

DEVİRİM SARIBAL

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2006

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

KOAH PATOGENEZİNDE HEMOREOLOJİ, LİPİD
PEROKSİDASYONU, ANTİOKSİDAN SAVUNMA VE ESER
ELEMENT DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİLERİN
SAPTANMASI

DEVİRİM SARIBAL

DANIŞMAN
PROF.DR.MEHMET CAN AKYOLCU

BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

İSTANBUL-2006

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

14/02/2006

Prof.Dr.Emine Kökoğlu
Enstitü Müdürü

Kurum: İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi: Yüksek Lisans (x)

Doktora ()

Anabilim Dalı: Biyofizik Anabilim Dalı

Tez Sahibi: Devrim Sarıbal

Tez Başlığı: KOAH Patogenezinde Hemoreoloji, Lipid Peroksidasyonu, Antioksidan Savunma ve Eser Element Düzeyleri Arasındaki İlişkilerin Saptanması

Sınav Yeri : Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı

Sınav Tarihi : 10/02/2006

Tez Sınav Jürisi

1. Prof.Dr. Mehmet Can Akyolcu, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim.
(Tez Danışmanı)
2. Prof.Dr. Nuran Darıyerli, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı.
(Tez İzleme Komitesi Üyesi)
3. Prof.Dr. Şefik Dursun, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı.
(Tez İzleme Komitesi Üyesi)
4. Prof.Dr. Selmin Toplan, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı Dalı.
(Tez İzleme Komitesi Üyesi)
5. Prof.Dr. Yakup Tuna, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı.
(Tez İzleme Komitesi Üyesi)

(Signature)

BEYAN

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

Devrim Sarıbal



TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilimdalı'nda lisans üstü eğitimime başladığımdan beri gerek eğitimim, gerekse tez çalışmalarım süresince, hem Biyofizik Anabilim Dalının tüm olanaklarını kullanmama olanak sağlayan; hem de hayata hazırlanmamda yol gösterici olan sayın hocam Prof.Dr.Mehmet Can Akyolcu'ya

Tez çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Selmin Toplan'a,

Çalışmamın örneklerinin sağlanmasında, her türlü yardım ve desteği sağlayan Yedikule Göğüs Hastalıkları - Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Servisi şefi sayın Doç. Dr. Veysel Yılmaz'a ,

Çalışmanın başından sonuna kadar, her aşamada birikimleriyle yanımda olan Dr. Birsen Aydemir'e

Yaşantımın her döneminde destekleriyle yanımda olan, hayattaki duruşumdan gurur duymamı sağlayan ve yalnızca varlıklarıyla bile bana mutluluk veren aileme,

Çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	vii
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER	
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	3
2.1-KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI	3
2.2-SERBEST RADİKALLER	11
2.3-SERBEST RADİKALLERİN EKSOJEN VE ENDOJEN KAYNAKLARI	17
2.4-SERBEST RADİKALLERİN HÜCRESEL HEDEFLERİ	20
2.5-SERBEST RADİKALLER VE LİPİD PEROKSİDASYONU	21
2.6-SERBEST RADİKALLER VE PROTEİN OKSİDASYONU	22
2.7-ORGANİZMANIN ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMİ	23
2.8-ESER ELEMENTLER	27
2.9-HEMOREOLOJİ	31
3-GEREÇ VE YÖNTEMLER	32
4-BULGULAR	37
5-TARTIŞMA	47
7-KAYNAKÇA	51
ETİK KURUL KARARI	59
PATENT HAKKI İZNİ	60
TELİF HAKKI İZNİ	61
ÖZGEÇMİŞ	62

KISALTMALAR

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

SFT: Solunum fonksiyon testi

EAK: Ekspiratuar akım kısıtlılığı

ZVK (mL): Zorlu vital kapasite

ZEVI (mL): Zorlu ekspiratuar volüm birinci saniye

VK (mL): Vital kapasite

İK (mL): İnspiratuar kapasite

TAV (mL): Total akciğer volümü

RV (mL): Rezidüel volüm

FRK (mL): Fonksiyonel rezidüel kapasite

ERV (mL): Ekspiratuar rezerv volüm

V_T (mL): Tidal volüm

V_E (L): Dakika ventilasyonu

Sat O₂ (%): Oksijen saturasyonu

EKG: Elektrokardiyografi

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

GSH_Px: Glutasyon Peroksidaz

GSH_Red: Glutasyon Redüktaz

MDA: Malondialdehit

SOD: Superoksit Dismutaz

EDTA: Etilenediamintetra asetik asit

ÖZET

Sarıbal D. (2006) KOAH Patogenezinde Hemoreoloji, Lipid Peroksidasyonu, Antioksidan Savunma ve Eser Element Düzeyleri Arasındaki İlişkilerin Saptanması. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul

Anahtar Kelimeler: MDA, SOD, katalaz, KOAH

KOAH'ın en sık görülen özelliği, akciğerlere giren ve akciğerlerden çıkan havayı solunum darlığına neden olacak derecede kısıtlamasıdır. KOAH'ta ortaya çıkan, ilerleyici nitelikte, hava yolu obstrüksiyonuna karşı vücudun oluşturduğu inflamatuvar yanıtı bağlı olarak, organizmada, serbest radikal ve reaktif oksijen metabolitlerinin konsantrasyonlarında artma gözlenir. KOAH patogenezinde oksidatif stres önemli bir rol oynar. Oksidanlar protein, lipid ve nükleik asitlerle reaksiyona girerek hücre disfonksiyonu ya da ölümüne sebep olur. Bu çalışma, KOAH tanısı konmuş hastalarda bozulmuş hemodinamiğin bir sonucu olarak gelişen, oksidatif strese bağlı eritrosit membranı lipid peroksidasyonu , lipid peroksidasyonuna karşı gelişen savunma sisteminin göstergeleri olarak SOD, Katalaz enzim aktivitesi ve MDA değerlerinin saptanmasını amaçlarken, enzim aktiviteleri ile eser elementler arasındaki ilişkilerin incelenmesini ve kan viskozitesindeki değişiklikleri gözlemlemeyi de hedeflemiştir.

Çalışmada ‘‘Hasta Grubu’’, KOAH’ta akut atak yaşamakta olan 25 erkek hastadan; ‘‘Kontrol Grubu’’, sağlıklı 25 erkekten oluşturulmuştur.

Sonuçlar: Lipid peroksidasyonu ürünü olan MDA, plazmada ve eritrositlerde hasta grubunda kontrol grubuna göre, istatistiksel açıdan ($p<0,01$) anlamlı derecede yüksek, antioksidan sistem elemanlarından, GSH , SOD ve katalaz enzim aktiviteleri ise ($p<0,01$) anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur. Hasta grubu Fe ve Zn konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak ($p<0,05$) azaldığı, Cu konsantrasyonlarının ise ($p<0,01$) yüksek olduğu belirlenmiştir. Plazma ve kan viskozitesi değerlerinde ise anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir.

Çalışmamızdan elde edilen bulgulara göre; KOAH’ eritrosit hücre membranında lipid peroksidasyonuna yol açtığı; ancak antioksidan sistemde bir yanıt oluşmadığı söylenebilir, Saptanan Cu ve Zn gibi savunma sistemi molekülleri ile etkileşen elementlerin konsantrasyonlarına ilişkin istikrarsızlık da KOAH koşullarında ortama ilişkin değişikliklerin, proteinleri etkilemesi sonucu bağlanma koşullarının değiştiğinin işareti olabilir.

SUMMARY

Sarıbal D. (2006) Determination Of Relations Between Hemorheology, Lipid Peroxidation, Antioxidant Defence And Trace Elements in COPD .Istanbul University, Institute of Health Sciences, Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Biophysics, master thesis,İstanbul

Key Words: MDA, SOD, catalase, COPD

Most frequently observed symptoms of COPD are obstruction of inspiration and expiration.

Increased concentration of free radicals and ROS is observed against inflammatory reaction depending to the air way obstruction due to COPD. Oxidative stress has important role in pathogenesis of COPD. By reacting of the oxidants with proteins, lipids and nucleic acids lead to cell dysfunction or cell death.

In present study oxidative stress dependent lipid peroxidation due to the impaired circulatory hemodynamic, SOD, catalase enzyme activities and MDA levels were determined. The role of the trace elements in enzyme activities and changes in hemorheology and relation of them with defense system molecules were also searched.

While, 25 male COPD patients (during acute attack) were taken as a "Patient Group", another healthy 25 male taken as "Control Group"

As a lipid peroxidation product MDA was found to be statistically higher in plasma and erythrocytes but GSH, SOD and Catalase enzyme activity lower in erythrocytes of patient group than that of controls. ($p < 0,01$). While decreased Fe and Zn but increased Zn concentrations were determined in patient samples than that of control group values ($p < 0,05$), ($p < 0,01$). There was no statistically significant difference determined in neither plasma nor blood viscosities.

As a result of the present study it may be concluded that :COPD leads to the lipid peroxidation in erythrocyte membrane but as an opposite result of expectations no reaction can be performed in the name of defense mechanism of the organism and determined unstable concentrations of the Cu and Zn, those can interact with defense system molecules, may be the sign of the altered physical environmental changes which can effect the attitude of the proteins in organism, originated from COPD.

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre; tüm dünyada 600 milyon KOAH'lı hasta bulunmakta ve her yıl 2-3 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir.

Dünyada KOAH ölüm nedenleri arasında 4. sıradadır ve gelecek 20-30 yıl içinde prevalans ve mortalite oranlarının artacağı tahmin edilmektedir.KOAH olgularında yakınmaların ortaya çıkışı ve gelişimi arasındaki ilişki çok iyi bilinmektedir. KOAH tanısı spirometride solunum fonksiyon testi (SFT) ile doğrulanır, spirometrinin olmadığı koşullarda nefes darlığı, öksürük, balgam ve soluk vermede uzama bulguları gibi klinik özellikler ile tanımlanabilir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının en önemli bulgusu nefes darlığıdır. Nefes darlığı başlangıçta eforla gelirken, ilerlemiş vakalarda istirahatte de gelmeye başlar. Özellikle kış aylarında öksürük ve balgam miktarında artış görülür. Bu hastaların öykülerinde genellikle uzun yıllar sigara içimi vardır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığındaki başlangıç tanı yöntemi akciğer grafisidir.

Diğer bir başlangıç tanı yöntemi eritrosit sayımıdır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında, akciğer içindeki hava akımının sınırlandırılması sonucunda kana oksijen transferi azalır, kan oksijenin kısmi basıncı düşerken karbondioksitin kısmi basıncı artar. Yeterli oksijen sağlanamaması nedeniyle dokularda bir dizi geri dönüşümsüz hasar meydana gelir. Bu hastalıkta kandaki oksijen basıncının düşmesine bir tepki olarak, dokulara yeterli oksijenin sağlanabilmesi için eritrosit sayısında artış gözlenir. Eritrosit sayısındaki artışa bağlı olarak da kan viskozitesinde anlamlı yükselme beklenir. Kan viskozitesini etkileyen en önemli faktörler; eritrosit sayısındaki değişiklikler, eritrosit deformabilitesi ve plazma proteinlerindeki değişikliklerdir. Eritrosit sayısının artması sonucu viskozitede gözlemlenen artış, hücre membranında lipid peroksidasyonuna bağlı, eritrosit membranında ki hasar sonucu, membran deformabilitesinin azalmasına neden olur.

Normal koşullarda akciğerlerde oluşacak olası oksidatif hasara karşı, dokuda var olan antioksidan sistem elemanları görev alırlar. Ancak serbest oksijen radikallerinin aşırı üretiminde bu koruyucu sistem yetersiz kalmakta ve oksidatif hasar meydana

gelmektedir. Oksidatif stres, biyolojik sistemlerdeki biyomoleküllerde oksidatif hasar oluşturur.

Serbest radikallerden etkilenen membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu sonucunda, membranda lipid peroksidasyonu gelişir. Oluşan lipid hidroperoksitlerinin aldehit ve karbonil bileşiklerine dönüşmesi sonucunda oluşan malondialdehit (MDA), sistemik dolaşımda düzeyi saptanabilen oksidatif hasarın dolaylı bir göstergesidir.

Organizmada SOD (Süperoksitdismutaz), glutatyon ve katalaz antioksidan sistemin elemanları arasında yer alır. Normal koşullarda solunum yolu epiteli, eksojen ve endojen kaynaklı serbest radikal yüküne karşı, söz konusu enzim ve moleküllerce korunur. Ancak antioksidan kapasitenin koruyucu gücü aşıldığında oksidatif stresin hasar oluşturan etkileri ortaya çıkar.

Eser elementler organizmada çok az miktarlarda bulunmasına karşın yaşamsal aktivitelerin devamı açısından bir çok enzimin yapısında bulunur.

Eser elementlerden, özellikle Zn (çinko), Cu (bakır) ve Fe (demir)'in lipid peroksidasyonu üzerine önemli etkileri vardır. SOD enziminin kofaktörü olan Zn, serbest oksijen radikali tutulmasında önemli bir rol oynamaktadır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1-Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı:

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), öncelikle sigara olmak üzere zararlı toz ve partiküllerin yanı sıra diğer çevresel ve kişiye bağlı risk faktörlerinin etkisi ile ortaya çıkan; kısmen geri dönüşümlü hava yolu daralması ve hava akımlarında azalma ile seyreden ilerleyici bir hastalıktır. Genetik olarak KOAH'a yatkın kişilerin bu risk faktörleri ile uzun süre ve yüksek dozda karşılaşmaları sonucu kronik inflamasyon gelişerek kronik bronşit ve/veya amfizemin klinik, fizyolojik ve patolojik değişiklikleri ortaya çıkar (1,2,3,4,5).

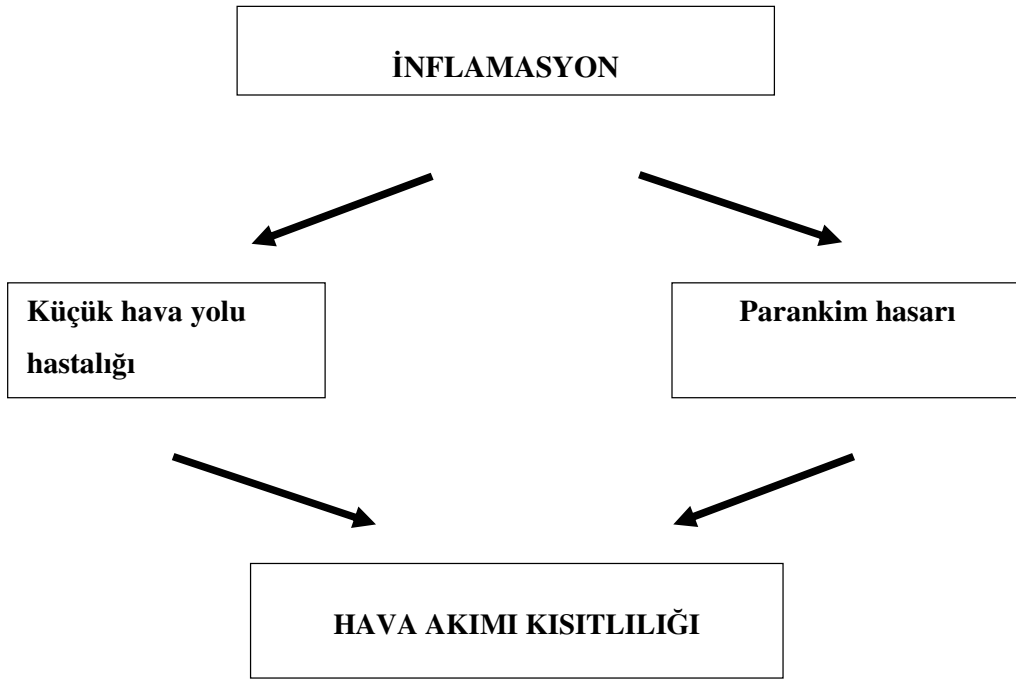
Kronik bronşit klinik olarak,, akciğer tüberkülozu, bronşektazi, akciğer absesi gibi başka bir hastalığa bağlanamayan, birbirini izleyen en az iki yıl boyunca, her yıl en az üç ay devam eden öksürük ve balgam çıkarma belirtileriyle tanımlanır (5,6).

Amfizemin tanımı ise anatomik olarak yapılmaktadır. Terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarının, belirgin fibrozisin eşlik etmediği, duvar hasarı ile birlikte normalin dışında ve kalıcı genişlemesidir (1,3).

KOAH, hastalarda, hava akımının azalması, küçük hava yolu hastalığı ve parankim hasarına bağlı olarak gelişir. Kronik inflamasyon, yeniden yapılanmaya ve küçük hava yollarında daralmaya yol açarken, parenkim hasarı sonucu akciğerlerin elastikiyetinin azalması, ekspirasyon süresince hava yollarının açıklığının sürdürülmesini güçleştirir (Tablo 4)(3,7).

KOAH'ın kronik semptomları öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı ve hışırtılı solunumdur. Klinik pratikte iki alt gruba ayrılabilir. Tip A ya da 'pink puffer' olarak isimlendirilen, amfizem bulgularının yoğun olduğu grupta, baskın semptom dispnedir, hipoksi ve hiperkapni ön planda olmayıp pulmoner hipertansiyon da belirgin değildir. Tip B ya da 'blue bloater' yani obstrüksiyonla birlikte kronik bronşitin belirgin olduğu grupta, hipoksi ve hiperkapni hakim bulgudur. Sağ ventrikül yetersizliği ve periferik ödeme bu grupta daha sık rastlanır (8,9).

Tablo 1: KOAH'ta hava akımı kısıtlılığının mekanizması (6,8).



KOAH'ın tanı yöntemleri arasında anamnez, fizik muayene, akciğer grafisi ve SFT ile arteriyel kan gazı (AKG) incelemesi yer alır. GOLD'a (Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease) göre KOAH'a uygun semptomları olan ve risk faktörleri ile maruziyet öyküsü olan her hastada KOAH tanısı düşünülmeli ve tanı SFT ile doğrulanmalıdır (3,5,11).

KOAH'ın erken evresinde fizik muayene normal olup sadece zorlu ekspirasyonda hışırtı (wheezing) duyulabilir. Hastalık ilerledikçe zorlu ekspirasyon zamanı uzar ve akciğerlerde rezidüel hava volümü arttığı için göğüs ön arka çapı uzar (fıçı göğüs), solunum sesleri azalır ve kalp sesleri zor duyulur. Korpulmonale gelişmesi ile sağ ventrikül yetmezliği bulguları görülmeye başlar (12,13,14,15).

2.1.1-Epidemiyoloji:

KOAH için epidemiyolojik verilerin elde edilmesinde zorluklarla karşılaşılır. Hastalığın genel olarak kabul edilen tanım ve tanı kriterleri olmadığı için elde edilen

verilerin karşılaştırılması mümkün olmamaktadır. Hasta klinik olarak belirgin hale gelip, bir sağlık kurumuna başvurana kadar teşhis edilemediğinden; elde edilen prevalans ve morbitide verileri hastalığın toplumdaki gerçek yaygınlığını ve önemini yansıtmamaktadır (1,5,16,17).

2.1.1.1- Prevalans ve Morbidite:

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 1990 yılına ait verilerine göre, dünyada KOAH prevalansının erkeklerde 934/100.000, kadınlarda ise 733/100.000 olduğu bildirilmiştir. Bu değerin KOAH'ın asıl sorun olduğu ileri yaşlarda gerçek prevalansın da yüksek olacağı öngörülmektedir. 45 yaş üzerinde KOAH prevalansı GOLD kriterlerine göre %14 iken, İngiliz Toraks Derneği kılavuzuna göre %8'dir. En belirgin risk faktörleri sigara ve ileri yaş olup, sigara içen ileri yaş grubunda KOAH gelişimi yaklaşık %50'dir (1,5).

Üçüncü dünya ülkelerine yönelik olarak kar amaçlı sigara pazarlama çabalarının giderek artması, KOAH prevalansının tüm dünyada artmasına neden olmaktadır.

2.1.1.2-Mortalite:

DSÖ verilerine göre dünyada 600 milyon KOAH hastası vardır ve her yıl 2-3 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir. Mortalite hızı erkeklerde 4.55/1000, kadınlarda ise 4.19/1000'dir. Erkek ve kadınlarda 55 yaş altında benzer mortalite oranları izlenirken, daha ileri yaşlarda erkeklerde bu oran artmakta 70'li yaşlarda kadınlardakinin iki katından fazla olmaktadır (1,17,18).

Ülkemizde kesin rakamlar bilinmemektedir. Yaklaşık 2.5-3 milyon KOAH hastası olduğu tahmin edilmektedir. İstatistiklerde Uluslararası Hastalık Klasifikasyonu (ICD) kodları kullanılmaktadır. Bu sınıflamada KOAH grubu içine astım da dahil edildiği için KOAH mortalitesi hatalı olarak astım nedenli ölümleri de içerir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1997 yılında ölüm oranı 2.3/100.000 olarak bildirilmiştir. En yaygın ölüm nedenleri arasında 11. sırada yer almıştır. KOAH'ın, 2020 yılında önde gelen 5. ölüm nedeni olması beklenmektedir (1).

2.1.1.3-Risk Faktörleri:

Toz, duman ve gazlara mesleki maruziyet KOAH için önemli risk faktörüdür. Sigara ve hava kirliliği ile birlikte diğer nedenlerin etkisi daha da artmaktadır. KOAH

riskinin yüksek olduğu meslekler maden işçiliği, metal işçiliği, ulaşım sektörü, odun/kağıt imalat sanayii, çimento, tahıl ve tekstil işçiliğidir. (1) (Tablo 2).

Tablo 2: KOAH'ta risk faktörleri (1,19).

Kesinlik Derecesi	Çevre Faktörleri
Kesin	Sigara Mesleki maruziyet
Büyük Olasılıkla	Hava kirliliği Sosyoekonomik durum Alkol Çocuklukta pasif sigara içiciliği Diğer mesleki maruziyet
Tahmin Edilen	Adeno virüs enfeksiyonları

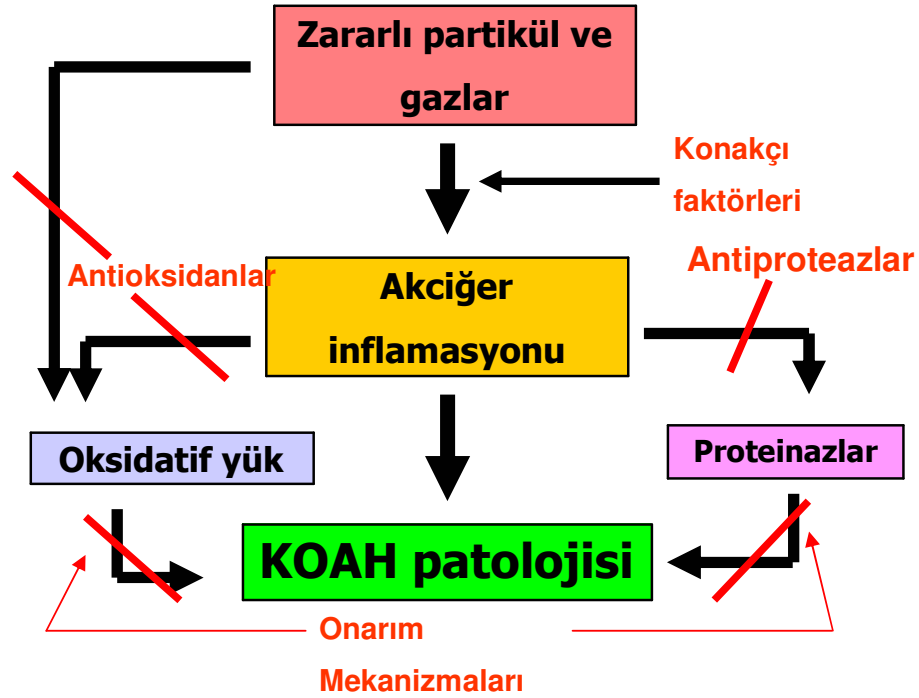
2.1.2-Patoloji ve Patogenez:

KOAH gelişimine yol açan inhale edilen zararlı partiküller ve gazlar akciğerde kronik inflamasyona neden olur, doku yıkımını indükler, savunma mekanizmalarına zarar verir ve onarım mekanizmalarını bozar. Böylece, akciğer doku hasarının sonucunda mukus hipersekresyonu, hava yolu daralması ve fibrozis ile birlikte parenkim yıkımı ve damarlarda değişiklikler ortaya çıkar. Patolojik değişiklikler büyük havayolları, küçük hava yolları ve akciğer parankimine aittir (10,20). Sigara içiciliğinin KOAH gelişmesinde majör risk olmasına rağmen, yoğun sigara içicilerinin sadece %10-20'sinde KOAH gelişmesi, bazı genetik risk faktörlerinin de etkiliği olduğunu düşündürür. Ancak diğer kişisel risk faktörleri ve çevresel etkenlerle birlikte

bazı genetik bozukluklar, patogenezdaki yolları etkileyerek KOAH'a neden olur (Tablo 3) (20).

KOAH patogenezinde kronik inflamasyonun rolü çok önemlidir. KOAH'da kronik inflamasyonla ilişkili patolojik değişiklikler, santral hava yollarında, küçük hava yollarında (broşiyollerde), akciğer parankiminde bulunmaktadır (1,5).

Resim 1: KOAH patogenezindeki etkenler (21)



2.1.3- KOAH'ın Fonksiyonel Olarak Değerlendirilmesi

2.1.3.1-Solunum Fonksiyon Testleri (SFT):

KOAH'da solunum fonksiyon testleri (SFT) hastalığın tanısında, şiddetinin belirlenmesinde, hastalık seyrinin ve prognozunun değerlendirilmesinde ve tedaviye

yanıtı izlemede en sık kullanılan laboratuvar yöntemidir. KOAH tanısının kesinleştirilebilmesi için spirometrik inceleme yapılması zorunludur. KOAH'ta spirometrede saptanabilen en önemli değişiklikler ekspiratuvar akımlardaki kısıtlanmadır (5,8).

I- Statik akciğer volümleri

Soluk Volümü (Tidal volüm- V_T): Sakin solunum sırasında akciğerlere giren ve çıkan gaz hacmidir (8,22).

Vital Kapasite (VK): Derin bir soluk alınımı sonrasında derin ve yavaş bir soluk verilmesiyle dışarı atılan gaz hacmidir (8,22).

Ekspiratuvar Rezerv Volüm (ERV): Sakin solunum sırasında soluk verilmesi tamamlandıktan sonra derin bir soluk verilmesi ile (rezidüel volüm seviyesine kadar) çıkartılan gaz volümüdür. Vital kapasitenin %25'ini oluşturur (8).

İnspiratuvar Kapasite (IK): Sakin solunum sırasında soluk verilmesi tamamlandıktan sonra derin bir soluk alınımıyla akciğerlere alınabilen gaz volümüdür. Vital kapasitenin yaklaşık %75'ini oluşturur (8).

Total Akciğer Kapasitesi (TAK): Derin bir soluk alınımı sonunda akciğerlerde bulunan hava volümünün tümüdür (8).

Rezidüel Volüm (RV): Total akciğer kapasitesinden zorlu vital kapasite (FVC)'nin çıkartılmasından sonra TAK'nin yaklaşık %30-35'i kadar hava akciğerlerden atılmadan kalır. Bu hava volümüne RV denir ve basit spirometre ile ölçülemez (8,23,24).

Fonksiyonel Rezidüel Kapasite (FRK): Sakin solunum sırasında, ekspiryum sonunda akciğerlerde kalan gaz volümüdür.

KOAH'ta erken dönemde akciğer volümleri genelde değişmemiş iken zamanla özellikle de amfizemin artışı ile birlikte RV, FRK ve TAK'de artış meydana gelir. Yine RV'ün TAK'ye oranı da artar. Artmış TAK'ye karşın RV'deki artıştan dolayı VK azalmıştır (8).

II-Zorlu ekspirasyon: Zorlu spirometrik eğri çizdirilerek elde edilen parametreler şunlardır:

Zorlu Vital Kapasite (ZVK): Efor kullanılarak derin ve zorlu bir soluk alınımını takiben, zorlu, hızlı ve derin bir soluk verilmesiyle akciğerlerden çıkartılabilen gaz hacmidir. Zorlu ya da yavaş vital kapasite, KOAH'ın erken döneminde ve amfizem komponentinin geri planda olduğu olgularda genelde korunmuş olarak bulunur (8).

Zorlu Ekspiratuar Volüm (ZEV_T): FVC manevrasının başlangıcından itibaren belirtilen sürede (T) çıkartılan gaz volümüdür. En sık birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (ZEV₁) kullanılmaktadır. Aslında akım parametresidir. Genelde solunum yolu obstrüksiyonunun basit fakat iyi bir göstergesidir. Tüm kılavuzlarda KOAH derecelendirilmesi ZEV₁'e göre yapılmaktadır (8,25).

ZEV₁/ZVK (Tiffeneau indeksi): ZEV₁/ZVK'nin mutlak değeri hastanın kendi vital kapasitesinin ne kadarını bir saniyede çıkardığını gösterir. Erken dönemde obstrüksiyonun gösterilmesinde en önemli parametrelerden biridir (8).

Tablo 4 : KOAH'ın fonksiyonel derecelendirilmesi (7,8)

EVRE	ÖZELLİKLERİ
0: Risk	normal spirometre kronik semptomlar (öksürük, balgam çıkartma)
I:Hafif KOA	ZEV ₁ /ZVK<%70 ZEV ₁ <%80 predikte kronik semptomlar (öksürük, balgam çıkartma) olsun veya olmasın

II:Orta KOAİ	$ZEV_1/ZVK < \%70$ $\%50 < ZEV_1 < \%80$ predikte kronik semptomlar (öksürük, balgam çıkartma, dispne) olsun veya olmasın
III:Ağır KOAİ	$ZEV_1/ZVK < \%70$ $\%30 < ZEV_1 < \%50$ predikte kronik semptomlar (öksürük, balgam çıkartma, dispne) olsun veya olmasın
IV:Çok Ağır KOAİ	$ZEV_1/ZVK < \%70$ $ZEV_1 < \%30$ predikte veya $ZEV_1 < \%50$ predikte ancak solunum yetersizliği veya sağ kalp yetersizliği semptomlarının varlığı

2.2-Serbest Radikaller:

Yüzyılımızın başlarında, depolanan yağların bozulma nedenleri araştırılırken serbest radikal adı verilen bileşiklerin varlığı öne sürülmüştür. Bu önemli bulgu ile birlikte serbest radikaller plastik ve polimer sentezi gibi alanlarda kullanılmaya başlanmış ve modern endüstrideki yerini almıştır. Daha sonra bu bileşiklerin biyolojik sistemlerde ve bazı hastalıkların patolojisinde önemli roller aldıkları anlaşılmıştır (26).

Atom, çekirdeğinde proton ve nötron bulunan, bu çekirdeğin etrafında dolaşan elektronlardan oluşur. Bu elektronlar, belli enerji düzeylerinde, birbirlerine zıt spinli çiftler şeklinde bulunurlar. En dış yörüngedeki denge durumu, bu yörüngeye bir elektronun eklenmesi veya çıkarılması ile bozulur. Atoma eklenen veya atomdan ayrılan elektron, atoma veya bu atomun içinde bulunduğu moleküle büyük bir aktiflik kazandırır (26,27).

Serbest radikalleri, diğer kimyasal yapılardan ayıran en önemli özellik, dış yörüngelerinde bir veya birden fazla eşleşmemiş elektron taşıyan atom ya da moleküller olmalarıdır. Pozitif yüklü, negatif yüklü veya elektrikselsel olarak nötr olabilirler. Stabil değildirler, çok kısa yarı ömre sahip olmalarına karşın çok reaktiftirler. Hücrenin tüm bileşenleri ile kolayca etkileşebilme özelliğine sahiptirler. Kimyasal simgesi sağ üst köşesine konan nokta veya çizgi ile gösterilirler (26).

Serbest radikaller elektron spin rezonans spektroskopisi ile doğrudan belirlenebilirler. Ancak bu işlemin biyolojik sistemlerdeki uygulayabilme güçlüğü nedeniyle, araştırmacılar, serbest radikal reaksiyonlarının ürünlerini incelemeye yönelmişlerdir. Bu ürünler serbest radikallere karşı olan savunma sistemleri ile birlikte değerlendirilerek, serbest radikallerin oluşum ve etkileri konusunda bilgi sahibi olunabilmektedir (28,29,30,31).

2.2.1 Reaktif Oksijen Türleri (ROS):

Aerobik canlılar yaşamsal açıdan gerekli kimyasal ve ısı enerjisini sağlayabilmek amacıyla, karbon ve hidrojen atomlarınca zengin molekülleri (glikoz vb) oksitlemek için oksijen molekülünü kullanırlar. Canlıların enerji üretimi için çok gerekli olan oksijenin bazı ara bileşikler ise hücresel düzeyde son derece toksik etki gösterebilir. Genel olarak adlarına reaktif oksijen türleri denilen bu grup moleküllerin önemli bir kısmı serbest radikaller olarak davranırlar. Normal koşullarda oksijen, stabil, kokusuz, tatsız, renksiz ve suda çözünürlüğü sınırlı olan bir gazdır. Oksijenin suda sınırlı çözünmesi, sudaki hayat ve insanların normal solunumsal fonksiyonları açısından büyük önem taşımaktadır. Memelilerin hücrelerinde aerobik metabolizma sırasında hücreler enerji üretirken, moleküler oksijenin %98'i suya indirgenir. Bu reaksiyon mitokondriyal bir enzim olan sitokrom c oksidaz tarafından katalize edilmektedir. Ara ürün oluşurken oksijen 4 elektronunu transfer eder, geri kalanı ise oksijenaz yoluyla oluşan oksidan ürünlere dönüşür (26,32).

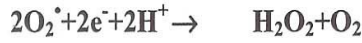
Oksijenin bir elektron transferi sonucu reaktif bir ara ürün olan süperoksit radikali oluşur (26,33,34,35).



Süperoksit süratle ve spontan olarak iki elektron transferi ile hidrojen peroksite dönüşür .



İki süperoksit molekülü hidrojen peroksit ve oksijene dönüşür. Serbest radikallerden bir dismutasyon reaksiyonu ile non-radikal ürünler oluşur.

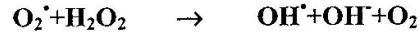


Bu reaksiyon spontan olarak veya süperoksit dismutaz enziminin katalizlemesi ile oluşur. ROS, serbest oksijen ve non-radikal oksijen türlerini içerir.

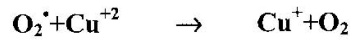
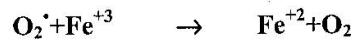
Hidrojen peroksit bir serbest radikal değildir; fakat ROS olarak kabul edilir. Yüksek konsantrasyonlarda güçlü oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına yol açarak toksik etki gösterebilir. H_2O_2 , serbest radikal biyokimyasında önemli bir bileşiktir ve çok kolay bozulur. Özellikle geçiş metal iyonların (Fe, Cu, Zn, Ni, Mn, Co...) varlığında en reaktif ve hasar verici ROS olan hidroksil radikali ($\text{OH}^{\bullet}$) üretilir. Bu reaksiyon “Fenton reaksiyonu” olarak bilinir (26,36,37,38,39).



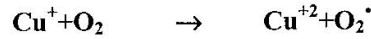
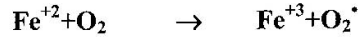
Süperoksidin hidrojen peroksit ile doğrudan reaksiyonu ise Haber Weiss reaksiyonu olarak tanımlanır.



Okside haldeki demir veya bakır süperoksitle reaksiyona girebilir.



İndirgen geçiş metallerinin otooksidasyonu da süperoksit oluşturabilir (38, 84).



Aşağıda ROS 'un önde gelen radikal ve non-radikal örnekleri yer almaktadır.

Radikaller

Süperoksit radikali ($\text{O}_2^\bullet$)

Hidroksil radikali ($\text{OH}^\bullet$)

Hidroperoksil radikali ($\text{HO}_2^\bullet$)

Non-Radikaller

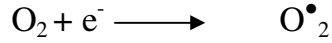
Hidrojen peroksit (H_2O_2)

Lipid hidroperoksit (LOOH)

Hipokloroz Asit (HOCl)

2.2.2-Süperoksit radikali ($\text{O}_2^\bullet$):

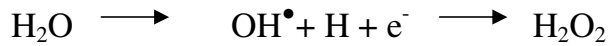
Oksijenin bir elektron alması sonucu süperoksit radikali oluşur ($\text{O}_2^\bullet$). Hücre içinde oksihemoglobinin methemoglobine dönüşmesi aşamasında ksantin oksidaz enziminin katalizlediği reaksiyonlarla, elektron taşınım zincirinde oksijen indirgenirken, solunum sırasında, süperoksit radikali oluşmaktadır. Süperoksit radikalının dismutasyonu ile hidrojen peroksit oluşur. Süperoksit dismutaz (SOD) enzimiyle bu reaksiyonları 10^4 kat hızlandırır (26,31,40).



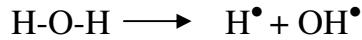
Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeni ile çok dengesiz olup, hızla ortamda kaybolur, hasar verici bir tür olmayıp, tamamen indirgendir. $\text{O}_2^\bullet$, Hidrojen perokside kaynak oluşturması bakımından ve geçiş iyonlarını kullanması açısından önemlidir (26,33).

2.2.3-Hidroksil Radikali ($\text{OH}^\bullet$) :

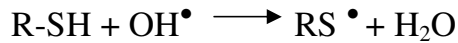
OH suyun yüksek iyonizasyonunda oluşan esas üründür.



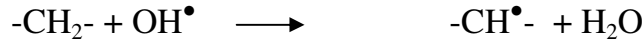
Dokular γ (gamma) radyasyonuna maruz kaldıklarında, radyasyon enerjisinin büyük bir bölümü hücre içindeki su tarafından absorblanır ve bu arada oksijenle hidrojen arasında kovalent bağın kırılması gerçekleşir. Sonuçta iki radikal meydana gelir.



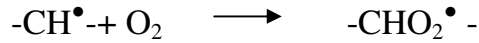
Bu radikallerden birisi hidrojen ($\text{H}^\bullet$) diğeri ise hidroksil ($\text{OH}^\bullet$) radikalidir. Hidroksil radikalleri en reaktif radikal olarak bilinir ve herhangi bir moleküle hücum ederek hasar meydana getirebilir. $\text{OH}^\bullet$, DNA'nın (deoksiribonükleik asit) pürin ve pirimidin bazları ile etkileşir, ayrıca birçok tiol grubunu içeren biyolojik moleküllerden H atomu açığa çıkabilir (42).



Sonuçta oluşan sülfür radikalleri, O_2 ile kombine olabilir ve oksisülfür radikallerini ($\text{RSO}_2^\bullet$, $\text{RSO}^\bullet$) oluşturabilir. $\text{OH}^\bullet$ nın sebep olduğu en iyi karakterize edilmiş biyolojik hasar lipid peroksidasyonu olayıdır. OH, membran fosfolipidlerinin, doymuş yağ asit yan zincirlerine hücum eder. Bu özellikle araşidonik asit gibi doymamış yağ asit yan zincirlerinin ($-\text{CH}_2-$) atomuna bağlı bir H atomunu kopararak, sonuçta su oluşumunu sağlar.



Bu reaksiyon sonunda membranda ($-\text{CH}^\bullet-$) radikali kalır. Bu $-\text{CH}^\bullet-$ radikali oksijen ile kombine olarak peroksil radikalini oluşturur.



Peroksil radikali reaktiftir ve yanındaki doymamış yağ asitlerinin yağ zincirlerine saldırır.



Böylece $\text{OH}^\bullet$ radikalleri, yüzlerce yağ asidinin yan zincirlerini lipid hidroperoksitlere dönüştürür. Membranda lipid hidroperoksitlerin birikimi, membran fonksiyonun bozulmasına neden olur (26).

2.2.4-Singlet Oksijen :

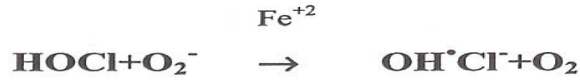
En dış orbitalinde taşıdığı eşleşmemiş iki elektronuyla, oksijen atomunun da bir radikal olduğu düşünülmektedir. Ancak elektron spinleri aynı yönde olduğu için çok reaktif değildir. Hipokloröz asit ve H_2O_2 'nin reaksiyonu ile de üretilebilmekte ve patofizyolojik önemi hala tartışılmaktadır (26,43).

2.2.5-Hipokloröz Asit:

Aktif nötrofillerde oluşan güçlü bir oksidandır. Fagosit sitoplazmasında bulunan “hem” içeren bir enzim olan miyeloperoksidaz etkisi ile H_2O_2 ve klorür iyonlarından HOCl oluşur (33).



Hipokloröz asit Fe^{+2} bağımlı ve Fe^{+2} bağımsız bir reaksiyon ile hidroksil radikali oluşumunu arttırabilir.

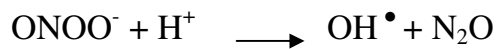


2.2.6-Hidroperoksil Radikali:

Süperoksit radikalının protonlanmasıyla hidroperoksil radikali ($\text{HO}_2^\bullet$) oluşur. Süperoksitten daha güçlü bir oksidandır. Biyolojik membranları kolay geçebilmesi ve yağ asitleriyle doğrudan etkileşmeye girebilmesi önemlidir (33).

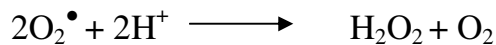
2.2.7- Nitrik Oksit ($\text{NO}^\bullet$):

Nitrik oksit, vücutta özellikle damar endotel hücrelerinde , trombositler ve sinir dokusunda $\text{NO}^\bullet$, kalsiyum/ kalmodulin bağımlı nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin etkisiyle üretilir. NOS, $\text{NO}^\bullet$ üretmek için yarı esansiyel bir amino asit olan L- arjininden alınan bir azot atomu ile moleküler oksijeni birleşir. Sinir sisteminde ve damarlarda $\text{NO}^\bullet$, bir transmitter olarak cGMP üretimini stimüle ederek düz kas relaksasyonunun bir mediatörü olarak rol oynar. $\text{NO}^\bullet$, süperoksit gibi diğer bir endojen serbest radikalle reaksiyona girebilir ve reaktif bir ara ürün olan peroksinitrit (ONOO^-) meydana gelir. Düşük pH'ya bağlı olarak denge durumunun değişmesi sonucunda kendiliğinden parçalanarak hidroksil ve nitrojen oksit oluşur (33,44).



2.2.8--Hidrojen peroksit (H_2O_2):

Hidrojen peroksit eşleşmiş elektrona sahip olduğundan, aslında bir radikal değildir. $\text{O}_2^\bullet$ 'nin hidrojenle yaptığı reaksiyona “dismutasyon” adı verilir. SOD'un buradaki görevinin yanı sıra aşağıdaki reaksiyon kendiliğinden de gerçekleşebilir.



Dismutasyon hızı asidik pH değerinde hızlanır. Bazı enzimler ya tek (NADPH oksidaz) yada çift (Glukoz oksidaz) elektron eklenmesini katalize ederek $O_2^{\bullet}$ veya H_2O_2 'nin oluşmasını sağlar. Başlıca önemi, reaktif geçiş metalleri varlığında, hidroksil radikali oluşumu için bir kaynak oluşturmastır (26,33,41).

2.2.9-Diğer serbest moleküller:

Karbon merkezli radikaller ($R^{\bullet}$) lipid, nükleik asit, karbonhidrat veya protein gibi bir moleküle oksidan bir radikalın etki etmesiyle ortaya çıkar. Bu molekül, oksijen ile çok hızlı reaksiyoklaşarak peroksil radikalleri ($ROO^{\bullet}$) oluşturur. Bu peroksil radikalleri, alkoksil radikallerinin ($RO^{\bullet}$) oluşumuna katılabilirler. Yine de kükürt atomlarının serbest radikallerin merkezine girmesi ile tiil radikaller oluşabilir (26,36,45,46).

2.3-Serbest Radikallerin Endojen ve Eksojen Kaynakları:

Biyolojik önemi olan birçok serbest radikal, kararsız halde olup yüksek reaktiviteye sahiptir. Örneğin en etkili radikallerden, hidroksil radikalının hücre içindeki etki gösterebilme yarıçapı $30^{\circ} A$, yarı ömrü ise birkaç mikrosaniyedir. Serbest radikaller reaktif yapıları nedeniyle düşük konsantrasyonlarda ($10^{-4} - 10^{-9}$) bulunurlar ve oluşturdıkları yerden uzağa hareket edemezler. Ancak bir serbest radikal, çevresinde bulunan diğer bir bileşikle reaksiyona girdiğinde başka bir serbest radikal oluşturabilir. Böylece binlerce sayıya ulaşabilen zincir reaksiyonlar sonucu, reaksiyonun olduğu yerden daha uzakta biyolojik etkiler ortaya çıkabilir. İki serbest radikalın birbiriyle etkileşmesi sonucunda kararlı yapılar meydana gelir. Bu yapıların meydana gelmesi, zincir reaksiyonların sonlanmasına neden olabilir (31).

ROS'lar başta süperoksit radikali ve hidrojen peroksit olmak üzere ksantin oksidaz ve glukoz gibi pek çok kaynaktan, subsellüller organelde, mitokondri inflamatuvar hücrelerinde, nötrofil ve makroflajlar tarafından üretilmekte ve şiddetli doku hasarlarına neden olabilmektedirler.

2.3.1-Serbest Radikallerin Endojen Kaynakları:

2.3.1.1-Mitokondriler:

Normal olarak aerobik solunuma bağılı olarak oksijen tüketimi sırasında mitokondri iç membranında lokalize elektron transport zincirinin bir bölümünün oksidasyonu ile süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali oluşur. Mitokondri DNA'sında oluşan oksidatif hasar çekirdek DNA'sına oranla on kat daha fazladır (41,47,48).

2.3.1.2-Endoplazmik retikulum:

Çekirdek membranda oluşan serbest radikaller, özellikle DNA'da hasar oluşturmaktadır. Membrana bağımlı sitokrom P450 ve sitokrom b5 endoplazmik retikulumda yer alır. Bu sistemler doymamış yağ asitlerinin ksenobiotiklerin oksidasyonunda rol oynarlar. Reaksiyonlar sırasında serbest radikaller oluşur (41,49,50,51).

2.3.1.3-Peroksizomlar:

Peroksizomlar yağ asitlerinin yıkılmasından sorumlu organellerdir. Çok çeşitli ve yüksek miktarda oksidaz enzimi (D-amino asit oksidaz, urat oksidaz, açıl-KoA oksidaz, L- α - hidroksiasit oksidaz) içerdiklerinden dolayı güçlü H_2O_2 üreten birimlerdir (48).

2.3.1.4-Fagositler:

Fagositik hücrelerin bakteri veya virüs ile enfekte olmuş hücreleri yıkmaları sırasında nitrik oksit, hidrojen peroksit, hidroksil, alkoksil gibi reaktif ürünler ve radikaller oluşur. Aktif nötrofiller ve makrofajlar hidrojen peroksit ve süperoksit radikali, nötrofiller ise hipokloröz asit üretirler (52).

2.3.1.5 Hücre membranları:

Serbest radikal üretimine yol açan plazma membran enzimleri hipooksijenaz ve siklooksijenazdır. Bu enzimlerin katalize ettiği reaksiyonlar sonucu, prostaglandinler, tromboksanlar, lökotrienler ve anafleksinin yavaş etkili maddeleri sentezlenir.

Araşidonik asidin biyoaktif ürünlere dönüşümü sırasında hemoprotein, oksijen ve karbon merkezli serbest radikal ara ürünler oluşur (53). Araşidonik asidin biyoaktif ürünlere dönüşümü sırasında hemoprotein, oksijen ve karbon merkezli serbest radikal ara ürünler oluşur ve bunlar doku hasarına öncülük ederler. Fagositik hücrelerin plazma membranlarında ki NADPH oksidaz aracılı serbest radikal üretimi radikallerin bir başka önemli biyolojik kaynağıdır (41).

2.3.1.6-Otooksidasyon reaksiyonu:

Tioller katekolaminler, hidrokinonlar, flavin koenzimler, tetrahidroproteinler, askorbik asit gibi bazı bileşiklerin oksidasyonu sonucu süperoksit radikali oluşur. Bu reaksiyonlar geçiş metal iyonları ile büyük oranda artar (42).

2.3.2-Serbest Radikallerin Eksojen Kaynakları:

Serbest radikaller, organizma içinde normal metabolik reaksiyonlar sırasında meydana gelebildiği gibi çevresel faktörlerin organizma üzerine etkisiyle oluşabilirler (54). Aşağıda söz konusu kaynaklara ilişkin bazı örnekler görülmektedir.

***Toksik kimyasal maddeler**

***Radyasyon**

Elektromagnetik ışınlar (Xve γ ışınları)

Çekirdek kökenli (α , β tanecikleri)

***Antineoplastik ajanlar**

Adriamisin, daunorvbisin, doksarubisin

Antibiyotikler (özellikle kinolon grubu)

***Çevresel Faktörler**

Fotokimyasal hava kirliliği

Hiperoksi

Böcek ilaçları

Tütün

Çözücüler

Anestezik maddeler

İlaç oksidasyonları

Aromatik hidrokarbonlar

Serbest radikallerin ilişkili olduğu ileri sürülen bazı patolojik durumlar arasında kanser, glomerülonefritler, vaskülitler, romatoid artrit, miyokard enfarktüsü, idiopatik hemokromatozis, idiopatik infertilite, ateroskleroz, katarakt oluşumu, oküler hemoraji, retinopati, stres ülseri, yaşlanma, dolaşım şoku, kemoterapötik ilaçlar sayılabilir. Peroksidasyon olayı, hastalıkları başlatmasa da oluşan hasar sonrasında ortaya çıkan peroksitler, hastalıkları şiddetlendirmekte ve hızlandırmaktadır (55,56,57,58,59,60,61).

2.4-Serbest Radikallerin Hücresel Hedefleri:

2.4.1-Küçük Moleküller:

Serbest radikallerin organizmadaki mikro hedefleri ve etkileşmenin sonuçları :

Hedef	Sonuç
Doymamış tiol içeren aminoasitler	Protein denatürasyonu
Nükleik asit bazları	Hücre siklusu değişiklikleri
Karbonhidratlar	Hücre yüzeyi reseptör değişiklikleri
Doymamış lipidler	Kolesterol ve yağ asidi oksidasyonu, lipit çapraz bağlanma, organel ve hücre permeabilite değişiklikleri
Kofaktörler	Nikotinamid ve flavin içeren kofaktörlerin kullanımı ve aktivitesinin azalması
Nörotransmitterler	Nörotransmitterler kullanımı ve aktivitesinin azalması (serotonin ve epinefrin)
Antioksidanlar	Kullanımın azalması

2.4.2-Makromoleküller:

Serbest radikallerin organizmadaki makro hedefleri ve etkileşmenin sonuçları aşağıda sunulmaktadır.

Hedef	Sonuç
Doymamış tiol içeren aminoasitler	Protein denatürasyonu
Nükleik asit bazları	Hücre siklusu değişiklikleri
Karbonhidratlar	Hücre yüzeyi reseptör değişiklikleri

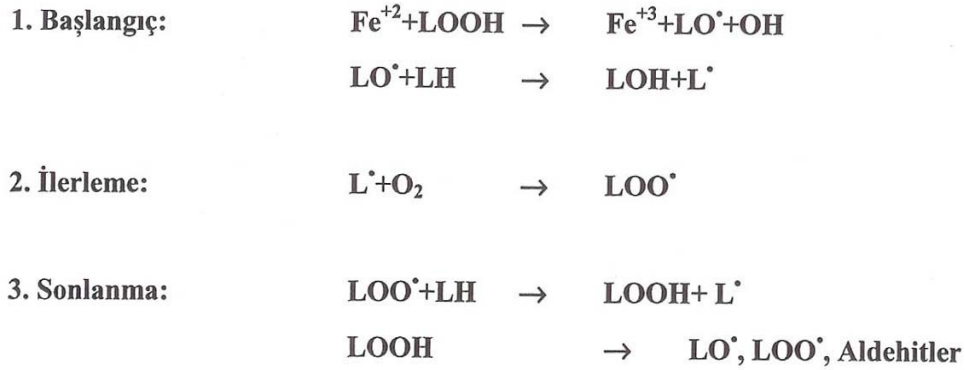
2.5-Serbest Radikaller ve Lipid Peroksidasyonu:

Lipid peroksidasyonu, serbest radikaller tarafında başlatılan ve membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olup, membran lipid yapısını değiştirerek hücre yapı ve fonksiyonlarının bozulmasına yol açan kimyasal bir olaydır (26,33,38).

Peroksidasyon zincirinin başlangıcı, herhangi bir radikalın membrandaki çoklu doymamış yağ asitlerinin -CH₂ – grubundan bir H atomunu koparmasıyla meydana gelir. H atomu tek elektron içerdiği için, geriye karbon üzerinde paylaşılmamış bir elektron –CH- kalır. Yağ asidinde, çift bağa komşu olan karbon atomunda C-H bağı zayıflar, bu durum H'nin kopması kolaylaştırır. Bu nedenle membran lipidlerinin, doymamış yağ asidi yan zincirleri peroksidayona daha duyarlıdır. Metil gruplarında bir yağ molekülünü ayrılması ile, yağ asidi yan zincirleri, karbon merkezli bir radikale dönüşür. Oluşan karbon merkezli radikal, moleküler düzenlemeye uğrayarak konjuge dien oluşur. Bu molekül oksijenle birleşerek peroksil radikalini oluşturur. Peroksil radikali de ortamdaki başka yağ asidinden hidrojen atomunu ayırır, böylece zincirleme reaksiyon başlar.

Lipid peroksidasyonu zincirleme reaksiyonları üç dönemi kapsar:

1-Başlama 2-İlerleme 3-Sonlanma



Lipid hidroperoksitlerin yıkımı, genellikle geçiş metal iyonlarının katalizelemesi ile olur. Aldehitler daima lipid hidroperoksitlerin yıkımı ile oluşur, çoğu biyolojik olarak aktiftirler ve en toksik ürünlerdir. Özellikle hidroperoksialkenaller grubu ve bunlar arasında 4 hidroksi nonenal önemlidir. Bu bileşikler, oluştuğu yerden hücrenin diğer bölümlerine geçtiğinde, (peroksitler ve lipid peroksit radikalleri) pek çok hücre komponenti ile reaksiyona girerler ve toksik etki yapar. (26,33,62).

Lipid radikaller, hidrofobik oldukları için reaksiyonları membranla ilişkili moleküller arasında gerçekleşir. Lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA (Malondialdehit) non-enzimatik oksidatif lipid peroksit dekompozisyonu sonucu oluşur.

MDA, hücre içinde proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidlere veya nükleik asitlere bağlanarak etkisini gösterir. Molekül membran komponentlerine çapraz bağlanarak onların polimerizasyonuna da neden olur. Membran deformasyon yeteneği, iyon transportu, enzim aktivasyonu, hücre yüzeyi agregasyonu gibi intrinsik membran özelliklerini de değiştirir. MDA kolayca nükleusa diffuze olduğundan, DNA'daki nitrojen bağları ile reaksiyona girer. Bu nedenle mutajenik, genotoksik ve karsinojeniktir (64,65)

2.6-Serbest Radikaller ve Protein Oksidasyonu:

Oksidatif hasara uğramış proteinler, yıkım için hedef hale gelmektedir. Bu modifikasyonlar, protein aktivitesi veya yapısı üzerindeki değişikliklere neden olur, bu da protein degradasyonunda artışı beraberinde getirir (53).

Bir çok metal iyonunun katalize ettiği oksidasyon sistemi ve oksijen toksitesi, çeşitli hastalıklarda ve yaşlanma sürecinde inaktif veya daha az aktif enzimlerin ortaya çıkmasına ve hücrelerde birikimine neden olmaktadır (66).

NADPH ve NADH oksidazlar, sitokrom p450 sistemleri ve peroksidazlar gibi metal iyonunun katalize ettiği oksidasyon sistemleri, Fe^{+3} , Fe^{+2} yada $O_2^{\bullet}$ ye gereksinim duymaktadır. Sonuç olarak Fe^{+3} ve O_2 'nin katalize ettiği metal iyonunun katalize ettiği oksidasyon sistemleri, proteinlerin oksidatif modifikasyonuna neden olmaktadır. Protein modifikasyonlarında, aktif oksijen türleri metal bağlama bölgelerindeki aminoasitlere hücum ederek katalitik aktivite kaybına neden olur (66).

Proteinler, $OH^{\bullet}$ 'lere veya $OH^{\bullet} - O_2^{\bullet}$ kombinasyonuna maruz kaldığında, yapısal değişimlere uğrayarak spontan fermentasyona yada oldukça duyarlı bir şekilde proteolitik artışa neden olur. $OH^{\bullet}$ aminoasit modifikasyonlarından sorumlu başlıca radikaldır ve triptofan, tirozin, sistein, fenilalanin, metionin ve histidin bu radikale oldukça duyarlılık gösterir (66).

Sitoplazmada bulunan proteinlerin büyük bölümü ile oksihemoglobinin, gibi hemoproteinler serbest radikallere karşı özellikle duyarlıdır. Bir antioksidan enzim sistem olan SOD'nin histidin amino asidinin bulunduğu bölge, radikallerle etkileşmesi sonucu enzim aktivitesi inhibe olur. Radikallerin membrandaki etkisi lipidler ve proteinler üzerine etkisi membran geçirgenliği bozulur (53,67).

2.7-Organizmanın Antioksidan Savunma Sistemi:

Organizma, moleküllerde, oksidatif hasarın oluşmasını önleyen antioksidan savunma sistemlerine sahiptir (31,32). Serbest radikallere karşı bilinen, antioksidan sistem koruyucu mekanizmaları şunlardır;

- Radikallerin oluşumunun engellenmesi
- Oluşan radikallerin temizlenmesi
- Daha güçlü radikallerin, metal iyonların varlığında daha zayıf radikallere dönüştürülmesi
- Hasarlanmış molekülün onarılması
- Hedef dokuların antioksidan kapasitelerinin artırılması

İnsan organizması yukarıda sıralanan mekanizmaların tümünü kullanır. Antioksidan savunma sistemleri enzimatik ve non-enzimatik olmak üzere iki ana grupta toplanır.

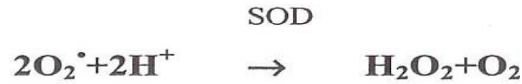
2.7.1-Enzimatik:

Enzimatik Sistemler:

Haptoglobin	Hemoglobine bağlanma
Transferrin	Dolaşımdaki demir iyonlarına bağlanma
Laktoferrin	Düşük pH'da dolaşımdaki demir iyonlarını bağlama
Ferritin	Doku demirine bağlanma
Hemopeksin	Heme bağlanma
Bilirubin	Peroksil radikal bağlayıcı
Ürat	Radikal ve metal iyonlarına bağlanma
Glukoz	OH [•] Radikalini bağlama.
Koenzim Q	Antioksidanlarla etkileşme
Mukus	OH [•] radikali tutma
Antioksidanlar	Etkileri
Sitokrom oksidaz sistemi	Hücrelerdeki O ₂ 'nin % 95-99'unun detoksifikasyonu
Süperoksit dismutaz	Süperoksit perdesinin detoksifikasyonu
Katalaz	Hidrojen peroksidin detoksifikasyonu
Glutasyon peroksidaz	Hidrojen peroksidin detoksifikasyonu
Glutasyon redüktaz	okside glutasyonun indirgenmesi

2.7.1.1-Süperoksit dismutaz (SOD):

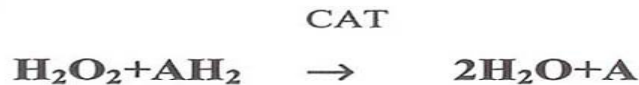
Serbest radikallere karşı organizmadaki ilk savunma SOD enzimi ile gerçekleşir. Enzim, iki süperoksit molekülünü substrat olarak kullanarak, oksijen molekülü ve hidrojen perokside dönüşümlerini katalize eder (46,68).



SOD, CuZnSOD ve MnSOD olmak üzere ikiye ayrılır. CuZnSOD sitozol ve mitokondri intramembranöz alanında yer alır, çinko elementi, enzimde düzenleyici rol alırken, bakır aktivite sorumluluğu taşır. MnSOD mitokondri matriksinde ve az miktarda sitoplazmada bulunur. SOD ortamda olmadığı zaman $\text{O}_2^{\bullet}$ radikalleri spontan olarak da küçük oranda H_2O_2 'ye dönüşebilmektedir. Ancak SOD'un varlığı bu reaksiyon hızını 10^4 kat arttırarak, hücre hasarını sınırlamakta ve $\text{OH}^{\bullet}$ radikali gibi daha toksik moleküllerin oluşumunu önlemektedir (42).

2.7.1.2-Katalaz:

Katalaz tüm hücre tiplerinde değişik konsantrasyonlarda bulunan bir enzimdir. %20 oranında sitoplazmada, %80 oranında peroksizomlarda bulunur. Tetrametrik yapıdadır ve her birim, aktif merkezde bir hem grubu içerir (68). Katalaz, H_2O_2 nin oluşum hızının düşük olduğu veya elektron vericisinin yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu durumlarda peroksidatif reaksiyonlarla, H_2O_2 oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik reaksiyonlarla, H_2O_2 'i suya dönüştürür.



2.7.1.3- Glutasyon (GSH):

Önemli bir intrasellüler antioksidandır. Glutamik asit, sistein ve glisin amino asitlerinden meydana gelmiş bir tripeptittir. GSH'a antioksidan özelliği sisteinin sülfidril grubu kazandırır. GSH'ın önemli işlevleri ;

- a) Amino asitleri hücre zarından, hücre içine taşır
- b) Koenzim olarak enzim yapısına katılır
- c) Proteinlerin sülfidril gruplarını korur
- d) HO ve singlet oksijen gibi ROS'larla reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur
- e) Demirin Fe^{+2} halde tutulmasını sağlayarak protein ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller (63).

KOAH'ta Oksidatif Stres:

Oksidatif stres oluşturan serbest radikaller ve reaktif oksijen metabolitleri çevremizde çok miktarda bulunmaktadır. Biyolojik sistemlerde gerek inflamatuvar hücrelerde gerek diğer hücrelerde hücre komponentlerinin oksidatif hasarı sonucu pek çok oksidan üretilir. Oksidan üretimine kaynak oluşturan oksijen, vücudumuzda en yüksek oranda akciğerlerde bulunur. Yine sigara dumanı ve kirli havaya en çok maruz kalan organ da akciğerlerdir. Bu şekilde alınan oksidanlarla akciğerlerde hasar meydana gelir bu da benign ve malign pek çok akciğer hastalığının etyopatogenezinde rol alır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında; meydana gelen progresif hava yolu obstrüksiyonuna karşı vücudun oluşturduğu anormal inflamatuvar yanıtı bağlı olarak aşırı miktarlarda serbest radikal ve reaktif oksijen metaboliti ortaya çıkar (69). Oksidatif stres, çeşitli yollarla KOAH gelişimine yol açar. Oksidanlar protein, lipid ve nükleik asitlerle reaksiyona girerek hücre disfonksiyonu ya da ölümüne yol açar.

Son yıllarda KOAH'da oksidanların lehine oksidan/antioksidan dengesizliğinin geliştiğine ilişkin kanıtlar artmaktadır. Oksidatif strese ait belirteçler, sigara içicilerinin, bronş epitelinin döşeyen sıvıda, soluklarında ve idrarlarında gösterilmiştir (Örneğin; hidrojen peroksit ve nitrik oksit, sigara dumanı tarafından oluşturulan ya da inflamatuvar hücrelerden serbestlenen ve doğrudan ölçülebilen antioksidanlardır). H_2O_2 hem stabil dönemde hem de atak sırasındaki KOAH'lı hastaların soluklarında artarken, nitrik oksit özellikle atak sırasında solukta artmış olarak ölçülür.

2.8-Eser Elementler:

Eser elementlerin fonksiyonları yaşamın sürdürülmesi, büyüme ve üreme ile yakından ilgilidir. Bu elementlerin dengesiz alınımı hücrel fonksiyonları bozarak hastalıklara sebep olabilir. Elementlerin dokularda ki konsantrasyonlarıyla ilgili olarak dokunun buna bağlı biyolojik fonksiyonları farklılık gösterir. Yetersiz eser element düzeylerinde biyolojik fonksiyonlar bozulabildiği gibi aşırı dozda alındığında da biyolojik fonksiyonları etkiler. Bu da elementlerin toksisitesi olarak adlandırılır.

Canlılar yaşamlarında çeşitli işlevler, endüstriyel etkinlikler ve tedavi amacı ile belirli miktarları yararlı sayılan birçok kimyasal madde ve bileşikler ile karşı karşıya kalmaktadır (70).

2.8.1-Demir (Fe) :

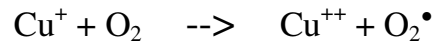
Demir, eser elementler arasında hakkında en çok araştırma yapılan ve etkileri en iyi bilinen elementlerdendir. İnsan vücudunda toplam 4 gr kadar bulunur. Demirin %65 kadarı (2.5 gr) kandaki eritrositlerde hemoglobin olarak , %7-8 kadarı da (0.3 gr) kaslarda myoglobin olarak ve katalaz, peroksidaz gibi sitokrom enzim sistemlerinde aktif halde bulunur. Kalan diğer kısmı da (1 gr) depo demirdir (70,71).

Demirin vücuttaki en önemli görevi hemoglobin yapımıdır. Vücuttaki demirin yaklaşık üçte ikisini barındıran hemoglobin eritrositlerde bulunur ve vücudumuz için hayati önemi olan oksijeni taşır. Ayrıca myoglobin yapımında rol oynayarak kaslarda kısa süreli oksijen depolanmasını sağlar (70,71).

Enerji üretimi ve protein metabolizmasına etkili bir çok enzim için demir gereklidir. Bununla ilişkili olan sitokrom sistemi de demirli enzimlere ihtiyaç gösterir. Katalaz ve peroksidaz içlerinde en önemli olanlarındandır.

Demirin vücuttaki bir başka görevi de antioksidasyondur. Yani zararlı veya toksik olabilecek maddelerin zararsız hale dönüştürülmesi de demir yardımıyla olur.

Demir, Fenton Reaksiyonu yoluyla en güçlü serbest radikal olan hidroksil (OH[•]) radikallerinin oluşmasını sağlarken, stabil lipid hidroperoksitlerinin peroksi ve alkoksi radikallerine dönüşümünü hızlandırır. Benzer etki bakırın (Cu⁺²) girdiği indirgen transizyon metallerinin otooksidasyonu reaksiyonlarında da görülmektedir (72,73).



DNA sentezi de demire bağımlı bir olaydır. Bu nedenle demir büyüme, üreme, yara iyileşmesi ve bağışıklık gibi pek çok olayda kilit fonksiyonlara sahiptir.

Demir eksikliği dünyada en sık rastlanan besinsel eksikliktir. Demir eksikliğinin en önemli sonucu anemi olarak da adlandırılan kansızlıktır. Demir eksikliğinin başlıca nedenleri kan kayıpları, günlük beslenme ile yeterli demir alınmaması, sindirim kanalından emilimin bozulması ve hamileliklerdir (79).

Demir eksikliğinde ortaya çıkan en önemli belirtiler, kanın oksijen taşıma yeteneğinin düşmesi sonucu halsizlik, yorgunluk, çarpıntı, yaraların zor iyileşmesi, dudak kenarlarında yaralar, yutma güçlüğü, soğuk intoleransıdır. Ayrıca demir eksikliğinden kaynaklanan kansızlığın sonuçlarından olan deri ve diğer dokuların renginin solukluğu, saç dökülmesi, kaşıntı, saç ve tırnaklarda çatlamlar vücutta görülen diğer etkilerdir (75,76).

En çok demir eksikliği tehlikesi altında olanlar aylık menstürel kan kayıplarından ötürü çocuk doğurma yaşındaki kadınlardır. Örneğin ortalama bir menstrasyon ile 30-40 mg demir kaybedilir. Emziren bir anne sütüyle günde 1-2 mg demir kaybeder. Hamilelik süresince bebeğe geçen demir miktarı 500-1000 mg kadardır ki bunun 500-700 mg'lık kısmı son aylarda gerçekleşmektedir. Rahim içerisindeki bebek kendi depolarını doldurmak için ihtiyacı olan demiri annesinden alacaktır. Bu durum besinlerle ve ilaç olarak dışarıdan demir alınmadığında hamileler için ciddi sonuçlara yol açabilir. Bu da dolaylı olarak bebeği etkiler. Annenin demirinin azalması onu kansızlık sonucunda solunum sıkıntısına sokar. Doğum sırasında kaybedilen kan da (ortalama 300-400 mg demir) durumu daha da ağırlaştıracaktır (77).

Demir plazmada yüksek konsantrasyonda bulunduğunda, çeşitli dokularda birikim yapabilen bir elementtir. Bu birikim dokuların fizyolojik fonksiyonlarında bozulmalara neden olur. Bunun yanında, plazmadaki serbest demirin hücre membranları üzerinde doğrudan ya da dolaylı olarak oksidatif stres etkisi de bulunmaktadır. Oksidatif stres reaksiyonlarının şiddeti, son ürün olan MDA plazmadaki konsantrasyonu ile belirlenmektedir. Bu bağlamda oksidatif stres koşulu oluşturulmak istenen deneysel modellerde, serum demir düzeyi oksidatif stres kriteri olarak alınabilir.

Klinik açıdan, demir fazlalığı sonucunda halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma gibi şikayetler, deride biriken hemosiderin sonucunda oluşan kızıl-kahverengi renk, karaciğerde siroza kadar ilerleyebilen değişiklikler ve kalp kasında, depolanan demir nedeniyle, çalışmasında problemler ortaya çıkabilir (75).

2.8.2-Bakır (Cu):

Önemli bir eser element olan bakır, insan vücudunda yaklaşık 100-150 gr kadar bulunur. Bunun %10' u karaciğer ve beyinde, geri kalanı ise plazmaya ve eritrositlerde yerleşim göstermektedir (71,73,75).

Hücreleri lipid peroksidasyonundan koruyan enzimlerden, başta SOD olmak üzere, bir çok enzimin yapısında bulunur. Mitokondrial sitokrom oksidazların önemli bir elementidir. Bakırın plazmada taşınmasında rol oynayan serüloplazminin yapısında da bakır bulunmaktadır. Hemoglobin sentezinin değişik evrelerinde bakır kullanılmaktadır. Serbest bakır organizmada hücre membranları üzerine prooksidan bir ajan olarak rol oynamaktadır. Kemik yapısının sağlamlığında oldukça etkilidir. Ayrıca vücuda bakır beslemesi yapılması sonucu dokuların iyileşmesinin ve kırık kemiklerin kaynamasının hızlandığı bilinmektedir. Tirozinin saç ve deriye renk veren melanine dönüşümünü sağlar. Histaminaz enzimine olan etkisi ile alerjik olaylarda rol alan histaminin kan düzeylerini ayarlamasına katkıda bulunur. C Vitamini ile birlikte özellikle kemik ve bağ dokusunda kollojen yapımını sağlar. Tiroid hormonlarından T3' ün T4 haline dönüşümünü gerçekleştirir. Bakır, vücut tarafından zor absorbe edilebilir, besinlerdeki bakırın ancak %5' i vücut tarafından geri emilir (73,80).

Farklı kan hücrelerinin ve sistemlerin bakır eksikliğinden etkilenmesi sonucu savunma sistemi zarar görür. Bu da enfeksiyonlara eğilime ve yakalanılan enfeksiyonların ağır seyretmesine yol açar. Ayrıca bakır metabolizmasının bozukluğuna neden olan genetik “Wilson Hastalığı” görülebilir. Bu hastalıkta serum ve saçlarda bakır düzeyi düşerken karaciğer ve beyinde bakır depolanmaktadır. Nadir görülen Menke Hastalığında ise küçük çocuklarda, barsaklardan emilimin bozulması ile bakır barsak duvarında birikmektedir. Her iki hastalık da tedavi edilmediği takdirde ölümcül olabilmektedir (80).

Bakırın fazlalığından kaynaklanan sorunlar eksikliğine oranla daha sık ortaya çıkmakta, özellikle düşük çinko düzeyleri ile birlikte görülmektedir. Anksiyete, depresyon, hafıza zayıflığı, konsantrasyon bozukluğu, iştahsızlık, şizofreni, epilepsi, otizm gibi rahatsızlıklar, kadınlarda hamilelik ve doğum sonrası psikozu, eklem, kas ağrıları, yaşlılık sorunları, kekemelik ve çocuklarda hiperaktivite bakır fazlalığı ile beraber görülmektedir (75,76).

2.8.3-Çinko (Zn):

Çinko, organizma için esansiyel bir mineraldir. Hücrelerin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğü için kritik rol oynar. Gen ekspresyonu ve büyümede fonksiyonları vardır. Nükleik asit veya diğer gen düzenleyici proteinlerde yapısal element gibi rol oynar. Önemli proteinlerin yapısına girer. Enzimlerin aktif bölgelerine bağlanır. Moleküler etkileşimlerde hücre içi proteinler için yapısal bir destek sağlar. Biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü korur. UV radyasyondan korur, yara iyileşmesini kolaylaştırır, immün ve nöropsikiyatrik fonksiyonlara katkıda bulunur, kanser ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltır (81).

Steroid hormon reseptörlerinin fonksiyon ve yapısında yer alır. Redoks aktivitesinin olmaması nedeniyle bağlandığı proteini dayanıklı hale getirir, organizmasındaki birçok enzimin işleyişinde görev almaktadır. SOD enziminin yapısında bakır oranında çinko da bulunmaktadır. Çeşitli biyolojik moleküllere bağlanarak demir ve bakırın bağlanmasını ve dolayısıyla bunların yapacakları oksidatif hasarın önlenmesini sağlayacaktır. Bu nedenle çinko antiperoksidatif etkiye sahip bir element olarak tanımlanır. Özetle; Fe, Cu ve Zn oksidan/antioksidan sistemlerde reaksiyonların etkileşiminde değişime uğrayan önemli elementler olmalıdır (82). Besinlerle alınan çinkonun %15-30'u duodenumdan emilir, %70'i dışkı ile atılır. İdrar ve ter yoluyla da bir miktar kayıp vardır. Metabolizmasında başlıca rol oynayan organ karaciğerdir. Çinko eksikliği, büyümenin hızlı olduğu dönemler, hamilelik, pretermlik ve yaşlılık gibi fizyolojik nedenlerle olabildiği gibi karaciğer hastalıkları, malabsorbsiyon sendromları ve uzun süre parenteral beslenme gibi patolojik nedenlerle de olabilir. Diyetle alım azlığı, luminal (intestinal), mukozal ve sistemik faktörler çinko eksikliğinin ekzojen nedenleridir. Bazı besinler, vitaminler ve mineraller çinko emilimini etkileyerek çinko eksikliği veya fazlalığına neden olabilirler. Fitatlar, fosfatlar, lifli besinler, kalsiyum, oksalat, bakır, kadmiyum, inorganik demir, kalay ve toprak çinko emilimini azaltırken; proteinler, şarap, metiyonin, D vitamini, B6 vitamini ve D-penisilamin emilimini artırır (83).

Çinko eksikliğinde, büyüme-gelişme geriliği, hipogonadizm, hepatosplenomegali, parakeratoz, alopesi, yara iyileşmesinde gecikme, konjenital anomaliler, intrauterin büyüme geriliği, enfeksiyonlara duyarlılıkta artma, bozulmuş nörofizyolojik performans ve koku-tat duyusu bozukluğu gibi klinik bulgular ortaya çıkar (83).

2.9-Hemoreoloji:

Kanın dolaşım sistemindeki fizyolojik davranışının hidrodinamik kurallarla tam olarak açıklanması mümkün değildir. Kan dokusu çeşitli hücresel elemanların plazma içerisindeki süspansiyonundan oluşan kompleks ve bundan dolayı benzersiz bir reolojik davranışa sahiptir (84,85,86).

Kan akışkanlığı ile ilgili faktörler akış koşullarına ve kanın yapısında bulunan hücresel elemanların reolojisine göre farklılık göstermektedir. Sıvılar ve gazlar akmaya karşı bir direnç gösterirler. Akışkanların gösterdiği bu dirence viskozluk denir ve genellikle η ile simgelenir. Viskozluğun tersi olan niceliğe akıcılık denir ve genellikle ϕ ile simgelenir. Akıcılık ve viskozluk $\phi = 1/\eta$ eşitliğine göre ters orantılıdır. Kanın kayma hızı arttıkça kanın viskozitesi azalır. Herhangi bir boru içinde akan bir sıvının akış hızı akımı sağlayan yürütücü kuvvet ile akımı engellemeye çalışan direncin büyüklüğüne bağlıdır. Akımın yürütücü kuvveti borunun iki ucu arasındaki basınç farkından, engelleyici kuvvet ise sıvı moleküllerinin birbiri ile ve aktıkları borunun çeperleri ile yaptıkları sürtünmelerden doğmaktadır.

İngiliz mühendis Osborne Reynolds (1842-1912) 1883 yılında akım hızına bağlı olarak farklı iki akımın varlığını denel yoldan göstermiştir. Buna göre, düşük hızlarda sıvı moleküllerinin akım yönünde olmak üzere bir boyutlu, yüksek hızlarda ise üç boyutlu öteleme hareketi yaptıkları ortaya çıkmıştır. Buna göre, kanın akışkanlığı akım koşullarına göre değişir. Kan viskozitesinin kayma hızına bağımlılığı özellikle kan akımının yavaşladığı dolaşım sistemi bölümlerinde önem kazanır (87). Kan viskozitesi belli akım koşullarında, plazmanın ve hücresel elemanların reolojik özelliklerine ve hematokrit değerine bağımlıdır. Kan viskozitesini etkileyen başlıca faktörler; eritrosit deformabilitesi, eritrosit agregasyonu, trombosit agregasyonu, hematokrit değeri ve plazma viskozitesidir. Özellikle eritrosit membranında ortaya çıkan lipid peroksidasyonu, hemoglobinin oksidatif hasarı ile bağlantılı olarak oluşan süper oksit radikalleri, eritrosit deformabilitesini ve dolayısıyla da eritrositlerin reolojik özelliklerini etkileyerek kan akışında farklılıklara neden olur (88,89).

Kan viskozitesini çeşitli cihazlar kullanılarak ölçmek mümkündür. Bu cihazlardan en yaygın biçimde kullanılanlar kapiller ve rotasyonel viskozimetrelerdir.

3-GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmamızda, KOAH'ta akut atak teşhisi konulmuş hasta ve sağlıklı kontrol gruplarına ait bireylerden alınan kan örnekleri kullanılmıştır. Kan, plazma ve serum örneklerinde, SOD, katalaz aktivitesi, MDA, glutatyon düzeyleri, Fe, Cu ve Zn eser element düzeyleri ve viskozite değerleri saptanmıştır. Örneklemeler, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi 4. Kliniğine KOAH'ta akut atak teşhisiyle yatışı yapılan hasta grubu (n=25 erkek hasta) ve kontrol grubunu (n=25) oluşturan sağlıklı kişilerden etik kurul kriterlerine uyularak yapılmıştır. Araştırmaya ait teknik çalışmalar İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Laboratuvarlarında yapılmıştır.

3.1-Çalışmada Kullanılan Cihazlar

Derin dondurucu (-20 °C)(Arçelik)

Manyetik karıştırıcı (Nüve)

Santrifüj (Hettich-Universal 30 RF)

Spektrofotometre (Shimadzu UV-1601)

Sonifikatör (Ultrasonic-Cleaner, Bersonic)

Terazi (Scaltec)

Buzdolabı (Arçelik)

Otomatik mikro pipetler (Socorex)

Distile su cihazı (Nüve)

Hassas terazi (Sartorius)

Wells-Brookfield cone-plate rotasyonel (LVDV III Brookfield engineering LTD) viskozimetresi

Harkness Viskozimetresi

3.2-Yöntemler

Eritrosit Hemolizati Hazırlanması:

Heparinli tüplere alınan kan örnekleri 1000 devirde, 4 °C de, 15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası ayrılan plazma alındı. Tüpde kalan paket eritrosit üzerine % 0,9

NaCl (1:1) eklenip, 2 defa 1000 devirde, (+)4 °C de, 10 dakika santrifüj edildi. Her bir işlemten sonra süpernatant uzaklaştırıldı. Paket eritrositler ölçüm yapılana kadar -70 °C de saklandı.

3.3.1-Plazmada Lipid Peroksidasyonu Ölçümü:

Lipid peroksidasyonun son ürünü olan malondialdehit (MDA) oluşumunun ölçülmesi ile saptandı. Bir hacim örnek , iki hacim % 15 trikloroasetik asit (TCA), %0.375 tiobarbitürik asit (TBA) ve 0.25 N hidroklorik asitten oluşan stok çözelti karıştırılarak 30 dakika, 100°C’de su banyosunda tutuldu. Oda sıcaklığında soğutulduktan sonra santrifüj sonucu elde edilen berrak süpernatanın absorbansı , 532 nm’ de spektrofotometrik olarak ölçüldü.

MDA konsantrasyonu $1.56 \cdot 10^5$ molar absorpsiyon koefisiyenti ile hesaplandı. Sonuçlar $\mu\text{mol MDA/L}$ olarak verildi (90).

3.3.2-Eritrositte Lipid Peroksidasyonu Ölçümü:

Lipid peroksidasyonun son ürünü olarak oluşan MDA’nın tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyonu sonucu oluşan renk spektrofotometrik olarak saptandı. 0.2 ml eritrosit hemolizati, 0.8 ml PBS (8,1 g NaCl, 2.302 g Na_2HPO_4 , 0.194 g NaH_2PO_4 , pH=7.4) ile muamele edildikten sonra %30 luk TCA eklenip karıştırıcıda karıştırıldı. Buz içinde 2 saat bekletildikten sonra 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant alındı, üzerine TBA eklenerek 15 dakika kaynatıldı. Oda sıcaklığına getirildikten sonra 532 nm’de oluşan rengin absorbansı okundu. Sonuçlar nmol MDA/g Hb olarak hesaplandı (91).

3.3.3-Eritrositte Glutasyon (GSH) Ölçümü:

Glutasyon ölçümünde, 0,1 ml kan örneği 0,9 ml soğuk distile su ile muamele edildi, 1,5 ml presipitasyon (Presipite edici solüsyon:1,67 g MPA+0,2 g EDTA+30 g NaCl 100 ml suda çözüldü) çözeltisi eklendikten sonra 5 dakika beklendi. Santrifüj edilerek üst faz alındı, fosfat tamponu ve renk reaksiyonu için 5’ 5’ dinitrobenzoik asit (DTNB) eklenerek 412 nm’ de absorbansı ölçüldü (92). Sonuç: (Absorbansx310,4)/2 = % mg olarak verildi.

3.3.4-Eritrositte Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesinin Ölçümü:

Süperoksit üreticisi olarak kullanılan ksantin-ksantin oksidaz ile nitroblue tetrazolium’un (NBT) reaksiyonu esasına göre ölçüm yapıldı. Süperoksit dismutaz

aktivitesi bu reaksiyonun inhibisyon derecesi ile hesaplandı .Bir ünite süperoksit dismütaz , NBT’ nin indirgenmesini % 50 inhibe eden protein konsantrasyonu olarak ifade edildi. Ölçümler 560 nm absorbans değerinde yapıldı. Sonuçlar eritrosit için U/g Hb olarak verildi (93).

3.3.5-Eritrositte Katalaz Aktivitesi Ölçümü:

Hidrojen peroksitin katalaz tarafından parçalanması temeline dayanan UV spektrofotometrik yöntem ile eritrosit katalaz aktivitesi belirlendi. Bunun için 50 µl hemolizata 1 ml substrat (% 30 H₂O₂, fosfat tamponu) eklendi. Katalaz-peroksit reaksiyonunda, zamanın bir fonksiyonu olarak azalan absorbans değerleri, 30 saniye aralıklarla, 3 dakika boyunca 240 nm’ de ölçüldü. Absorbans farkı alınarak hesaplama yapıldı (94).

$$\text{Absorbans farkı} \times 2500 = \text{U/ml}$$

3.3.6-Kan ve Plazma Viskoziteleri Ölçümü:

Plazma viskozitesi ölçümü Harkness Kapiller viskozimetresiyle yapıldı. Ölçüm için 37° C’de 1ml saf suyun kapillerden geçiş süresi ve aynı fiziksel şartlar altında 1ml plazmanın geçiş süresi okunarak bağıl viskozitesi aşağıdaki bağıntı ile hesaplandı (87).

$$\eta_p : 0.6915 \times t_p / t_s$$

η_p :örneğin(plazma) 37°C ‘de bağıl viskozite η sü

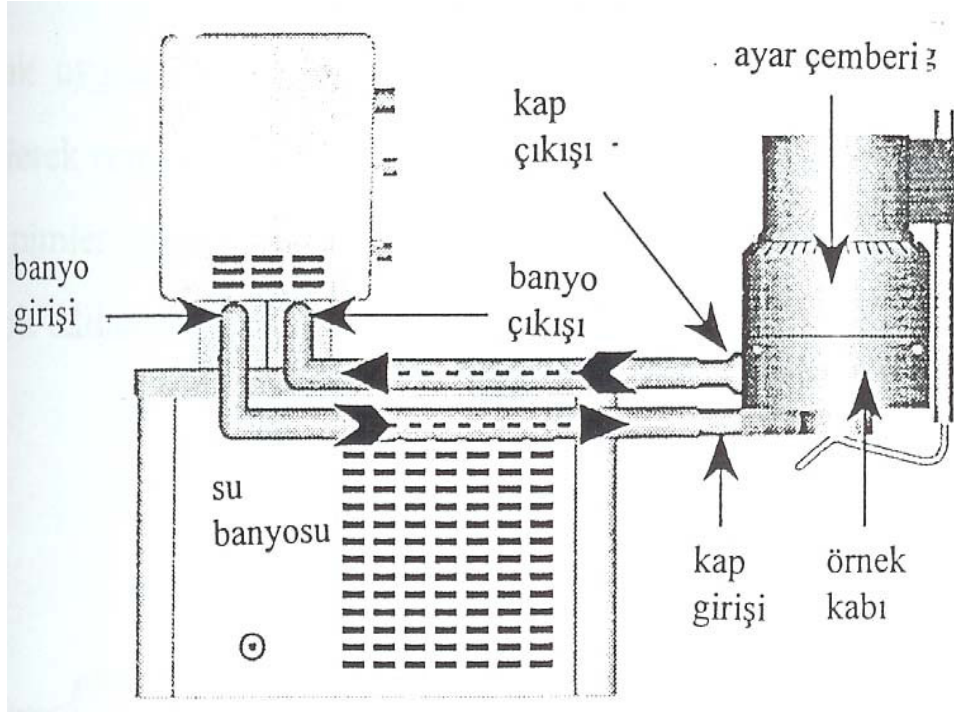
t_p :örneğin kapillerden geçiş süresi

t_s : saf suyun kapillerden geçiş süresi

η_s : 0.6915, saf suyun 37°C ‘de viskozite η sü

Kan viskozitesi, Wells-Brookfield cone-plate rotasyonel (LVDV III Brookfield engineering LTD) viskozimetresi kullanılarak ölçüldü. Rotasyonel viskozimetrenin kullanılması ile kayma hızı ve gerilimine bağlı olarak, kan örneklerinin viskoziteleri ölçüldü (87).

Resim 2: Wells-Brookfield (LVDV III Brookfield engineering LTD) viskozimetresi



Kan viskozitesi ölçümü için EDTA'lı kan örnekleri oda ısısında otomatik karıştırıcıda bekletildi. Kan örneği hastadan alındıktan sonra, en geç 2 saat içinde çalışıldı. Wells-Brookfield viskozimetresinin su banyosu çalışma süresince 37°C' de sabit tutuldu.

Viskozite ölçümleri başlamadan önce viskozimetrenin kalibrasyonu yapılır. Brookfield LVDV III viskozimetresinde, ölçümü yapılacak örneğin viskozite değeri için en uygun olan cone-plate seçilmelidir; çünkü uygun cone-plate seçimi ile ölçümlerde oluşabilecek hatalar en aza indirilmiş olacaktır. Cone-plate seçiminde dikkat edilmesi gereken iki temel ilke; 1-Ölçülecek materyalin viskozitesi 2-Ölçülecek materyalin miktarıdır.

Cone

Örnek Hacmi

Cp 40

0.5 ml

Cp 41

1.0 ml

Cp 42

2.0 ml

Kullanılacak uygun cone-plate seçiminden sonra kalibrasyon işlemine başlandı. Hem cone'nun hem de plate'in yüzeyinde 0.0013 mm büyüklüğünde pimler bulunmaktadır (resim 2). Bu pimlerin birbirine değmediği ilk yerin tespit edilebilmesi için cone viskozimetre içindeki klibe takıldı ve ölçüm kabı yerine yerleştirildi. Böylece viskozimetrenin çalışma noktası belirlendi. Bulunan bu noktada cihazın kendine ait ve viskozitesi standart sıvılarıyla (5.00 mPas, 100 mPas) değişik kayma hızlarında denendi. Bu sıvıların en önemli özelliği, değişik kayma hızlarında aynı viskozite değerine sahip olmalarıdır. Elde edilen sonuçlar standart sıvıların viskozite değerleri ile aynı olduğunda kalibrasyon işlemi tamamlandı (87).

3.3.7-Serumda Eser Element Ölçümü

Hasta ve kontrol grubundan alınan 5 ml venöz kan, eser elementlerden, Fe, Cu, Zn ölçümü için kullanıldı.

Her bir element için, içerisinde 1000 ± 0.002 mg saf element içeren atomik absorpsiyon hazır standart çözeltileri (Titrisol-Merck) distile su ile 1 litreye tamamlanarak stok çözeltileri ($1000 \mu\text{g/ml}$) hazırlandı. Demir, bakır ve çinko ölçümleri için distile su ile stok çözeltilerden 0.5, 1, 2 $\mu\text{g/ml}$ 'lik çalışma standartları elde edildi.

Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresinde (AAS) ölçümü yapılacak her bir element için özel dalga boyunda ışık veren HCL (Hallow Cathod Lamp) lambaları ile yine her elemente uygun slit aralığı, hava-asetilen gaz karışımı ve BCG (Background) modları seçildi. Bu şekilde ölçüme hazır hale getirilen AAS'de blank ve ölçümü yapılacak element için standart çözeltileri yardımıyla kalibrasyon grafiği çizdirildi ve hazırlanan örneklerin element konsantrasyonlarının ölçümleri yapıldı. Bu işlemler her bir element için tekrarlandı (95,96).

Kontrol ve hasta gruplarına ait istatistiksel değerlendirmeler SPSS-11.0 versiyon istatistik programı kullanılarak "Student's – t testi" ile yapıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma ($M \pm SD$) olarak ifade edildi. Anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4- BULGULAR

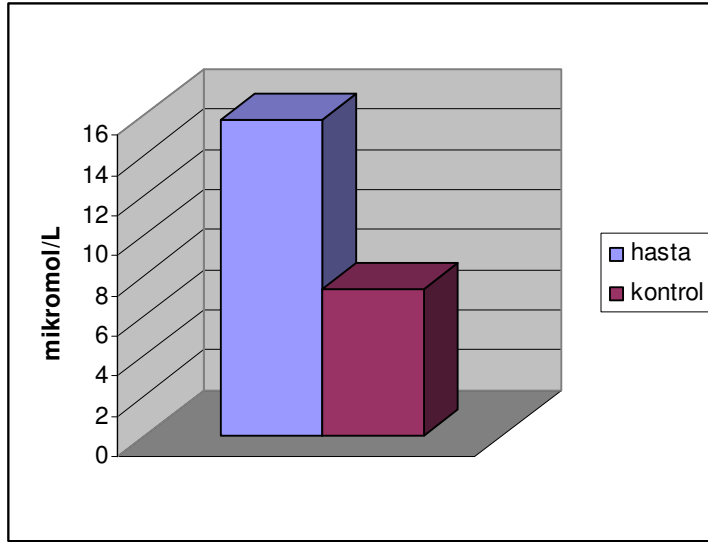
Çalışmamızda oluşturulan hasta grubuna ait kan örnekleri Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Servisine KOAH'ta akut atak nedeni ile yatışı yapılan erkek hastalardan alındı. Hasta grubu oluşturulurken seçilen hastaların anamnezlerinde, son bir yıl içinde en az bir kez KOAH nedeniyle hastaneye başvurmuş olmaları ve kronik başka bir hastalığa sahip olmamaları göz önünde bulundurulmuştur. Kontrol grubuna ait örnekler sağlıklı erkek bireyler arasından seçilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarına ait örneklerde yapılan ölçümlerde plazma MDA değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubuna ait; plazma MDA ve eritrosit MDA değerlerinin kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenirken ($p<0,01$); eritrosit GSH, eritrosit SOD ve eritrosit katalaz aktivitesi değerlerinin de istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır ($P<0,01$) (Grafik 1, Grafik 2, Grafik 3, Grafik 4, Grafik 5, Tablo4).

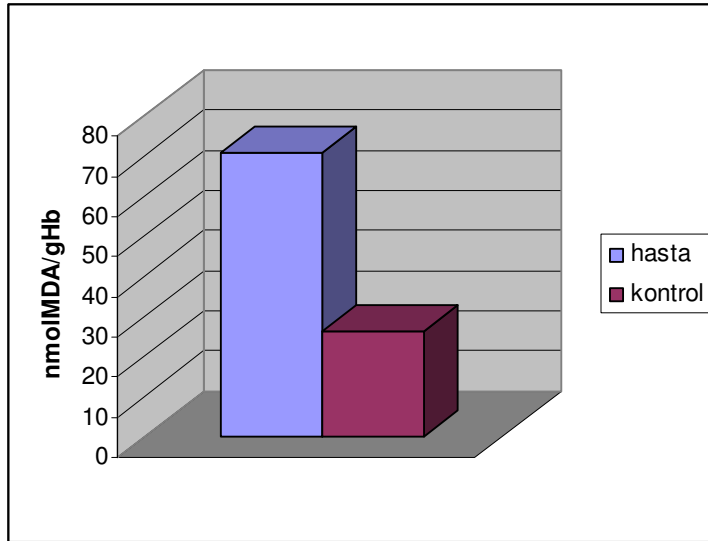
Tablo 4: Hasta ve kontrol grubuna ait eritrosit ve plazma örneklerinde oksidan ve antioksidan sistem elemanları aktivite ölçüm sonuçları (M-ortalama, SD- standart sapma) (M±SD)

Oksidan ve Antioksidan Parametreler	Kontrol	Hasta
(Plazma) MDA μmol/L	7,36 ± 30,92	15,77 ± 3,27***
(Eritrosit)MDA nmol MDA/g Hb	26,21 ± 4,65	70,73 ± 16,43***
(Eritrosit)GSH % mg	25,69 ± 2,04	16,14 ± 5,06***
(Eritrosit) SOD U/g Hb	1356,20 ± 173,39	818,137 ± 122,70***
(Eritrosit)Katalaz U/g Hb	1503,80 ± 187,71	834,20 ± 184,71***

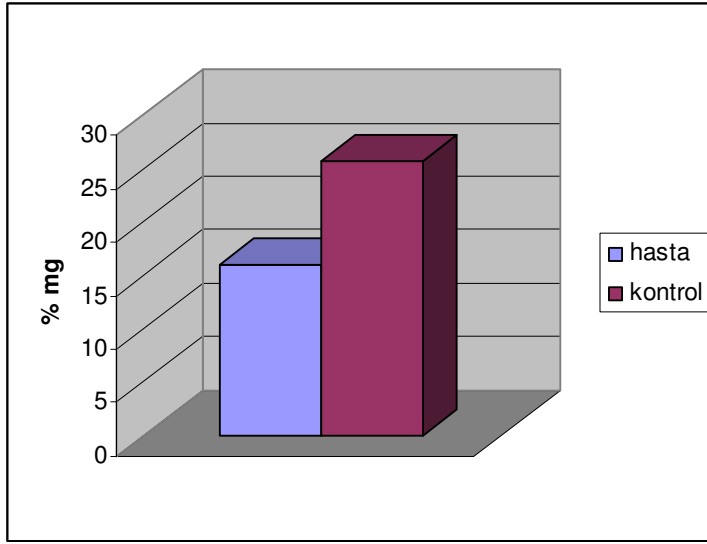
(***): $P < 0,01$; Kontrol grubu ile deney grubunun karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.



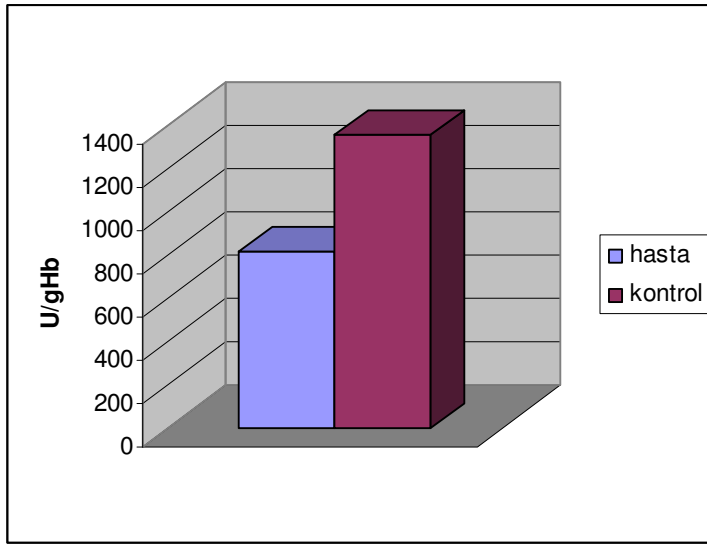
Grafik 1: Hasta ve kontrol grubunda plazma MDA değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması ($P < 0,01$).



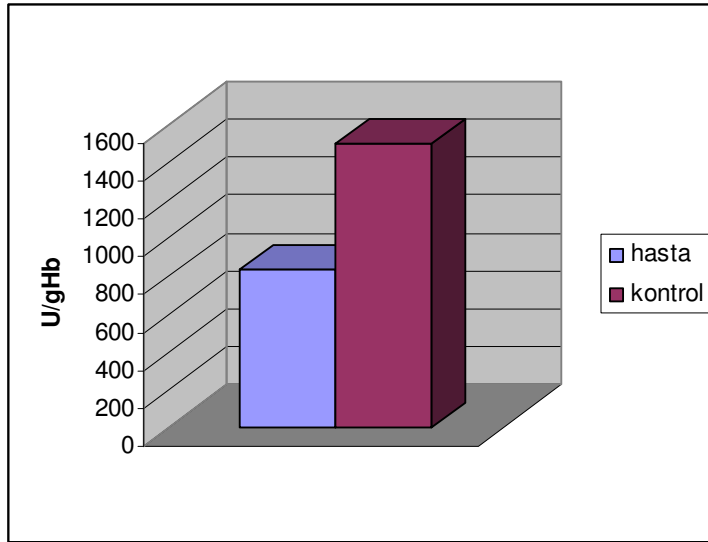
Grafik 2: Hasta ve kontrol grubunda eritrosit MDA değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması ($P < 0,01$).



Grafik 3: Hasta ve kontrol grubunda eritrositlerde ölçülen GSH değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması ($P < 0,01$).



Grafik 4: Hasta ve kontrol grubunda eritrositlerde ölçülen SOD enzimi aktivite değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması ($P < 0,01$).



Grafik 5: Hasta ve kontrol grubunda eritrositlerde ölçülen katalaz enzimi aktivite değerleri istatistiksel karşılaştırılması ($P < 0,01$).

Hasta ve kontrol grubuna ait serum örneklerinde yapılan ölçümlerden elde edilen sonuçlar ele alındığında, hasta grubuna ait serum Fe ve Zn değerlerinin kontrol grubunun değerlerine göre anlamlı olarak azalmış olduğu saptanırken ($p < 0,05$) Cu değerlerin ise hasta grubunda kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0,01$) (Tablo 5, Grafik6,, Grafik 8).

Hasta ve kontrol grubuna ait kan parametreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo5).

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunda RBC (eritrosit), HGB (hemoglobin) ve HCT (hemotokrit) değerleri

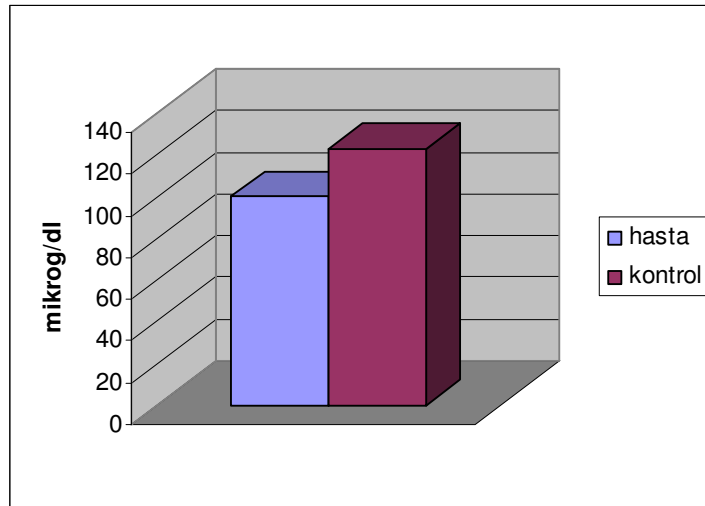
Kan	Kontrol	Hasta
RBC (10^{-6} u/L)	$5,39 \pm 0,67$	$5,50 \pm 0,91$
HGB (g/dl)	$14,46 \pm 2,08$	$15,18 \pm 2,34$
HCT (%)	$44,28 \pm 3,40$	$46,66 \pm 7,48$

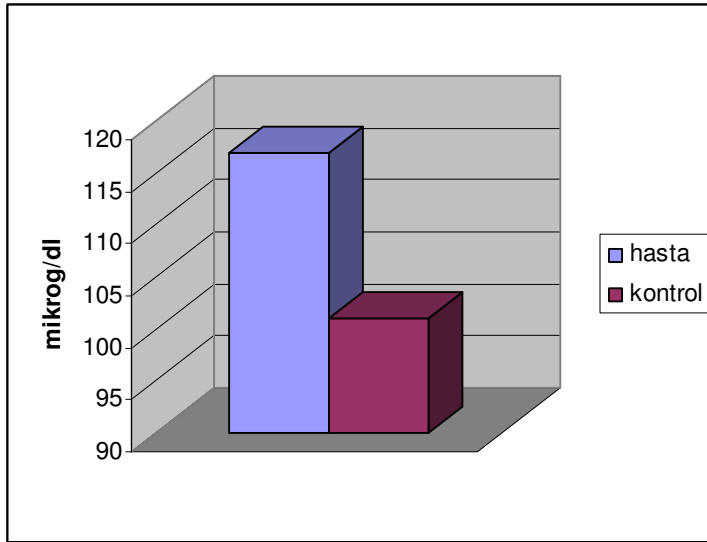
Tablo 6: Hasta ve kontrol grubu serum Fe, Cu ve Zn düzeyleri (M $\pm$ SD)

Serum	control	Hasta
Fe(μg/dl)	123,26 $\pm$ 37,58	100,00 $\pm$ 36,98*
Cu(μg/dl)	101,27 $\pm$ 18,29	117,92 $\pm$ 25,02**
Zn(μg/dl)	116,12 $\pm$ 28,17	96,31 $\pm$ 31,92*

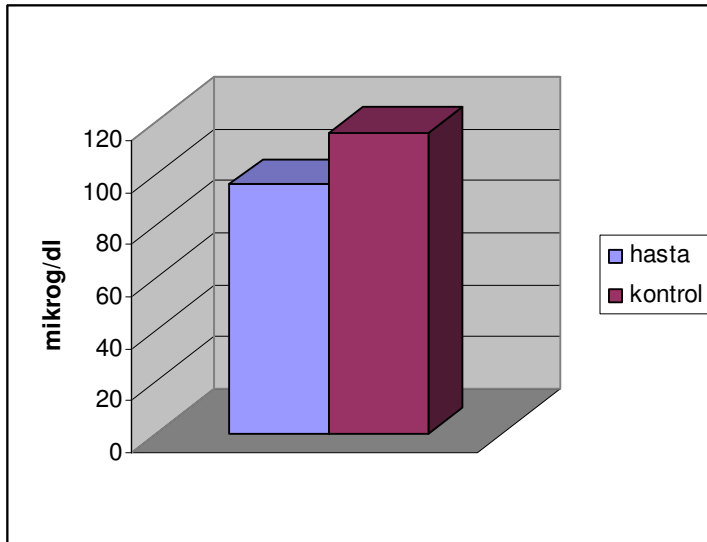
(**): P< 0,05

(*): P< 0,01

Serum normal değerleri: Fe;80-180 μ g/dl, Cu;70-140 μ g/dl, Zn; 75-150 μ g/dl**Grafik 6:** Hasta ve kontrol grubunda serumda ölçülen demir değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (P< 0,01).



Grafik 7: Hasta ve kontrol grubunda serumda ölçülen bakır değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması ($P < 0,05$).

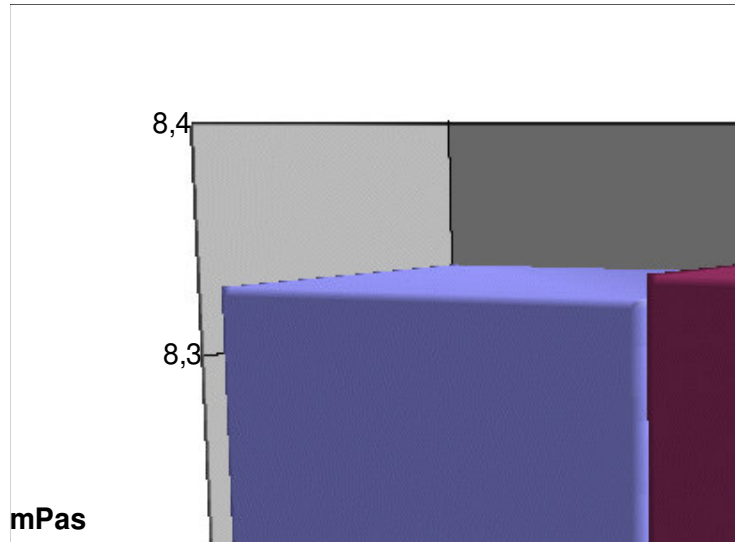


Grafik 8: Hasta ve kontrol grubunda serumda ölçülen çinko değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması ($p < 0,01$).

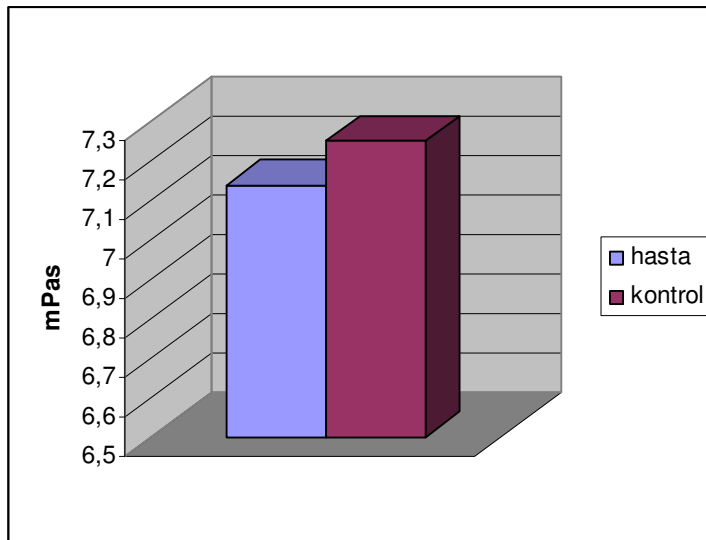
Hasta ve kontrol grubuna ait kan örneklerinde rotasyonel viskozimetrede farklı tabakalar arası akış hızı koşullarında yapılan viskozite ölçümlerinin sonuçlarına göre; kontrol grup ve hasta gruplarına ait değerlerde ve yine Harkness Viskometresi ile ölçülen plazma viskozitesi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (Tablo 6, Grafik 9, Grafik 10, Grafik 11, Grafik 12).

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubuna ait kan ve plazma örneklerinde viskozite ölçüm sonuçları

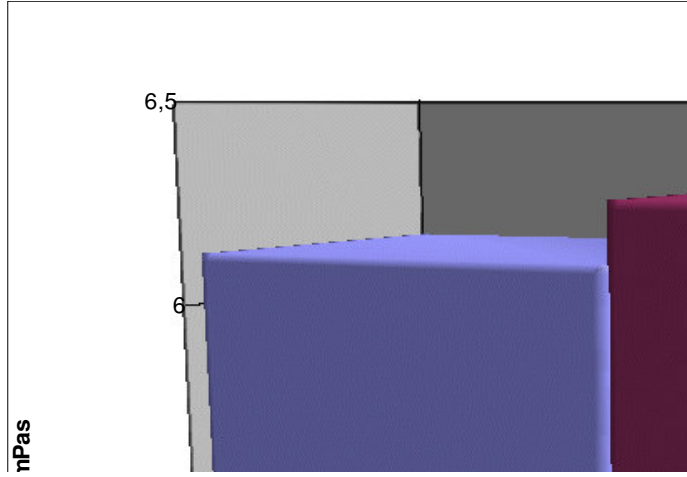
Kan ve Plazma Viskozite Değerleri	Kontrol	Hasta
viskozite(kan) 3 rpm (mPas)	8,34 ± 0,53	8,33 ± 1,59
viskozite(kan) 6 rpm (mPas)	7,25 ± 0,37	7,14 ± 1,12
viskozite(kan) 12 rpm (mPas)	6,28 ± 0,33	6,13 ± 0,9
Plazma viskozitesi (mPas)	1,31± 0,072	1,29± 0,126



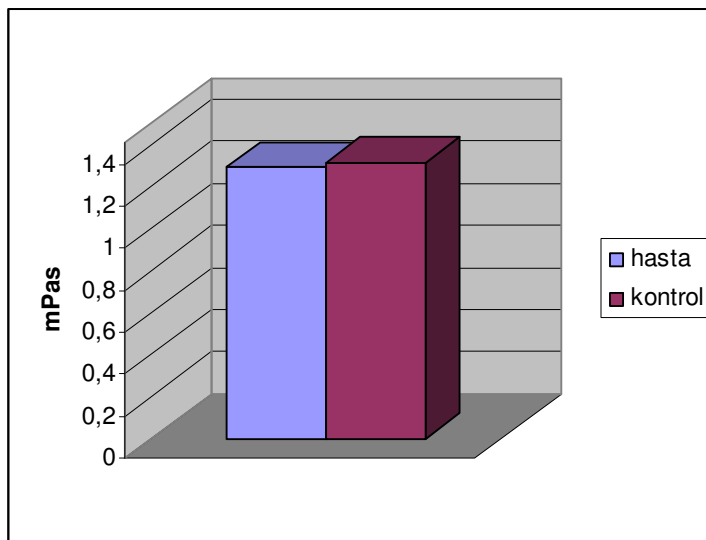
Grafik 9: Hasta ve kontrol grubunda kanda 3 rpm'deki viskozite değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması.



Grafik 10: Hasta ve kontrol grubunda kanda 6 rpm'deki viskozite değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması.



Grafik 11: Hasta ve kontrol grubunda kanda 12 rpm'deki viskozite değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması.



Grafik 12: Hasta ve kontrol grubunda plazma viskozite değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması.

5- TARTIŞMA

Oksidatif stres oluşturan serbest radikaller ve reaktif oksijen metabolitleri çevremizde çok miktarda bulunmaktadır. Oksidan üretimine kaynak oluşturan oksijen, vücudumuzda en yüksek basınçta akciğerlerde bulunur. Yine sigara dumanı ve kirli havaya en çok maruz kalan organ da akciğerlerdir. Bu şekilde alınan oksidanlarla akciğerlerde hasar meydana gelir. Bu da selim ve habis pek çok akciğer hastalığının etyopatogenezinde rol alır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında; meydana gelen progresif hava yolu obstrüksiyonuna karşı vücudun oluşturduğu anormal inflamatuvar yanıtı bağlı olarak aşırı miktarlarda serbest radikal ve reaktif oksijen metaboliti ortaya çıkar (69). Oksidatif stres, çeşitli yollarla KOAH gelişimine yol açar. Oksidanlar protein, lipid ve nükleik asitlerle reaksiyona girerek hücre disfonksiyonu ya da ölümüne yol açar.

Pek çok hastalığın patogenezinde olduğu gibi KOAH patogenezinde de oksidatif stresin oldukça önemli rol oynadığı bildirilmektedir (97,98,99). Normal koşullarda akciğerlerde oluşabilecek oksidatif hasara karşı, dokuda var olan antioksidan sistem elemanları görev alırlar. Ancak serbest oksijen radikallerinin aşırı üretiminde bu koruyucu sistem yetersiz kalır ve oksidatif hasar meydana gelir. Oksidatif stres, biyolojik sistemlerdeki biyomolekülleri oksidatif modifikasyona uğratar. Serbest radikallerden etkilenen membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu sonucunda lipid peroksidasyonu gelişir. Oluşan lipid hidroperoksitlerinin aldehit ve karbonil bileşiklerine dönüşmesi sonucunda oluşan malondialdehit (MDA), sistemik dolaşımda, düzeyi saptanabilen, oksidatif hasarın dolaylı bir göstergesidir.

Kurys E. (99) ve arkadaşları KOAH'lı hastalarda yaptıkları çalışmalarda, antioksidan enzim aktivitesi ve magnezyum düzeyini araştırmışlardır. SOD enzim aktivitesinde, hasta grubunda, kontrollere göre artış belirlerken; katalaz ve GPx aktivitelerinde azalma saptamışlardır.

Peng W. (100). ve arkadaşları KOAH'lı hastalarda endotel hücrelerinde yaptıkları çalışmalarda lipid peroksidasyonunun artmış, SOD aktivitesinin de azalmış olduğunu saptamışlardır.

Ağaçdiken A. (101) ve arkadaşlarının, KOAH'lı hastalarda egzersizin lipid peroksidasyonu ve antioksidan durum üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, lipid peroksidasyonunun belirgin düzeyde arttığından dolayı, hastalara antioksidan tedavi yapılması gerektiğini ön görmüşlerdir.

Drost EM. (102) ve arkadaşları şiddetli hava yolu inflamasyonunu inceledikleri çalışmalarda, KOAH'lı hastalarda GSH değerlerinin hasta grubunda artmış olduğunu saptarken, hava yolu inflamasyonun oksidatif stresi arttırdığını savunmuşlardır.

Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, KOAH'lı hasta grubuna ait lipid peroksidasyon düzeyinin, kontrol grubuna ait olan değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğu saptanmıştır. KOAH'lı hastalarda gerçekleştirdiğimiz çalışmamızın sonuçları, bir yandan lipid peroksidasyonunu gerçekleştirdiğini gösterirken, öte yandan SOD, katalaz enzim aktivitesi ve GSH değerlerinin oluşan lipid peroksidasyonuna rağmen organizmada savunma sistemlerini belirgin düzeyde harekete geçirememiştir. KOAH sonucu meydana gelen lipid peroksidasyonuna karşın, ortaya çıkması beklenen savunma sistemi cevabının yetersiz kaldığı şeklindeki sonuçlarımız yine, çeşitli araştırmacılar tarafından doğrulanmaktadır (100,102).

Eser elementlerin normale göre yüksek veya düşük değerlerde olması organizmada, özellikle işlevsel proteinlerin fonksiyonlarının değişmesine sebep olmaktadır. Organizmanın antioksidan savunma sistemlerinden olan SOD enzimin aktivitesinin bakır ve çinko gibi eser elementler tarafından düzenlendiği bilinmektedir. Çeşitli elementleri bağlayabilen ve onlar tarafından aktiviteleri regüle edilen SOD türleri bulunmaktadır (Cu,Zn,Fe,Mn-SOD gibi). CuZnSOD'u stabil bir yapıda değildir ve bunun sonucu olarak eser elementlerdeki değişimler nedeniyle aktivitesi engellenebilmektedir. Oksidatif strese karşı gelişecek olan savunma sistemlerinin eser elementlerle ilişkili olduğu belirlendiğinden çeşitli araştırmacılar, çeşitli hastalıklarda oksidatif stres, antioksidan savunma sistemleri ve eser elementler arasındaki ilişkiyi gözlemlemek amacıyla araştırmalar yapmışlardır (103).

Karadağ F ve arkadaşları KOAH'ta oluşan oksidatif stresle ilgili olarak eser elementleri inceledikleri çalışmalarda, lipid peroksidasyonunda hasta ve kontrol

grupları arasında bir farklılık bulmazken, bakır değerinde yükselme, çinko değerinde azalma saptamışlar, demir konsantrasyonunda ise değişim saptamamışlardır (97).

Işık B. ve arkadaşları KOAH'lı hastalarda oksidatif stres ve eser elementleri incelemişler ve Karadağ F. ve arkadaşlarının bulgularının aksine MDA değerinde, hasta grubunda anlamlı artış ile beraber bakırda yükselme görüp, çinkoda değişiklik bulmamışlardır (98).

Leon-Espinosa de los Monteros MT. ve arkadaşları (104) KOAH'lı hastalarda Zn miktarını eritrositte, saçta ve tırnakta araştırmışlar, kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır.

Bir başka çalışmada Karul AB. (105) ve arkadaşları pulmoner hastalığı olan kişilerde eser elementler ve lipid peroksidasyonunu araştırdıkları çalışmalarında MDA, Cu, Fe'de değişiklik gözlemlerken, Zn'nun azaldığını, Mg'un arttığını belirlemişlerdir.

Çalışmamızın sonuçlarından biri; hasta grubunda, kontrol grubuna göre, plazma MDA'sındaki artıştır. Bu anlamlı farklılık, eritrosit membranında oluşan lipid peroksidasyonu ürünlerinin plazmaya da ulaşmış olduğunu göstermektedir.

Lipid peroksidasyonundaki artışa karşın, savunma sistem elemanlarından olan; SOD, katalaz enzim aktivitesi ve GSH değerlerinde düşüş olduğu bulunmuştur. Araştırmamızın eser element değerleri ele alındığında, Zn ve Fe konsantrasyonlarının hasta grubunda, kontrollere göre düşük, Cu'nun ise anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Literatürde yer alan; MDA (106,107,108) ve eser elementlerin ele alındığı çalışmalarca da desteklenen sonuçlarımızda; Fe, Cu ve Zn normal sınırları içerisinde kalmış olmalarına rağmen, Cu ve Zn konsantrasyonlarının kontrollere göre birbirinin aksi yönünde değişme gösterdikleri gözlenmektedir.

Cu ve Zn değerlerinin birbirinin aksi yönünde değişiklik göstermeleri KOAH'ta, eritrosit hücrelerinde, CuZnSOD'nun aktivitesinin engellediğini ön görmemizi sağlar.

Çalışmamızda; organizmanın savunma sistemi elemanlarından olan katalaz ve GSH aktivitelerinin hasta grubunda kontrollere göre düşük bulunması çeşitli araştırmacıların sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Lipid peroksidasyonuna rağmen savunma sistemlerinde belirgin bir cevap saptanmamıştır.

Organizmanın antioksidan savunma sistemlerinin KOAH'ta beklenenin aksi yönünde, sağlıklı kişilere göre düşük bulunması bu hastalıkta eritrosit hücre içi pH'sı

ve/veya moleküllerin sinyalizasyon koşullarını oluşturan, ortama ait özelliklerdeki değişikliklere bağlı olabileceğini düşündürtebilir.

Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre, kan parametreleri (rbc,hgb,hct) açısından bakıldığında bir farklılık gözlenmemiştir. KOAH'lı hastalarda maruz kaldıkları hipoksiye rağmen eritropoetik aktivite sonucu eritrosit sayısı ve hct'nin artması beklenirken değişiklik saptanmaması, hastaların doğrudan oksijen tedavisi altında olmalarıyla ilişkilendirilebilir (Tablo5).

Araştırmamızın sonuçlarına göre, çeşitli kayma hızı değerlerinde kan viskozitesi açısından ve rölatif viskozimetre ile gerçekleştirilen plazma viskozitesi değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmamış olması:

a) Kan parametrelerinin (rbc,hgb,hct) reolojik açıdanda etkilenmediğinin

b) Plazma proteinleri açısından da bir değişim olmadığının göstergesi olduğu düşünülebilir.

Bu çalışmanın sonuçları aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- KOAH, dolaşım sistemi hücrelerinden eritrosit hücre membranında, lipid peroksidasyonuna yol açmaktadır.
- Lipid peroksidasyonuna rağmen, organizmada antioksidan savunma sistem elemanlarınca oluşturulması beklenen yanıt oluşmamıştır. Bundan yola çıkarak çalışmanın ileri ki aşamalarında, gerek intrasellüler gerekse ekstrasellüler sıvılarda olası moleküllerin davranışlarını belirleyen ortama ait değişimler, araştırma sonuçlarını etkileyecek biyofiziksel farklılıklar ortadan kaldırılarak daha geniş kapsamlı sonuçlar elde edilebilecektir.
- Saptanan, Cu ve Zn gibi, savunma sistemi elemanları ile etkileşen eser elementlerin arasındaki konsantrasyon farklılıkları, KOAH koşullarında, bu eser elementlerle etkileşen proteinlerin bağlanmayla ilgili özelliklerinin değiştiğinin işareti olabilir.

KAYNAKÇA

- 1-Samurkaşaoğlu, B. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. İçinde.Güncel Bilgiler Işığında KOAH. İstanbul. (2003). 9-20
- 2-Abramson MJ., Mathenson M., Wharton C., Sim M., [Respiratory symptoms](#) and [lung function](#) in [older people](#) with [asthma](#) or [chronic obstructive pulmonary disease](#). *Respirology*. 2005; 4;183:S23-5
- 3-Global strategy for the diagnosis,management and prevention of COPD NHLBI/WHO workshop report (The GOLD) U:S. Department of health and human services. Public health service. Naitonal institutes of health. National heart, lung, and blood institue.NIH publication No:2701, 2001, april
<http://www.goldcopd.com>
- 4-ATS statement. Standarts fort the diagnosis and care of patients with COPD.*Am J.Crit Care Med*. 1995; 152:77-120
- 5-BTS Guidelines for management of COPD. The COPD Guidelines group of the standarts of care commitee of the BTS. *Thorax*. 1997; 521-526
- 6-Rennard SI.,editör. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Arnold, 2nd edition. 2003:310-327.
- 7-Erk M. KOAH alevlenmesi. *Solunum*. 2003; vol:5, sayı:6.285-290
- 8-Siafakas Nm., Vermeire P., Pride Nb. Optimal assessment and management of COPD. ERS- Consensus stament. *Eur. RES. J*. 1995; 8: 1398-1402
- 9-Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi*. İstanbul. 2000;1 (Ek 2): 1-25.
www.toraks.org.tr/bulten.php?bid=3&id=69 - 32k
- 10-Barnes PJ., Shapiro SD., Pauwels RA. COPD: Moleculer and celluler mechanisms. *Eur Respir J* . 2003;22:672-88
- 11-Global initiative for COPD. Pocket guide to COPD diagnosis,management and prevention based on NHLBI/WHO workshop report. U:S. Department of health

- and human services. Public health service. National institutes of health. National heart, lung, and blood institute. Update July, 2003
- 12-Karlıkaya C. KOAH akut alevlenmesi. *Steteskop*. 1999;2(2):62-66
www.trakya.edu.tr/ckarlikaya/mypubl.htm
- 13-Demir G., Acıcan T. KOAH'da klinik yaklaşım ve dispnenin değerlendirilmesi. İçinde Güncel bilgiler ışığında KOAH. İstanbul. 2003; 35-48
- 14-Acıcan T. KOAH'da semptomlar. *Toraks kitapları*. 2000;2:335
www.toraks.org.tr/sub/tkitap.php - 13k -
- 15-Demirel İ. H. KOAH olgularında dinamik hiperinflasyon incelenmesinde başta inspiratuvar kapasite olmak üzere solunum fonksiyon testleri NEP, havayolu direnci ve YPÇT'nin yeri. Uzmanlık tezi 2004.
- 16-Kocabaş A., Umut S., Erdinç E. (editörler). KOAH' ta Epidemiyoloji ve doğal gelişim. *Toraks kitapları* 2002;2:8-25
www.toraks.org.tr/sub/tkitap.php - 13k -
- 17-Mannino DM. COPD: Epidemiology, prevalence, morbidity, mortality and disease heterogeneity. *Chest*. 2002;121(suppl 5):121-6
- 18-Murray CJL., Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *Lancet*. 1997;349:1498-504
- 19-McCrory DC., Brown C., Gelfand SE., Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD. A summary and appraisal of published evidence. *Chest*. 2001; 119:1190-1209
- 20-Gülbay BE., Acıcan T. Patojenez ve inflamasyon. İçinde. Güncel bilgiler ışığında KOAH. İstanbul. 2003; 21-33
- 21-Kocabaş A. KOAH tanı ve evrelendirme.
www.toraks.org.tr/kisokulu2-ppt-pdf/Ali_Kocabas.ppt -
- 22-Guyton CA., Hall EJ. Solunum Fizyolojisi. Tıbbi fizyoloji. 9. baskı. Nobel Tıp 1996; böl:37;477-488
- 23-American Thoracic Society: Standardization of spirometry-1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-1136. 24- Ruppel GL. Manual of pulmonary function testing. 7th. Ed. Baltimore. Mosby, 1998; 23-37
- 24-http://www.toraks.org.tr/kisokulu2-ppt-pdf/Ali_Kocabas.ppt#4
- 25-McFadden ER Jr. Pulmonary structure, physiology, and clinical correlates in asthma. *Allergy: Principles and Practice*. 4th ed. St. Louis, Mosby 1993;672-693.

- 26-Cheeseman K.H., Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Bio.Med.Bull.* 1993;49,481-493
- 27-Koppenol W.H. What is in a name? Rules for radicals. *Free Rad.Biol.Med.* 1990;9,225-227
- 28- Irvine D.S. Glutathione as a treatment for male infertility. *Rev.REprod.* 1996;1:6-12
- 29-Potts R.J., Notarianni L.J., Jefferies T.M. Seminal plasma reduces exogenous oxidative damage to human sperm, determined by the measurement of DNA strand breaks and lipid peroxidation. *Mutat. Resear.* 2000; 447: 249-256.
- 30-Saleh R.A. Agarwal A. Oxidative stress and male infertility: from research bench to clinical practice. *J. Androl.* 2002; 23:6, 737-751.
- 31-Sikka S. Oxidative stress and role of antioxidants in normal and abnormal sperm function. *F. Bioscience.* 1996; 1: 78-86.
- 32-Taylor C.T. Antioxidants and reactive oxygen species in human fertility *Environm. Toxicol Pharm.* 2001; 10: 189-198.
- 33-Gutteridge J.M.C. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin. Chem.* 1995;41,1819-1828.
- 34-Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry and role in human disease. *Am. J. Med.* 1991;91, 14-21.
- 35-Reiter R.J. Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain. *Faseb. J.* 1995;9,526-533
- 36-Cross C.E., Halliwell B., Borish E.T. Oxygen radicals and human disease. *Ann.Int.Med.* 1987;107,526-545.
- 37-Halliwell B. Oxidants and human disease: Some new concepts. *Faseb. J.* 1987; 1, 358-364
- 38-Hruszkewycz A.M. Lipid peroxidation and mt DNA degeneration. A hypothesis. *Mutat. Res.* 1992; 275, 243-248.
- 39-Masotti L., Casali E., Gesmundo N., Sertur G.: Lipid peroxidation in cancer cells. Chemical and physical studies. *Ann. New York Acad. Science.* 1998; 551, 47-57.
- 40-De Lamirande E., Harakat A., Gagnon C. Human sperm capacitation induced by biological fluids and progesterone, but not by NADPH or NADH, is associated with the production of the superoxide anion. *J. Androl.* 1998; 19, 215.
- 41-Freeman B.A., Crapo J.D. Biology of disease free radicals and tissue injury. *Lab. Invest.* 1982;47,412-426.

- 42-Halliwell B. Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nut. Reviews.* 1994; 52,253-265.
- 43-Turrens J.F., Freeman B.A., Crapo J.D.: Hyperoxia increases H₂O₂ release by lung mitochondria and microsomes. *A. Biochem. Biophys.* 1982; 217, 411-421.
- 44-Kolb H., Kolb-Bachofen V. Nitric oxide: A pathogenic factor in autoimmunity. *Immunology Today.* 1992; 13:5, 157-160.
- 45-Kehrer J.P. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit. Rev. Toxicol.* 1993; 23, 21-28.
- 46-Rouach H., Fataccid V., Gentil M et al. Effect of chronic ethanol feeding on lipid peroxidation and oxidation in relation to liver pathology. *Hepatology.* 1997, 351-55
- 47-Dean R.T., Thomas S.M., Garner A.C. Free radical fragmentation of monoamine oxidase in mitochondrial membrane roles of lipid radicals. *Biochem.J.* 1986; 240, 489-494.
- 48-Southern P.A. Free radicals in medicine II, involvement in human disease. *Mayo Clin. Proc.* 63, 390-408.
- 49-Lafuente A., Pujol F., Carretes P., Villa J.P. Human glutathione S- transferase M as a marker for the susceptibility to bladder and larynx cancer among smokers. *Cancer Lett.* 1993; 68, 49-54.
- 50-Mohandas J., Marshall J.J., Duggin G.G., Horvath J.S. Low activity of glutathione-related enzymes of factors in the genesis of urinary bladder cancer. *Cancer Research.* 1983; 44, 335-337.
- 51-Terelius D.T., Ingelman- Sundberg M. Cytochrome P450- dependent oxidase activity and hydroxyl radical production in micellar and membranous types of reconstituted systems. *Biochem. Pharm.* 1988; 37, 1383-1389.
- 52-Kodama H., Yamaguchi R., Fuduka J.: Increased oxidative deoxyribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients. *Fertil- Steril.* 1997; 68:3, 519-524.
- 53-Okkels H., Sigsgaard T., Wolf H., Autrup H. Glutathione S- transferase M as a risk factor in bladder tumours. *Pharmacogenetics.* 1996; 6, 251-256.
- 54-Abul H.T., Mathew C., Abul F. Antioxidant enzyme level in the testes of cirrhotic rat. *Nutr.* 2002; 18: 56-59.

- 55-Coughlin S.S., Hall I.J. Glutathione S- transferase polymorphisms and risk of ovarian cancer. *Genetic Med.* 2002; 4:4, 250-257.
- 56- Kumar T.R. Oxidative stress response of rat testis to model prooxidants in vitro and its modulation. *Toxicol. In Vit.* 2002; 16: 675-682.
- 57-Kumaraguruparan R., subapriya R., Viswanathan P., Nagini S.: Tissue lipid peroxidation and antioxidant status in patients with adenocarcinoma of the breast. *Clin. Chim. Acta.* 2002; 325: 165-170
- 58-Lara E.M. Siles E., Peinado M.A. Glutathione S- transferase isoenzymatic response to aging in rat cerebral cortex and cerebellum. *Neurobiol. Aging.* 2002; 5784: 1-9.
- 59-Leng G., Lewalter J. Polymorphism of glutathione S-transferases and susceptibility to acrylonitrile and dimethylsulfide in cases of intoxication. *Toxicol. Let.* 2002; 134: 209-217.
- 60-Oliver C.N., Levine R.L., Stadtman E.R. A role mixed-function oxidation reactions in the accumulation of altered enzyme forms during aging. *JAGS.* 1987; 35: 947-956.
- 61-Sanocka D., Miesel R., Jedrezczak P. Oxidative stress and male infertility. *J. Androl.* 1996; 17, 449.
- 62-Strange R.C. Lear J.T., Fryer A.A. Glutathione S-transferase polymorphisms: influence on susceptibility to cancer. *Chem. Biol. Inter.* 1998; 111: 112, 351-364.
- 63-Slater T.F.: Overview of methods used for detecting lipid peroxidation. *Methods in Enzymology.* 1984; 105, 283-293.
- 64-Yagi K. Lipid peroxides and human disease. Chemistry and Physics of lipids. *Elsevier Scint. Pub. Ir. Ltd.* 1987; 45, 337-351.
- 65-Levine A. L. Gorland D., Oliver C.N. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods- Enzy mol.* 1990; 186: 464-478.
- 66-Fridovich I. Superoxide dismutases. *Adv. Enzy mol.* 1986; 58, 61-64.
- 67-Greenwald R.A. Superoxide dismutases and catalase as therapeutic agents for human disease. A critical review. *Free Rad. Biol. Med.* 1990; 8, 201-206.
- 68-Sun Y., Oberley Lw., Li YA. Simple method for clinical assay of SOD. *Clin. Chem.* 1988; 34: 3, 497-500
- 69-Gencer M., Ceylan E., Aksoy N., Uzun K. Oksidatif Stres Benign ve Malign Akciğer Hastalıklarının Ayırıcı Tanısında Belirteç Olabilir mi? 2000
- 70-Mertz W. The essential trace elements. *Science.* Vol.213, 1981; pp:13-32,

- 71-Reinhold G.J. Trace elements- A selective survey. *Clin.Chem.* 1975; 21/4:476-500,
- 72-Aydemir B. Glutatayon S-transferaz M1 genetik polimorfizmi ile insan sperm hücreleri oksidatif hasarı arasındaki ilişkiler.Doktora tezi. 2003.14-30
- 73-Murray R., Myes P., Granner D., Rodwell.Oksidatif fosforilasyon ve mitokondriyal taşıma sistemleri,Yağda çözünen vitaminlerin yapısı.Harper'ın biyokimyası.Bariş Kitapevi. İstanbul.1993; 145-149;704-714
- 74-Gülyaşar T. Sıçanlarda adriamycin kardiyotoksitesinin eser element, kan parametreleri ve serbest radikaller bakımından incelenmesi. Doktora tezi. 2003. 27-31-
- 75-www.genetikbilimi.com/genbilim/madenler.htm - 22k
- 76-www.geocities.com/besinler/temel.htm - 42k
- 77-http://www.kadinsagligi.com/v2/index.php?module=pagemaster&PAGE_user_op=view_page&PAGE_id=86
- 78- ww.bagisiklik.com/bagisiklik_nedir/ vitamin_ve_minareller.asp - 16k –
- 79-http://gebelik.org/dosyalar/beslenme/index.html
- 80-Özçelik D. Bakır, çinko, kurşun ve kadmiyum katkılı besinlerle beslenen civcivlerin kan, serum ve değişik dokularındaki element konsantrasyonlarının ölçülmesi ve besi performansına etkilerinin saptanması. Doktora tezi. 1998
- 81-Arcasoy A. Çinko ve çinko eksikliği. Ankara Talasemi Derneği Yayınları, 2.Baskı, 1-23; 2002
- 82-Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, et al. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin.Int J of Dermatol. 2002;4:606-11.
- 83-Saner G. Neyzi O, Ertuğrul T. Mikroelementler (Çinko). Pediatri Cilt 1, 3.Baskı, İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 174-75; 2002
- 84-Başkurt O. Rheologic Properties of blood. *Tr.J. of Medical Science.* 1990; Vol.14,433-437,
- 85-Chan M.T. The role of red cell deformability in rheological behavior of blood. *Doğa Tr.J. of Medical Science.* 1990;Vol.14,438-446
- 86-Rampling M.W. Rouleaux Formation its causes estimation and con cequences. *Doğa Tr.J. of Medical Science.* 1990; Vol.14,447-453
- 87-Ercan M. Diabetes mellituslu hastalarda eritrosit- plazma lipid peroksidasyonunun hemoreolojik parametrelerle ilişkisinin incelenmesi. Doktora tezi. 1996; 28-32

- 88-Müller R. Modification of disturbed flow properties of blood: a promising avenue in the treatment of peripheral vascular diseases. *Doğa Tr.J. of Medical Science*. 1990;Vol.14, 446-451
- 89-Yılmaz N.,Ercan M.,Önen S. Hipertansiyon patogeneğinde hemoreolojinin yeri. *MN Kardiyoloji* ,Nisan 1995
- 90-Buege JA., Aust SD.Microsomal lipid peroxidation.methods enzymol 1978;52: 303- 310
- 91-Stocks J And Dormandy JI Br J. *haematologia* 20,95-111
- 92-Beutler E, Duron O, Kelly B.M. Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med* 1963;61:882-888.
- 93-Özdemir S. Kadmiyum ve kurşuna maruz bırakılan sıçanların kan ve değişik dularındaki tosisite üzerine selenyum ve kateşin etkilerinin araştırılması. Doktora tezi. 2004.
- 94-Daebi HE. Catalase in bergmeyer H.U.(Ed)methods of enzymatic analysis,3,editor,band 3 VCH velagsgesellschaft MbH,Weinheim,273-286
- 95-Brown A and Taylor A. Applications of aslotted quartz tube and flame atomic absorption spectrophotometry to the analysis of biological samples. *Analyst* 1985;110:579-582.
- 96-Shimadzu Application Data AAS. Analysis of biological sample 4-122-929.
- 97-Karadağ, F. ve ark. Trace elements as a component of oxidative stress in COPD. *Respirology*. 2004; 9(1):33-37
- 98-Işık, B. ve ark. Trace elements and oxidative stress in COPD. *Saudi Medicine Journal*. 2005; 26(12):1882-5
- 99-Kurys, E. ve ark. Analysis of antioxidant enzyme activity and magnesium level in COPD. *Ann Univ.Marie Curie Skolowska Med*. 2001 56:261-6
- 100-Peng W, Zou X, Mao B. Change of hemodynamics and circulating endothelial cells in chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) and cor pulmonale patients. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zh*. 1998; 21(11):678-80
- 101-Agacdiken, A. Ve ark. The effects of antioxidants on exercise-induced lipid peroxidation in patients with COPD. *Respirology*. 2004;9(1):38
- 103-Drost, EM. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax*. 2005 ; 60(4):293-300

- 104-Free Radicals and Bio. And Med., Third Edition, Barry Halliwell, John MC Gutteridge 105-118
- 105-Leon-Espinosa de los Monteros MT. Zinc and COPD. *Rev.Clinical Esp.* 2000 ; 200(12):649-53
- 106-Karul, A. ve ark. Should COPD out patients be routinely evaluated for trace elements? *Bilological Trace Elements Res.* 2003; 94(1):41-8
- 107-Tug,T. ve ark. Antioxidant vitamins (A, C and E) and malondialdehyde levels in acute exacerbation and stable periods of patients with chronic obstructive pulmonary disease. [Clin Invest Med.](#) 2004 ;27(3):123-8
- 108-Şahin,U. Ve ark. Lipid peroxidation and GSHx activity in COPD exacerbation: prognostic value of MDA. *Basic Clinic Physiol Pharmacol.* 2001;12 (56)-9



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞI



Sayı : 750

İstanbul, ..07..Nisan

Konu :

Temel Tıp Bilimleri Bölümü
Başkanlığına

İLGİ: 25.03.2005 tarihli, 415/2005 sayılı yazınıza:

Bölümünüze bağlı Biofizik Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi **DEVİRİM SARIBAL**'ın " KOAH Patogeneğinde Hemoreoloji, Lipid Peroksidasyonu,Antioksidan Savunma Ve Eser Element Düzeyleri Arasındaki İlişkilerin Saptanması"konulu tezi hakkındaki ilgi yazınız ve ekler **05 NİSAN 2005** tarihinde toplanan Fakültemiz Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup, etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir. Bilgilerinizi, durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirilmesini saygılarımla rica ederim.

EKİ:

1 dosya

Prof.Dr. Aydın BARLAS
Dekan Yardımcısı ve Etik
Kurul Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	DEVİRİM	Soyadı	SARIBAL
Doğ.Yeri	İSTANBUL	Doğ.Tar.	06.03.1979
Uyruğu	TC	TC Kim No	
Email	devrimsaribal@yahoo.com	Tel	0212 5425136

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İSTANBUL ÜNİ. CERRAHPAŞA TIP FAK. BİYOFİZİK ABD	2006
Lisans	İSTANBUL ÜNİ. CERRAHPAŞA TIP FAK. TIBBİ BİYOLOJİK BİLİMLER BÖLÜMÜ	2003
Lise	HASAN POLATKAN SÜPER LİSESİ	1997

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	iyi	iyi	52	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	62	60	62
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS office	Çok iyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

