarkın, İ. Özmen, G. Güngör. İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan, obstrüktif ve restriktif akciğer

hastalığına bağlı gelişen akut solunum yetmezlikli hastaların sonuçları. TürkiyeYoğun Bakım Derg 2010; 2: 31-4.

Yurt dışı dergilerde yayınlanmış Çalışmalar

19. Mauri J, Mauri D, Pazarlis P, **Altınöz H**, Flores F.J.R, Karentzou I, Priskos A, Lakiotis V, Maragkaki A, Terzoudi E, Dambrosio M, Spiliopoulou A, Alexandropoulou P, Kalogerakis D, Varsami A. PC-3 Component database for community-based medical trials: a cost-effective solution both for voluntary associations and for the “Emerging World”. *Gazetta Medica Ital-Arch Sci Med* 2004, 163: 189-194.
20. Mauri D, Pazarlis P, Mauri J, **Altinoz H**, Flores F.J.R, Karentzou I, Priskos A, Lakiotis V, Maragkaki A, Terzoudi E, Dambrosio M, Spiliopoulou A, Varsami A, Alexandropoulou P, Tolis C, Pavlidis N, Vittoraki A. Sesy- Europe: a multi-language database dedicated to cancer screening monitoring. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2004;23(3):441-5.
21. Kantarci G, **Altinoz H**, Sahin S, Manga G, Tasan G. Tuberculin Positivity: A Serious Problem Before Transplantation in Turkey. *Transplant Proc*. 2006 Mar; 38 (2): 646- 648.
22. Mauri D, Kamposioras K, Polyzos NP, Rivas Flores FJ, **Altinoz H**, Chojnacka M, Karentzou I, Dambrosio M, Colichi C, Oxiuzova T, Kanavoura E, da Silva Alves de Sousa BA, Ivanova D, Mauri J, Karampoiki V, Maragkaki A, Xilomenos A. Rethinking anticancer screening strategies saving lives at front line. Results from SESy_Europe task force. *Exp Oncol*. 2006 Sep;28(3):252-3.
23. Karampoiki V, Flores FJ, **Altinoz H**, Chojnacka M, Karentzou I, Dambrosio M, Colichi C, Oxiuzova T, Kanavoura E, de Sousa BA, Ivanova D, Mauri J, Alexiou G, Mauri D, Kamposioras K, Maragkaki A, Peponi Screening Evaluation System--Europe (SESy_Europe) met skin cancer screening. *C.Cent Eur J Public Health*. 2007 Jun;15(2):71-3.
24. D Mauri, V Karampoiki, J Mauri **et al** .Doble blind control of the data manager doesn't have any impact on data entry reliability and should be

considered as an avoidable cost.. BMC Medical Research Methodology 2008; 8 :66.

25. T. Yarkin, N. Adıgüzel, Z Karakurt, Bolukbaşı Y, OY Moçin, **H Altınöz**, G Güngör. Evaluation of the weaning process in COPD patiens with acute respiratory failure. Tuberk toraks 2008;56:64-73.
26. Karakurt Z, Yarkin T, **Altınöz H**, Atık Güngör S, Adigüzel N, Güngör G, Demiryontar D, Bıçakçı B, Berk Takir H, Unver E, Baran R. Pressure vs. volume control in COPD patients intubated due to ARF: a case-control study. Tuberk Toraks. 2009;57(2):145-54.
27. Karakurt Z, Güven A A, Moçin Ö Y, Karavelioglu, Gungor G, **Altinoz H**, Adiguzel N, Yarkin T, Baran R. Six minute walking distance in kyphoscoliosis patients with chronic respiratory failure. Multidisciplinary Respiartory Medicine 2010; 5(4): 244-249.

Ulusal kongre Bildirileri

28. Akciğer kanserinde sitostatik tedaviye bağlı emezis kontrolünde tropisetron ve metoklopramidin oral kullanımı: Randomize karşılaştırmalı bir çalışma. Bayrak N, Ocaklı Ö, Yılmaz B, Ersöz M, **Altınöz H**, Kılıç İ, Toraks Derneği 1. Yıllık Kongresi, 6-10 Mayıs 1996, Nevşehir.
29. Cisplatin içeren kemoterapi uygulanan primer akciğer tümörlü hastalarda medroksiprogesteron asetatın (MPA) yaşam kalitesine etkisi. Bayrak N, Kula Ö, Ocaklı Ö, Ersöz M, Sarıbaş E, **Altınöz H**, XXII. Ulusal kanser Kongresi, 23-26 Nisan 1997, Antalya.
30. Primer akciğer adenokarsinomu (194 Olgu). Kula Ö, Us Dülger S, **Altınöz H**, Ocaklı B, Gürkan S, Toraks Derneği 2. Kongresi, 6-10 Mayıs 1998, Antalya.
31. Bronşıoloalveoler kanser (24 olgunun incelenmesi). Kula Ö, Us Dülger S, **Altınöz H**, Ocaklı B, Gürkan S, Toraks Derneği 2. kongresi , 6-10 Mayıs 1998, Antalya.
32. Tüberküloz olgularının tanısında bronkoskopinin tanı değeri. Kula Ö, Us Dülger S, Unutmaz S, Karagöz T, **Altınöz H**, Sarıbaş E, Göğüs hastalıkları ve Cerrahisi Ortak Kongresi 6-9 kasım 2000, Antalya.
33. Tüberküloz tedavisine paradoksal cevap (olgu sunumu). Karagöz T, **Altınöz H**, Şenol T, Kula Ö, Yarkin T, Yazıcıoğlu Ö, Köse E, Toraks Derneği 4. Yıllık Kongresi, 30 mayıs – 2 Haziran 2001, İzmir.

34. Morgagni Hernisi (2 olgu nedeniyle). Kula Ö, Öztürk E, **Altınöz H**, Şenol T, Saygı A, Karagöz T. Toraks Derneği 4. Yıllık Kongresi, 30 mayıs – 2 Haziran 2001, İzmir.
35. Olgu sunumu : Malign melanomun plevra metastazı. Köse E, Yarkın T, **Altınöz H**, Yılmaz A, Karagöz T, Toraks Derneği 4. Yıllık Kongresi, 30 mayıs – 2 Haziran 2001, İzmir.
36. Pulmoner Hamartom. Kula Ö, Şenol T, **Altınöz H**, Yazıcıoğlu Ö, Ünver E, Halezaroğlu S, Karagöz T, Toraks Derneği 4. Yıllık Kongresi, 30 mayıs – 2 Haziran 2001, İzmir.
37. Yayma pozitif akciğer tüberkülozlu hastaların yaşam koşulları ve tanı sürecinin değerlendirilmesi. Yarkın T, **Altınöz H**, Köse E, Keser B, Yazıcıoğlu Ö, Bekçi T T, Karagöz T, Toraks Derneği 4. Yıllık Kongresi, 30 mayıs – 2 Haziran 2001, İzmir.
38. Akut solunum yetmezliği bulunan KOAH'lı olgularda non-invazif mekanik ventilasyon. Karakurt Z, **Altınöz H**, Yarkın T. Toraks Derneği 5. Yıllık kongresi 24-27 Nisan 2002, Antalya.(P)
39. Endobronşiyal hamartom (9 olgu). Ö Kula, **H Altınöz**, Yazıcıoğlu Ö, Pazarlı P, Keser B, Karagöz T. Toraks Derneği 5. Yıllık kongresi 24-27 Nisan 2002, Antalya. (TP)
40. Sarkoidozda periferik immün cevap. Karakurt Z, **Altınöz H**, Işıtmangil G, Türker H, Aydılek R. Toraks Derneği 5. Yıllık kongresi 24-27 Nisan 2002, Antalya. (TP)
41. Evde uzun süreli BiPAP uygulaması dokuz hasta serisi. Karakurt Z, Yarkın T, **Altınöz H**, Özgül D, Dönmez S, Çoban Z. Toraks Deneği 6. Yıllık Kongresi, 23-26 Nisan 2003, Antalya.(PS)
42. Olgu sunumu: Uygun antibiyoterapi, BiPAP tedavisi ve geç dönemde kortikoterapi ile tama yakın rezole olan ARDS olgusu. Yarkın T, Karakurt Z, **Altınöz H**, Keser B. Toraks Deneği 6. Yıllık Kongresi, 23-26 Nisan 2003, Antalya.(PS)
43. Akut solunum yetmezliğinde invazif mekanik ventilasyon. Yarkın T, Karakurt Z, **Altınöz H**. Toraks Deneği 6. Yıllık Kongresi, 23-26 Nisan 2003, Antalya.(TP)

44. Şilotoraksla seyreden bir mezotelyoma olgusu. **Altınöz H**, Baysungur V, Keser B, Ece F, Atasalihi A, Karagöz T. Toraks Deneği 6. Yıllık Kongresi, 23-26 Nisan 2003, Antalya.(PS)
45. 42 Diabetik yayma pozitif akciğer tüberkülozlu olgunun özellikleri. **Altınöz H**, Köse E, Yazıcıoğlu Ö, Pazarlı P, Kula Ö, Arslan S, Yıldız E, Karagöz T. Toraks Deneği 6. Yıllık Kongresi, 23-26 Nisan 2003, Antalya.(PS)
46. Bir SSK Hastanesi Kliniğine başvuran KOAH hastalarının sosyodemografik özellikleri. **Altınöz H**, Yazıcıoğlu Ö, Pazarlı P, Kula Ö, Şenol T. Toraks Derneği 7. Yıllık Kongresi, 28 Nisan-1 Mayıs 2004, Antalya.(PS)
47. Bir SSK Eğitim Hastanesi bakteriyoloji laboratuvarında balgamda üreyen mikroorganizmalar. **Altınöz H**, Öngel A, Arda H, Maden E, Köse E, Partal M, Çalışır H. C. Türk Toraks Derneği 7. Yıllık Kongresi, 28 Nisan-1 Mayıs 2004, Antalya.(PS)
48. Düşük vücut kitle indeksi tüberküloz teması için bir risk faktörü mü? Öngel A, Arda H, **Altınöz H**, Çetintaş G, Öztin A. A, Çalışır H.C. Türk Toraks Derneği 7. Yıllık Kongresi, 28 Nisan-1 Mayıs 2004, Antalya. (BMI)
49. Dünya Sağlık Örgütü Rehberi temelinde hastanede Doğrudan Gözetimli Tedavi uygulanan tüberkülozlu hastalarımızın ön analizi. A Öngel, Ş. Bilgin, H. Arda, **H. Altınöz**, F. Küçüker, G. Çetintaş, A. Öztin, E. Maden, E. Köse, L. Yağcı, E. Yentürel, C. Çelikkalkan, S. Çelepöven, E. Aktürk, H. Çalışır. Türk Toraks Derneği 8. Yıllık Kongresi, 27 Nisan-1 Mayıs 2005, Antalya. (MS)
50. 55 Hastada Bilgisayarlı Toraks Tomografisi eşliğinde yapılan Chiba ve Tru-CUT İğne biyopsisi sonuçları. A. Öngel, E. Maden, **H. Altınöz**, H. Arda, H. Çalışır Türk Toraks Derneği 8. Yıllık Kongresi, 27 Nisan-1 Mayıs 2005, Antalya.(TP)
51. Tüberkülozlu Hastalara Hastanede Doğrudan Gözetimli Tedavi Uygulaması Sonuçları. Sultan Mazılıgil, Fatma Düzel, Şükran Taş, Oya Demirci, Hülya Arda, **Hilal Altınöz**, Aylin Öngel, Fatma Küçüker, Haluk Çalışır. Türk Toraks Derneği 8. Yıllık Kongresi, 27 Nisan-1 Mayıs 2005, Antalya.(TP)

52. Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesinde Tanısı Konmuş Kist Hidatik Olgularının Demografik ve Klinik Özellikleri.E. Köse, **H. Altınöz**, H. Arda, A. Öngel, H. Çalışır. Türk Toraks Derneği 7. Yıllık Kongresi, 27 Nisan-1 Mayıs 2005, Antalya.(MS)
53. Kaynakçı akciğeri.H. Arda, G. Çetintaş,**H. Altınöz**, A. Öngel, H. Çalışır. Türk Toraks Derneği 8. Yıllık Kongresi, 27 Nisan-1 Mayıs 2005, Antalya. (P)
54. Bronkoalveoler lavajın oksijen saturasyonu ve solunum fonksiyon testi parametreleri üzerine etkisi. E. Maden, H. Arda, H. **Altınöz**, H. Çalışır Türk Toraks Derneği IX. Yıllık Kongre – 2006 (TP)
55. Akut Solunum Yetmezliği Nedeniyle Solunumsal Yoğun Bakım Ünitesinde Tedavi Edilen KOAH Olgularında Kısa ve Uzun Dönem Mortalite. T. Yarkın, D. Demiryontar, Z. Karakurt, N. Adıgüzel, **H. Altınöz** . Türk Toraks Derneği IX. Yıllık Kongre – 2006 (MS)
56. Akut Solunum Yetmezliğinde İnvaziv Mekanik Ventilasyon: Obstrüktif ve Restriktif Hastalıkların Karşılaştırılması **H. Altınöz**, N. Adıgüzel, Z. Karakurt, T. Yarkın, İ. Özmen, G. Güngör Türk Toraks Derneği IX. Yıllık Kongre – 2006 (MS)
57. Akut Solunum Yetmezliği Nedeniyle İnvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulanan KOAH Olgularında Sedasyon: 24 Saatten Uzun Olmasının Prognoza Etkisi N. Adıgüzel, **H. Altınöz**, T. Yarkın, Z. Karakurt, N. Kapaklı, Ö. Moçin Türk Toraks Derneği IX. Yıllık Kongre – 2006 (TP)
58. Fiberoptik bronkoskopi sırasında yapılan işlemler ve tanı. G. Horzum, G. Çetintaş, A. Öztin, A. Öngel, **H. Altınöz**, H. Arda, H. Çalışır Türk Toraks Derneği IX. Yıllık Kongre – 2006(poster)
59. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında ayırıcı tanıda, tedaviye yanıtı öngörmede prokalsitoninin yeri M. Balcı, **H. Altınöz**, S. Aydoğan, T.Y. Kuyucu, B. Ceyhan. Türk Toraks Derneği X. Yıllık Kongre-2007
60. Solunumsal yoğun bakım polikliniği: Kronik solunum yetmezliği olan hastaların değerlendirilmesi ve takibi. Z. Karakurt, T. Yarkın, D. Özgül, N. Adıgüzel, G. Güngör, **H. Altınöz**, R. Sancar. Türk Toraks Derneği X. Yıllık Kongre-2007
61. Noninvaziv ev tipi mekanik ventilatörlü KOAH hastaları: Yeniden hastaneye yatış nedenleri. Z. Karakurt, T. Yarkın, N. Adıgüzel, G.

Güngör, **H. Altınöz**, R. Baran. Türk Toraks Derneği X. Yıllık Kongre-2007

62. Primer pulmoner alveolar proteinozis-total akciğer lavajı (Olgularımızın analizi). R. Baran, **H. Altınöz**, S. Boğa, O. Hacıömeroğlu, K. Özvaran, G. Horzum, Ö. Soğukpınar. Türk Toraks Derneği XI. Yıllık Kongre-2008
63. Solunumsal yoğun bakım ünitesinde 6 yıl. T. Yarkın, Z. Karakurt, D. Özgül, N. Adıgüzel, **H. Altınöz**, G. Güngör, Ö. Moçin, R. Baran. Türk Toraks Derneği XI. Yıllık Kongre-2008
64. Pulmoner Lenfanjitis Karsinomatoza Olgusu. G Horzum, O Hacıömeroğlu, **H Altınöz**, E Öz, R Baran TÜSAD 31. Ulusal Kongresi 2009.
65. Kronik solunum yetmezlikli olgularda uzun süreli mekanik ventilasyonun egzersiz performansına etkisi. Ö Soğukpınar, Z Karakurt, Ö Y Moçin, M Irmak, Y Karavelioğlu, H Karapınar, A A Ö Güven, **H Altınöz**, T Yarkın, R Baran TTD 13. Yıllık Kongresi. İstanbul 2010.
66. Respiratory muscle function and diafragm mechanics: serum creatinine. Z Karakurt, S Nava, S Karakurt, A Calucci, F Fanfulla, P Ceriana, **H Altınöz**, G Piaggi. TTD 13. Yıllık Kongresi. İstanbul 2010.
67. Yoğun bakım ihtiyacı olan çok ileri yaş ve orta yaş grubu hastaların yoğun bakım ünitesi sonuçları ve bir yıllık mortaliteleri. Z Karakurt, M Irmak, Ö Y Moçin, G Güngör, Ö Soğukpınar, A A Ö Güven, **H Altınöz**, T Yarkın, R Baran. TTD 13. Yıllık Kongresi. İstanbul 2010
68. İstanbul Meslek Hastalıkları Hastanesinde son 3 yılda mesleki deri hastalığı tanısı konan olguların incelenmesi. H Orbay, **H Altınöz**, F Hamşioğlu, Mesleki Deri Hastalıkları Sempozyumu. Erzurum 2011
69. Pnömokonyozlu Türk işçilerinin sosyodemografik ve klinik özellikleri. **H Altınöz**, C Çelikkalkan, F Hamşioğlu, N Cengiz, H Orbay. TTD 14. Yıllık Kongresi. Antalya 2011
70. Türkiye'deki silikoz hastalarının renal fonksiyonları. **H Altınöz**, G Kantarcı, Z Eren, C Çelikkalkan, V Göylüsün. TÜSAD 33. Ulusal kongresi –Solunum 2011

Uluslararası Kongre Bildirileri

71. Investigation of the 42 patients having radiologically middle lobe atelectasis by means of clinical and bronchoscopic features. Kula Ö, Sarıbaş E, **Altınöz H**, Ersöz M, Ocaklı Ö, Us Dülger S, XIX. World Congress on Diseases of the Chest, Toronto, November 8-12 1998.
72. Foreign body aspiration in a 0-12 age group (25 cases). Kula Ö, **Altınöz H**, Gürkan S, Ocaklı Ö, Us Dülger S, Dolunay G. XIX. World Congress on Diseases of the Chest, Toronto, November 8-12 1998.
73. Increased IL-13 production in sarcoidosis. Isıtmangil G, Akdis M, Karakurt Z, **Altınöz H**, Turker H, Isıtmangil T, Yaylacı M, Küçüksezer U.C, Aydılek R, Blaser K, Akdiş C.A. 12th ERS Annual Congress, Stockholm, September 14-18 2002.
74. Anal tuberculosis with pulmonary tuberculosis (case report). **Altınöz H**, Köse E, Kula Ö, Keser B, Karagöz T. 12th ERS Annual Congress, Stockholm, September 14-18 2002.
75. A case of extrapulmonary tuberculosis with multiple organ involvement. **Altınöz H**, Pazarlı P, Yetiş D, Kula Ö, Yazıcıoğlu Ö, Köse E, Karagöz T. 17th Asia Pacific Congress on Diseases of the Chest, İstanbul, August 29- September 1 2003.
76. The demographic and radiological investigation of 120 pulmonary tuberculosis patients. **Altınöz H**, Kula Ö, Pazarlı P, Yazıcıoğlu Ö, Yetiş D, Karagöz T. 17th Asia Pacific Congress on Diseases of the Chest, İstanbul, August 29- September 1 2003.
77. Invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure (analysis of the first 54 cases). Yakin T, Karakurt Z, **Altinoz H**. 13rd ERS Annual Congress, Vienna September 29-October 01 2003.
78. Is low body mass index (BMI) a risk factor for tuberculosis contacts? H C Calisir, A Öngel, H Arda, **H Altinoz**, G Cetintas, A A Öztin. 35th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris 28 October- 1 November 2004 .
79. Sera Cytokine levels of sarcoidosis, tuberculosis and asthma patients. Isıtmangil G, Karakurt Z, **Altinoz H** et al. 14th ERS Annual Congress, ERJ 2004; 24 Supp 48: P2219 sayfa 354.

80. Tuberculin positivity: A serious problem before transplantation in Turkey. Kantarcı G, **Altınöz H**, Şahin S, Manga G, Taşan G. Joint Meeting of the Turkish Transplantation and Eurotransplant. Ankara, June 24-27 2005.
81. Bridging the countries: SESY-Europe database met skin cancer screening. **H Altinoz**, F Javier Rivas Flores, I Karentzou, J mauri, M Dambrosio, A Maragkaki, E Panagouloupoulou, V Karampoiki, V Lakiotis, C Peponi, N mavratsakis, E Mostou, K Kamposioras B Ates, D Mauri. 11th Conference of the European Society of General Practice/Family Medicine Kos Island September 3-7 2005.
82. Old undervalued screening myths expire hard: Chest radiography. **H Altinoz**, A Karatsanis, A Proiskos, C Peponi, E Kaimakamis, A Xilomenos, G Zacharias, O Pliadig Alexiou, B Ates, D Mauri. 11th Conference of the European Society of General Practice/Family Medicine Kos Island September 3-7 2005.
83. Treatment results in a tertiary hospital with WHO based guidelines. H Çalışır, A Öngel, S Bilgin, H Arda, **H Altınöz**, F Küçükler, G Çetintaş, A Öztin, E maden, E köse, E Yentürel. 36th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris 18-22 October 2005 .
84. Smoking and tuberculosis. A Öngel, F Küçükler, Ş Bilgin, **H Altınöz**, H Çalışır. 36th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris 18-22 October 2005 .
85. Sedation in COPD patients mechanically ventilated due to acute respiratory failure: the prognostic effects of its duration more than 24 hours. Nalan Adiguzel, **Hilal Altinoz**, Tulay Yarkin, Zuhale Karakurt, NiluferKapakli, OzlemYazicioglu Mocin. ERS Annual congress 2006 Munich-Germany
86. Invasive mechanical ventilation in the patients with acute respiratory failure: comparison of obstructive and restrictive diseases **Hilal Altinoz**, Nalan Adiguzel, Zuhale Karakurt, Tulay Yarkin, Ipek Ozmen, Gokay Gungor. ERS Annual congress 2006 Munich-Germany
87. Short-and long-term mortality of COPD patients treated in the respiratory intensive care unit for acute respiratory failure Tulay Yarkin, Dilay Demiryontar, Zuhale Karakurt, Nalan Adiguzel, **Hilal Altinoz**. ERS Annual congress 2006 Munich-Germany

88. Twenty-four hours in respiratory intensive care unit :pulmonary physician or resident, does it matter? Zuhale Karakurt, Gökay Gungör, Tulay Yarkin, Yasemin Bolukbasi, **Hilal Altinoz**, Nalan Adigüzel. ERS Annual congress 2006 Munich-Germany
89. COPD patients with noninvasive home mechanical ventilation: the reasons for rehospitalization. Z Karakurt, Tulay Yarkin, Nalan Adigüzel, Gökay Gungör, **Hilal Altinoz**, Reha Baran. ERS Annual Congress 2007 Stockholm-Sweden.
90. Respiratory intensive care unit polyclinic: evaluation and follow-up of the patients with chronic respiratory failure. Zuhale Karakurt, Tulay Yarkin, Döndüye Özgül, Nalan Adigüzel, Gökay Gungör, **Hilal Altinoz**, Raziye Sancar. ERS Annual Congress 2007 Stockholm-Sweden.
91. The role of procalcitonin in the differential diagnosis and in the response to treatment of lower respiratory tract infections Merih Kalamanoglu , Berrin Ceyhan, Selma Aydoğan, Tulin Kuyucu, **Hilal Altinoz**. ERS Annual Congress 2008 Berlin-Germany
92. Low Creatinine Level at the beginning of a Weaning Trial as a Predictor of Unsuccessful Weaning or Prolonged Ventilation in Patients with COPD: A Multicenter Study. Z. Karakurt, O. Mocin, E. Sen, G. Gungör, **H. Altinoz**, B. Ergen Arslan, A. Yalcin, M. Yalcinsoy, A. Kaya, A. Topeli. ATS 2009 San Diego-USA.
93. Six minute walking distance in kyphoscoliosis patients with chronic respiratory failure Zuhale Karakurt , Aysem Askim Guven, Gökay Gungör , Ozlem Yazicioglu Mocin, Yusuf Karavelioglu, Hekim Karapinar, **Hilal Altinoz** , Eylem Acarturk, Tulay Yarkin , Reha Baran ERS Annual Congress 2009 Vienna-Austria.
94. Respiratory muscle function and diaphragm mechanics: Serum creatinine. Z Karakurt, S Nava, S Karakurt, A Carlucci, P Ceriana, **H Altinoz**, G Piaggi. ERS Annual Congress 2010 Barcelona-Spain
95. Outcome of intensive care requiring elderly and middle aged patients in the intensive care unit and their one year mortality Z Karakurt, M Irmak, O Yazicioglu Mocin, G Gungör, O Sogukpinar, A A Oztin Guven, **H Altinoz**, T Yarkin, R Baran. ERS Annual Congress 2010 Barcelona-Spain
96. The sociodemographic and clinical characteristics of Turkish workers with pneumoconiosis. **H Altinoz**, C Celikkalkan, F Hamsioglu, N Cengiz, H Orbay. ERS Annual Congress 2011 Amsterdam-Holland.