

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ
ANABİLİM DALI**

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞININ
ATAK DÖNEMİNDE İNTERLÖKİNLER, TÜMÖR
NEKROZ FAKTÖR-ALFA (TNF- α) VE
OKSİDAN/ANTIOKSİDAN DENGESİNİN ÖNEMİ**

(UZMANLIK TEZİ)

**TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. M. Recep IŞIK**

Dr. Mahmut BATUR

DİYARBAKIR-2008

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. KOAH.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.2.1 Mortalite.....	3
2.1.2.2 Morbidity-Prevalans	3
2.1.3. Risk Faktörleri.....	4
2.1.3.1. Konakçı ile ilgili faktörler	5
2.1.3.1.1 Ailevi ve Genetik Faktörler	5
2.1.3.1.2. α -1 Antitripsin Eksikliği.....	5
2.1.3.1.3. Atopi, Hava yolu aşırı duyarlılığı(BHR).....	7
2.1.3.1.4. Akciğer gelişimi.....	7
2.1.3.1.5. Solunum sistemi infeksiyonları.....	8
2.1.3.2. Çevresel maruziyet.....	8
2.1.3.2.1. Sigara	8
2.1.3.2.2. Mesleki tozlar ve kimyasallar.....	9
2.1.3.2.3. Hava kirliliği.....	9
2.1.4 Fizyopatoloji.....	10
2.1.5. Patoloji.....	11
2.1.5.1 Büyük Hava Yolları.....	11
2.1.5.2. Küçük Hava Yolları.....	12
2.1.5.3. Akciğer parankiması.....	13
2.1.5.4. Diğer Değişiklikler.....	14
2.1.6. Patogenez.....	15
2.1.6.1 İnflamasyon.....	15
2.1.6.2. Patogenezde Rolü Olan İnflamatuvar Hücreler.....	17
2.1.6.2.1. Nötrofiller.....	17
2.1.6.2.2. Makrofajlar.....	19
2.1.6.2.3. T lenfositler.....	20
2.1.6.2.4. Eozinofiller.....	20

2.1.6.2.5. Epitelyal hücreler.....	21
2.1.6.2.6. Dendritik hücreler.....	21
2.1.6.3. İnflamatuar Mediyatörler.....	21
2.1.6.3.1. Lökotrien B4.....	22
2.1.6.3.2. İnterlökün 8.....	22
2.1.6.3.3. Tümör nekroz faktör- α	22
2.1.6.4. Proteinaz-Antiproteinaz Dengesizliği.....	23
2.1.6.4.1. Proteinazlar.....	23
2.1.6.4.2. KOAH'ta rolü olan proteinaz ve antiproteinazlar.	24
2.1.6.5. Oksidan-Antioksidan Dengesizliği.....	24
2.1.7 KOAH AKUT ATAK.....	26
2.1.7.1. Tanım.....	26
2.1.7.2. Akut Atakta Tanı ve Sınıflandırılması.....	27
2.1.7.2.1. Solunum Fonksiyon Testleri.....	27
2.1.7.2.2. Konsensuslara Göre KOAH'ın Spirometrik Sınıflandırılması.....	29
2.1.7.2.3. Akciğer Volümleri.....	30
2.1.7.3. Akut Atakta Tanı ve Hastalığın Şiddetini Değerlendirme.	31
2.1.7.3.1. Öykü ve fizik muayene.....	31
2.1.7.3.2. Arter kan gazları (AKG).....	32
2.1.7.3.3. Radyolojik Yöntemler.....	32
2.1.7.3.4. Hemogram.....	33
2.1.7.3.5. Biyokimya.....	33
2.1.7.3.6. Elektrokardiyografi.....	34
2.1.7.3.7. Balgam incelemesi.....	34
2.1.8. KOAH'ta İnflamasyon.....	34
2.1.8.1. Akciğerlerde İnflamasyon.....	35
2.1.8.1.1. Solunum Yollarında İnflamasyon.....	36
2.1.8.1.2. Alveol Duvarında ve Parankiminde İnflamasyon.....	37
2.1.8.1.3. Akciğer Damarlarında İnflamasyon.....	38
2.1.8.2. KOAH'ta Sistemik Tutulum.....	38
2.1.8.2.1. Periferik Kan Bulguları.....	38
2.2. İNTERLÖKİNLER.....	39
2.2.1. İnterlökün-1.....	39

2.2.2.	İnterlökin-2.....	40
2.2.3.	İnterlökin-6.....	41
2.2.4.	İnterlökin-8.....	42
2.2.5.	İnterlökin-10.....	43
2.3.	Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- α).....	44
2.4.	SERBEST RADİKALLER.....	46
2.4.1.	Reaktif Oksijen Türleri.....	47
2.4.1.1.	Süperoksit Radikalleri (O_2^-).....	47
2.4.1.2.	Hidroksil Radikalleri (HO^-).....	48
2.4.1.3.	Hidrojen Peroksit (H_2O_2).....	50
2.4.1.4.	Hipoklorik Asit (HOCl).....	51
2.4.1.5.	Singlet O_2 ($O_2^{\uparrow\downarrow}$).....	51
2.4.2.	Nitrik oksit (NO^-).....	51
2.4.3.	Nitrik oksidin (NO^-) oksidatif etkileri.....	52
2.4.4.	Reaktif Nitrojen Türleri (NO , NO_2 , NO^+ , NO^-).....	52
2.4.5.	Başlıca Serbest Radikal Üretim Kaynakları.....	53
2.4.5.1.	Endojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları.....	54
2.4.5.1.1.	Mitokondriyal Elektron Transport Sistemi.....	55
2.4.5.1.2.	Endoplazmik Retikulum.....	55
2.4.5.1.3.	Redoks Döngüsü.....	56
2.4.5.1.4.	Araşidonik Asit Metabolizması.....	56
2.4.5.1.5.	Fagositoz.....	56
2.4.5.1.6.	Otooksidasyon.....	58
2.4.5.1.7.	Oksidan Enzimlerin Reaksiyonları.....	58
2.4.5.2.	Ekzojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları.....	59
2.4.6.	Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri.....	59
2.4.6.1.	Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri.....	59
2.4.6.2.	Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri.....	61
2.4.6.3.	Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri.....	61
2.4.6.4.	Serbest Radikallerin DNA'ya Etkileri.....	62
2.4.7.	Oksidatif stres.....	65
2.4.8.	Antioksidan Savunma Sistemleri.....	66

2.4.8.1. Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler.....	66
2.4.8.2. Antioksidan kaynakları.....	67
2.4.8.2.1. Endojen antioksidanlar.....	67
2.4.8.2.2. Eksojen antioksidanlar.....	68
2.4.8.3. Enzimatik Antioksidanlar.....	69
a) Süperoksit Dismutaz (E.C.1.15.1.1).....	69
b) Katalaz (E.C. 1.11.1.16).....	69
c) Glutasyon Peroksidaz (E.C 1.11.1.9).....	70
d) Glutation-S-Transferazlar (E.C.2.5.1.18).....	71
e) Mitokondrial Sitokrom Oksidaz.....	72
f) Paraoksonaz /Ariesteraz.....	72
2.4.8.4. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar	74
a) Askorbik Asit.....	74
b) P-Karoten (Vitamin A ön maddesi).....	75
c) Vitamin E (a -Tokoferol).....	75
d) Polifenoller.....	75
e) Transferin ve Laktoferrin.....	76
f) Seruloplazmin.....	76
g) Albümin.....	76
h) Ürik Asit.....	76
i) Bilirubin.....	76
j) Melatonin (MLT).....	77
k) Glutasyon (GSH).....	77
3. MATERYAL VE METOD.....	78
4. BULGULAR.....	84
5. TARTIŞMA.....	94
6. ÖZET VE SONUÇ.....	104
7. SUMMARY AND CONCLUSION.....	106
8. KAYNAKLAR.....	107

KISALTMALAR

KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
ATS	: American Toracic Society
WHO(DSÖ)	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
ERS	: European Respiratory Society
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
TTD	: Türk Toraks Derneği
TNF	: Tumor Necrosing Factor
İL	: Interleucin
ECM	: Extracellular Matrix
AAT	: Alfa-1 Antitrypsin
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj-Koloni Stimüle Edici Faktör
DALY	: Disability- Adjusted Life Year
MCF-1	: Monosit Kemotaktik Factor -1
NF-KB	: Nükleer Factor-κB
MMP	: Matrixmetalloproteinaz
ECP	: Eozinofilik Katyonik Protein
EPO	: Eozinofilik Peroksidaz
TGF	: Transforming Growth Factor
SLPI	: Sekretuar Lökoproteinaz İnhibitor
BHR	: Bronşial Hiperreaktivite,
TIMP	: Doku Metalloproteinaz İnhibitörü
TOS	: Total Oksidatif Stres
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
MDA	: Malonildialdehid
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TAK	: Total Antioksidan Kapasite
PON	: Paraoksonaz
TEAC	: Plasma Trolox Equivalent Antioxidant Capacity
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman ilgi, anlayış ve desteklerini gördüğüm, mütevazılığı, dürüstlüğü ve yardım severliği ile bize örnek olan değerli hocalarım, başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. A. Füsün TOPCU ve Tez danışmanım sayın Prof. Dr. M. Recep IŞIK olmak üzere, kliniğimizin değerli hocaları; sayın Prof. Dr. Mehmet COŞKUNSEL, sayın Prof. Dr. Abdurrahman ŞENYİĞİT, Yrd. Doç. Dr. Gökhan KIRBAŞ, Yrd. Doç. Dr. Tekin YILDIZ, Yrd. Doç. Dr. Levent AKYILDIZ ve Yrd. Doç. Dr. Güngör ATEŞ 'e teşekkür ederim.

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Fakültemizin; İç hastalıkları AD. Enfeksiyon hastalıkları AD. ve Kardiyoloji AD hocalarıma,

Tezimin her aşamasında yardım ve deneyimlerini esirgemeyen sayın Doç. Dr. Birgül IŞIK ve tezimin istatistik düzenlemesini yapan sayın Prof. Dr. M. Yusuf ÇELİK hocama, katkılarından dolayı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Özcan EREL ve bölümünün asistanlarına,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, birlikte uyum içinde çalıştığımız başta servisimiz olmak üzere tüm hastane hemşire, sekreter ve personeline,

Manevi desteklerinden dolayı, varoluşuma katkıda bulunan, her koşulda yaşanılacak iklimim, can şenliğim, sevgili oğlum R. Baver'e ve eşime,

En içten duygularıyla, teşekkür ederim.

Dr. Mahmut BATUR

Diyarbakır 2008

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) günümüzde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sosyoekonomik sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. KOAH, ülkemizde de dünyayla paralel olarak ciddi bir problemdir. Dünya da ölüm nedenleri arasında 4. sırada olup, diğer hastalıkların mortalite oranlarının yıllar içinde düşmesine karşılık sigara içme bağımlılığının artmasına bağlı olarak yaklaşık 20 yıl sonra genel ölüm nedenleri arasında 3. sıraya çıkacağı tahmin edilmektedir. KOAH ülkemizde de dünya istatistiklerine paralel olarak ciddi bir problem olarak görülmektedir. Yaklaşık 2,5–3 milyon KOAH hastasının olduğu tahmin edilmektedir.

KOAH'lı hastalarda hastalığın seyri boyunca gözlenen ataklar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Akut ataklar hastane tedavisine gereksinim gösterebilir ve hastanın günlük aktivitesini ve dolayısıyla hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Bazı KOAH'lı hastalarda atak sıklığı daha fazladır, atakların çeşitli nedenleri olmakla birlikte en sık neden trakeobronşial ağacın enfeksiyonlarıdır. Son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçları hava yolu undaki artışın atak sıklığında rolü olduğunu düşündürmektedir.

KOAH, çeşitli hücrelerinin ve değişik aracılarının rol oynadığı kompleks kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Öncelikli olarak akciğerleri etkilese de KOAH'daki sürecinin sistemik yansımaları bulunmaktadır. Bundan yola çıkarak bu çalışmada; u iyi kantite eden serum İnterlökin-1 β , İnterlökin-10, İnterlökin-2 Res, İnterlökin-6, İnterlökin-8, TNF- α ve endojen bir antiinflamatuvar sitokin olan İL-10 düzeylerini araştırdık.

KOAH'ın patogeneğinde oksidan/antioksidan sistemdeki dengesizliğin önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Son yıllarda KOAH'da oksidanların lehine oksidan/antioksidan dengesizliğinin geliştiği bilinmektedir. Son çalışmalarda, sağlıklı bireylere nazaran KOAH'ın alevlenme dönemindeki hastalarda antioksidan kapasitede azalma, oksidatif hasarında ise artış olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda atak dönemindeki KOAH'lı hastalarda, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak inflamasyon sürecini ve oksidan/antioksidan sistemdeki dengesizliğin önemini ortaya koymayı amaçladık.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ)

2.1.1. Tanım

GOLD'un (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung disease) 2001 yılına ait "KOAH tanısı, tedavisi ve önlenmesi için küresel strateji" başlıklı uzlaşi raporunda KOAH "tam olarak reversibl olmayan hava akımı sınırlanması ile karakterize bir hastalıktır. Hava akımı sınırlanması genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkilidir" olarak tanımlanmıştır.^[1,152] Daha önceki tanımlamalarla sadece hava akımı sınırlanması ile tarif edilen KOAH'ın ilk kez bu tanımla aynı zamanda inflamatuvar bir hastalık olduğu belirtilmiştir. KOAH'ta kronik hava akımı sınırlanmasının nedeni akciğerde oluşan un yol açtığı parankim harabiyeti ve küçük hava yollarında başlıca ve fibrozisin yol açtığı obstrüksiyondur.

Günümüzde tanım ile ilgili başlıca kavram değişikliği, KOAH'ın aynı zamanda sistemik bir hastalık olduğu; eşlik eden ve sık görülen komorbiditelerin hastalığın şiddeti ve mortalitesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir.^[153]

KOAİ'ta başlıca kas-iskelet sistemi (örneğin; kas disfonksiyonu ve osteoporoz), kardiyovasküler sistem (örneğin; ateroskleroz), endokrin ve sinir sistemi sigaradan bağımsız olarak etkilenmektedir.^[154,155] Bu nedenle güncellenmiş 2006 yılı GOLD raporunda KOAH'ın "her hastada farklı hastalıkların ağırlığına katkıda bulunabilen bazı önemli akciğer dışı etkilerle korunabilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olduğu bildirilmiştir.^[143]

Amerikan Toraks Derneği (ATS = American Toracic Society) KOAH'ı kronik bronşit ve amfizeme bağlı progresif hava akım kısıtlanması olarak tarif etmektedir.

KOAİ'lı olgularda kronik bronşit ve amfizemden biri veya çoğunlukla ikisi bir arada yer alır. Kronik bronşit klinik bir tanımlama olarak karşımızda yer alırken amfizem tanımı ise patolojik-anatomik bir tanımlamadır^[2] Kronik bronşit birbirini izleyen iki yıl ve her yıl en az üç ay süre ile öksürük, balgam çıkarma yakınmalarının varlığı olarak tanımlanır. Bu yakınmalara sebep olacak başka bir hastalık bulunmaması gerekir. Buradaki hava akım kısıtlılığının temel nedeni çapları 3 mm'den küçük olan hava yollarının

hastalığıdır. ATS küçük hava yolu hastalığını; terminal ve respiratuar bronşiollerde, hava yolu çapında daralma ile birlikte fibrozis ve bronşial epitelde goblet hücre metaplazisinin mevcudiyeti olarak tanımlamıştır.^[3] Amfizem ise terminal bronşiollerin distalindeki hava yollarının, belirgin fibrozis olmaksızın, duvar harabiyeti ile birlikte anormal ve kalıcı genişlemesidir.^[3]

2.1.2. Epidemiyoloji

2.1.2.1. Mortalite

1991 yılında Amerika’da KOAH nedeniyle 85544 ölüm görülmüş ve ölüm nedenleri arasında 4. sırayı almıştır.^[4] Avrupa ülkelerinde astım ve pnömoni ile birlikte 3. ölüm nedenidir.^[5] KOAH tüm dünya ülkelerinde giderek artan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2002 Dünya Sağlık Raporuna göre, KOAH Dünyada 5. ölüm nedenidir; her yıl 2,7 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir ve hastalığın prevalansı ve mortalitesinde önümüzdeki yıllarda önemli artışlar beklenmektedir.^[6]

KOAH, 1990’da tüm dünyada en sık görülen 6. ölüm nedeniyken, 2020’de 3. sıraya yükselmesi beklenmektedir. DSÖ verilerine göre KOAH’ ta mortalite hızı erkeklerde binde 4,55, kadınlarda binde 4,19’dur.^[7]

2.1.2.2. Morbidite-Prevalans

DSÖ ve Dünya Bankası’nın desteği ile yapılan Küresel Hastalık Yüğü Çalışmasında 1990 yılında tüm dünyada KOAH prevalansı erkeklerde binde 9,34, kadınlarda da binde 7,33 olarak bildirilmiştir.^[8] ABD’ de KOAH tanısı konan hastalarda prevalansın yetişkin beyaz erkeklerde % 4–6, beyaz kadınlarda ise % 1–3 olduğu bildirilmiştir. 65–74 yaş grubundaki erkeklerin % 13,6, kadınların % 11,8’inde KOAH saptanmıştır. Hastalık erkekler arasında yaygındır ve yaşla artmaktadır. Bu cinsiyet farklılığı, erkeklerin daha fazla sigara içmesi ve meslek nedeniyle toksik maddelerle daha çok karşılaşması ile açıklanmaktadır. Sigara içme alışkanlığının kadınlarda giderek yaygınlaşması ile bu farkın yakın gelecekte ortadan kalkacağı düşünülmektedir.^[7]

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre tüm hastanelere KOAH ve astım tanısıyla yatırılan hasta oranı, 1997’de 203/100000’dir. 1976 yılında Etimesgut bölgesinde yapılan çalışmada, 40 yaş üstü kişilerde KOAH prevalansının % 13,6 (erkeklerde % 20,1, kadınlarda % 8,2) olduğu bildirilmiştir.^[9] Türkiye’de 2,5–3 milyon KOAH’lı hastanın olduğu tahmin edilmektedir. Aralık 2003-Ocak 2004 döneminde Adana ilinde yapılan BOLD çalışması, bu ilde yaşayan 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansının % 20 olduğunu göstermektedir. KOAH morbiditesi ile ilgili değerlendirmede sıklıkla DALY (Disability-Adjusted Life Year = hastalık nedeniyle oluşan erken ölümler ve hastalığın oluşturduğu solunumsal sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı) parametresi kullanılmaktadır.^[10] DSÖ verilerine göre KOAH, 1990 yılında en sık görülen DALY nedenleri içinde 12. sırada yer alırken, 2020 yılında en sık görülen 5. DALY nedeni olması beklenmektedir.

2.1.3. Risk Faktörleri

KOAH gelişmesinde sigara içimi, mesleki ve çevresel toz ve duman maruziyeti ile kalıtsal α -1 antitripsin eksikliği en önemli risk faktörleri olduğu kabul edilmiştir (**Tablo 2.1**). KOAH’ın gelişmesi ve progresyonunda sigaranın en belirgin faktör olduğu bilinmesine rağmen, sigara içenlerin % 25’inden azında KOAH gelişmesi, sigara içmeyenlerde de KOAH’a bağlı mortalitenin % 15’ten fazla olması, sigaradan başka faktörlerin de etiyolojide önemli olduğunu desteklemektedir.^[1]

Tablo 2.1. KOAH’ta risk faktörleri	
Çevresel faktörler	Konakçı ile ilgili faktörler
Sigara İçimi Aktif sigara içimi Pasif sigara içimi Annenin sigara içimi Mesleki karşılaşmalar Hava kirliliği Dış ortam İç ortam Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk Diyetle ilgili faktörler Yüksek tuzlu diyet Diyetle antioksidan vitaminlerin azlığı Diyetle doymamış yağ asitlerinin azlığı	α -1 Antitripsin eksikliği Genetik faktörler Aile öyküsü Etnik faktörler Yaş Hava yolu aşırı cevaplılığı Atopi Düşük doğum ağırlığı Semptomlar (aşırı mukus yapımı vb.)

2.1.3.1. Konakçı İle İlgili Faktörler

2.1.3.1.1. Ailevi ve Genetik Faktörler

Genetik duyarlılığın KOAH'ta önemli bir risk faktörü olduğunu düşündüren kanıtlar şunlardır:

- KOAH'lı hastaların akrabalarında kontrol grubuna göre KOAH ve Kronik Bronşit insidansı yüksektir.
- Akciğer fonksiyonları yönünden anne - babalarla çocukları, kardeşler arasında anlamlı ilişki vardır.
- Genetik yatkınlık azaldıkça hastalık prevalansı ve akciğer fonksiyonları arasındaki korelasyon azalmaktadır.
- Dizigot ikizlere göre monozigot ikizlerde hastalık ve akciğer fonksiyonları yönünden daha büyük benzerlik vardır.

Monozigot ve dizigot ikizlerin aile bireylerinde yapılan çalışmalarda kişisel veya ailenin sigara içme özelliğinden ve diğer iç ortam hava kirliliğinden bağımsız olarak kronik bronşit gelişimi için genetik eğilimin bulunduğu ileri sürülmüştür. Yayınlanan bir çalışmada, erken başlangıçlı KOAH'a sahip hastaların birinci derecede akrabalarında akciğer fonksiyonlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir.^[11] α -1 Antitripsin yetersizliğinden başka genetik faktörlerin de bulunabileceği, sigaradan bağımsız olarak bazı ailelerde KOAH'ın daha fazla olduğunu gösteren gözlemler vardır.^[12]

Genetik yapıya dahil edilebilecek diğer bir bulgu KOAH'lı hastalardaki hava yolu aşırı duyarlılığıdır. Sigara içenlerden, KOAH olanlarda hava yolu aşırı duyarlılığı sabit bir bulgudur.^[13] Hollanda'dan bildirilen 25 yıllık izlem çalışması, hava yolu aşırı duyarlılığındaki artmanın FEV₁ de gözlenen hızlı düşüşte bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.^[14]

2.1.3.1.2. α -1 Antitripsin Eksikliği

Sigara içen kişilerin sadece % 15-20'sinde KOAH gelişmesi nedeniyle günümüzde genetik yatkınlığın hastalık gelişiminde önemli bir rolü olduğu öngörülmektedir. KOAH

gelişimine etkisi olduğu düşünülen birçok aday gen olmasına rağmen, sadece α -1 Antitripsin (AAT) eksikliği kanıtlanmış bir genetik etyolojik faktördür. Konjenital AAT enzim eksikliği, serum AAT düzeylerinde belirgin azalma ve 30–40 yaşlarında amfizem gelişme riski ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır.^[15] Kuzey Amerika ülkelerinde yapılan çalışmalarda AAT eksikliğinin, KOAH'lı hastaların % 1'inden azında hastalık gelişiminden sorumlu olduğu bildirilmiştir. İlk kez 1963 yılında C.B.Lauurell ve S.Eriksson tarafından tanımlanan bu anormallik, bugün tam olarak anlaşılmış, sorumlu gen ve mutasyonları belirlenmiş, neden olduğu amfizem patogenezi anlaşılmış ve özgün tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir.^[13] AAT eksikliği otozomal dominant geçişli bir hastalıktır, genetik yatkınlık ve çevresel maruziyetler arasında etkileşme sonucunda ortaya çıkar. Proteolitik enzimlerin majör inhibitörü olan AAT, karaciğer tarafından yapılan bir serum proteindir. Normal akciğerlerde bulunur ve başlıca etkisi nötrofil elastazın akciğer dokusu üzerine yıkıcı etkisini engeller. Eksikliği durumunda alveol duvarında harabiyet ve amfizem gelişir.

Gelişen amfizem panasiner özellikte olup genellikle akciğer tabanlarından başlar. Normal AAT düzeyi 150–350 mg/dl ve normal alleli, toplumun % 90–95'inde bulunan homozigot Pi MM allelidir. Ciddi AAT eksikliğinin % 95'inde homozigot PiZZ alleli mevcuttur ve amfizem gelişiminde halen bilinen tek genetik risk faktörüdür. Ara grupları oluşturan PiSZ heterozigotlarda ise orta derecede risk söz konusudur.^[1] Sigara içimine maruz kalan AAT eksikliği olan insanlarda, KOAH erken gelişir ve eksikliği olmayan insanlara göre şiddetli seyreder. AAT eksikliği tanısı AAT düzeyinin ölçülmesi ile konulur ve Pi tiplendirmesiyle doğrulanır. Bu testlerin yapılmasını gerektiren durumlar **Tablo 2,2'de** gösterilmiştir.^[7]

Tablo 2.2. AAT incelenmesi gereken durumlar.^[7]

1. Sigara içmeyen bir kişide KOAH varlığı
2. Risk faktörü olmaksızın bronşektazi varlığı
3. KOAH'ın 50 yaşından önce gelişmiş olması
4. Akciğer tabanlarında belirgin amfizem varlığında
5. Özellikle 50 yaş altında tedaviye yanıt vermeyen astım
6. Ailede AAT eksikliği ya da 50 yaşından önce gelişmiş KOAH varlığı
7. Risk faktörü bulunmaksızın siroz varlığı

2.1.3.1.3. Atopi, Hava Yolu Aşırı Duyarlılığı (Bronşial Hiperreaktivite BHR):

Atopi ve BHR'nin KOAH gelişimindeki rolü halen tartışmalıdır. Atopi ve yüksek IgE varlığının KOAH gelişiminin ana nedeni olduğunu ileri sürenler olmakla birlikte bu görüşü destekleyen yeterli kanıt bulunmamaktadır.^[16] Sigara içimi, IgE, deri testleri ve BHR ile semptomlar arasındaki ilişkiler oldukça karmaşıktır. Sigara içimi ve atopi arasında ilişki gözlenmezken, sigara içicilerde IgE'nin ve periferik kan eozinofil sayısının hafif arttığı bildirilmiştir. Yüksek düzeydeki IgE ile FEV₁ düzeyi arasında ilişki bulunurken, atopi ile FEV₁ düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. BHR'nin, KOAH gelişiminde gerçek bir risk faktörünü olduğu, yoksa sigara içimi ile ilgili hava yolu hastalığı ve akciğer fonksiyonlarındaki azalmanın bir sonucu olarak BHR'nin geliştiğini belirlemek güçtür. Yapılan birçok çalışmada BHR varlığı ile FEV₁'deki yıllık azalma hızı arasında güçlü bir ilişkinin bulunduğu gösterilmiştir.^[16] "Akciğer Sağlığı" çalışmasında, erken dönemde hava akımı obstrüksiyonuna sahip sigara içiciler arasında BHR insidansı oldukça yüksek bulunmuştur (erkek sigara içicilerde % 59, kadın sigara içicilerde % 85). Mevcut kanıtlar, BHR ile KOAH gelişimi arasında temeli henüz bilinmeyen bir ilişkinin bulunduğunu düşündürmektedir.^[16] Dutch hipotezinde; KOAH'ın bazı ailelerde daha sık görülmesinden, atopiyi belirleyen genlerin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür ancak bu görüş henüz kesinlik kazanmamıştır.^[1]

2.1.3.1.4. Akciğer Gelişimi:

Akciğerlerin gelişimi gebelik sırasındaki süreçlerle, doğum ağırlığı ile ve çocukluk dönemindeki maruziyetle ilişkilidir.^[18,19] İntrauterin hayatta karşı karşıya kalınan sigara, malnütrisyon gibi olumsuz etkenler ve düşük doğum ağırlığı, ileri yaşta kişinin ulaşacağı maksimum akciğer fonksiyonlarının normalden az olmasına yol açar.^[1] Yapılan çalışmalarda, diyetle antioksidan (A,C,E) vitaminlerin ve doymamış yağ asitlerinin yetersiz alımı ve tuzun fazla alımının KOAH gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Balık yağından zengin diyetin ise KOAH gelişimini önlediğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Fakat diyetin KOAH gelişiminde bir risk faktörü olarak rolünü belirlemek için henüz erkendir.^[20]

2.1.3.1.5. Solunum Sistemi İnfeksiyonları:

Çocukluk çağında özellikle de yaşamın ilk yılında geçirilen solunum yolu infeksiyonları, akciğer gelişimini ve savunma mekanizmalarını olumsuz etkileyerek ileri yaşlarda KOAH gelişimi için risk oluşturlar. Özellikle viral enfeksiyonlar (respiratuar sinsityal virus) a zemin oluşturarak yaşamın sonraki dönemlerinde solunum semptomlarında artış ve akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olabilmektedir. Adenovirüs gibi latent viral infeksiyonların da KOAH'a predispozisyon oluşturabileceğine dair bazı bulgular vardır. KOAH'lı hastalarda, normal bireylere göre viral DNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde de kronik adenoviral infeksiyonların, sigara dumanı ile indüklenen u ilerlettiği görülmüştür. İleri yaşlarda ataklara neden olan solunum infeksiyonları da fonksiyonel bozulmayı hızlandırabilir. Bakteriyel etkenlerle oluşan solunum yolu infeksiyonları nötrofillerin birikimine, dolayısı ile proteaz ve oksidan etkinin artmasına yol açabilmektedir. Sigara içen kişilerde bu etkilenmeler daha belirgin olmaktadır.^[1]

2.1.3.2. Çevresel Maruziyet

2.1.3.2.1. Sigara:

Sigara içiciliği KOAH için en önemli risk faktörüdür. Dünyada KOAH prevalansı ve mortalitesi özellikle kadınlarda ve adölesan yaş grubunda sigara bağımlılığına paralel olarak artmaktadır. Sigara içen kişilerde kronik bronşit ve amfizemden ölüm hızları, solunum semptomları prevalansı, akciğer fonksiyon testlerinde anormallik ve yıllık FEV₁ azalma hızı daha yüksektir. Gelişmiş ülkelerde KOAH gelişiminden % 80-90 oranında sigara içiminin sorumlu olduğu, sigara içmeyenlere göre sigara içenlerde KOAH gelişme riskinin 9,7 – 30 kat arttığı, KOAH nedeniyle gerçekleşen ölümlerin erkeklerde % 85'inden, kadınlarda ise % 69'undan sigara içiminin sorumlu olduğu bildirilmiştir.^[1] İçilen sigara miktarı ile FEV₁'deki yıllık azalmanın büyüklüğü arasında çok güçlü bir doz-cevap ilişkisinin bulunduğu gösterilmiştir. Sigara içiminin etkileri, sigara içiminin yoğunluğu ile [Günde içilen sigara miktarı (Paket) x sigara içme süresi/yıl] yakından ilişkilidir. Hastalarda genellikle 20 paket/yıldan fazla sigara içme öyküsü saptanır. Sigara

içiminin bırakılması durumunda akciğer fonksiyonlarında düzelme, FEV₁'deki yıllık azalmada küçülme solunum semptomlarında hafifleme gözlenmektedir. Sigara içenlerin % 50'sinde kronik bronşit gelişirken ancak % 15-20'sinde klinik olarak anlamlı boyutta KOAH gelişmektedir. Bu durum, bazı sigara içicilerin sigara dumanının zararlı etkilerine karşı daha duyarlı olmasıyla ilişkili olabilir.^[6] Sigara içmeyen bireylerde 35 yaşından sonra FEV₁ azalması 30 ml/yıldır. Sigara içenlerde bu azalma iki kat daha fazla olup, duyarlı sigara içicileri olarak adlandırılan grupta ise yılda 120–150 ml'dir. Bu kişilerde semptomatik hastalığın 50–60 yaşlarında ortaya çıkması beklenir. Ancak 40–50 yaş arasında sigara bırakılırsa FEV₁ azalması yavaşlar ve sigara içmeyenlerdeki hıza ulaşır. Dolayısı ile hastalık semptomlarının gelişmesi 70'li yaşlara kayar. Ülkemizde KOAH tanısı konulan 92 hastanın % 70,6'sının sigara içtiği ve ortalama sigara tüketimlerinin 56,5 paket-yıl olduğu görülmüştür. Sigara içmeyenlerin sigara dumanı etkisinde kalmasını ifade eden “pasif sigara içiciliği” de solunum semptomlarına ve KOAH gelişimine neden olabilir. Sigara içen ebeveynlerin çocuklarında solunum semptomu ve solunum yolu hastalığı prevalansı yüksektir. Bu çocukların akciğer fonksiyon testlerinde de sigara içmeyen ailelerin çocuklarına göre küçük ama ölçülebilir farklar görülmüştür.^[1]

2.1.3.2.2. Mesleki Tozlar ve Kimyasallar:

İşyeri ortamında organik-inorganik toz, duman ve gazlarla karşılaşan kişilerde KOAH daha sık görülmektedir. Madenlerde, metal işleri / fırınlarda, ulaşımda, odun / kâğıt işlerinde, inşaat / beton işlerinde, tahıl ve pamuk işlerinde, hayvan yemi ile ilgili işlerde çalışan işçilerde ve çiftçilerde KOAH gelişme riski yüksektir. Populasyon çalışmaları, dumanlı ve özellikle de tozlu işyerlerinde çalışanlarda bu riskin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Sigara içimi ve çevresel / mesleki karşılaşmalar karşılıklı olarak birbirlerinin etkilerini artırmaktadırlar. Sosyoekonomik durum da bu etkileşime katkıda bulunan bir diğer faktör olarak görülmektedir.^[24]

2.1.3.2.3. Hava Kirliliği:

Ev içi ve dış ortamdaki kirli hava KOAH morbiditesini artıran risk faktörleridir. Hava kirliliğinin hangi spesifik elementlerinin zararlı olduğu açıkça bilinmese de 10

µm'den küçük partiküllere yoğun maruz kalma KOAH gelişiminden sorumlu olabilir. Havada SO₂, NO₂, CO düzeyleri arttıkça atakla acil servislere başvurular artmaktadır. Evlerin içindeki solunabilir partiküller dış ortama göre iki-dört kat daha konsantredir. Havalanması iyi olmayan evlerde, "biomass" yakıtlar olarak adlandırılan ısınma ve yemek pişirme amacı ile kullanılan bitkisel ve hayvansal yakıtlar akciğerler için irritan özelliktedir. Nitrik oksit, karbonmonoksit, kükürt dioksit, azot dioksit, polisiklik organik maddeler, benzpiren, karbon bileşikleri vs. üreterek KOAH gelişimine katkıda bulunurlar.^[1]

2.1.4. Fizyopatoloji

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) sigara gibi zararlı gaz ve partiküllere karşı akciğerlerin (solunum yolları, parankim ve kaslar gibi organ ve sistemlerin) inflamatuvar hastalığıdır. Hava yollarında hava akım kısıtlanması vardır. Solunum yollarındaki değişiklikler geri dönüşümsüzdür. Akciğerlerdeki değişiklikler ilerleyicidir.^[25]

Kronik obstrüktif akciğer hastalığını fizyopatolojik olarak tanımlamak istersek;

1. KOAH daha çok periferik solunum yollarında daralma, solunum yolu açıklığının korunmasında azalma ve elastik geri çekim basıncında ("elastic recoil") azalmadan kaynaklanan ekspiratuvar itici basınçta azalma,

2. Ventilasyonun ve kan akımının dengesiz dağılımının sebep olduğu arteriyel hipoksemi ve ilerlemiş KOAH olgularında oluşan hiperkapni,

3. Solunum mekaniğindeki değişikliklere ilave olarak çizgili kas performansındaki azalmalara bağlı olarak KOAH'ta egzersiz performansında azalma,

4. Ekspirasyonda solunum yollarının aşırı daralması yüksek volümlerde solunumunu sürdüren KOAH'lılarda aşırı havalanmaya sebep olur. Aşırı havalanma ekspirasyon sonu intrinsik pozitif basıncın (İPEED) artmasına ve inspiratuvar solunum kasları üzerinde aşırı yük oluşmasına sebep olur. İnspiratuvar solunum kas yorgunluğu ve güçte azalma,

5. Total akciğer kapasitesi, statik kompliyansın elastik geri çekme basıncı ve difüzyonda azalma ile karakterize kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır.^[26]

2.1.5. Patoloji

KOAH, hava yolları ve akciğer parankimasının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Bu nedenle ortaya çıkan patolojik bulguların esas kaynağı büyük oranda enflamasyon ürünlerinin yarattığı harabiyet ve yapısal değişimlerdir. KOAH olgularında patolojik değişiklikler lokalizasyona göre üç gruba ayrılabilir. Bunlar, büyük (santral) hava yolları, küçük (periferik) hava yolları ve akciğer parankimasına ait patolojik değişikliklerdir. İlerlemiş KOAH olgularında hava yolları ve akciğer parankiması harabiyetine sekonder olarak pulmoner vasküler sistemde, sağ kalp ve solunum kaslarında da patolojik değişiklikler ortaya çıkar.^[27]

2.1.5.1. Büyük Hava Yolları

KOAH vakalarının büyük hava yollarında çok sayıda morfolojik değişiklikler tanımlanmıştır. Bunlar; submukozal bezlerde genişleme (hipertrofi), düz kas hiperplazisi, duvarda kalınlaşma, kartilaj atrofisi ve epitel tabakasına ait değişikliklerdir. Büyük hava yolları epitel tabakasına ait tanımlanan yapısal değişiklikler atrofi, goblet hücrelerinde sayıca artış, fokal skuamöz metaplazi, sil hücre sayısında ve ortalama silli uzunluğunda azalmadır.^[27,28] Trakeobronşiyal submukozal mukus bezlerinin kitlesindeki genişlemeyi gösteren Reid indeksi önceleri kronik bronşitin histopatolojik işareti olarak kabul edilirdi. Daha sonra mukus hipersekresyonu ile mukus bezlerde genişlemeden ziyade, hava yolu duvarı u arasında daha iyi bir korelasyon olduğu tespit edildi.^[3] Sigara içenlerde yapılan bronş biyopsi çalışmalarında mononükleer hücre infiltrasyonu predominanttır ve az sayıda nötrofil birikimi vardır. Fakat bu hastaların lavaj örneklerinde nötrofil sayısı belirgin olarak yüksektir. Aynı şekilde KOAH olgularının balgamlarında nötrofil sayısı önemli oranda artmaktadır. Bu farklılığın nedeni kesin olarak ortaya çıkarılamamıştır. Biyopsi örneklerinde, nötrofillerin daha çok bronş epitel tabakası ve submukozal mukus bezleri olmak üzere özgül bölgelerde yoğunlaştığı gözlenir.^[29] Arada az sayıda nötrofil polimorf ve eozinofil polimorf bulunabilir. Subepitelyal tabakada T Lenfosit ve makrofaj sayısı artışı ile hava akımı kısıtlanmasının arttığı bildirilmiştir.^[30] Lenfositik hücrelerin büyük çoğunluğu CD8+ hücrelerdendir. Akut, özellikle bakteriyel iltihap atakları araya girdiğinde yüzey epitelinde erozyon ya da ülserler meydana gelebilir. Özellikle tekrarlayan

akut bronşit ataklarından sonra bronş yüzey epitelinde skuamöz metaplazi görülebilir. Bronş duvarında ayrıca düz kas hücre hiperplazisi de meydana gelebilir. KOAH'lı hastaların bronş biyopsilerinde astımlı hastalara benzer şekilde doku eozinofil sayısında artış tespit edilmiştir.^[31] Ancak eozinofil sayısı özellikle atak döneminde artar.^[32] Ayrıca KOAH olgularında eozinofiller astımdan farklı olarak degranüle değildir ve lavajda eozinofil katyonik protein (ECP) seviyesi düşük bulunmuştur.

2.1.5.2. Küçük Hava Yolları

Küçük hava yolları çapı 2 mm ve daha küçük olan membranöz bronşları ve bronşiyollerini kapsar. KOAH'ta hava yolu direnci artışının en önemli nedeni, bu hava yollarında oluşan yapısal değişikliklerdir.^[33] Bu değişiklikler tanımlamak için “küçük (periferik) hava yolu hastalığı” veya “kronik obstrüktif bronşiolit” terimleri kullanılır. KOAH olgularında periferik hava yollarında histopatolojik olarak tespit edilen başlıca bulgular; mukus plaklarıyla lümenin tıkanması, goblet hücre metaplazisi, hava yolu duvarı u, fibrozis, düz kas hipertrofisi, bronşiyol-alveol tutamalarının kaybı, bronşiyollerde daralma ve bükülmedir.^[2] Küçük hava yollarında a bağlı ortaya çıkan yapısal değişiklikler hava yolları duvarının kalınlaşmasına neden olur.^[34] Sigara içenlerde küçük hava yolu u erken dönemde başlar. Cerrahi rezeksiyon örneklerinde, küçük hava yollarında sigara ile ilişkili bulguları gözlenir. Bu inflamatuvar değişiklikler ile FEV₁ azalması arasında anlamlı ilişki vardır. Akciğer hastalığı olmayan genç sigara içicilerde küçük hava yollarında mononükleer hücre infiltrasyonu tespit edilmiştir. KOAH'lılarda yapılan çalışmalarda, küçük hava yolları adventisya tabakasında B-lenfosit ve CD8 T-lenfosit infiltrasyonu tespit edilmiştir.^[27] Küçük hava yollarında oluşan peribronşiyal bronşiyol-alveol bağlantılarını hasarlandırır. Bunun sonucunda membranöz hava yollarını açık tutmaya yarayan destek dokusunun kaybı ile erken ekspiratuar kollaps gelişir. Bu patolojik bulgu aynı zamanda amfizemin şiddetinin göstergesidir.^[35]

2.1.5.3. Akciğer Parankiması

KOAH'ta inflamatuvar olayların akciğer parankimasında neden olduğu patolojik değişiklikler alveol duvar destrüksiyonu ve amfizemdir. 1985 yılından beri amfizemin tanımı “aşırı fibrozis olmaksızın terminal bronşiyollerin distalindeki hava boşluklarının ve alveol duvarlarının kalıcı ve anormal genişlemesi” şeklinde yapılır.^[36] Ancak son çalışmalarda bazı amfizemli hastaların alveol duvarlarından kollajen artışı ve aktif fibrozis tespit edilmiştir.^[37] Destruktif süreç hava boşluklarında genişleme olmadan yani amfizematöz değişiklikler başlamadan önce mikroskopik olarak belirlenebilir.^[38]

Patolojik anatomik lokalizasyonuna göre 4 temel amfizem tipi vardır.

1. Proksimal asiner (sentrasiner ya da sentrilobüler) amfizem: Sentrasiner amfizem asinüsün merkez bölgesi ve respiratuvar bronşiyollerde sınırlı fokal bir destrüksiyon alanıdır. Özellikle uzun süreli sigara içicilerde ve pnömokonyozda izlenen amfizem tipidir. Üst loblarda ve alt lobun üst bölgelerinde gelişir.

2. Panasiner Amfizem: Panasiner amfizemde asinüsteki tüm alveollerde harabiyet vardır ve daha çok akciğerlerin alt loblarını tutar. Bu amfizem formu erken yaşta sigaraya bağlı amfizem gelişen hastalarda ve α -1 antitripsin eksikliğinde görülür.

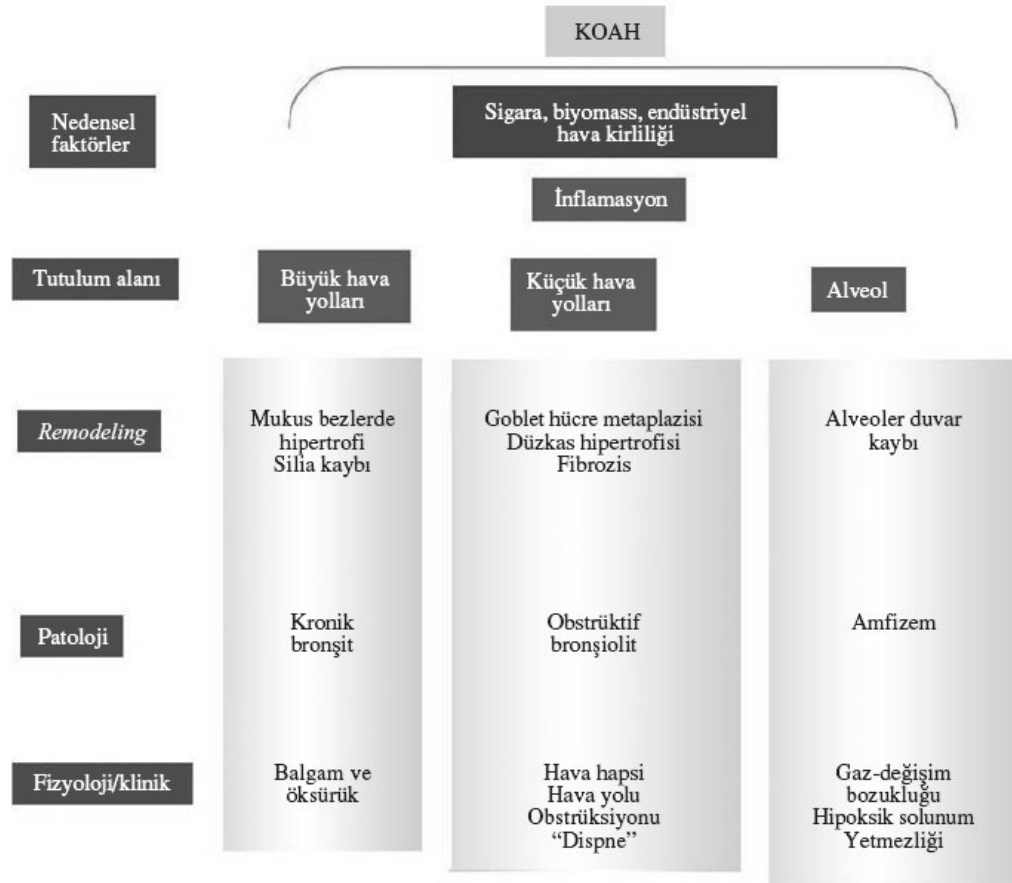
3. Distal asiner Amfizem (paraseptal, subplevral veya Lokalize amfizem): Terminal respiratuvar ünitenin proksimal kısımları sağlam kalırken periferik bölgelerde alveollerin duvarlarının hasarlanması sonucu plevra altlarında görülür. Distal asiner amfizem apikal böl oluşumuna sebep olabilir ve özellikle gençlerde bölünme rüptürü sonucu spontan pnömotoraks gelişebilir.

4. Düzensiz amfizem: Daha önce herhangi bir nedenle hasarlanmış akciğerde oluşan skar dokusuna eşlik eden amfizem tipidir. Akciğer parankiminde bu tip amfizem dokusuna öncülük eden lezyon sıklıkla küçük nodüler nedbelerdir. (örneğin, tüberküloz veya infarkt nedbesi) Bu tip amfizemin yaygınlığı öncülük eden nedbe alanlarının yaygınlığına bağlıdır.^[39]

Akciğerde 10 mm'yi aşan boyutlarda boşluklardan oluşan amfizem varsa bullöz amfizem adı verilir. Bullöz amfizem tipik olarak üst loblarda görülür. Makroskopik olarak hemen daima subplevral yerleşimlidir.

2.1.5.4. Diğer Değişiklikler

Çok ilerlemiş KOAH'lı hastalarda pulmoner dolaşım, sağ kalp ve solunum kaslarında da patolojik değişiklikler meydana gelir. Erken dönemde pulmoner arterlerde intimal kalınlaşma ve hastalık ilerledikçe orta çaplı pulmoner arterlerin kas tabakasında da artış vardır.^[40]



Şekil.2.1. KOAH'ta meydana gelen yapısal değişiklikler bazında klinik semptomların değerlendirilmesi.^[284]

Alveoler hipoksi intrasellüler kalsiyumu artırarak düz kas hücrelerinde kontraksiyon ve böylece pulmoner vasokonstriksiyona neden olur. Hipoksik periyod uzarsa pulmoner vasküler sistemde yapısal değişiklikler meydana gelir. Pulmoner vasküler yapısal değişiklikler endotelial hücreler, medial düz kas hücreleri ve adventisyal fibroblastların proliferasyonunda artış ve nonmusküler küçük arterlerde mükülarizasyon

ile karakterizedir.^[41] Kollajen ve mukopolisakkarit birikimi de intimal kalınlaşmayı artırır.^[42] Şiddetli amfizemde aynı zamanda vasküler yatak kaybı da ortaya çıkar.^[43]

Kronik hipoksili olgularda artan pulmoner arter basıncına sekonder olarak sağ ventrikülde dilatasyon ve / veya hipertrofi gelişir. Bu bulgular kor pulmonale işaretleridir.^[27]

KOAH olgularında diyafragmada yapısal değişiklikler ve atrofi ortaya çıkabilir. Bazı çalışmalarda diyafragmanın kalınlığında ve özellikle mürsküler tabakanın yüzey alanında azalma tespit edilmiştir.^[21] Diyafragmanın ağırlık ve volüm kaybı, bu hastalarda sıklıkla gözlemlenen malnütrüsyona ve kalıcı mekanik yük artışına bağılı olabilir.^[22]

2.1.6. Patogeneze

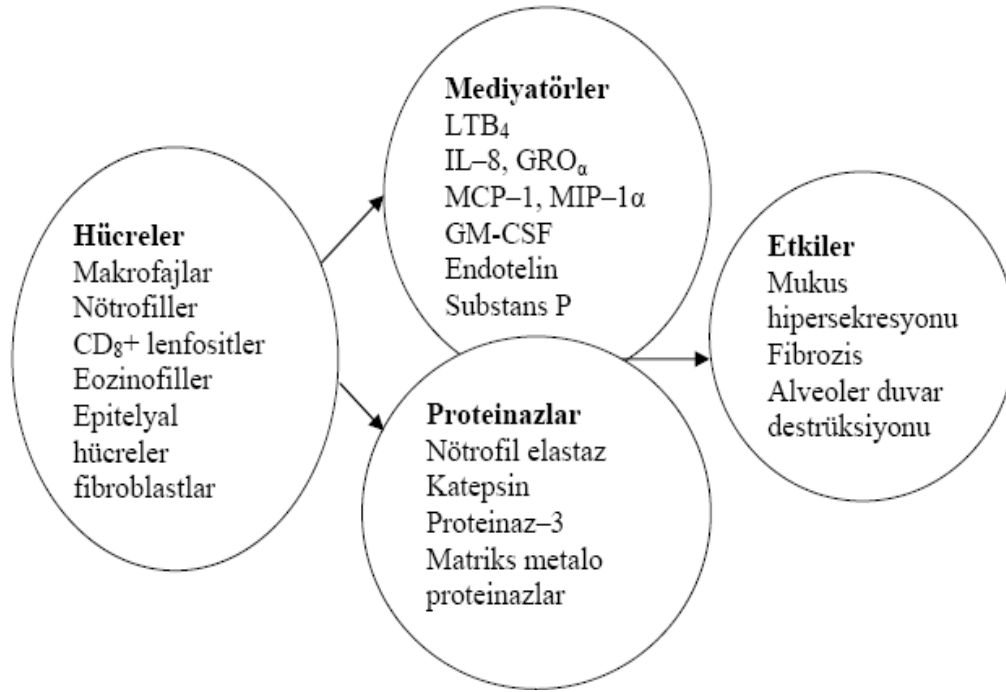
A. İnflamatuar mediyatörler :	- TNF-alfa - IL-8 - LTB4 - Vitamin D bağlayan protein
B. Proteaz-proteaz inhibitörleri :	- α 1-antitripsin - α 2- makroglobulin - α 1- antikomotripsin
C. Antioksidanlar :	-Hem oksijenaz-1
D. Ksenobiyotik metabolize edici enzimler:	- Mikrozomal epoksit hidrolaz - Glutatyon S-transferaz - Sitokrom p-450
E. Moksiliyer klirens:	-Kistik fibroz transmembran düzenleyici genler. ^[47]

2.1.6.1 İnflamasyon

KOAH gelişimine yol açan inhale edilen zararlı partiküller ve gazlar akciğerde kronik a neden olur, doku destrüksiyonunu indükler, normal koşullarda destrüksiyonun sınırlanmasını sağlayan savunma mekanizmalarına zarar verir ve onarım mekanizmalarını

bozar.^[17] KOAH patogenezinde kronik un rolü çok önemlidir. KOAH'da kronik la ilişkili patolojik değişiklikler, santral hava yolları, küçük hava yolları, akciğer parankimi^[17,49] ve pulmoner vasküler yapılarda^[50] meydana gelir. İnflamasyonun yoğunluğu, hücresel ve moleküler özellikleri hastalık ilerledikçe değişiklik göstermektedir.^[17] En önemli etyolojik ajan olan kronik sigara dumanı maruziyeti ile birlikte;

1. Akciğerlerin terminal hava yollarına inflamatuvar hücre göçü olmakta,
2. İnflamatuvar hücrelerden akciğer ekstraselüler matriksini (ECM) parçalayan elastolitik proteinaz ve ECM hasarı ortaya çıkmakta,
3. Elastik lif ve diğer ECM komponentlerinde efektif olmayan onarım görülmektedir.^[17]



Şekil:2.2.KOAH'ta hücresel mekanizmalar.^[17]

Sadece KOAH'lı hastalarda değil, kronik hava akımı kısıtlanması olmayan sigara içicilerinde de ortaya çıkmaktadır. Buna rağmen, toplumda ağır sigara içicilerinin sadece % 15'inde kronik hava akımı kısıtlanması gelişmektedir. Ancak sigara içen ve KOAH'ı olmayanlar ile sigara içen ve KOAH'ı olan hastalarda akciğerlerde izlenen arasındaki fark net olarak ortaya konulamamıştır. Sigara içen ve KOAH'ı olan hastalardan alınan cerrahi

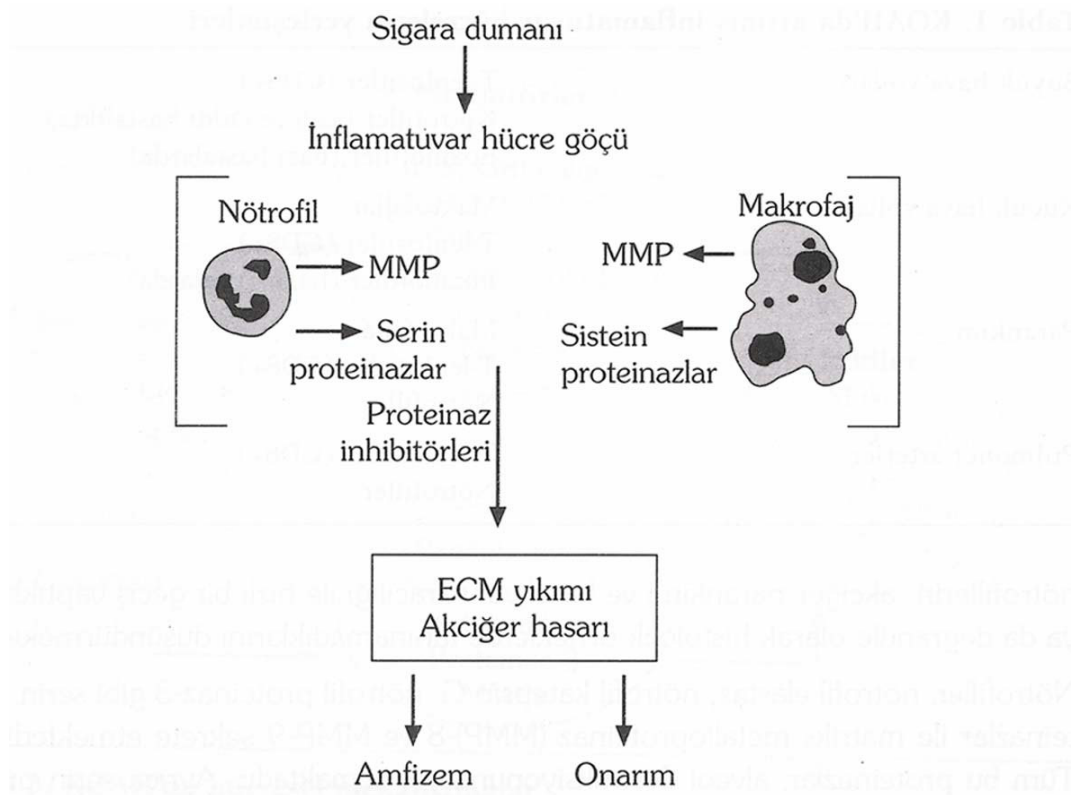
doku örneklerinde hava yolu “remodelling”ini destekleyen, küçük hava yollarında düz kas kitlesinde ve CD8+ T-Lenfosit infiltrasyonunda artış olduğu gösterilmiştir.^[51,176] Bu infiltrasyon yoğunluğu ile hava akımı kısıtlanması arasında da bir korelasyon saptanmıştır. İnflamasyon dışında, akciğerlerde ortaya çıkan proteinaz/antiproteinaz dengesizliği ile oksidatif stresin de KOAH gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Bunların tümü un bir sonucu olabileceği gibi, çevresel (sigara dumanındaki oksidan bileşikler) ya da genetik faktörlerden de (α -1 antitripsin eksikliği) kaynaklanabilmektedir. KOAH’lı hastaların hava yolunda, farklı inflamatuvar hücrelerin sayısında artış bulunmaktadır. Gerçekte, bu hücrelerin hangilerinin, ne ölçüde hastalık patogeneze ya da progresyonuna katkıda bulunduğu tam olarak bilinmemektedir. Ancak, KOAH’lı hastalarda inflamatuvar hücreler (Şekil 2.2) arasında belirgin bir etkileşim bulunduğu bilinmektedir.^[17]

2.1.6.2. Patogeneze Rolü Olan İnflamatuvar Hücreler

2.1.6.2.1. Nötrofiller

Nötrofiller kronik bronşit ve amfizemin patogenezeinde önemli bir rol oynamaktadır. Araştırmalar birçok enzimin sigara ile ilişkili KOAH’ın pek çok özelliğini doğrudan ortaya çıkarabildiğini göstermiştir. Örneğin; nötrofil elastaz, proteinaz ve katepsin B deney hayvanlarında amfizematöz lezyonlar oluşturabilmektedir. Ek olarak nötrofil elastaz, katepsin G ve katepsin B benzer modellerde bronşial hastalık oluşturmaktadır. Bunlardan özellikle nötrofil elastaz önemlidir. Kronik bronşiti olan bireylerin aşırı miktarda mukus üretimi, siliyer epitelde yamalı tarzda kayıpları ve azalmış mukosiliyer hareket kapasiteleri bulunmaktadır. Çalışmalar nötrofil elastazın epitel hasarı, müköz bez hiperplazisi, azalmış siliyer hareket ve azalmış mukus salgısına neden olduğunu doğrulamıştır. Nötrofiller, in vivo ortamda KOAH’ın özelliklerini doğrudan oluşturdukları gösterilmiş olan bu enzimlerin kaynağıdır. Çalışmalar KOAH tanısı almış olan hastaların nötrofillerinin standart bir kimyasal uyarıcıya karşı artmış bir kemotaktik yanıt gösterdiğini ve her hücrenin hem bazal durumda hem de upregüle edildiğinde bağ dokusunu sindirime uğratma yeteneğinin daha fazla olduğunu ve bu değişikliklerin artmış reseptör ekspresyonu ile ilgili olduğunu göstermiştir. Bu yıkım AAT tarafından azaltılabilir, ancak önlenemez. Normal AAT düzeyine sahip bireylerde hastalığın gelişimi

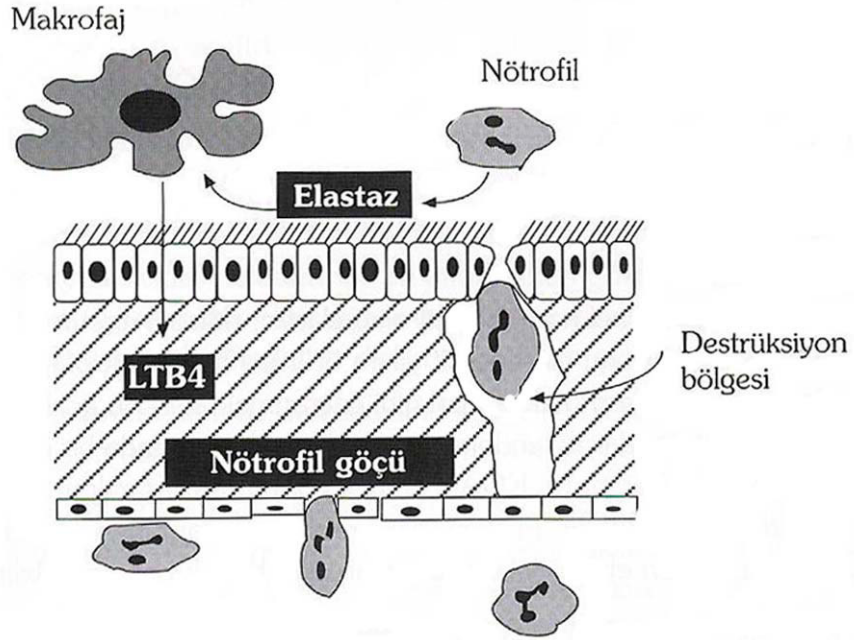
büyük ölçüde hücreler göç ettiğinde oluşan normal bağ dokusu yıkım sürecindeyken, AAT eksikliğinde gerçek bir proteaz / antiproteaz dengesizliği mevcuttur.^[52] Nötrofil sayısı ile FEV₁'deki düşüş arasında bir korelasyon bulunmaktadır. Benzer şekilde bronş biyopsilerinde ve balgamda saptanan nötrofil sayısı ile hastalığın ciddiyeti ve akciğer fonksiyonlarındaki düşme hızı arasında da korelasyon bulunmaktadır. Farklı çalışmaların sonuçlarına göre KOAH'ın ciddiyeti arttıkça, bronşial un paterni değişmekte ve nötrofillerin daha baskın olduğu bir görünüm kazanmaktadır.^[17]



Şekil 2.3. Sigara dumanına uzun süre maruziyet; akciğerlere inflamatuvar hücre göçüne yol açmaktadır. Bu hücrelerden açığa çıkan proteinazların miktarı kendi inhibitörlerinin düzeyini aştığında, ortaya çıkan onarım anormal olmakta ve bu hatalı onarım sonucunda da hava yolu hasarı ile hava yolu duvarında anormal genişlemeler oluşmaktadır.^[17]

2.1.6.2.2. Makrofajlar

Normal akciğerlerde makrofajlar temel savunma hücreleridir. Patogenezdeki rolleri hala tartışmalı olsa da makrofajların KOAH'ın patofizyolojisinde temel rol oynadığı düşünülmektedir. KOAH'lı hastalardan alınan çeşitli örneklerde büyük ve küçük hava yollarında, akciğer parankiminde makrofaj sayısında artış (5–10 kat fazla) bulunduğu gösterilmiştir. Temel olarak makrofajlar da sigara içenlerde amfizematöz değişikliklerin (alveolar destrüksiyonun geliştiği) ilk görüldüğü yer olan respiratuar bronşiolde bulunmaktadır. Sigara dumanı ile aktive olan makrofajlardan $\text{TNF-}\alpha$, IL-8 ve LTB_4 gibi çeşitli inflammatuar medyatörler ve reaktif oksijen radikalleri serbestleşmektedir. Alveolar makrofajlar aynı zamanda MMP-2, MMP-9, MMP-12, katepsin K, L, S ve nötrofil elastaz gibi elastolitik enzimler de salgılamaktadırlar. Bu inflammatuar proteinlerin büyük kısmının upregülasyonunda KOAH'lı hastaların makrofajlarında aktive olan, transkripsiyon faktörü Nükleer Faktör- κB (NF- κB) rol oynamaktadır. Sonuçta, makrofajlar KOAH'ta nötrofilik un oluşumunda yönetici rolü oynamaktadırlar.^[17]



Şekil 2.4. Alveolar makrofajlar hava yoluna nötrofil göçünü sağlayan LTB_4 salgılarlar. Bu sırada ortaya çıkan degranülasyon ile doku hasarı gelişir. Nötrofillerden salınan serbest elastaz makrofajları daha hızlı LTB_4 üretimi için stimüle eder.^[17]

Yapılan çalışmalarda, hava yolundaki makrofaj sayısı ile KOAH'ın ciddiyeti (amfizem ve küçük hava yolu obstrüksiyonu) arasında korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Hastalığın yavaş progresyonu ve kronik seyri de makrofajların kronik artışı ile paralellik göstermektedir. ^[17]

2.1.6.2.3. T Lenfositler:

Hava yolu ve akciğer parankiminde sigara ile indüklenen inflamatuvar reaksiyonun esas olarak nötrofil ve alveoler makrofajlar tarafından oluşturulduğu BAL örneğinde nötrofil ve alveoler makrofaj sayısındaki artış ile desteklenmiştir. Ayrıca KOAH'lı hastaların alınan bronş biyopsi örneklerinde akciğer parankimi, büyük ve küçük hava yollarında özellikle submukozal bölgede T-lenfositlerinin (özellikle de sitotoksik CD8+) sayısında artış gösterilmiştir. ^[17,53] KOAH'lı hastalarda D4+/CD8+ hücre oranı ters dönmüştür ve T-hücrelerinin büyük kısmını Tc1 interferon γ üreten) subtipi oluşturur. T-lenfositleri özellikle de CD8+ T-lenfositler porforin, granzim-b, TNF- α salgılayarak alveoler epitel hücrelerinin sitolizisine ve apoptozisine neden olarak, hücrel hasara katkıda bulunur ve un devamından sorumludur. ^[17, 50, 53] T-lenfosit sayısında artış, özellikler de CD8+ T-lenfosit sayısındaki artış, yalnızca sigara içen KOAH'lılarda görülmektedir. Özellikle ciddi KOAH'lı olgularda lenfosit benzeri "Naturel Killer (NK)" sayısında da artış olduğu gösterilmiştir. ^[17, 50]

2.1.6.2.4. Eozinofiller:

Eozinofillerin patogenezdaki rolü tam bilinmiyor. Stabil KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde eozinofil sayısında artış görülmezken eozinofilik katyonik protein (ECP) ve eozinofilik peroksidaz (EPO) düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu durum eozinofillerin degranüle olarak ışık mikroskopunda görülememeleri ile açıklanmıştır. Eozinofil degranülasyonundan, balgamda aktive nötrofillerden kaynaklanan nötrofil elastazın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çalışmaların çoğu atak sırasında hava yollarında eozinofillerin arttığını göstermektedir. ^[17, 50, 51]

2.1.6.2.5. Epitelyal Hücreler:

Hava yolunda silyalı kolumnar epitel hücreleri, goblet hücreleri temel olmak üzere çeşitli epitelyal hücreler bulunmaktadır. Epitel hücrelerinin bu fiziksel ve kimyasal bariyer fonksiyonu dışında, sigara dumanı ile aktive olmuş epitelyal hücrelerden sentez ve sekrete edilen TNF- α , IL-1 β , granülosit makrofaj-koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve IL-8 gibi çeşitli medyatörler, inflamatuvar hücre farklılaşmasında, kemotaksisinde ve aktivasyonunda görev almaktadır. Özellikle küçük hava yollarındaki epitelyal hücreler, lokal fibrozis gelişiminde etkili bir mediatör olan transforming growth faktör (TGF)- β 'nın önemli bir kaynağıdır. KOAH'da epitel özellikleri değişikliğe uğramıştır. Normal yalancı çok katlı solunum epitelinin yerinde, goblet hücre metaplazisi görülür ve silyalar dökülür. Daha ciddi olgularda ise bazal hücre hiperplazisi, yalancı çok katlı epitel görünümünün kaybı ile yassı hücre metaplazisi ortaya çıkmaktadır. ^[17]

2.1.6.2.6. Dendritik Hücreler:

Hava yolları ve akciğer zengin bir dendritik hücre ağına sahiptir. Bu hücrelerin, immün yanıtın başlamasında temel rol oynadığı düşünülmektedir. Dendritik hücreler; makrofaj, nötrofil ve lenfositler gibi çeşitli inflamatuvar hücrelerce aktive edilebilmektedir. ^[17]

2.1.6.3. İnflamatuvar Mediyatörler

KOAH'ta un olduğu dokularda inflamatuvar mediyatörler artmıştır. Bu mediyatörler makrofaj, nötrofil, lenfosit, eozinofil, mast hücresi, epitel, endotel, düz kas hücresi ve fibroblast kaynaklıdır. ^[54] Bu mediyatörler arasında LTB₄, IL-8, TNF- α ve IL-6 özellikle önemlidir. Çünkü bu mediyatörlerin akciğer yapılarına zarar verebilme ve / veya nötrofilik u devam ettirebilme yetenekleri bulunmaktadır.

2.1.6.3.1. Lökotrien B4:

LTB4 nötrofillerin akciğere toplanmasından sorumlu temel kemoatraktandır. Hastaların BAL ve balgam örneklerinde LTB4'ün düzeyinde artış bulunmakta olup, LTB4'ün büyük oranda alveolar makrofaj kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Ortama çağrılan nötrofillerden salınan nötrofil elastaz, alfa-1 antripsin eksikliğinde yetersiz miktarda inhibe olmaktadır. Elastaz, makrofajları daha fazla LTB4 sekrete etmesi için stimüle etmekte ve sonuçta akciğerlere daha fazla nötrofil göçü meydana gelmektedir. Böylece akciğerlerde nötrofil aracılıklı hasarlanma artmaktadır.^[17]

2.1.6.3.2. İnterlökin 8:

IL-8 güçlü, selektif bir nötrofil kemoatraktan sitokindir. Aynı zamanda nötrofillerin aktivasyonunda da görev almaktadır. IL-8 makrofaj, nötrofil ve hava yolu epitelinden salınmaktadır. Sigara içenlerde ve KOAH'lı hastaların balgam ve BAL örneklerinde, IL-8 seviyesi yükselmiş ve akciğerlerde nötrofil sayısı artmıştır. IL-8 aynı zamanda nötrofil ve eozinofil aktivasyonunda da temel rol almakta ve hava yolundaki un ciddiyetinin belirleyicisi olarak kullanılabilir. Özellikle de ataklar sırasında balgamda IL-8 düzeylerindeki artışın daha belirgin olduğu gösterilmiştir.^[17]

2.1.6.3.3. Tümör Nekroz Faktör- α :

TNF- α önemli bir tetikleyicisidir ve KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde yüksek konsantrasyonda bulunur. Aktifleştirdiği NF- κ B yardımıyla epitel hücrelerde ve makrofajlarda IL-8 genini aktive etmektedir.^[55] Özellikle kilo kaybı olan ileri evre KOAH'lı hastalarda TNF- α 'nın hem serum düzeyinin hem de periferik monositlerde üretiminin arttığı gösterilmiştir.^[17]

Kronik inflamatuvar süreçte rol oynayan IL-6, önemli inflamatuvar hücrelerin ve proteazların sayılarını ve aktivitelerini modüle eder.^[56] IL-6 sigara ve benzeri çevresel streslere yanıt olarak havayolu epitelinde, makrofajlarda ve vücudun birçok inflamatuvar hücrelerinde sentezlenir.^[57,58] Kronik olarak çok az miktarda salınsa dahi, IL-6 'nın akut

faz yanıtta majör sistemik etkisi vardır.^[59] Bu nedenle sadece sigara dumanı inhalasyonu değil, aynı zamanda akut faz reaktanları da havayoluunun belirteci olarak kullanılabilir.^[60]

2.1.6.4. Proteinaz-Antiproteinaz Dengesizliği:

Alveol duvar harabiyeti ve ekstraselüler matriks yıkımına yol açan proteolitik enzimler ile akciğer dokusunu koruyan proteolitik enzim inhibitörleri arasındaki dengesizliğin sonucu olarak amfizem gelişir. Bu dengesizliğe, proteinazların üretim ya da aktivitelerinin artmasına karşın antiproteinazların inaktive olmaları veya üretimlerinin azalması yol açar.^[17,51] Sigaranın yapısındaki gaz ve partikül fazına ait çok sayıda iritan madde, inhalasyon ile birlikte epitel ve endotel hücrelerini uyatabilmektedir. Sonuçta bronş, bronşiyol ve alveolde biriken bu hücrelerden çeşitli mediatör ve proteinazlar serbestleşmektedir.

2.1.6.4.1. Proteinazlar:

Elastik dokuları yıkar, salgı hücrelerini ve bezlerini uyarak, mukoid tipte salgı oluşmasına yol açar. İmmunglobulin (Ig)A ve IgG'yi yıkarak solunum yolları humoral korunmasını bozar. Subepitelyal tabakadaki elastik ve kollajen liflerin hasarlanmasına yol açar. Epitel yüzeyin tekrar sağlıklı hale gelmesini sağlayan fibronektinin yıkılmasına neden olur ve C3 yıkılımına neden olarak opsonizasyonu güçleştirir.

KOAİ'ta artmış inflamatuvar hücrelerin yerleşimi	
Büyük hava yolları	T-lenfositler (CD8+) Nötrofiller (sadece ciddi hastalıklarda) Eozinofiller (bazı hastalarda)
Küçük hava yolları	Makrofajlar T-lenfositler (CD8+) Eozinofiller (bazı hastalarda)
Parankim	Makrofajlar T-lenfositler (CD8+) Nötrofiller
Pulmoner arterler	T-lenfositler (CD8+) Nötrofiller

Tablo:2.3. KOAİ'ta İnflamatuvar hücreler.^[17]

2.1.6.4.2. KOAH Gelişiminde Rolü Olan Proteinaz ve Antiproteinazlar:

Nötrofillerden salgılanan elastaz, katepsin-G, nötrofil proteinaz-3, makrofajlardan salgılanan katepsin-B, katepsin-L, katepsin-S ve her iki hücreden de açığa çıkan metalloproteinazlar elastin ve kollajen başta olmak üzere alveol duvarının bütün ana komponentlerini yıkabilme özelliklerine sahiptir. α -1 antitripsin, α -2 makroglobülin, sekretuar lökoproteaz inhibitör (SLPI), MMP'nın doku inhibitörleri (TIMP), cyshtatin-C^[49] gibi endojen antiproteinazlar ise artmış proteinaz aktivitesini inhibe ederler.

2.1.6.5. Oksidan-Antioksidan Dengesizliği:

Oksidan maddeler; protein, lipid ve nükleik asit gibi çeşitli biyolojik moleküller ile reaksiyona girerek, ECM hasarı, hücre disfonksiyonu ve ölümüne yol açarlar. Aynı zamanda α -1 antitripsin, SLPI gibi antiproteinazları da inaktive ederler. Hidrojen peroksit (H_2O_2) ve nitrik oksit, sigara dumanı ve inflamatuvar hücrelerden serbestleşen başlıca oksidanlar olup bunların dışında süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksil radikali ($OH^\cdot$), nitrojen dioksit (NO_2) gibi oksidanlar da vardır. İzoprostan $F_{2\alpha}$ -III de yine bir oksidan olup, akciğer oksidatif stresin İn-vivo biyolojik belirleyicisidir ve hidrojen peroksit ile birlikte bronkokonstrüksiyon da yapabilir.^[17,50,51] Oksidandan ürünlere karşı akciğerleri koruyan antioksidan sistemde; başlıca süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi enzimlerle, A, C, E vitaminleri ve sistein gibi kofaktörler vardır.

Akciğer, oksidanlardan en çok etkilenen organdır.^[222] Oksidanlar; hücre yapısını, hücre dışı matriksin yapısını, DNA hasarı yaparak da genetik yapıyı bozar, enzimatik olayları etkiler, fibroblastlarda proliferasyona neden olur, siliya fonksiyonunu bozar, sürfaktan aktivitesini azaltır, mukus yapımını, sitokinlerin aktivitesini ve proteazların etkinliğini artırır.^[223]

Serbest radikallere bağlı doku hasarı oluşumunda en önemli mekanizma, hücre zarındaki lipidlerin peroksidasyona uğramasıdır.^[204] Oksidanlar, çoklu doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girerek lipid peroksidasyonunu başlatırlar.^[205] Bunun sonucunda, hidroperoksidaz ve uzun etkili aldehitler ortaya çıkar. Lipid peroksidasyonunun son ürünü, MDA, eten ve pantendir.^[206] Bu reaksiyonlar, hücre membranındaki lipidlerin yapısını bozar, iyonlara karşı geçirgenliğini artırır ve hücre ölümüne neden olur.^[207]

Sonuç olarak; oksidanlar, proteinazlar, inflamatuvar hücre ve mediatörlerle, tetikleyici risk faktörlerinin etkileşimi ve bu etkilere karşı koruyucu tamir mekanizmalarının, antiproteinaz ve antioksidan sistemlerin yine pek çok risk faktörü nedeni ile yeterli olamaması KOAH gelişimine yol açar.^[17]

Patogeneizde rolü olan tüm bu olayların sonucunda bir dizi değişiklikler meydana gelir. Bunlar;

1. Santral hava yollarındaki değişiklikler:

- Submukozal mukus bezlerinde genişleme (hipertrofi),
- Düz kas hiperplazisi, bronşial duvarda kalınlaşma,
- Kartilaj atrofisi, ,
- Epitel hücrelerinde atrofi,
- Goblet hücre sayısında artış,
- Fokal squamöz metaplazi,
- Siliya hücre sayısı ve ortalama siliya uzunluğunda azalma.

2. Periferik hava yollarındaki değişiklikler:

- Mukus plakları,
- Goblet hücre metaplazisi,
- Hava duvarı u,
- Fibrozis, düz kas hipertrofisi,
- Bronşiolalveoler bağlantılarda hasar,
- Bronşiollerde daralma ve bükülmeler oluşur.

3. Akciğer parankimindeki değişiklikler:

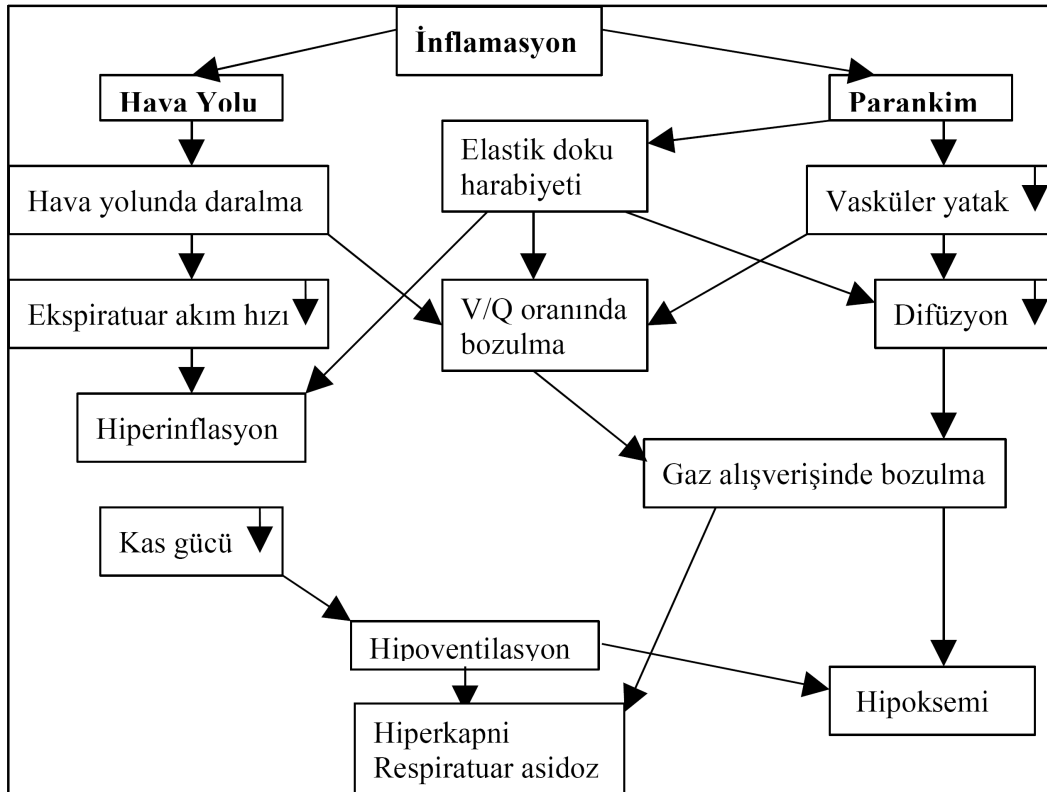
- Alveol duvar destrüksiyonu ve amfizem.^[50]

4. Pulmoner vasküler yapılardaki değişiklikler:

- İntimal kalınlaşma,
- Damar düz kas hücrelerinin çoğalması,
- Damar duvarının başta makrofaj ve CD8 lenfositler olmak üzere inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu,
- Daha ileri dönemlerde pulmoner kapiller yatakta harabiyet.^[17,50]

Bu patolojik olaylar sonucunda gelişen fizyolojik değişiklikler (Şekil 2.6.):

- Mukus hipersekresyonu ve silier disfonksiyon
- Hava akımı kısıtlanması ve pulmoner hiperinflasyon,
- Gaz değişim anormallikleri,
- Pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale,
- Sistemik etkiler.^[17]



Şekil 2.6.KOAH'da fizyopatolojik değişimler.^[61]

2.1.7. KOAH ATAK

2.1.7.1. Tanım

KOAH atağı; KOAH'lı bir hastanın stabil durumunda normal günlük değişikliklerin ötesinde akut başlangıçlı ve düzenli tedavide değişiklik gerektirecek boyutta sürekli bir bozulmanın varlığıdır. Akut atak genellikle obstrüksiyonu ilerlemiş ağır

KOAH hastalarında görülür, bakteriyel ve viral enfeksiyonların önemli olduğu düşünülür (**Tablo 2.4.**). Hafif alevlenme; hastanın artan tedavi ihtiyacını kendi alışık olduğu ortamında karşıladığı ataktır. Orta şiddette atak; hastanın artan tedavi ihtiyacı için ayaktan tedavi ünitelerine başvurduğu ataktır. Şiddetli alevlenme; hasta ve yakınının hastalıktaki belirgin ve/veya hızlı bozulmayı fark ettiği ve hastanede tedavisini gerektiren atak olarak tanımlanmıştır.^[62, 63] KOAH atağında hastalığın ağırlığının değerlendirilmesi 3 temele göre yapılır. Bunlar; önceki ataklarında hastanın durumu, semptomları ve fizik muayene bulguları, laboratuvar incelemeleridir.

Tablo 2.4: KOAH’da Alevlenme Nedenler

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

2.1.7.2. Atakta Tamı ve Sınıflandırılması

2.1.7.2.1. Solunum Fonksiyon Testleri

Hava akımı kısıtlılığının ölçülmesinde kullanılan en önemli ve tekrarlanabilir laboratuvar yöntemi spirometridir. Halen solunum fonksiyon testleri KOAH’ın tanısında ağırlığının saptanmasında, tedaviye yanıtın incelenmesinde, prognoz ve etyolojinin saptanmasında en sık kullanılan laboratuvar yöntemidir.

KOAH'ta spirometride saptayacağımız en önemli değişiklikler ekspiratuar akımlardaki kısıtlanmadır.

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

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

FEV₁/FVC: Erken obstrüksiyonun değerlendirilmesinde salt FEV₁ yetersiz olabilmektedir. FEV₁/FVC'nin mutlak değeri hastanın kendi vital kapasitenin ne kadarını bir saniyede çıkardığını gösterir. Bu nedenle prediksyon değerinden bağımsızdır ve erken dönemde obstrüksiyonun gösterilmesinde en önemli parametrelerden biridir.

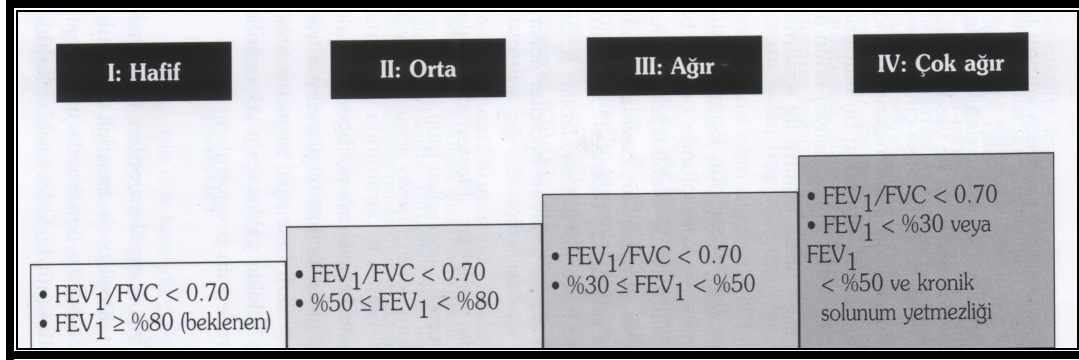
Ayrıca FEV₁ / FVC'ninde prediksyon değerleri tanımlanmıştır ve yaşla birlikte bu oran azalmaktadır. ERS (European Respiratory Society) FEV₁/ FVC'nin predikte değere oranını obstrüksiyon parametresi olarak kullanmaktadır. Ancak KOAH'ın ileri evrelerinde amfizem komponentinin ağırlık kazanması ile birlikte vital kapasitedeki azalmaya bağlı olarak, FEV₁/FVC oranının normale yakın değerlere geldiği görülebilir. FEV₁/ FVC'nin erken obstrüksiyonun göstergesi olduğu konusunda görüş birliği olmasına karşın, sınırın ne olduğu konusunda ortak görüş yoktur. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer

Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi ile ERS, predikte değerin erkekte %88, kadında %89’undan daha düşük bir FEV₁/FVC saptanmasını obstrüksiyon olarak değerlendirirken; GOLD, FEV₁/ FVC oranının %70’in altında olmasını kriter olarak almıştır.^[67]

2.1.7.2.2. Konsensüslerle Göre KOAH’ın Spirometrik Olarak Sınıflandırılması

Bugüne kadar yayımlanan değişik konsensüslerde KOAH’ın sınıflandırılmasında çok ciddi farklılıklar vardır.(**Tablo 2.5**) KOAH ile ilgili en son yayımlanan konsensüs olan GOLD’a göre postbronkodilatör FEV’in predikte değerin %80’inden küçük olması ve eş zamanlı olarak FEV₁/FVC oranının %70’ten küçük olması hava akımı kısıtlanmasının göstergesi olarak kabul edilmiştir. FEV’in %80’den büyük olmasına karşın, FEV₁/FVC oranının %70’ten küçük olmasının ise hava akımı kısıtlanmasının erken göstergesi olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir.^[67]

Tablo 2.5. FEV1’e göre KOAH’ın sınıflandırılması				
	Hafif	Orta	Ağır	Çok ağır
ATS (2004)	% >80**	% 50-80	<% 30-50	<30
ERS (2004)	% >80**	% 50-80	<% 30-50	<30
BTS (2004)	% 50-80**	% 30-49	<% 30	
TTD (2000)	% 70**	% 50-69	% 35-50	<% 35
GOLD (2006)	>% 80**	%50-79	% 30-49	<%30
** FEV ₁ /FVC < % 70				

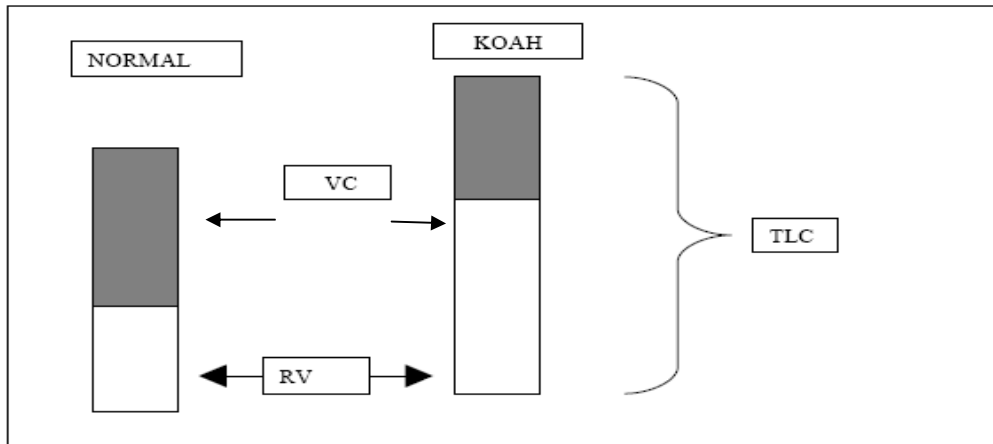


Şekil:7.7. GOLD 2006 raporuna göre KOAH'ın ağırlık derecesi Spirometrik Olarak Sınıflandırılması. (GOLD 2006 raporuna göre KOAH'ın ağırlık derecesi Spirometrik Olarak dört evreden oluşmaktadır.2001 yılında yayınlanan ve 2005'e kadar geçerli olan raporda beşinci kategori olarak yer alan evre 0 (risk grubu; kronik öksürüğü ve balgamı olup, spirometrisi normal olan) hastaların evre I'e ilerlediğine dair yeterli kanıt bulunmaması nedeniyle yeni raporda Evre 0, KOAH'ın bir evresi olarak kabul edilmemektedir.^[143]

2.1.7.2.3. Akciğer Volümleri

KOAH'ta erken dönemde akciğer volümleri genelde değişmemiş iken, zamanla özellikle de amfizemin artışı ile birlikte RV, FRC (Fonksiyonel rezidüel kapasite) ve TLC'de artış meydana gelir. (Şekil 2.8) Yine RV'nin TLC'ye oranı artar. Artmış TLC'ye karşın RV'deki artıştan dolayı VC azalmıştır.^[67]

Şekil 2.8. KOAH'ta V.C.R.V., ve TLC'deki değişiklikler.^[67]



2.17.3. Atakta Tanı ve Hastalığın Şiddetini Değerlendirme

2.1.7.3.1. Öykü ve Fizik Muayene

Hastalığın ağırlığının değerlendirilmesinde hastanın stabil dönemde günlük yaşam aktivitelerinin temel alınması önemlidir. Son zamanda aldığı tedavilerin düzeninin sorulması kadar, uyku kalitesi ve yemek alışkanlığı da sorgulanmalıdır. Öksürük, balgam miktarı ve rengi, dispne, günlük aktivite kısıtlanması atağın ağırlığının belirlenmesinde yardımcı olur. Öksürük ve balgam akut atak enfeksiyon orijinli olmadığı zaman değişmeyebilir.^[83,62]

KOAH hastaları, dispne ancak günlük yaşam ve aktivitelerini etkilemeye başladığında, yani FEV₁ genellikle % 50'lere indiğinde klinisyene başvururlar. İstirahatte dispne ise çok ciddi bir bulgudur ve ortaya çıktığında FEV₁ genellikle % 30'un altındadır.^[63] Dispne tek semptom ise amfizem komponenti ön plandadır. Dispne derecesinde ani artışlar ataklara bağlı olabilir. Pulmoner emboli veya pnömotoraks da dispneyi artırabilir.

KOAH'ta bazen alevlenme dönemlerinde hışıltılı solunum işitilebilir. Hastalık ilerleyip hipoksemi geliştiğinde semptomlara siyanoz da eklenir. Hipoksemi hafıza kaybı ve dikkat azalmasına neden olabilir. Hiperkarbi ise kognitif bozukluklar meydana getirir, hastaların bekletilmeden hastaneye ulaştırılması gerekir.^[64] KOAH'lı hastalarda fizik bulgular hava akım kısıtlanmasının, pulmoner hiperinflasyonun ve kan gazlarındaki bozulmanın derecesine bağlıdır. İnspeksiyonla ekspirasyonda büyük dudak solunumu izlenir. Aksesuar solunum kaslarının aktivitesi artmış olup suprasternal ve supraklaviküler fossada çekilmeler görülür. Hastalar oturarak ve öne doğru eğilerek solunum yapmaya çalışırlar. Böylece latissimus dorsi kasını kullanarak solunumu kolaylaştırırlar. Kas yorgunluğuna bağlı olarak paradoks solunum gelişebilir. Paradoks solunumda inspirasyon sırasında üst batın duvarı içeri doğru çekilir.^[65]

Ciddi KOAH'ta görülen diğer bulgular; inspirasyon sırasında alt lateral göğüs duvarının içeri doğru çekilmesi (Hoover belirtisi), trakeanın aşağı doğru çekilmesi ve pulsus paradoksus'tur. Palpasyonda göğüs ekspansiyonu kısıtlanmıştır ve vokal fremitus azalmıştır. Oskültasyon ile amfizem derecesine bağlı olarak veziküler solunum sesleri belirgin derecede azalır. KOAH hastalarında zorlu ekspirasyon zamanı önemli derecede

uzamıştır. Zorlu ekspirasyon zamanı KOAH'lıların çoğunda 6 saniyenin üzerindedir, ral ve ronküs duyulabilir.

KOAH hastalarında sinüzal taşikardi ve aritmi bulunabilir. Amfizemli hastalarda hiperaerasyon nedeniyle kalp seslerinin şiddeti belirgin olarak azalmıştır. Özellikle fıçı göğüs bulgusu olan hastalarda kalp oskültasyonu ksifoid alt ucundan yapılmalıdır.^[66] Sağ ventriküler galo, ikinci sesin şiddetlenmesi, ikinci ses çiftleşmesi, pulmoner ve triküspid kapak yetersizliği üfürümleri duyulabilir. Üfürümler ciddi sağ ventrikül yetersizliği bulgusudur. Sağ ventrikül yetersizliğinde juguler venöz distansiyon ve hepatomegali görülebilir. Hepatojuguler reflü pozitif olabilir.

2.1.7.3.2. Arter Kan Gazları (AKG)

AKG analizi invazif bir yöntem olup GOLD, FEV₁ < % 40 olan olgularda AKG önermektedir. Akut ataklarda gelişen solunum yetmezliğinde AKG analizi zorunludur. Sağlıklı bir değerlendirme yapabilmek için örneklerin oda havasında alınması gereklidir. Oksijen alan hastalarda bu amaçla oksijen uygulamasının en az 30 dakika kesilmesi gereklidir. Akut olgularda pH değişimlerinin monitörizasyonu ekzaserbasyonun prognoza etkisinin saptanmasında da önem taşır.^[68]

2.1.7.3.3. Radyolojik Yöntemler

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

Kronik bronşit hastalarının çoğunda (% 40–50) akciğer grafisi normaldir. KOAH'ta göğüs radyografileri, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile ilgili bilgiler verir. Pulmoner hipertansiyon hilus damar gölgelerinin belirginleşmesine yol açar. Sağ inen pulmoner arterin maksimum çapının 18 mm' den fazla olması pulmoner

hipertansiyonun işareti kabul edilir. Kor pulmonale gelişmesi ile sağ ventrikül hipertrofisine bağlı olarak kalp gölgesi genişler ve retrosternal aralığı doldurur.^[23]

2.1.7.3.4. Hemogram

KOAH' da arteriyel oksijen desatürasyonuna sekonder olarak, özellikle PaO₂ 55 mmHg'nın altındaki olgularda, dokulara yetersiz oksijen verilimi nedeniyle eritrositozis gelişir. KOAH'lı hastalarda enfeksiyon eklendiğinde ya da steroid kullanımına bağlı olarak lökositöz gözlenebilir. Hipoksemik hastalarda, trombosit fonksiyonlarında anormallik de izlenebilir. Trombosit aktivasyonundaki değişmelerin ve trombositlerden salınan faktörlerin hipoksemik KOAH'lılarda hiperkoagülabilite ve tromboembolik olayların gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.^[35]

2.1.7.3.5. Biyokimya

İleri derecede hipoksemi ve hiperkapni renal kan akımında azalmaya, tuz ve su retansiyonuna neden olur. Hiperkapnik hastalarda respiratuar asidozun tamponlanması için NaHCO₃ reabsorpsiyonu ve H⁺ iyonlarının tübüler sekresyonu artmıştır. Plazma arginin vazopressin düzeyleri de aşırı şekilde artmış olabilir. Bütün bu faktörler su ve tuz retansiyonu sonucunda hiponatremiye neden olur.

KOAH'lılarda sık görülen bir elektrolit bozukluğu da hipokalemidir. Oral alımın bozulması, kusma veya diyare gibi gastrointestinal kayıplar ya da tedavide diüretik veya beta-agonist verilmesi gibi iyatrojenik nedenlerle gelişebilir. Ciddi kardiyak aritmiler ve solunum kaslarında güçsüzlüğe neden olur. Akut solunum yetmezliğinde hipofosfatemi gelişimi de önem taşır. Solunum yorulma eğilimini arttırır. Bu da özellikle mekanik ventilatörden ayırma aşamasında zorluklara neden olur. Oral fosfat alımının az olması, fosfat bağlayan antasit kullanımı, alkol bağımlılığı gibi nedenlerle hipofosfatemi gelişebilir. Hipomagnezemi ve hipokalsemi de solunum kas zayıflığına neden olur. Hipomagnezemi sık diüretik kullanımı sonucu gelişir.^[35]

2.1.7.3.6. Elektrokardiyografi (EKG)

Belirgin obstrüktif hava yolu hastalığı bulunan hastaların yaklaşık % 75'inde EKG değişiklikleri görülür. Diyafragmanın hiperinflasyona bağlı olarak düzleşmesi nedeniyle kalp vertikal konum alır, longitudinal aksında saat yönünde rotasyon olur. P dalgası DI'da bifazik olabilir. İleri dereceli olgularda p pulmonale görülebilir ($p > 2,5$ mm). QRS aksı sağa kaymıştır, genellikle $+ 90^\circ$ 'nin altındadır. R/S oranı V5'e kadar l'in altındadır. Transisyonel zon sola kaymıştır, düşük voltaj görülebilir. Kor pulmonaleli olgularda sağ ventrikül hipertrofisi bulguları görülebilir: Sağ aks ($> + 110^\circ$), V1 'de R/S oranı > 1 , V6' da R/S oranı < 1 ^[35] Akut atakta sağ ventrikül yüklenme bulguları, aritmiler ve iskemik ataklar değerlendirilir.

2.1.7.3.7. Balgam İncelemesi

Stabil kronik bronşitte balgam mukoid yapıdadır ve hakim hücre makrofajdır. Akut atak dönemlerinde balgam pürülan hale gelir. Bu dönemde nötrofiller artar. Gram boyama ile mikroorganizmalar gösterilebilir. KOAH ataklarından genellikle Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae ve Moraxella catarrhalis sorumludur. Rutin balgam kültürüne gerek yoktur. Gram boyamada bilinmeyen bir bakteri görüldüğünde, gram-negatif basil veya stafilokok benzeri bakteriler yaygın olarak izlendiğinde, daha önce antibiyotik kullanım öyküsü olduğunda, şiddetli KOAH veya pnömoni varlığında bu inceleme yapılabilir.^[69]

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

2.1.8. KOAH'ta İnflamasyon

A) Akciğerlerde

- Santral ve periferik solunum yolları duvarında ve lümeninde
- Parankimde
- Periferik pulmoner arter ve venlerde

B) Sistemik

- Çizgili kaslarda
- Sistemik arter ve venlerde
- Periferik kanda.

2.8.1. Akciğerlerde İnflamasyon

KOAH'taki un mekanizmaları henüz çok iyi bilinmemektedir. Ancak a katılan değişik hücreler (makrofajlar, T lenfositler, özellikle CD8+ T lenfositler, nötrofiller) ve bunlardan salınan değişik mediyatörlerin (proteazlar, oksidanlar ve toksik peptidler) akciğerlerde hasara neden olduğu bilinmektedir.

Bilindiği gibi KOAH gelişiminde en önemli etken sigaradır. Sigara dumanı ve solunum yolu ile alınan diğer iritan maddeler, hava yollarında ve akciğer parankiminde inflamatuvar bir yanıt gelişimine yol açabilmektedir. Bu, akciğerlerin koruyucu/tamir mekanizmaları ile ortadan kaldırılamazsa, doku hasarına neden olabilir. Sonuçta, mukus hipersekresyonu, hava yolu daralması ve fibrozis, parankim harabiyeti (amfizem) ve damarsal değişiklikler oluşmaktadır. Bu patolojik değişiklikler KOAH'a özgü kronik hava akımı obstrüksiyonu ve diğer fizyolojik anormalliklere neden olmaktadır.

Normal sigara içicilerde saptanan inflamatuvar hücreler, mediyatörler ve proteazlar açısından KOAH'lı hastalarda gözlenen a çok benzerdir, ancak daha az belirgindir. Bu da KOAH'lı hastaların akciğerinde ki un normal inflamatuvar yanıtın artmış veya abartılmış bir şekli olduğunu düşündürmektedir.^[277] Bu artmış un mekanizması henüz aydınlatılmamış olsa da, genetik faktörler, ^[278] latent virüs (adenovirus gibi)^[279,280] ve histon deasetilaz aktivitesinde bozulma gibi faktörler bu süreçte belirleyici olabilirler.^[281,282]

Barnes ve arkadaşları, KOAH'ta artmış un ve steroid direncinin nedeninin histon deasetilaz-2 (HDAC)'nin oksidanlarla inaktivasyonu olduğunu bildirmişlerdir.^[283] İnflamatuvar mediatör genlerin transkripsiyonu NF-κB ve AP1 gibi çeşitli nükleer transkripsiyon faktörleri (TK) ile düzenlenmektedir. TK faktörleri intrinsek histon transasetilaz aktivitesine sahip ko-aktivatör kompleksine bağlanmaktadır. Core (temel) kromozomal histonların asetilasyonu sonucu DNA sarmalı açılmakta ve RNA polimeraza bağlanıp transkripsiyonu başlatmaktadır. Histon asetilasyonunun regülasyonu inflamatuvar

cevabın kontrolünde anahtar bir basamaktır. Sigara dumanı büyük olasılıkla oksidatif stres aracılığıyla histon deasetilaz ekspresyonunu azaltıp, inflamatuvar sitokinleri artırıp kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkilerini baskıladığı için, Barnes ve arkadaşları histon deasetilaz inaktivasyonunun, KOAH undaki regülasyon bozukluğunun altında yatan önemli bir mekanizma olabileceğini öne sürmüşlerdir. [282]

2.1.8.1.1. Solunum Yollarında İnflamasyon:

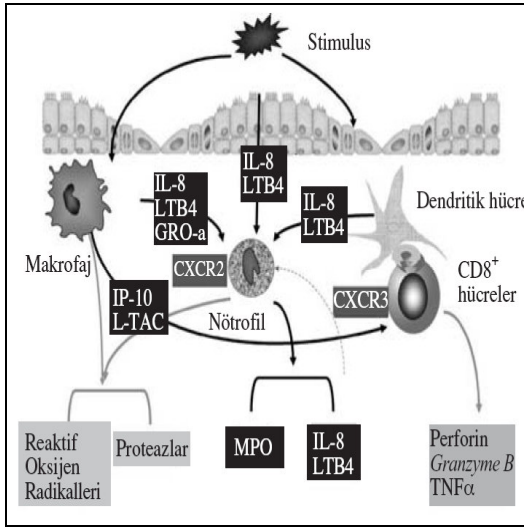
KOAH'da santral ve periferik solunum yollarının tümünde söz konusudur. Sigara içen, solunum yolu darlığı olmayan kronik bronşitlilerde mukus bezlerinde, solunum yolu duvarında inflamatuvar hücre birikimi artmıştır.^[70] Bu hücreler makrofajlar, nötrofiller, T lenfositler ve mast hücreleridir. Periferik solunum yollarında ise un yanında goblet hücre sayısı ve volümünde belirgin artış söz konusudur.^[71]

Sigara içen ve solunum yollarında akım kısıtlaması saptanan KOAH olgularında bronş ve bronşiolit duvarında mevcuttur. KOAH'ta sigara dumanına sürekli maruz kalınması ile birlikte duyarlı kişilerde epitel hücrelerini birbirine bağlayan desmozomlar zarar görür. Hücre aralıkları genişler, sigara dumanı ve zararlı faktörler submukozaya kolayca ulaşır. Sigaranın aktifleştirdiği epitel hücrelerinden serbestleşen IL-2 lenfosit göçünden ve proliferasyonundan, makrofaj / monosit göçünden ve aktivitesinden sorumludur. Epitel hücresinin serbestleştirdiği IL-10 gibi doğal antiinflamatuvar sitokinler un kontrolünde etkilidir. Epitel kaynaklı değiştirici-dönüştürücü büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1) lenfosit göçüne, fibroblastlarda aktivite artışına, anjiogeneze ve epitel hücre uyarısına sebep olur. LTB4 ve TNF- α özellikle nötrofil göçüne yol açar. Epitel ve makrofaj kökenli TNF- α , NF- κ B etkisi ile daha fazla IL-8 yapımına ve solunum yolunda daha fazla nötrofil birikimine sebep olur. Lenfosit kökenli IL-5 yanında epitel kökenli IL-8, GM-CSF ve sekretuar epitel kökenli IL-5 eozinofillerin göçüne rol açar. T lenfositlerin serbestleştirdiği IL-3 ve TGF- β 1 ise bronş duvarında mast hücre birikimine yol açar. TNF- α da mast hücre birikiminde rol oynamaktadır.

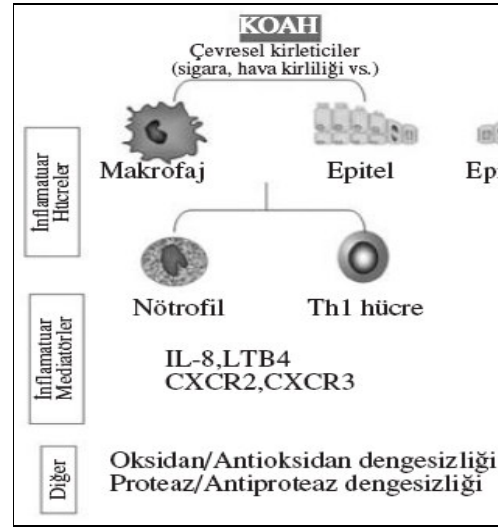
Sigara içen ve solunum yollarında un izlendiği olgularda mukozada toplam lökositler (CD45), total T lenfositleri (CD3) artmış ve nötrofiller birikmiştir. Bazal membran hizasında lenfositler (CD3, CD8), makrofajlar ve plazma hücreleri, submukozada CD8 lenfositleri ve makrofajların birikimi artmıştır.

Epitel hücreleri aralıklarında makrofajlarda olduğu gibi çok sayıda mononükleer hücre birikir. Bu birikimde epitel yüzeyinde aktif adezyon moleküllerinin belirmesinin rolü vardır. Bu adezyon molekülleri CD25, geç aktive olan antijendir (VLA-1). Adezyon moleküllerinin aktivasyonunu makrofajlar başlatır.^[54,72, 73,74,75]

Bazal membranın altında kalan hava yolu duvarını submukoza ve adventisya olarak iki bölümde inceleyebiliriz. KOAH olgularında inflamatuvar hücreler daha çok submukozada bulunmaktadır. KOAH'ta submukozada nötrofil artışı ile akım kısıtlanması arasında yakın ilişki bulunmuştur.^[76,77]



Şekil 2.9.KOAH'ta da etkili olan hücreler inflamatuvar sitokinler izlenmektedir.^[184]



Şekil 2.10.KOAH'ta ön planda hücre ve mediatörlerin karşılaştırılması şematizasyonu.^[184]

2.1.8.1.2. Alveol Duvarında ve Parankiminde İnflamasyon:

Sigara içenlerde izlenen sentrilobüler amfizem ve proteaz inhibitör fonksiyon kusurunda izlenen panlobüler amfizem KOAH'ta çeşitli oranlarda birlikte bulunmaktadır.^[73,78] Destruksiyon daha çok alveol duvarındaki ve parankimdeki elastik liflerdedir.^[74] Alveol duvarındaki destrüksiyon ile inflamatuvar hücreler (özellikle CD8 T lenfositleri) arasında yakın ilişki vardır.^[72] Alveol duvarında CD8 T lenfositlerinin yüksek bulunduğu KOAH olgularında akım kısıtlılığı daha belirgindir.^[72] Bunun sebebi solunum yolu açıklığını sağlayan alveol tutamaklarının yıkımıdır. Bununla birlikte, amfizem

alanlarının az olduğu ya da olmadığı bölgelerde yapılan biyopsilerde, bu bölgelerde kollajenin alveol duvarında arttığı gösterilmiştir.^[54,55]

2.1.8.1.3. Akciğer Damarlarında İnflamasyon

Akciğer damarlarında, destrüksiyon ve hipoksiye sekonder olarak ortaya çıkabilir. Bronş-bronşiyol duvarında ve akciğer parankiminde arter çevresindeki u değerlendiren çok az çalışma vardır. İnflamasyonun özellikleri bronş duvarındakine benzemektedir.^[74] Pulmoner arterlerin adventisiasında CD8 T lenfosit infiltrasyonu vardır.^[54,72,75,55] İnflamasyon arttığında FEV₁ azalmaktadır.^[72] İnflamasyon epitelde olduğu gibi endotelde de NO ve PGE₂ yapımını azaltmakta, damar yatağını daraltmaktadır. İnflamasyon ne kadar belirgin ise damar yatağında daralma da o kadar belirgindir.^[79] Ancak bu noktada, un mu damar yatağını etkilediği, yoksa hipoksinin mi etkin olduğu net değildir. Ayrıca sigara dumanının etkisiyle damar yatağında değişikliklerin olması ve hipoksinin buna katkıda bulunması da mümkündür.^[78, 79]

Endotelden salınan PGI₂'nin azalması damar duvarındaki kas kitlesinin artmasına ve prekapiller yatakta düz kas oluşumuna yol açar. KOAH olgularında tüm damarlardaki düz kaslar hipertrofik ve hiperplaziktir. Büyük damarlarda da aterom plakları vardır. Ayrıca trombotik lezyonlara rastlanır. Alveol duvarındaki destrüksiyon damar yatağının total yüzeyini azaltır, pulmoner arter basıncını artırır, perfüzyon yüzeyini azaltır.^[80]

2.1.8.2. KOAH'ta Sistemik Tutulum

2.1.8.2.1. Periferik Kan Bulguları

Periferik kanda nötrofiller artmış olup oksidan / antioksidan dengesizliği söz konusudur. Oksidanlar dokularda hasar meydana getirebilirler. Özellikle ataklar esnasında bu özellikler daha belirgin hale gelmektedir.^[81] Periferik kanda sirküle eden sitokinlerin sayısı ve miktarı artmıştır. Özellikle TNF- α , IL-8, IL-6 gibi sitokinlerinin artışı stabil ve atak dönemlerinde görülmektedir. Sistemik dolaşımda nötrofil, endotel yüzeyindeki adezyon molekül yoğunluğu, akut faz reaktanları ve endotelin-1 artmıştır. Periferik kanda büyüme hormonları ve faktörlerinin miktarı artmıştır.^[82]

2.2. İNTERLÖKİNLER

Sitokinler, organizmada immün sisteminin regülasyonunda ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynayan moleküllerdir. Lenfositlerin meydana getirdiği sitokinlere lenfokin, monositlerin meydana getirdiği sitokinlere ise monokin denir.

Sitokinler yabancı antijenlere ve ajanlara karşı organizmanın reaksiyonlarının kontrol ve düzenlenmesinde önemli rol oynarken aynı zamanda hücreler arası ilişkileri de düzenleyerek lokal ve sistemik inflamatuvar cevapta önemli rol oynarlar. Sitokinler hormona benzemekle beraber özelleşmiş bir dokudan değil de çeşitli hücreler tarafından yapıldıkları için hormon kabul edilemezler ve etkilerini otokrin veya parakrin şekilde gösterirler.

Sitokinler peptid veya glikoprotein tabiatında olup mol ağırlıkları 6000 ila 60.000 arasında değişmektedir. Çok aktif maddeler olup çok küçük miktarları dahi etkili olabilmektedir. İmmün sistemden salgılanan sitokinlerin önemli bir bölümü interlökinler olup başlıca görevleri immün sistem hücrelerini uyarmaktır.^[285]

2.2.1. İnterlökin-1

İnterlökin-1 (IL-1) iki farklı proteinden meydana gelmekte olup bunlar IL-1 α ve IL-1 β 'dir. İkinci kromozom üzerinde iki ayrı gen tarafından meydana getirilen IL-1 α ve IL-1 β 'ın antijenik yapıları farklı olmalarına rağmen biyolojik aktiviteleri ve etkinlikleri aynıdır.

İnterlökin-1, organizmada hemen hemen bütün hücreler tarafından yapılmakla beraber daha çok makrofajlar, keratinositler, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, dendritik hücreler, fibroblastlar ve nötrofillerde de yapılmaktadır. T lenfositlerini uyaran ajanlar aynı zamanda makrofajları da uyarak IL-1 oluşmasına neden olabilirler.

Bazı maddeler reseptör düzeyinde veya postreseptör düzeyinde IL-1 ile antagonist etki gösterirler. Bunlar arasında alfa melanosit uyarıcı hormon (α -MSH), transforming growth faktör beta (TGF β) ve kortikosteroidler sayılabilir.^[84]

İnterlökin 1 hücreler üzerinde daha çok koruyucu etkiye sahiptir ve bu etki kemik üzerinde daha belirgindir. IL-1, T hücrelerinden IL-2 salgılanmasını ve bu hücrelerin yüzeyinde IL-2 reseptörlerinin sayısını arttırarak da T hücrelerinin çoğalmasını sağlar. IL-1, antijen sunan hücrelerin kapasitesini arttırır. TNF, timositler için komitojen olarak da rol

oyunar ve IL-2 reseptörlerinin ortaya çıkmasını sağlar. IL-1, B lenfositleri üzerindeki etkileri ile B lenfositlerinin proliferasyonunu, immünglobulin sentezini ve hücre yüzeyinde immünglobulin reseptörlerinin sayısını arttırmaktadır. IL-1 lokal nötrofil infiltrasyonuna, gecikmiş tipte hücresel hassasiyete, fibroplazi ve anjiyogeneze neden olur.

IL-1'in endotel hücresi üzerine etkisi sonucu ortamda TNF, prostaglandin, IL-6 ve prokoagülan aktivite meydana gelir. Bunun sonucunda lokal ve tromboz oluşur. Düşük dozda IL-1, TNF ile sinerjistik etki göstermektedir. IL-1 ve TNF hipotalamusa etki ederek ateş, hepatositlere etki ederek de akut faz proteinlerin yapılmasına neden olmaktadır. IL-1 hipotalamusa etki ederek kortikotrop salgılatıcı faktörün (CRF) salınmasına neden olur, bu da adrenal kortekse etki ederek steroidlerin salınımını sağlar ve steroidler de IL-1 ve TNF salınımını inhibe eder. Böylece IL-1'in negatif feed-back etkisi ortaya çıkar.^[85] Glukokortikoidler B lenfositlerinde bulunan IL-1 reseptörlerinin sayısını arttırıcı etki gösterirler. Hem IL-1, hem de TNF osteoklastik aktiviteyi uyarak kemik turnover'ının artmasına neden olurken aynı zamanda osteoblastlardan alkalen fosfatazın salınımını arttırırlar. IL-1, fibroblast ve sinovial hücrelerin proliferasyonunu arttırıcı etki gösterir.^[86]

IL-1, kemik iliği hematopoetik hücrelerine etki ederek hızlı proliferatif kapasite gösteren kolonilerin oluşmasına neden olurken aynı zamanda kemik iliği stromal hücrelerine de etki ederek koloni stimüle edici faktörlerin yapılmasına neden olmaktadır.

2.2.2. İnterlökin-2

IL-2, 15400 molekül ağırlığında bir protein olup 133 aminoasitten meydana gelir ve 4. kromozom üzerinde bulunan bir gen vasıtası ile yapılır. IL-2, T, B lenfositlerin ve natürel killer (NK) hücrelerinin proliferasyonunu ve sitokin oluşumunu arttırır.

IL-2 daha çok CD4 hücrelerinden salgılanmakla birlikte CD8 hücreleri, medüller timositler ve büyük granüllü lenfositlerden de salgılanabilir. İnterlökin-2, IL-2 reseptörlerine bağlanarak etki eder. İnterlökin-2 reseptörü iki polipeptit zincirinden meydana gelmekte olup alfa zinciri 75 kd, beta zinciri 55 kd ağırlığındadır.^[285]

İnterlökin-2'nin Etkileri

İnterlökin 2, T hücrelerinin proliferasyonunu sağlasa da bu etki istirahat halinde bulunan T hücrelerinde görülmez. T hücrelerinin IL-2'ye cevap vermesi için önce bir antijen veya mitojenle uyarılması gereklidir ve bu şekilde T hücresi G₀ fazından G₁ fazına girer. Bu sırada yüzeyinde IL-2 reseptörü meydana gelir ve hücre aynı zamanda IL-2 salgılar. Meydana gelen IL-2 hücreye otokrin olarak etki ederek hücrenin proliferasyonuna neden olur. IL-2, T hücresi, B hücresi ve monositlerdeki spesifik reseptörlere bağlanarak etki gösterir. IL-2 monositler hariç diğer hücrelerin S fazına geçmesini sağlar, lenfokin salınımını stimüle eder ve makrofajların öldürücü kapasitelerini, immunoglobulin yapımını, büyük granüllü lenfositlerin natürel killer aktivitesini artırır ve anjiyogeneze neden olur. IL-2 reseptörleri yüksek afiniteli kompleksler olup, iki heterolog subüniteden meydana gelir. IL-2 reseptörleri geçici olarak eksprese edilir ve IL-2, antijen, TNF ve IL-4 tarafından meydana getirilir. IL-2 ayrıca hücrenin aracılık ettiği fonksiyonların artmasına da neden olur.

IL-2R'nin P75 tipi yüksek affiniteli komplekslerin yapılarında ve daha az olarak istirahat halindeki T hücre veya büyük granüllü lenfositler üzerinde bulunur. IL-2R tipi yüksek affiniteli komplekslerin yapısında bulunur, IL-2 tarafından ekspresyonları arttırılır, IL-2, TNF, IL-4 ve IL-6 tarafından indüklenir.

IL-2 büyük granüllü lenfositlere etki ederek, bu hücrelerin proliferasyonunu, lenfokin salınımını ve fonksiyonlarını arttırır. IL-2 daha yüksek konsantrasyonlarda B lenfositlerinin antikor yapımını ve proliferasyonunu sağlar. Monosit ve makrofajlar normalde düşük affiniteli P55 Tac antijenlerine sahip olduklarından bu hücreler IL-2'ye duyarlıdır. Monosit ve makrofajlar lipopolisakkarit veya gama interferon ile muamele edildikten sonra bu hücrelerde yüksek affiniteli reseptörler meydana gelir. Bu hücreler IL-2 ile etkileştikten sonra hücrelerin tümörosidal aktivitelerinde artma olduğu gibi, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) genlerinde de aktivasyon oluşur.^[87]

2.2.3. İnterlökin-6

İnterlökin 6 (IL-6) 26 kd ağırlığında olup 184 aminoasitten oluşur. Başlıca T ve B lenfositler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotelial hücreler, astrositler, kemik

iliği stromal hücreleri ve mezenkimal hücreler tarafından sentez edilir. Lenfosit, monosit, mesane ve akciğer hücreleri tarafından oluşturulabildiği gibi kardiyak miksoma, myeloma ve hipernefroma gibi tümör hücrelerince de oluşturabilmektedir.^[88]

Interlökin 6, B hücre stimulatör faktör II (BCSF II), interferon b_2 (INF b_2), myeloma/plazmasitoma büyüme faktör, hibridoma büyüme faktör (HBF), hepatosit stimüle edici faktör, B hücre farklılaştırıcı faktörü (BHFF) ve sitotoksik T hücre farklılaştırıcı faktörü olarak da adlandırılır.^[89] IL-1, TNF, PDGF, IFN β ve sikloheksimid IL-6 gen ekspresyonunu artırıcı etki oluşturur. Glukokortikoidler, IL-6 gen belirmesini negatif olarak etkilerler.

Interlökin 6, B lenfositlerin antikor yapabilmesi için gerekli temel faktörlerden biridir ve poke-weed mitojen ile uyarılmış lenfositlerin IgG, IgM, IgA yapan plazma hücrelerine dönüşümünü artırır. IL-6 reseptörleri istirahat halindeki B lenfositlerinde bulunmazken istirahat halindeki T lenfositlerinde bulunmaktadır. Bu özellik IL-6'nın B lenfositlerin son dönemine etkili olduğunu gösterir. IL-2 reseptör ekspresyonunu artırarak timosit ve dalak T lenfositlerden sitotoksik T lenfosit oluşmasını indükler. Hücre kültürlerinde IL-3 ile beraber sinerjist etki gösterir ve ayrıca makrofajlarda C3b, Fc gamma reseptör belirginleşmesi ve fagositozu artırıcı etki gösterir.

2.2.4. İnterlökin-8

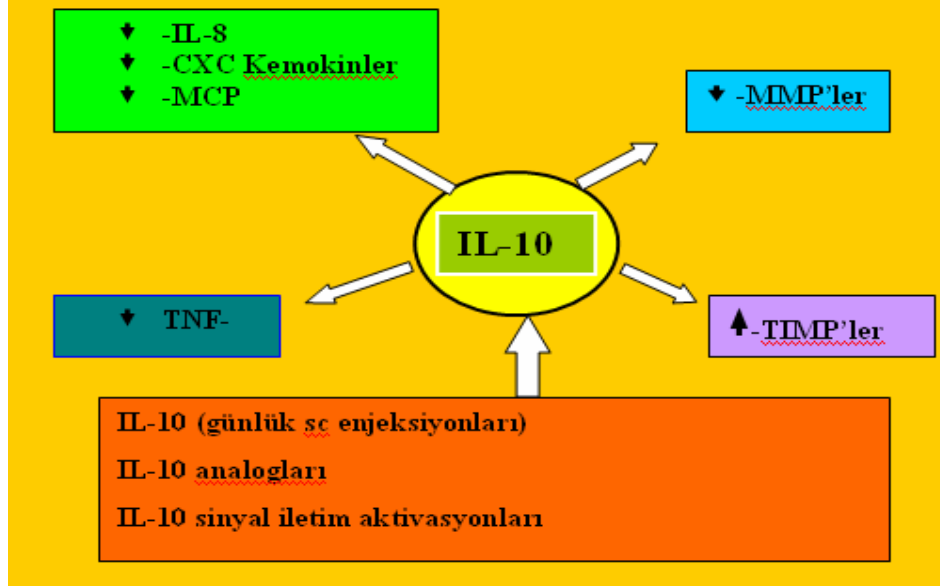
Periferik kan mononükleer hücreleri, fibroblastlar, endotelial hücreler ve keratinositler tarafından sentezlenir. Yapımı IL-1 ve TNF tarafından uyarılmaktadır. İmmün cevapta bölgesine nötrofil kemotaksisine sebep olan en önemli mediatördür.^[90] Bu özelliği sebebiyle monosit kökenli büyüme faktörü (MDGF) olarak da adlandırılmıştır. Invitro olarak nötrofillerde respiratuar patlamayı ve katalizin enzimi varlığında lizozomal enzim salınımını artırır. Nötrofillerin kandida albicans üzerine öldürücü etkisi IL-8 ile artırılır. Nötrofiller üzerinde spesifik IL-8 reseptörleri gösterilmiştir. İmmün cevapta inflamatuvar bölgeye lökosit migrasyonuna sebep olması vücut savunmasında hayati öneme sahip olduğunu düşündürmektedir.^[91]

2.2.5. İnterlökin-10

Antijen sunan hücre IL-1 ile uyarılırsa Th₁ hücrelerde IL-2, INF a, lenfotoksin ve belirli oranda B lenfosit cevabı oluşur. Th₁ hücreler geç tip hipersensitiviteyi başlatabilir.^[92] Th₂ hücreleri IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, İL-10, ve İL-13 oluşturur ve antikor cevabı için uyarıcı rol oynar. IL-2 hücrel immünite ve geç tip hipersensitivitede rol oynamaz. Th₂ hücreler IL-4,5,6,10 ve B lenfositleri uyarıcı etki gösterirken, Th₁ hücreler INF- α üretimi ile Th₂ hücrelerinin çoğalmasını önlemektedirler. Th₂, CD8, mast hücreleri, keratinositler ve B lenfositler de İL-10 oluştururlar.^[93] İL-10 monositler üzerindeki intersellüler adezyon molekülünün (ICAM-1) belirginleşmesini inhibe eder.^[94] Th₂ ye çok güçlü cevaplar allerjik reaksiyonlara neden olur. Çünkü Th₂'den oluşan IL-4 IgE'ye dönüşümü, IL-5 de eozinofillerin çoğalmasını ve farklılaşmasını artırır. İL-10 aktif mast hücreleri vasıtası ile inhibe edici etki de göstermektedir. Ayrıca, periferik ve özellikle timik T lenfositler üzerine proliferatif etki gösterir. İL-10 ve IL-4 NK vasıtası ile sitokin sentezini önlemektedir. B lenfosit farklılaşmasına neden olur ve uyarılmış B lenfositler büyük miktarda IgG, IgA, IgM salar. Morfolojik olarak plazma hücresine benzeyen uyarılmış B lenfositleri anti-CD40'ın farklılaşmasına neden olurlar.^[95] TGF beta ile sinerjistik etkilidir ve IgA dönüşümünde rol oynar. TGF beta bütün Ig izotiplerinin sentez ve salınımını önleyici etki göstermektedir. İL-10, T lenfosit, makrofaj sitokinlerinin sentezini önler, IFN α , lenfotoksin ve INF salınımını azaltarak antiviral aktivite de gösterir. İL-10 ve diğer Th₂ sitokinleri kronik GVH reaksiyonunda artarlar. IL-10 hücrel immünitinin inhibisyonunu gerektiren durumlarda tedavi amaçlı kullanılabilir.

İL-10 konsantrasyonları KOAH'lı hastaların uyarılmış balgamlarında azalmıştır, ve bu durum akciğer unu arttırmak için bir mekanizma olabilir.^[75] İL-10 günümüzde steroid direnci olan hastaların dahil olduğu diğer kronik inflamatuvar hastalıklar (inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit ve psöriazis) için klinik çalışmalarda yer almaktadır.

İL-10'un özellikle İL-10 reseptörlerinin veya sinyal iletim yollarının seçici bir aktivatörü geliştirilebilirse KOAH'ta terapötik potansiyeli olabilir.



Şekil 2.11. KOAH'ta IL-10'un etkileri (Interlökin-10 (IL-10) interlökin-8 (IL-8) ve monosit kemotaktik protein (MCP) gibi kemokinlerin ekspresyonunu azaltan bir endojen antiinflamatuvar sitokindir. Ek olarak, IL-10 tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve matriks metalloproteinazların (MMP'ler) düzeylerini düşürürken, MMP'ler doku inhibitörlerinin (TIMP'ler) düzeylerini artırır.^[44]

2.3. TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR ALFA (TNF- α)

TNF- α ve TNF- β olmak üzere İki formu vardır. TNF- α başlıca makrofajlardan salınan klasik formdur ve kaşektin olarak bilinir. TNF- β ise lenfosit kaynaklıdır. Lenfotoksin – α olarak ta bilinir. İki form arasındaki aminoasit homolojisi çok düşüktür.(sadece %35).Buna karşılık reseptörleri ve etki mekanizmaları aynıdır. Aktive makrofajlar, lenfosit ve diğer hücre tipleri tarafından oluşturulur ve proinflamatuvar sitokinler olarak adlandırılırlar. Başlıca 3 etkiye sahiptirler.^[45,46]

Sistemik akut faz reaksiyonlarını tetikleyici etkiler: Aktive makrofajlardan salınan IL-1 ve TNF- α akut faz proteinlerinin artışı, ateş oluşumu ve iştah kaybından sorumludurlar.

Endotelial etkiler: Lökosit adezyonu, prokoagulan aktivite ve TAF aktivasyonundan sorumludurlar

Fibroblastik etkiler: Kollagen sentezi ve fibroblast proliferasyonunu arttıırırlar.

TNF- α ve IL-8 kuvvetli kemoatraktif medyatör olup nötrofillerin kemotaksisi ve aktivasyonuna neden olur.

TNF- α , immünoinflamatuvar reaksiyonlarda düşük konsantrasyonlarda (10-9 M) lokal etki gösteren güçlü parakrin ve otokrin düzenleyicidirler. Aynı zamanda birçok hücre tipinde büyüme ve farklılaşmayı düzenler. Özellikle interferon-gama (IFN- γ) ile kombinasyonu sitotoksiktir. İnvivo olarak murin sarkomlarının nekrozunda rol alır. Çalışmalar, TNF α 'nın akut da ve antitümöral immünitede en önemli sitokin olduğunu göstermektedir. Nötrofil ve endotel hücrelerini uyararak adezyon ve kemotaksisi yönetir. TNF- α , aktive monositler, makrofajlar ve daha az çoğunlukta aktive T hücreler, B hücreler, mast hücreler, fibroblast, keratinosit, kupfer hücreleri, düz kas, sinovial örtü hücreleri ve bazofil gibi birçok hücre tipinden salgılanmaktadır. Fibroblastların ve endotel hücrelerinin TNF- α aracılıklı proliferasyonu yara iyileşmesinde önemli bir elementtir. Ayrıca TNF- α , endotelyal vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)'nün sentezinde önemli bir uyarandır. TNF- α üretimi, IL-10, TGF- β , PGE, siklosporin A, deksametazon, ibuprofen, metilprednizolon ve pentoksifilin tarafından inhibe edilir.^[48]

TNF- α düzeyini yükseltecek şekilde sonuçlanan TNF- α gen polimorfizmi KOAH için risk faktörü olabilir. Bu sitokini kodlayan gen 6. kromozomda majör histokompatibilite kompleksi bölge III'de bulunmaktadır. TNF- α gen polimorfizmi KOAH gelişiminde önemlidir. Japon halkında KOAH'da TNF- α -286 G/A polimorfizmi bildirilmiştir.^[123,141] Avustralya^[185] Almanya^[186] ve Tayvan populasyonunda yapılan çalışmalarda TNF- α gen polimorfizminin KOAH ile ilişkili olduğu saptanmıştır.^[184]

Sakao ve arkadaşları, 106 sigara ile ilişkili KOAH'lı hasta ve kontrol grubu oluşturarak yaptıkları çalışmada; kontrol gruplarına göre KOAH'lılarda TNF- α -308 G/A polimorfizminin artmış TNF- α sitokin seviyesi ile bağlantılı olduğunu, bunun da KOAH gelişimi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.^[123]

Kafkasyalılarda yapılan çalışmalar aynı sonucu vermemiştir.^[183,289] Patuzzo^[183] ve Ferrarotti^[289], KOAH'da TNF gen kompleksinin majör rol oynamadığını bildirmişler

Küçükaycan ve arkadaşları, 169 KOAH'lı ve 358 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada kontrol grubuna göre özellikle amfizem ağırlıklı KOAH'ın TNF- α +489G/A gen polimorfizmi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. TNF- α -376G/A,- 308G/A ve 238G/A gen polimorfizmlerinde ise hasta ve kontrol grupları arasında fark saptamamışlardır.^[162]

Keatings, homozigot A allelinin KOAH' da kötü prognoz ile ilişkili olduğunu vurgulamıştır.^[290] Homozigot A allelli kişilerin kontrol grubuna göre daha ağır hava yolu obstrüksiyonuna sahip olduklarını ve mortalitenin daha fazla olduğunu saptamıştır.

TNF- α gen polimorfizminin KOAH ile ilişkisini araştıran Çalışma sonuçlarının çelişkili olması, etnik farklılığın prevalansı etkilemesiyle ilişkili olabilir. TNF- α -308A alleli beyaz popülasyonda % 10-17, Asya popülasyonunda % 5- 8 arasında değişmektedir. Alternatif olarak allel, KOAH yatkınlığını arttıran diğer genler ile bağlantılı olabilir denmektedir.^[162]

2.4. SERBEST RADİKALLER

Atomlarda elektronlar orbita adı verilen uzaysal bölgede çiftler halinde bulunurlar. Kuantum kimyasına göre ancak iki elektron bir bağın yapısına girebilir. Ayrıca iki elektronun ters dönüş doğrultusunda olması gerekir. Yani yukarıya doğru dönen bir elektronun eşi aşağıya doğru dönen bir elektrondur. Elektron çiftleri oldukça karardır ve insan vücudunun neredeyse tüm elektronları elektron çifti halinde bulunur.

En dış yörüngede bulunan elektron çiftinin dengesi, yörüngeye bir elektron girmesi ya da çıkmasıyla bozulursa, momenti dengelenmemiş bu tek elektron; atoma (ya da moleküle) büyük bir aktiflik kazandırır. Bir bağ koptuğunda elektronlar ya birlikte kalır (ikisi de bir atoma katılır) ya da ayrılırlar (her biri ayrı atoma,). Eğer birlikte kalırlarsa oluşan atom bir iyon olur, eğer ayrılırlarsa da serbest radikaller oluşur. Radikal; en dış yörüngesinde eşlenmemiş bir elektronu bulunan molekül ya da molekül gruplarıdır ve molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konan nokta veya çizgiyle gösterilir ($R^{\cdot}$, $R^{\cdot}$).^[96-97]

Bu eşleşmemiş elektronlar yüksek enerjilidir ve eşleşmiş elektronları ayırıp işlerine engel olurlar. Bu işlem serbest radikalleri hem tehlikeli hem kullanışlı yapar. Elektron transferi enerji üretimi ve pek çok diğer metabolik işlevde temel oluşturur. Ama eğer zincir reaksiyonu kontrolsüz bir davranış gösterirse hücrede hasarlara neden olur.

2.4.1. Reaktif Oksijen Türleri

Oksijen 8 atom numaralı doğada dioksijen (O_2) olarak bulunan kararsız bir elementtir. Bu kararsız konumu, enerji düzeylerinde bulunan elektronlarının yapısıyla ilişkilidir.^[96,98]

Oksijen molekülündeki aynı yönde dönen iki elektrona sahip 2P son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektron, bir orbitali bırakıp diğerine geçtiğinde veya farklı yönde döndüğünde “singlet oksijen” oluşur. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse “oksijen radikali” elde edilir.

Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve hızla ortamdan kaybolur. Bu yüzden bu radikaller tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir (redüksiyon) ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilirler (oksidasyon). Sonuçta nonradikal yapıyı radikal şekle dönüştürebilirler. Bu özellikleri ile reaktif oksijen partikülleri iki ana başlık altında incelenmektedir.^[96,98]

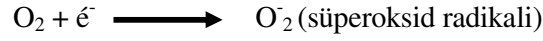
Tablo 2.6. Oksijen türevi bileşikler

<u>Radikaller</u>	<u>Radikal Olmayanlar</u>
Hidroksil ($HO^\cdot$)	Hidrojen Peroksit (H_2O_2)
Alkoksil ($RO^\cdot$)	Singlet Oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$)
Peroksil ($ROO^\cdot$)	Ozon (O_3)
Superoksit ($O_2^\cdot$)	Hipoklorid ($HOCl$)
Nitrik oksit ($NO^\cdot$)	Lipid hidroperoksit ($LOOH$)
Azot dioksit ($NO_2^\cdot$)	Peroksinitrit ($ONOO^\cdot$)

2.4.1.1. Süperoksit Radikalleri ($O_2^\cdot$)

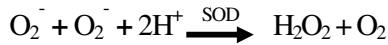
Süperoksit radikalleri ($O_2^\cdot$), hücrelerde redükte elektron taşıyıcılarının otooksidasyonu ile üretilmektedirler. Süperoksit oluşumu; a-) elektron taşıyıcısının redoks durumuna ve b-) ortamdaki oksijen derişimine bağlıdır. Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikalının kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir.

Ancak süperoksit radikalleri oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir.^[99] Bu reaksiyonların en önemlilerinden biri Haber-Weiss reaksiyonudur. Bu reaksiyonda O_2 ve H_2O_2 demir varlığında etkileşerek oldukça reaktif olan $HO^\cdot$ radikallerini oluşturmaktadırlar.



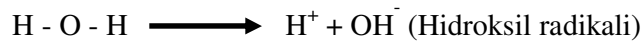
Üretilen bu $OH^\cdot$ Radikalleri oldukça reaktif olup DNA gibi yapılarla reaksiyonlara girerek önemli hasarlara yol açabilmektedir.^[100]

O_2 radikalleri, hücre içi demir depolarından demiri serbest hale getirir. Serbesthale geçen demir iyonu Haber-Weiss gibi radikal üreten reaksiyonlarda veya diğer serbest radikal aracılıklı hücre hasarında rol oynayabilir. Süperoksit radikalleri çok kısa bir yarı ömre sahip olup dismutasyon reaksiyonu ile H_2O_2 ve oksijen üretirler. Dismutasyon reaksiyonu spontan olarak meydana gelmekte ve reaksiyon süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile katalizlenmektedir.



2.4.1.2. Hidroksil Radikalleri ($HO^\cdot$)

Hidroksil radikali ($HO^\cdot$), biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikaldir. Dokular radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorblanır ve radyasyon oksijen-hidrojen arasında kovalent bağa neden olur. Sonuçta şekilde görüldüğü gibi iki radikal meydana gelir. Bu radikallerden biri hidrojen ($H^\cdot$) ve diğeri ise hidroksil radikalidir ($OH^\cdot$).



Hidrojen peroksitin (H_2O_2) Fe^{+2} veya Cu^{+2} ile reaksiyona girmesiyle de $OH^\cdot$ oluşmaktadır. H_2O_2 toksisitesinin büyük çoğunluğunun temelinde bu oluşan $OH^\cdot$ olduğu

düşünülmektedir. Bu reaksiyon ilk defa 1894 yılında Fenton tarafından gözlenmiş ve günümüzde de Fenton reaksiyonu olarak bilinmektedir.



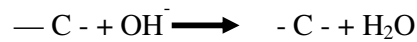
OH^- radikalleri başta lipid, protein ve nükleik asitler (DNA ve RNA) olmak üzere hemen hemen bütün hücresel moleküllerle reaksiyona girebilmektedirler. OH^- DNA da bulunan deoksiriboz molekülüne etki ederek çeşitli ürünler oluşturduğu ve bu oluşan ürünlerin bazılarının mutajenik oldukları görülmüştür. Yine OH^- aromatik halkaya katılma özelliği gösterdiklerinden DNA ve RNA'da bulunan pürin ve pirimidin bazlarına katılarak radikal oluşumuna neden olurlar. Örneğin: Timine katılarak timin-radikalini oluşturur ve bu radikal oksijenle reaksiyona girerek son derece reaktif olan timin peroksil-radikaline dönüşmektedir. Bu gibi bir dizi reaksiyona katılabilen OH^- DNA'nın baz ve şekerlerinde ciddi hasarlar oluşturarak DNA iplik kırılmalarına neden olurlar. Hasar çok kapsamlı olursa hücresel koruyucu sistemler tarafından tamir edilemeyebilir ve bunun sonucunda mutasyonlar ve hücre ölümleri meydana gelir.^[99,101]

DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile etkileşmenin yanısıra tiol grubu içeren biyolojik moleküllerden H^+ atomu da koparabilmektedir.

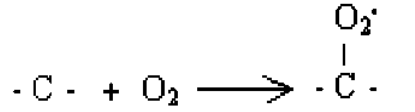


Sonuçta oluşan sülfür radikalleri ilginç kimyasal özelliklere sahiptir. Sülfür radikalleri, O_2 ile kombine olabilir ve oksî-sülfür radikallerini oluşturur. RSO_2 ve RSO gibi bunların birçoğu da biyolojik moleküllerde hasara neden olurlar.

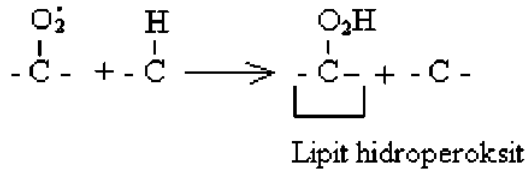
OH^- 'ın sebep olduğu en iyi karakterize edilmiş olan biyolojik hasar lipid peroksidasyon olayıdır. OH^- membran fosfolipitlerinin doymamış yağ asit yan zincirlerine hücum eder. Bu özellikle araşidonik asit gibi doymamış yağ asit yan zincirlerinden -C atomunun birinden H^+ atomunun çıkartılması ve su oluşumu şeklinde gerçekleşir



Bu reaksiyon sonunda membranda - C - radikali kalır. Bu - C - radikali oksijen ile kombine olarak peroksil radikalini oluşturur.



Peroksil radikaller reaktiftir ve yakınındaki doymamış yağ asitlerinin yan zincirlerine saldırır.

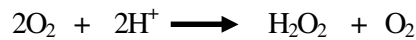


Böylece $\text{OH}^\cdot$ radikalleri, yüzlerce yağ asitlerinin yan zincirlerini lipit hidroperoksitlere dönüştürür. Membranda lipit hidroperoksitlerinin birikimi membran fonksiyonunu bozar. Peroksil radikaller ve sitotoksik aldehytler, membran proteinlerinde ciddi bir hasara neden olurlar ve membrana bağlı bazı enzimleri ve reseptörleri inaktive ederler.^[98, 102, 103]

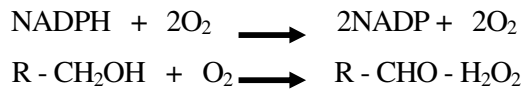
2.4.1.3. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Hidrojen peroksit eşleşmemiş elektrona sahip olmadığından aslında bir radikal değildir. Süperoksit anyonunun (O_2^-) hidrojenle yaptığı reaksiyona Dismutasyon reaksiyonu adı verilir ve Dismutasyon hızı asidik pH değerlerinde hızlanır.^[98,104]

Reaksiyon şu şekilde ifade edilir;

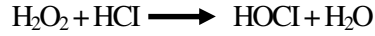


Bazı enzimler ya tekli (NADPH oksidaz) ya da çiftli (Glukoz oksidaz) elektron eklenmesini katalize ederek O_2 veya H_2O_2 oluşmasını sağlarlar.



2.4.1.4. Hipoklorik Asit (HOCl)

Hipokloröz asit de radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri (ROS) içinde yer almaktadır. Fagositik hücrelerin bakterileri öldürülmesinde önemli rol oynarlar. Aktive olan nötrofiller, monositler makrofajlar ve eozinofiller süperoksit radikallerini (O_2^-) üretirler. Radikal üretimi fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesinde büyük önem arz etmektedir. Özellikle nötrofiller miyeloperoksidaz enzimleri aracılığıyla önce O_2^- 'in oluştururlar ve daha sonra dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksiti klorür iyonu ile birleştirilerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan HOCl'i meydana getirirler.



2.4.1.5. Singlet O_2 ($O_2^{\uparrow\downarrow}$)

Yapısında eşleşmemiş elektronu bulunmadığından serbest radikal değil ancak serbest radikal reaksiyonlarını başlattıklarından serbest radikal sınıfına dahil edilmiştir. Singlet O_2 , oksijen elektronlarından birinin dışarıdan enerji alması sonucu kendi dönüş yönünün tersi yönde olan farklı bir yörüngeye yer değiştirmesi neticesi oluşabileceği gibi süperoksit radikalinin dismutasyonu ve hidrojen peroksitin hipoklorit ile reaksiyonu sonucunda da oluşabilir. Vücutta deri ve retina gibi gün ışığına maruz kalan bölgelerde sıkça oluştuğu tespit edilmiştir.

Serbest oksijen radikallerinin etkisiyle peroksil radikalleri (ROO $\cdot$), alkoksil radikalleri (RO $\cdot$) karbon merkezli radikaller (R $\cdot$) veya tiol radikalleri (RS $\cdot$) oluşur. Bu radikaller oksijenle tekrar reaksiyona girerek yeni serbest radikaller üretirler.^[105]

2.4.2. Nitrik Oksit (NO $\cdot$)

Nitrik oksit (NO $\cdot$) hem fizyolojik hem patofizyolojik süreçlerde önemli bir role sahip serbest radikaldir.

NO $\cdot$ sentezi bazı hücrelerde bir reseptöre bir stimülatörün bağlanmasına veya nöronlarda bir sinir uyarısına yanıt olarak meydana gelir. Nitrik oksit (NO $\cdot$) muskarinik

veya histamin reseptörleri gibi çeşitli reseptörlerin aktivasyonu sonucu L-arjinin ve oksijenden, nitrik oksit sentaz (NOS, EC 1.14.13.39) etkisiyle sentezlenir.^[44]

2.4.3. Nitrik Oksidin ($\text{NO}^\cdot$) Oksidatif Etkileri

Nitrik oksit ($\text{NO}^\cdot$) Fe-S proteinlerinden demiri çıkararak yerine kendisi bağlanır, böylece Fenton reaksiyonunu stimüle eder ve bu mekanizma ile karsinogenezde rol oynar.

Nitrik oksitin süperoksit dismutaz (SOD) enzimiyle yarışmaya girmesi ve süperoksit ($\text{O}_2^\cdot$) radikaliyle etkileşmesi sonucu peroksinitrit (ONOO^-) oluşur. Böylece nitrik oksitin fizyolojik etkisi inhibe edilir, oksidatif etkisi ortaya çıkar. Vasküler tonüsün düzenlenmesi için süperoksit ($\text{O}_2^\cdot$) ve nitrik oksit ($\text{NO}^\cdot$) arasındaki fizyolojik dengenin önemli olduğu ileri sürülmektedir.

Peroksinitrit, nitrik oksit toksisitesinin başlıca sorumlusudur. Peroksinitritin proteinlere doğrudan zararlı etkileri vardır ve azot dioksit ($\text{NO}_2^\cdot$), hidroksil radikali ($\text{OH}^\cdot$), nitronyum iyonu (NO_2^+) gibi toksik ürünlere dönüşür.

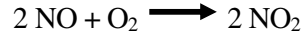
Peroksinitrit, nitrit (NO_2^-) ve nitrat (NO_3^-) oluşturmak üzere metabolize edilir. $\text{NO}^\cdot$ radikalinin stabil son ürünlerin nitrit ve nitrattır. Plazma gibi çoğu vücut sıvısında nitritin çoğu nitrata dönüşmüştür.^[287]

2.4.4. Reaktif Nitrojen Türleri (NO , NO_2 , NO^+ , NO^-)

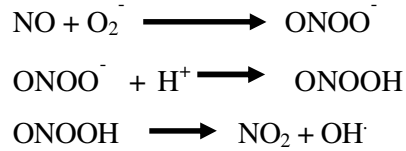
Lipofilik özellikte olup, oksijensiz ortamda oldukça stabildir.^[106] Düşük konsantrasyonlarda iken, ortamda oksijen varlığında dahi stabilitesini koruyabilen NO , bilinen en düşük molekül ağırlıklı, biyoaktif memeli hücreleri sekresyon ürünüdür.^[107, 108] Diğer radikallerden farklı olarak düşük dozlarda toksik değildir ve çok önemli fizyolojik işlevleri gerçekleştirir.^[106] NO ; bir atom azot ile bir atom oksijenin çiftleşmemiş elektron vererek birleşmesinden meydana gelmiştir ve bu yüzden radikal tanımına uymaktadır.^[109] Bu lipofilik serbest radikal damar endotel hücrelerinde Nitrik Oksit Sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-arjininden sentezlenir. NOS'ın birçok izoformu tanımlanmıştır. NO 'in yarı ömrü 10-20 saniyedir. Kolayca düz kasa geçerek Guanilat Siklaz (GC) enziminin “hem”

demirine bağlanır ve cGMP sentezini uyarıp damar gevşemesini uyarır. Sentezlenen NO, aynı zamanda tiyol gruplarını S-nitrozilasyona uğratarak protein ve reseptör fonksiyonlarını da değiştirir. NO, Fe-S kümelerine afinite gösterdiği için bu grupları içeren akonitaz enzimine de bağlanır. Bu enzim hücre içi demir trafiğini kontrol eder. NO, akonitaz enzimine mRNA bağlanmasını artırır ve enzimin aktivitesini düşürür.

NO metabolize olurken moleküler oksijen ile bağlanıp nitrojen dioksidi (NO₂) oluşturur:



(ONOOH) oluşturduğu ve bunun da ileri dekompozisyonla OH⁻ radikalinin oluşumuna yol açtığı ifade edilmektedir:



OH⁻ radikali ise biyolojik olarak yıkıcı bir moleküldür. Ayrıca, peroksinitrit de tirozin gibi fenolik amino asitleri nitrolayarak toksik nitro- türevlerini (nitrotirozin) oluşturmaktadır.

2.4.5. Başlıca Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Endojen

- Mitokondriler
- Endoplazmik retikulum
- Peroksizomlar
- Fagositler
- Hücre membranları
- Otoksidasyon reaksiyonu

Eksojen

- Toksik kimyasal maddeler
- Radyasyon
- Antineoplastik ajanlar
- Çevresel Faktörler

- Fotokimyasal hava kirliliği
- Hiperoksi
- Böcek ilaçları
- Tütün
- Çözücüler
- Anestezik maddeler
- İlaç oksidasyonları.^[287]

Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında oluştuğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkilerin etkisiyle de oluşabilir. Hücre organellerinin her biri farklı miktarda radikal oluşumuna sebep olurlar. Bunların yanısıra radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırırlar. Sitokrom P 450, sitokrom b5, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, lipooksijenaz, prostoglandin sentetaz, hemoglobin, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, oksidatif stress yapan iskemi, travma ve intoksikasyon gibi durumlar, mitokondrial elektron transport sistemi (ETS), moleküler otooksidasyon yapan tiol, hidrokinon, katekolamin, flavin ve antibiyotik gibi moleküllerin hepsi hücreysel serbest radikalleri oluştururlar.^[106,110] Serbest radikal oluşturan kaynaklar endojen ve ekzojen olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

2.4.5.1. Endojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Aerobik organizmalar, yaşamlarını sürdürebilmeleri için organik moleküllerden enerji sağlamada moleküler oksijeni kullanmak zorundadırlar. Bu durum, canlıları doğal olarak oksijenin toksik ve metabolik ürünleri ile birlikte yaşamak durumunda bırakmaktadır.^[188,189] Hücreler, olağan koşullar altında, kendilerini serbest radikallerin hasar verici etkilerine karşı koruyacak hücre içi ve hücre dışı kimyasal mekanizmalara sahiptirler.^[190,191] Radikal moleküller, antioksidan savunma gücü ile dinamik bir denge içinde bulunduğu sürece organizma için yararlıdırlar. Örneğin; Fagositik hücreler tarafından mikroorganizmaların öldürülmesinin ana mekanizması serbest radikal üretimidir.^[190,192,193] Serbest radikaller, apoptozisin tetikleyicisi, habercisi ve efektörü olarak görev yaparlar.^[190] Bu şekilde; aşırı hücre proliferasyonunu önleyerek homeostaziste yer alırlar. Antioksidan savunmanın çökmesi de apoptozisi

tetiklemektedir.^[187,196] Serbest radikaller ikinci habercidirler, transkripsiyon faktörlerini aktive ederler.^[195,196,197,198,199] Hücreler arası haberleşmede görev alırlar.^[200,201] Hücrelerin büyümesini sağlayan olayları düzenlerler.^[195,202,199] Sitozolda ve mitokondride üretilen serbest oksijen radikali, protein sistein kalıntılarının redoksunu düzenleyerek proteinlerin yapı ve işlevinin düzenlenmesinde rol oynarlar.^[195] Sinyal iletiminin kritik aşamalarında oksidan ve antioksidanların çeşitli etkileri vardır.^[201] Serbest radikallerin oluşumu, antioksidan kapasiteyi aşacak olursa metabolik ve fonksiyonel birçok bozukluk ortaya çıkar.^[203]

2.4.5.1.1. Mitokondriyal Elektron Transport Sistemi

Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin %1–5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanır. Buradaki radikal yapımının nedeni NADH dehidrogenaz ve koenzim Q gibi elektron taşıyıcılardan oksijene elektron kaçağının olmasıdır. Fizyolojik olarak reaktif oksijen türlerinin temel kaynağı normal oksijen metabolizmasıdır. Dolayısıyla fizyolojik koşullar altında mitokondriyal elektron transport sistemi serbest radikal üretiminin en önemli kısmını oluşturmaktadır.^[111]

2.4.5.1.2. Endoplazmik Retikulum

Endoplazmik retikulumda buluna sitokrom P-450 moleküler oksijeni kullanarak bir çok substratı oksitler. Oksijen molekülünün bir atomu substrata bağlanır, diğer atomu ise su oluşturur. Bu reaksiyon monooksijenaz veya karışık fonksiyonlu oksidaz reaksiyonu olarak adlandırılır.

Kimyasal ajanların serbest radikal oluşturmadaki en önemli mekanizmaları, mikrozomal sitokrom P-450 sistemi ile aktivasyonudur. Bu sistem, molekülleri indirgeyerek veya oksitleyerek serbest radikal oluşturur. Son durumda bir elektron eksikliği vardır ve elektofilik bileşik oluşur. Oluşan bu elektofilik ürün bir nükleofil ile reaksiyona girer. Bu elektofilik bileşiği çeken en önemli bileşik sistein kalıntıları üzerindeki tiyol (-SH) grubudur. Tiyol grubu ise pek çok endojen makromolekülde (DNA, RNA, enzimler gibi) bulunduğu için reaktif ara ürünler bu moleküllerle kovalent bağlanarak toksisite gösterbilirler.^[112]

2.4.5.1.3. Redoks Döngüsü

Ksenobiyotiklerden serbest radikal oluşumu sadece mikrozomal reaksiyonlarla olmamaktadır. Menadion, parakuat, dikuat, nitrofurantoin, gibi bileşikler alternatif bir redoks siklusuna girerler. Bu bileşikler, ilave bir çiftlenmemiş elektron kazanma eğilimindedirler. Bu ajanlardan oluşan radikaller, tekrar ana bileşiğe dönüşmek için kolayca oksijenle oksitlenir ve süperoksit radikalini oluştururlar.^[113]

Oluşan ksenobiyotik ve süperoksit radikalleri intra sellüler ferritin depolarından demiri serbest hale getirirler. Sitozole salınan demir, serbest radikaller arasında en reaktif olan ve dolayısıyla daha yıkıcı olan hidroksil radikali gibi ikincil radikallerin oluştuğu Fenton reaksiyonunda katalitik rol oynar.^[99]

2.4.5.1.4. Araşidonik Asit Metabolizması

Hücre membranlarında prostaglandin için en önemli doymamış yağ asidi prekürsörü araşidonik asittir. Fagositik hücrelerin uyarılması, fosfolipaz ve protein kinazın aktivasyonu, plazma membranlarında araşidonik asidin salınımına yol açar. Araşidonik asidin siklooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonu prostaglandinleri, lipooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonu ise lökotrienleri verir ve bu tepkimeler sırasında serbest radikaller oluşur.^[114]

Araşidonik asit oksidasyonu başlatılmış bir serbest radikal reaksiyonudur. Siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerinin her ikisi de aktiviteleri için peroksitlere ihtiyaç duyarlar. Siklooksijenaz aktivitesi daha sonra prostaglandinlerin sentezi için de gerekli olan endoperoksitlerin oluşumuyla sonuçlanır. Öte yandan lipooksijenaz lipid peroksitleri üzerinden lökotrienlerin oluşumunu katalize eder.^[114] Aynı zamanda bazı ksenobiyotiklerden bu esnada reaktif ara ürünler oluşmaktadır. Bu ara ürünler hedef yapılarla etkileşerek toksisite gösterirler.

2.4.5.1.5. Fagositoz

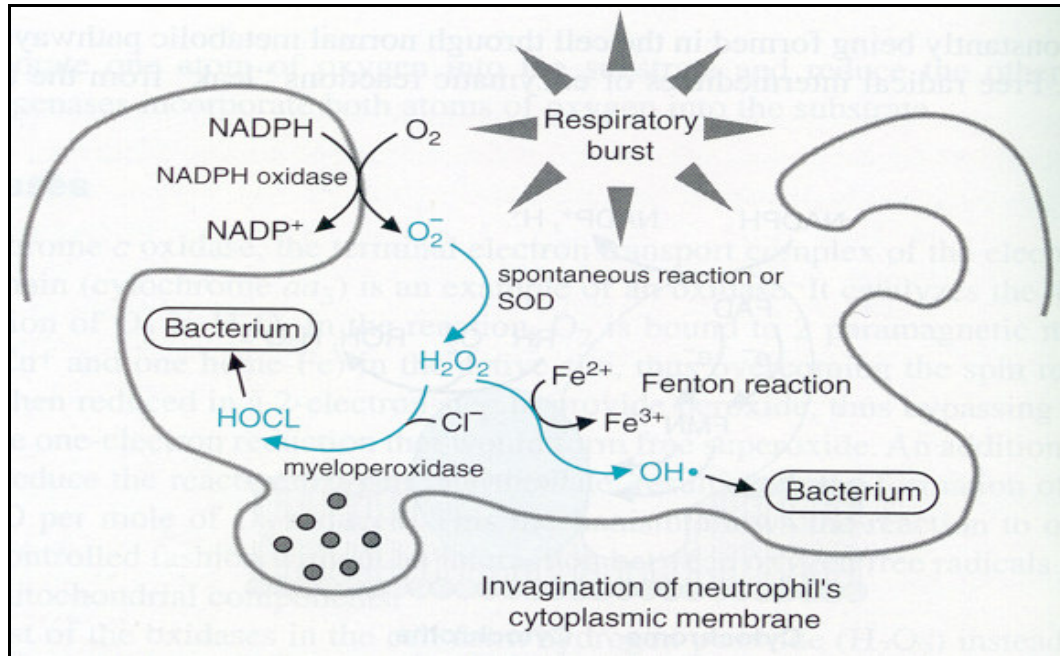
Radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırırlar. Aktive fagositler intrasellüler radikal oluşumuna neden olurlar

(Tablo–2.7). Aktive olmuş fagositlerde üretilen serbest radikaller patojenlerle savaşta önemli rol oynar.

Tablo 2.7. Fagositlerin ürettiği reaktif oksidan ürünler

Trombositler	H_2O_2 , O_2^- , OH^-
Nötrofiller	H_2O_2 , O_2^- , OH^- , $HOCl$
Eozinofiller	H_2O_2 , O_2^- , OH^- , $HOCl$,
Makrofajlar	H_2O_2 , O_2^- , OH^- , $HOCl$, NO^-

Kan monositleri, doku makrofajları (kupfer hücreleri, alveolar makrofajlar) gibi fagositik hücreler ve nötrofiller, eozinofiller, bazofiller gibi granülositler immunojenik veya özel bir uyararla uyarıldıktan sonra lizozomlarını dışarı vermeye başlarlar. Reaktif oksijen oluşumunun yanısıra, mitokondri dışındaki oksijen üretiminde bir patlama (respiratory burst) olur. Fagosit edilmiş, patojenler oksidan ajanlar tarafından öldürülür. Solunum yolu ile patlamanın (respiratory burst) amacı oksidan ajanlar sağlamaktır. (Şekil:2.12) Oluşan oksidan ajanlar patojenleri öldürmenin yanısıra myeloperoksidaz sistemine de etki eder.



Şekil:2.12. Solunum patlaması (respiratory burst) ile oksidan ajanların oluşumu

Hidrojen peroksit ve hipoklorit kombinasyonu myeloperoksidaz sistemine etkiyerek de güçlü bir antimikrobiyal aktivite gösterir. Bu radikaller memeli bakteri ve parazitlerine karşı sitotoksik etkiye sahip oksidan ajanlardır. Membran peroksidasyonu, membran proteinlerinin dekarboksilasyonu ve/veya oksidasyonuna yol açıp membran bütünlüğünü bozabilir ve DNA'yı okside ederek parçalayabilir. Fagositik kaynaklı oksidan ajanlar; ototoksik, immunosupresif ve mutojenik etki oluşturabilirler.^[114]

2.4.5.1.6. Otooksidasyon

Doku bileşenlerinin çoğu moleküler oksijenin varlığında kimyasal olarak stabil değildirler ve metabolik şartlar altında az yada çok otookside olurlar. Kolayca otookside olabilen bu bileşenler doku ve hücrelerin son derece önemli komponentleridirler^[115,116] Bunlar arasında, hemoglobin gibi metalloproteinler, hormonlar, tiyoller, doymamış membran lipitleri sayılabilir.

Bütün otooksidasyonlar sırasında serbest radikal intermediyerleri kadar aktive oksijen türleri de üretilir. Böylece otooksidasyonlar vücudun radikal kaynaklarına katkıda bulunurlar.

2.4.5.1.7. Oksidan Enzimlerin Reaksiyonları

Aerobik organizmalarda oksijenin katıldığı birçok reaksiyonda oksijenin tek değerlikli indirgenmesiyle süperoksid anyonu meydana gelebilir. Glikojen oksidaz, ksantin oksidaz, NADPH oksidaz, NADH oksidaz, diamin oksidaz, urat oksidaz gibi enzimler bunlardan bazılarıdır. Üzerinde en çok çalışılan enzim Ksantin oksidaz (XOD) aslında ksantin dehidrogenaz (XDH) olarak sentezlenmekte ve bu şekilde dokularda yaygın olarak bulunmaktadır. Bu enzim elektronlarını moleküler oksijene değil NAD'ye verir ve süperoksit anyon radikali oluşturmaz. Fakat XOD sülfidril oksidasyonu ya da sınırlı proteolizis ile dehidrogenaz formunda oksidaz formuna dönüşebilir. XOD moleküler oksijeni kullanarak H_2O_2 ve O_2^- oluşturmaktadır.^[117]

2.4.5.2. Ekzojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Serbest radikaller, ekzojen nedenlerle de oluşabilir. Radyasyon, sigara dumanı, zehirli gazlar, bazı ilaçlar, kanserojen maddeler ve pestisitler en önemli ekzojen serbest radikal üretim kaynakları olarak bilinirler.^[118]

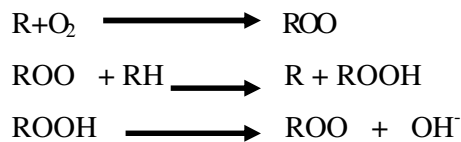
2.4.6. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

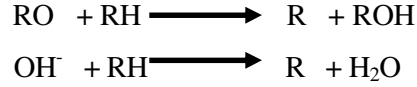
2.4.6.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri

Oksidanlar belirli düzeyin üzerinde oluşur veya antioksidanlar yetersiz olursa yani denge bozulursa söz konusu oksidan moleküller organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbohidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açarlar.^[287] (**Tablo 2.8**).

Serbest radikallerin en önemli etkisi lipitler üzerine yaptığı etkidir ki bu lipit peroksidasyonu olarak adlandırılır.^[119,120] Lipit peroksidasyonu doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle etkileşmesi sonucu doymamış yağ asidindeki metilen grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlamaktadır. Biyolojik sistemlerde bu radikalın süperoksit anyon radikali ile hidroksil radikali olduğu kabul edilmektedir. Süperoksit anyon radikali hidroksil radikaline dönüşmektedir. Benzer şekilde hidrojen peroksidin de hidroksil radikaline dönüştüğü bilinmektedir. Bu nedenle lipit peroksidasyonunu başlıca hidroksil radikali başlatmaktadır.^[119]

Hidrojen atomunun koparılmasıyla oluşan serbest yağ asidi radikali moleküler oksijen ile reaksiyona girerek peroksit radikalini oluşturur. Oluşan peroksit radikali yüksek reaksiyon yeteneğine sahip olup başka bir yağ asidi molekülü ile yeni bir hidroperoksit ve yeni bir yağ asidi radikali oluşturacak şekilde reaksiyona girer. Oluşan bu yağ asidi radikali yeniden oksijen ile birleşir ve RH dan yeniden bir hidrojen atomunun ayrılmasını sağlar. Bu başlayan zincir reaksiyonu oluşan yeni radikallerin etkisiyle devamlı olarak artan bir hızda devam eder.^[24,26]



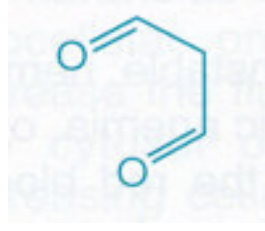


Bir çok olayda bu şekilde oluşan lipit peroksiti RO ve OH[·] verecek şekilde parçalanır ve bu oluşan radikaller hemen substrat ile reaksiyona girerek yeni zincir reaksiyonlarını başlatacak olan R radikallerini oluştururlar. Böylece oluşan bir radikal sürekli olarak yeni radikallerin oluşmasına neden olur.^[121] Lipit peroksitleri hücre zarlarının önemli bir komponentidir ve Fe, Cu gibi geçiş metallerinin varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini verirler. Bu nedenle Fe veya Cu tuzları lipit peroksidasyonunun hızını arttırırlar. Sonuçta hücre zarının akışkanlığını ve permabilitesini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar.

Oksidatif membran hasarını göstermek için insan eritrositlerinde oksidan madde, tersiyer-butilhidroperoksit (t-BOOH), ile yapılan bir çalışmada oksidan madde değişimindeki artışa bağlı olarak (2-8 mM) katyon (K⁺) sızıntısının %27'den %80'e çıktığı rapor edilmiştir. Bilindiği gibi pasif katyon geçirgenliği ve lipid peroksidasyonu gibi faktörler membran hasarını yansıtmaktadır.^[208,209] Lipid peroksidasyonu bir zincir reaksiyonu olup, daha ileri reaksiyonu başlatan serbest radikaller için devamlı bir kaynak sağlar. Reaksiyonları başlatan moleküler ön madde genelde bir hidroperoksit (ROOH) olduğundan, lipid peroksidasyonu, potansiyel olarak yıkıcı etkiler ile dallanan bir zincir reaksiyonu oluşturur.^[210,211]

Hücre içi oksijen radikalleri, stoplazmik Cu-Zn süperoksit dismutaz (SOD) tarafından hidrojen peroksit (H₂O₂) katalize olur.^[212] H₂O₂ katalaz ve glutatyon peroksidaz tarafından su (H₂O) ya indirgenir. Oksijen radikallerine maruz bırakılma, akciğerlerde antioksidan savunma mekanizma yeteneğini artırır.^[213] Hücre membranı peroksidasyona giderken doymamış yağ asitlerinden lipid peroksitleri salınır.^[214] Bu süreci izlemede birçok yöntem vardır.

Lizozomal membranların tahribi hidrolitik enzimlerin salınmasına ve intrasellüler sindirime neden olur. Biriken hidroperoksitler direkt olarak toksik etki göstermenin yanı sıra duyarlı aminoasit kalıntılarını (methionin, histin, stein, lizin) okside eder veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktive edebilirler.^[114, 121, 122]



Malondialdehit (MDA)

Lipid peroksidleri (LOOH) yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar.

Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda malondialdehit (MDA) meydana gelir.

Malondialdehit (MDA) kanda ve idrarda ortaya çıkar, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü olmamakla beraber lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Bu nedenle biyolojik materyalde malondialdehit (MDA) ölçülmesi lipid peroksid seviyelerinin indikatörü olarak kullanılır.

Nonenzimatik lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına ve ürettiği reaktif aldehitlerle indirekt olarak diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Böylece doku hasarına ve birçok hastalığa neden olur.^[287]

2.4.6.2. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksidler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Bunlar diabetes ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik proseslerde önemli rol oynarlar.^[124]

İnflamatuvar eklem hastalıklarında synovial sıvıya geçen PML'lerden extrasellüler sıvıya salınan H_2O_2 ve O_2 buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalarlar.^[125] Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunur. Bununda oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunur.^[125]

2.4.6.3. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfhidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin

etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır. **1) Amino asitlerin modifikasyonu, 2) Proteinlerin fragmantasyonu, 3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmaları.**^[187]

Aromatik aminoasitlerde (fenilalanin, tirozin, triptofan) doymamış yapılar olduğundan oksidatif ataklara çok hassastırlar. Sülfürlü amino asitler olan sistein ve sistin de serbest radikal atağına hassas amino asitlerdir. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler.^[124]

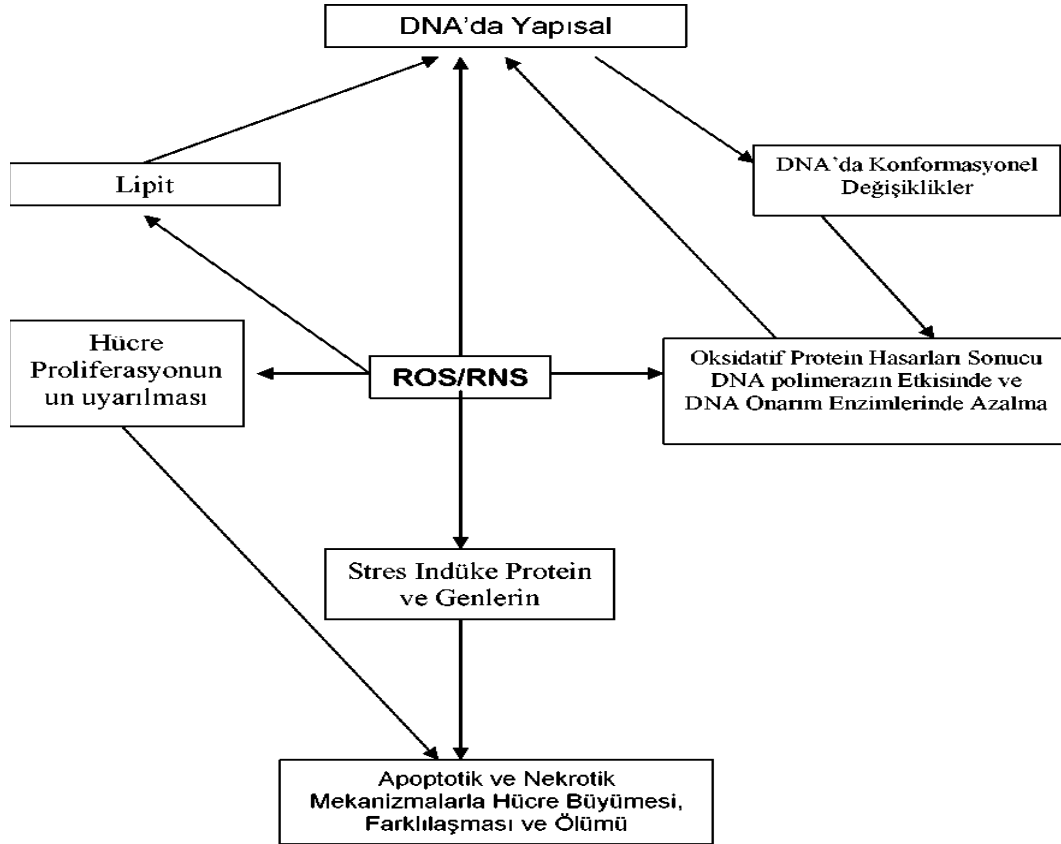
2.4.6.4. Serbest Radikallerin DNA'ya Etkileri

Serbest radikallerin, DNA atakları mutasyonlara ve hücre ölümüne yol açmaktadır. Hidroksil radikali bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca reaksiyona girer. Hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçebileceğinden hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşır ve hücre disfonksiyonuna hatta ölümüne yol açar. Bu nedenle DNA kolay zarar görebilen bir moleküldür.

ROS ve RNS ile DNA hasarlarının çok az bir kısmı doğal olarak meydana gelmektedir.^[126] DNA hasarlarının oluşumunda yer alan endojen reaksiyonlar oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon reaksiyonlarıdır. Nitrik oksid veya nitrojen dioksit (NO_2), peroksinitrit (ONOO^-), dinitrojen trioksit (N_2O_3) ve nitrik asit (HNO_3) gibi reaktif ürünleri, nitrozasyon ve deaminasyon reaksiyonları ile mutajenik aktivite gösterirler. Farklı ROS farklı yollardan DNA hasarlarına neden olurlar.^[127,128] Örneğin O_2^- ve H_2O_2 hiçbir zaman bazlarla reaksiyona girmezken OH radikali DNA'daki dört bazdan herhangi birine bağlanarak farklı reaktif ürünlerin oluşmasına yol açmaktadır.^[99] Singlet oksijen ise guanine spesifik bağlanarak hasar oluşturur.^[130,131]

Hidroksil radikali pürin bazları ile C4, C5 ve C8 pozisyonlarından reaksiyona girerek sırasıyla C4-OH $^-$, C5-OH $^-$, ve C8-OH $^-$ pürin radikallerini oluşturmaktadır.^[132] C4-OH $^-$ ve C5-OH-pürin radikalleri dehidrasyona uğrayarak okside pürin radikallerini oluştururlar. C8-OH-pürin radikallerinin bir elektronlarının oksidasyonu ve bir elektronlarının redüksiyonu ile sırasıyla 8-hidroksipürinler (7,8-dihidroksi-8-oxo-pürinler) ve formamidopirimidinler oluşur.^[131] Her ikisi de hem oksijenli hem de

oksijensiz ortamlarda meydana gelebilmektedir. İndirgeyici ajanlar formamido-pirimidinlerin oluşumunu arttırırken 8-OH-pirimidinlerin oluşması için oksijenli ortam uygun görülmektedir. 8-OH-guanin çok yaygın olarak meydana gelen bir baz hasar ürünü olduğundan oksidatif DNA hasarlarının ölçülmesinde hasar indeksi olarak ölçülmektedir. Çoğu zaman 8-hidroksideoksiguanozin (8-OH-dGua) nükleoziti şeklinde ölçülmektedir.^[133]



Şekil 2.13. Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (ROS veRNS) vücuttaki etkileri

Timinin alil radikalının oksidasyonu ile 5-hidroksimetilurasil ve 5-furmilurasil oluşmaktadır. Dehidrasyon ve deaminasyon reaksiyonlarına yalnızca sitozin katılabilmektedir. Böylece sitozin; glikol dehidrasyonla urasil, glikol deaminasyon ile 5-hidroksi urasil (5-OH-Ura), dehidrasyon ve deaminasyon ile de 5-hidroksisitozini (5-OH-Cyt) vermektedir.^[111,112]

Hidroksil radikali fraksiyonunun DNA'daki şeker grubu ile etkileşmesi, beş karbon atomunun herhangi birinden bir H atomunun çıkarılmasıyla olmaktadır.^[118] Şeker radikalleri birçok farklı reaksiyonla meydana gelmektedir. Oksijensiz sistemlerde C4'

merkezli radikaller parçalanmaya uğrarlar ve DNA zincirleri kırılarak sağlam baz ve değişikliğe uğramış şeker serbest kalır. Cl merkezli radikallerin oksidasyonu ile şeker laktonu oluşumu ve sağlam bazın salınımı gerçekleşir. Oksijen yokluğunda, baz radikalleri kendilerine komşu olan şeker grubundan H atomu alarak şeker radikallerini oluştururlar ve sonuçta zincir kırılmalarına neden olurlar. Oksijenli sistemlerde karbon merkezli şeker radikaline moleküler oksijenin eklenmesi sonucu peroksil radikalleri oluşmaktadır. Şeker peroksil radikallerinin en karakteristik özelliği karbon-karbon bağı kırarak alkali bölge oluşturmalarıdır. C5 merkezli peroksil radikali oksil radikaline dönüştürülerek parçalanma ile DNA zincirinin kırılmasına, sağlam bazın ve değişmiş şekerin serbest kalmasına yol açmaktadır.^[134] DNA'daki değişikliğe uğramış şeker grupları DNA zincirinden salınabilir ya da fosfat bağlarıyla DNA'ya bağlı kalabilir.

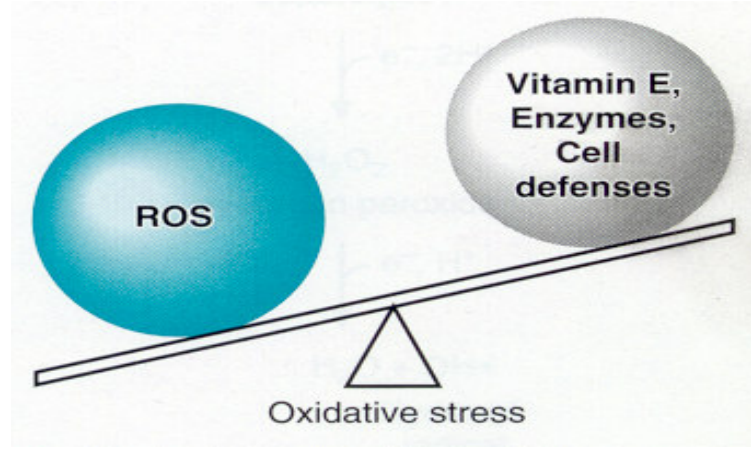
Baz ve şeker radikallerinin reaksiyonları; değişik modifiye baz ve şekerler, kontrolsüz baz dizilimi, zincir kırılmaları ve DNA-protein çapraz bağlarını meydana getirirler. Oksidatif DNA hasarları da denilen bu tip hasarlar mutagezise, kanserogeneze ve yaşlanmaya yol açmaktadır^[135].

Tablo:2.8. Artmış Reaktif Oksijen Partiküllerinin Zararları:

- Hücre organelleri ve membranındaki lipid ve protein yapısını bozarlar,
 - Hücre içi yararlı enzimleri etkisizleştirirler,
 - DNA'yı tahrip ederler,
 - Mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar,
 - Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipoksigenaz, siklooksigenaz, ksantinoksidaz, indolamin dioksigenaz, triptofan dioksigenaz, galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri aktive ederler,
 - Hücresinin potasyum kaybını arttırırlar,
 - Trombosit agregasyonunu arttırırlar,
 - Dokulara fagosit toplanmasını kolaylaştırırlar,
 - Hücre dışındaki kollagen doku komponentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkarlar,
-

2.4.7. Oksidatif Stres

Hücrede normal metabolik yollardaki enzimatik reaksiyonlarda enzimlerin aktif yerinde ara ürünler olarak devamlı şekilde serbest radikaller oluştuğunu biliyoruz. Bazen bu serbest radikal ara ürünler enzimlerin aktif yerinden sızmakta, moleküler oksijenle kazara etkileşerek serbest oksijen radikalleri oluşturmaktadırlar.



Şekil 2.14. Oksidatif Stres

Hücrede oluşan reaktif oksijen türleri (ROS), "antioksidan savunma sistemleri" veya kısaca "antioksidanlar" olarak bilinen mekanizmalarla ortadan kaldırılırlar.

Ancak bazen hücresel savunma mekanizması vasıtasıyla ortadan kaldırıldandan daha fazla reaktif oksijen türleri (ROS) oluşabilir. Organizmada hücresel savunma mekanizması vasıtasıyla ortadan kaldırıldandan daha fazla reaktif oksijen türlerinin (ROS) meydana gelmesi **oksidatif stres** olarak tanımlanır.^[287] (Şekil 2.14)

Oksidatif stresin, serbest oksijen radikallerinin tüm bu etkilerinin sonucunda hücre hasarı olur. Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarının birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

- Aterogenez
- Amfizem/bronşit/KOAH
- Parkinson hastalığı
- Duchenne tipi musküler distrofi
- Gebelik preeklampsisi

- Serviks kanseri
- Alkolik karaciğer hastalığı
- Diabetes mellitus
- Akut renal yetmezlik
- Down sendromu
- Yaşlanma
- Retrolental fibroplazi
- Serebrovasküler bozukluklar
- İskemi/reperfüzyon injürisi gibi durumların patogenezinde oksidatif stresin rolünden söz edilmektedir.^[287]

2.4.8. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta “antioksidan savunma sistemi” adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bütün hücreler güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşmaktadırlar savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadır ve savunma sisteminde öncelikle enzim sistemi etkili olmaktadır.^[136]

2.4.8.1. Antioksidanlar Dört Ayrı Şekilde Etki Ederler

1) Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirme **toplayıcı etkidir**. Antioksidan enzimler, trakeobronşiyal mukus ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler.

2) Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürme **bastırıcı etkidir**. Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

3) Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki **zincir kırıcı etkidir**. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.

4) Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması **onarıcı etkidir**.^[287]

Antioksidanlar bu etkilerle;

- Radikallerin oluşumunun engellenmesi
- Oluşan radikallerin temizlenmesi
- Daha güçlü radikallerin, metal iyonlarının varlığında daha zayıf radikallere dönüştürülmesi
- Hasarlanmış hedefin onarılması
- Hedef dokuların antioksidan kapasitelerinin arttırılmasını sağlar.
-

2.4.8.2. Antioksidan Kaynakları

Antioksidanlar, endojen kaynaklı veya eksojen kaynaklı olabilirler.^[287]

2.4.8.2.1. Endojen Antioksidanlar

Endojen antioksidanlar, enzim ve enzim olmayanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar.

Enzim olan endojen antioksidanlar şunlardır:

- 1) Süperoksit dismutaz (SOD).
- 2) Glutasyon peroksidaz (GSH-Px).
- 3) Glutasyon S-Transferazlar (GST).
- 4) Katalaz (CAT).
- 5) Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi.
- 6) Hidroperoksidaz.
- 7) Paraoksonaz / Arilesteraz

Enzim olmayan endojen antioksidanlar şunlardır:

- 1) Melatonin.
- 2) Seruloplazmin.
- 3) Transferrin.
- 4) Miyoglobin.
- 5) Hemoglobin.
- 6) Ferritin.
- 7) Bilirubin.
- 8) Glutasyon.

- 9) Sistein.
- 10) Metiyonin.
- 11) Ürat.
- 12) Laktoferrin.
- 13) Albümin.

2.4.8.2.2. Eksojen Antioksidanlar

Eksojen antioksidanlar, vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları olmak üzere sınıflandırılabilirler.^[287]

Vitamin eksojen antioksidanlar şunlardır:

- 1) α - tokoferol (vitamin E).
- 2) β -karoten.
- 3) Askorbik asit (vitamin C).
- 4) Folik asit (folat).

İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar şunlardır:

- 1) Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten).
- 2) NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, diphenylene iodonium).
- 3) Rekombinant süperoksit dismutaz.
- 4) Trolox-C (vitamin E analogu).
- 5) Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GSH-Px aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein).
- 6) Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin).
- 7) Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin).
- 8) Nötrofil adezyon inhibitörleri.
- 9) Sitokinler (TNF ve IL-1).
- 10) Barbitüratlar.
- 11) Demir şelatörleri.

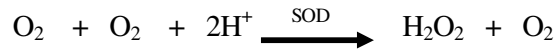
Gıdalardaki eksojen antioksidanlar şunlardır:

- 1) Butylated hydroxytoluene (BHT).
- 2) Butylated hydroxyanisole (BHA).
- 3) Sodium benzoate.
- 4) Ethoxyquin.
- 5) Propylgalate.
- 6) Fe-superoxyde dismutase.

2.4.8.3. Enzimatik Antioksidanlar

a) Süperoksit Dismutaz (E.C.1.15.1.1)

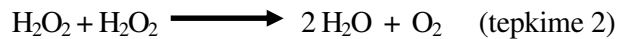
SOD süperoksit anyonunun hidrojen perokside dismutasyonunu katalizler.



SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır. SOD ile O_2^- 'nin dismutasyonu ile H_2O_2 çıkarılması hücre için biyolojik avantaj sağlar. Hücreden H_2O_2 çıkarılması için SOD; katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri ile birlikte çalışır.^[137,138]

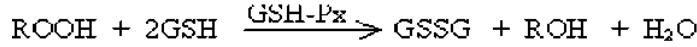
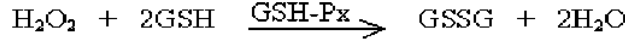
b) Katalaz (E.C. 1.11.1.16)

Katalaz yapısında hem grubu içerdiğinden bir hemoprotein olarak kabul edilmiştir.^[139] Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve mukoz membranda yüksek miktarda bulunmaktadır.^[140] H_2O_2 oluşum hızının düşük olduğu durumlarda peroksidatif tepkimeyle (tepkime 1) veya H_2O_2 oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkimeyle (tepkime 2) hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır.

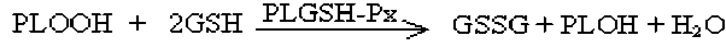
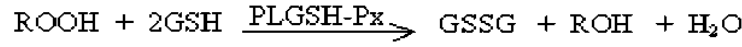


c) Glutasyon Peroksidaz (E.C 1.11.1.9)

Glutasyon peroksidaz, hidrojenperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Tetramerik ve 4 selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzimdir. Birbirine kenetli enzim sistemi GSH-Px ve GSH-Rd glutasyon harcayarak H_2O_2 'nin redüksiyonunu katalizler.^[139]

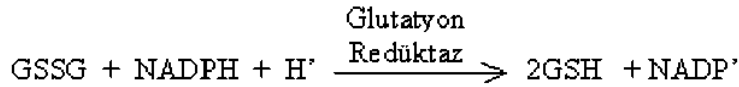


Fosfolipid hidroperoksid glutasyon peroksidaz da (PLGSH-Px) molekül ağırlığı 20.000 dalton olan, monomerik selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzimdir. Membran fosfolipid hidroperoksidlerini, alkollere indirger.



Membrana bağlı en önemli antioksidan olan vitamin E yetersiz olduğu zaman PLGSH-Px membranın peroksidasyona karşı korunmasını sağlar.

Hidroperoksidlerin redükte olması ile meydana gelen GSSG, glutasyon redüktazın katalizlediği reaksiyon ile tekrar GSH'a dönüşür.

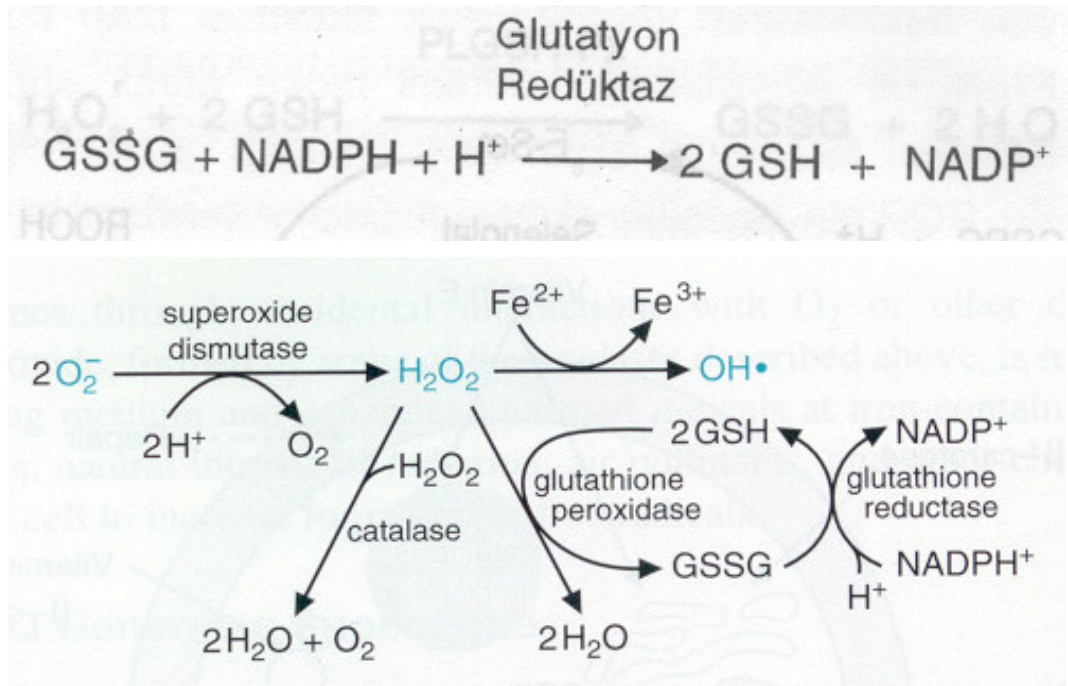


GSH-Px'in, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller.

Eritrositlerde de GSH-Px oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar.

d) Glutasyon -S-Transferazlar (E.C.2.5.1.18)

GST'lar antioksidan aktivitelerine ilave olarak çok önemli başka biyokimyasal fonksiyonlara da sahiptirler. Son zamanlara kadar GST'lar katalizledikleri reaksiyona göre sınıflandırılmaktaydılar. (aril transferaz, alkil transferaz, epoksit transferaz, aralkil transferaz ve alken transferaz gibi). Daha sonra yapılan çalışmalar bu enzimlerin söz konusu reaksiyonların herhangi birine özgül olmadığını, iç içe geçmiş substrat özgüllüğüne sahip olduğunu ortaya koymuş ve bunlar 'glutasyon-S-transferaz' lar adı altında toplanmıştır. Günümüzde ise türe bağımsız bir sınıflama yapıldığında GST'lar geleneksel olarak üç sitozolik bir de mikrozomal olmak üzere dört ana gruba ayrılırlar.



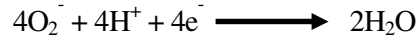
Başta araşidonik asid ve lineolat hidroperoksidleri olmak üzere lipid peroksidlerine karşı GST'lar Se-bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi göstererek bir defans mekanizması oluştururlar. Homodimerik veya heterodimerik enzimler olan GST'ların, araştırılan tüm canlı türlerinde bulunması bunların hayati öneminin göstergesidir. Bu enzimler katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda fonksiyona sahiptirler. Hem detoksifikasyon yaparlar hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı rolleri vardır. Katalitik olarak; yabancı maddeleri glutasyon (GSH)'daki sisteine ait -SH grubu ile bağlayarak onların elektrofilik bölgelerini nötralize

ederler ve ürünün daha fazla suda çözünür hale gelmesini sağlarlar. Oluşan bu GSH konjugatları böylece organizmadan atılabilir veya daha ileri metabolize olurlar. Bu yol, GST'ların kanserojen, mutajen ve diğer zararlı kimyasalların hücre içi detoksifikasyonunda rolleri olduğunu gösterir

Metabolize edilmeyen lipofilik-hidrofobik pek çok bileşiği bağlamaları ise bu enzimler için depo ve taşıma rolü üstlendiğini gösterir. Birçok pigment (bilirubin, hematin, bromsülfatfalein, indosiyanın green gibi), folik asitler, steroid hormonlar, polisilik aromatik hidrokarbonlar bu proteinler tarafından bağlanıp taşınabilmektedirler.^[287]

e) Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, aşağıdaki reaksiyonla süperoksidi detoksifiye eden enzimdir.



Bu reaksiyon, fizyolojik şartlarda sürekli cereyan eden normal bir reaksiyon olup bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi sağlanır. Ancak, süperoksit üretimi çoğu zaman bu enzimin kapasitesini aşar. Bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksitin zararlı etkilerine engel olurlar.

f) Paraoksonaz /Ariesteraz

Paraoksonaz (EC. 3.1.8.1), Aldridge sınıflama sistemine göre A grubu Arildialkilfosfataz (E.C 3.1.1.2) sınıfı bir ester hidrolaz enzimidir.

İnsan serum paraoksonaz enzimi HDL ile ilişkili, antioksidan fonksiyona sahip olduğu düşünülen bir enzimdir. Deneysel çalışmalar, PON1 enziminin HDL-K' un Apo-A1 ve APO-J (Clustrein) proteinleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir.^[172,181,260]

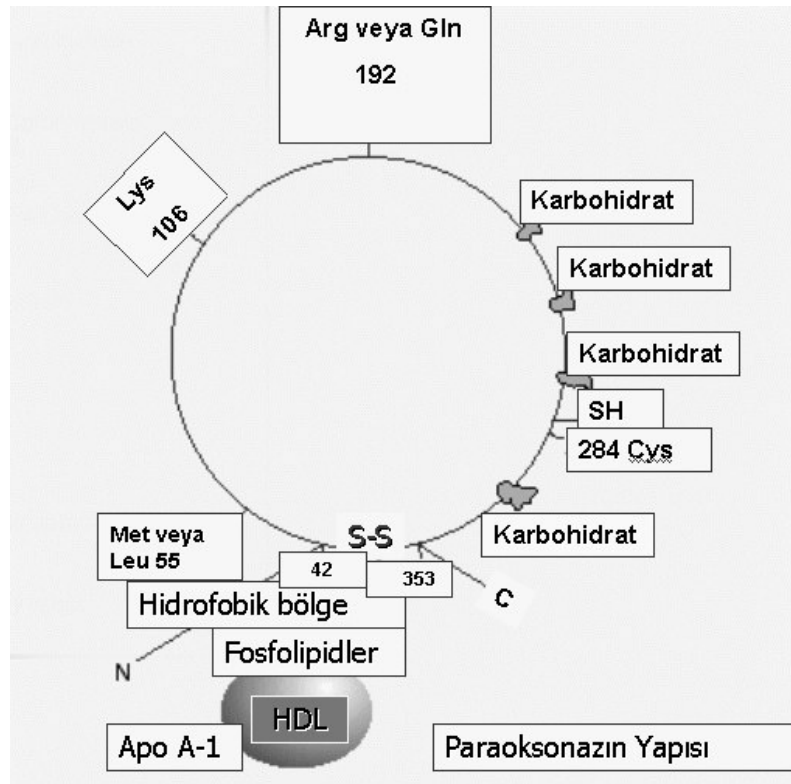
Paraoksonaz enzimi, karaciğer, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur.^[260,218] Akciğer, beyin, pankreas ve plasentada bulunduğu yolunda kanıtlar varsa da henüz izole edilememiştir.

İnsan serum paraoksonaz enziminin iki genetik polimorfizmi bulunmaktadır. Genetik olmayan faktörler; diyet, akut faz reaktanları, gebelik, hormonlar, sigara kullanımı ve simvastatin tedavisi serum PON1 düzeyini modüle eder.^[229,235]

PON1'in en iyi bilinen koruyucu fonksiyonu; organofosfat sinir ajanlarını, aromatik karboksilik asit esterlerini ve insektisidleri hidrolize etme yeteneğidir. Paraokson, asetilkolini yıkan kolinesterazların potent inhibitörüdür, ardışık nöron uyarılması ile sinaptik sinir bileşkelerde asetilkolin birikimine yol açar. ^[236]

Paraoksonazın, HDL'yi oksidasyondan koruduğunu gösteren çalışmalarda saflaştırılmış PON1'in HDL'ye eklenmesi ile doza bağımlı olarak oksidasyonun lag fazının uzadığı, HDL'de lipid peroksit ve aldehit birikiminin %95'e kadar azaldığı gösterilmiştir. ^[175] Oksidatif stres altında sadece lipoproteinler değil hücrenin yapısındaki lipidler de lipid peroksidasyonuna uğramaktadır. Paraoksonaz lipid peroksitlerinin aterojenik etkilerini nötralize eder, hücre membranlarını koruyucu etki gösterir. ^[150]

Yine son yıllarda flavonoidlerin; LDL'nin endojen antioksidanlarının yıkımını engellediği, LDL'nin hücre aracılı oksidasyonunu inhibe ettiği ve HDL ilişkili enzim olan PON1'in aktivitesini koruduğu gösterilmiştir.



Şekil 2.15. İnsan Serum Paraoksonaz (PON 1) Enziminin Yapısı ^[244]

Oksidatif sistemdeki $\text{Cu}^{1+}/\text{Cu}^{2+}$ iyonlarının oksidasyon esnasında, PON1'in paraoksonaz/ arilesteraz aktivitesi için gerekli olan Ca iyonunun yerine geçmesinin PON1'in kısmen inaktivasyonundan sorumlu olabileceği de düşünülmektedir.

HDL kompleksinin endotoksin toksisitesine karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. Gram (-) bakteriyel enfeksiyon sırasında endotoksemi gelişimine karşı korumayı bir ölçüde sağlar. Bazı bilinmeyen yollarla makrofaj hücre yüzeyindeki spesifik bağlayıcı protein (Cdl4) ile bakteri yüzeyinden köken alan lipoprotein polisakkaridin etkileşimini önler; bu şekilde TNF- α , IL-1, IL-6 gibi sitokin salınım kaskadının başlaması önlenmiş olur. PON 1 tip ve düzeyinin bireylerin endotoksinlere karşı direnç ve sensitivitesinde fark yaratıp yaratmadığı sorusu hala açıklığa kavuşturulamamıştır.^[238]

2.4.8.4. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

a) Askorbik Asit

C vitamini, suda çözünme özelliği gösterir; ancak lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipitleri oksidasyona karşı korur. C vitamini, antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. E vitaminin rejenerasyonunda görev alarak tokoferoksil radikalının a-tokoferole indirgenmesini sağlar. Böylece E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu etkili bir şekilde engellemiş olur.

C Vitamini, fagositoz için de gereklidir. Bu vitaminin kemotaktik cevabı artırdığı görülmüş; oksidatif patlama sırasında çevreye yayılan reaktif bakterisidal moleküllerin antibakterisidal etkisini sağlayan intrasellüler konsantrasyonlarında bir azalma yapmadan, oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar verici etkilerini önlediği gözlemlenmiştir.

C Vitamini, antioksidan etkileri yanında organizmada fenton reaksiyonunda ferri demiri ferro demire indirgeyerek hidrojen peroksitle etkileşmeye uygun olan süperoksit radikalının üretimine neden olur. Bu etkisi sebebiyle askorbik asit aynı zamanda pro-oksidan olarak kabul edilmektedir; fakat bu tip etkisinin sadece düşük konsantrasyonlarda görüldüğü daha yüksek konsantrasyonlarda ise güçlü bir antioksidan olarak etki gösterir.^[140]

b) P-Karoten (Vitamin A ön maddesi)

P-karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikaller biyolojik hedeflerle interaksiyonuna girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikalleri oluşumunu önler.^[138,139]

c) Vitamin E (α -Tokoferol)

α -Tokoferol yağda çözünen ve zincir-kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır. Mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma membran fosfolipitlerinin α -tokoferole karşı çok yüksek affinitesi vardır. Tokoferoller fenolik bir hidrojeni peroksidasyona uğramış bir doymamış yağ asidindeki serbest peroksit radikale aktarırlar.^[113] Bunun sonucunda serbest radikal zincir reaksiyonları kırılır.



Oluşan serbest α -tokoferol radikali bundan sonra yeni bir serbest peroksit radikaliyle reaksiyona girer. Böylece α -tokoferol kolay rezersibl oksidasyona uğramaz. Kroman halkası ve yan zincir şeklindeki serbest olmayan radikal ürününe okside olur. Bu oksidasyon ürünü ikinci konumundaki hidroksil grubu üzerinden glukuronik asit ile konjugasyona uğrayarak safra yoluyla atılır.^[140]

Tokoferolün antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkilidir. Bundan dolayı en yüksek oksijen kısmi basınçlarına maruz kalan lipid yapılarında örneğin eritrosit ve solunum sistemi membranlarında etkileri belirgindir.^[121,142]

d) Polifenoller

Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH^- grubu içeren etkili antioksidanlardır, çünkü bu bileşiklerden oluşan radikaller, rezonans kararlılığına sahiptir, bu nedenle diğer radikallere göre etkin olmayan radikallerdir.^[287]

e) Transferin ve Laktoferrin

Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır.

f) Seruloplazmin

Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmını akut faz proteini olan seruloplazminden kaynaklanır. Seruloplazmin oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın Fe(II)'yi Fe(III)'e oksitler. Seruloplazmin demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer.^[287]

g) Albümin

Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Yüksek konsantrasyonlarda (40-60 mg/ml) bulunur. Albumine bağlı bakır, Fenton reaksiyonuna katılabilir fakat albumin yüzeyinde oluşacak olan OH^- radikali albumin tarafından temizlenir ve radikalın serbest solüsyona kaçmasına izin vermez. Bu biyolojik olarak önemli olmayan, albumine ait bir reaksiyon örneğidir. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'i hızlı bir şekilde temizler.^[287]

h) Ürik Asit

Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipid peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir.^[287]

i) Bilirubin

Hem katabolizması ile meydana gelen ve albumine bağlı olarak taşınan bir safra pigmentidir. Yağ asitlerini peroksidasyona karşı kuruma görevine sahiptir.^[287]

j) Melatonin (MLT)

Melatonin en zararlı serbest radikal olan hidroksil serbest radikalini ($\text{OH}^\cdot$) ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır, günümüze kadar bilinen antioksidanların en güçlüsü olarak kabul edilmektedir.

Melatonin hidroksil serbest radikali ($\text{OH}^\cdot$) ile reaksiyona girdikten sonra bir indolil katyon radikaline dönüşür ki bunun da ortamdaki süperoksit radikalini ($\text{O}_2^\cdot$) tutarak antioksidan aktivite gösterdiği kaydedilmiştir.

Melatoninin antioksidan olarak diğer bir özelliği lipofilik olmasıdır, hücrenin hemen bütün organellerine ve hücre çekirdeğine ulaşabilir ve böylece çok geniş bir dağılımda antioksidan aktivite gösterir.

Serbest oksijen radikalleri oluşturmak suretiyle kansere sebep olan safrolün DNA üzerine hasar oluşturuucu etkisinin, melatonin tarafından çok etkili şekilde inhibe edildiği gösterilmiştir. Melatonin kanserin ilerleme ve gelişme safhalarını geciktirir.

Yaşlanma ile birlikte melatonin üretimi de azalır ki bunun da yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı hastalıkların patogeneğinde önemli rolü olabileceği kaydedilmiştir.^[287]

k) Glutasyon (GSH)

Glutasyon (GSH) karaciğerde genetik bilgiye ihtiyaç olmadan sentezlenebilen bir tripeptittir. Glutasyon (GSH) çok önemli bir antioksidandır, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşümünün engellenmesinde rol alır. Ayrıca proteinlerdeki sülfhidril (-SH) gruplarını redükte halde tutar ve bu grupları oksidasyona karşı korur, böylece fonksiyonel proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller. Glutasyon (GSH) yabancı bileşiklerin detoksifikasyonu ve amino asitlerin membranlardan transportunu da sağlar.

Glutasyon (GSH) eritrositleri, lökositleri ve göz lensini oksidatif strese karşı korumada hayati öneme sahiptir.^[287]

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya; Ekim 2006 ve Ekim 2007 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve TBC kliniğinde Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) atak tanısı ile izlenmekte olan 66 hasta (yaş ortalamaları $66,50 \pm 9,33$) ve 30 sağlıklı, gönüllü kontrol grubu (yaş ortalamaları $53,17 \pm 12,10$) alındı.

3.1. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri;

1. GOLD ^[143] kriterlerine göre KOAH tanısı almaları,
[Postbronkodilatör FEV₁/FVC <%70, FEV₁ <%80 (beklenenin)]
2. Atakta olmaları,
3. Artan dispne, öksürük, pürülan / mukopürülan balgam çıkarmaları,

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri;

1. İmmun sistemi etkileyen malignite, otoimmün, inflamatuvar hastalıklar,
2. İlaç kullanımı (İmmun sistemi baskılayan, antienflamatuvar vb. ilaçlar gibi)
3. Kronik infeksiyöz hastalıklar (tüberküloz) gibi ek hastalıklarının olması, olarak belirlendi.

3.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Hasta Grubu: KOAH alevlenme ile başvuran 66 hastanın 53'ü erkek (yaş ortalamaları $66,68 \pm 8,46$), 13'ü kadındı (yaş ortalamaları $65,77 \pm 12,66$). (**Tablo:3.1**) 53 erkeğin 23'ü sigara içicisi, 26'sı exsmoker ve 4'ü hiç sigara kullanmayan hasta idi. 13 kadının ise 2'si sigara içmeyen/biomas maruziyeti olmayan, 9'u hiç sigara kullanmayan ancak biomas maruziyeti olan ve 2'si sigara içen hastadan oluşmaktaydı

Tablo:3.1. Hasta grubunun cinsiyet dağılımı ve sigara içme durumu.

Hasta Grubu	Sigara İçen		Sigara İçmeyen	Toplam
	Hala içen	Exsmoker		
Erkek	23	26	4	53
Kadın	2	2	9	13
Toplam	25	28	13	66

Kontrol Grubu:. İki ayrı kontrol grubu oluşturuldu (**Tablo:3.2**).

1. Kontrol Grubu: Sigara içen 3 kadın, 11 erkek olmak üzere toplam 14 sağlıklı gönüllüden oluşmaktaydı (yaş ortalamaları $53,79 \pm 14,045$).

2. Kontrol Grubu: Sigara içmeyen 3 erkek ve 13 kadın olmak üzere toplam 16 sağlıklı gönüllüden oluşmaktaydı (yaş ortalamaları $52,63 \pm 10,557$).

Tablo:3.2. Kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı ve sigara içme durumu.

KontrolGrupları	1.Grup (Sigara içen)	1.Grup (Sigara içmeyen)	Toplam
Erkek	11	3	14
Kadın	3	13	16
Toplam	14	16	30

3.3. Örneklerin Hazırlanması

KOAH alevlenme ile başvuran hastalar ve kontrol grubunu oluşturan kişilerin tam anamnezleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Çalışma için 20 cc venöz kan alındı. Normal biyokimya tüpüne ve heparinli tüpe 3'er cc venöz kan örneği alınarak bekletilmeden 5000 devirde ve 5 dakika santrfüj edilerek serum, plazma ve eritrositler alındı. D.Ü.T.F. merkez laboratuvarında biyokimyasal parametrelerden Lipit profilleri (trigliserit, kolesterol, LDL-C, HDL-C, VLDL),İnterlökinler (İnterlökin-1 β , İnterlökin-10, İnterlökin-2 Reis, İnterlökin-6, İnterlökin-8,), ve TNF- α , düzeylerine bakıldı. Artakalan serum/plazmada, daha sonra oksidan/antioksidan düzeylerini (TAK, TOS, MDA, Katalaz, Arilesteraz, Paraoksonaz, OSI) çalışmak üzere difrizde -50 °C de saklandı.

AKG değerleri, heparinli enjektörle radyal arterden alınan yaklaşık 2 ml kanın Medica Easystat (ABL 725) cihazı ile protokole uygun şekilde ölçülmesiyle saptandı. Sigara kullanımı paket / yıl olarak değerlendirildi.

Solunum fonksiyon testleri, daha önceden nasıl yapılacağı anlatılmış olan hasta ve kontrol grubuna, 90 derece dik oturur durumda iken, ZAN GPI 3.00 spirometri cihazı kullanılarak yapıldı. SFT'ler Amerikan Toraks Derneği (ATS) kriterlerine^[144] uygun

olarak teknik açıdan kabul edilebilir en az üç manevra ile gerçekleştirildi. Elde edilen üç ayrı eğriden en yüksek FVC ve FEV₁ değerleri seçildi.

3.4. Yöntem:

KOAH alevlenme olgularının yaş, cinsiyet, sigara kullanım süreleri, biyokimyasal testler (hemogram), fizik muayene bulguları, lökosit sayımı, Arter Kan Gazları (AKG), Lipit profilleri(trigliserit, kolesterol, LDL-C, HDL-C, VLDL), İnterlökinler (İnterlökin-1 β , İnterlökin-10, İnterlökin-2 Res, İnterlökin-6, İnterlökin-8), TNF- α ve solunum fonksiyon testleri, oksidan ve antioksidan parametrelerden TAK, TOS, MDA, Katalaz, Arilesteraz, Paraoksonaz ve OSI düzeylerine bakıldı.

3.6. İnterlökinler

TNF- α ,İnterlökin-10, İnterlökin-2 Res, İnterlökin-6 Siemens marka immulite 1000 sistem ticari kiti ile, İnterlökin-1 β , İnterlökin-8 de DPC immulite 1000 sistem ticari kiti ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez laboratuvarında çalışıldı.

3.7. Katalaz

Katalaz aktivitesi ise Aebi tarafından modifiye edilen ölçüm metodu kullanılarak saptandı.^[145] Katalaz, H₂O₂'nin yıkımını katalize eder. H₂O₂'nin katalaz tarafından yıkım hızı, H₂O₂'nin 240 nm'de ışığı absorbe etmesinden yararlanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü.

3.8. Malondialdehid

MDA ölçümü Kamal ve arkadaşlarının metodu ile Standart olarak 1,1,3,3 tetraetoksipropen kullanılarak çizilen kalibrasyon grafiğinden numunedeki MDA miktarı hesaplandı ve nmol/ml olarak ifade edildi.^[146]

3.9. Total Antioksidan Kapasite (TAK)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur.

Prensip

Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksid ile fenton tipi reaksiyon oluşturarak $\text{OH}^\cdot$ radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir.^[147]

3.10. Total Oksidant Stres (TOS)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir.

Prensip

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xilenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir.^[148]

3.11. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total Oksidan Seviye (TOS) / Total Antioksidan Kapasite (TAK) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı.^[149]

3.12. Paraoksonaz ve Arilesteraz

Paraoksonaz aktivitesi ölçümünde substrat olarak paraokson (0,0-diethyl-0-p-nitrofenil fosfat; Sigma Co, London, UK), arilesteraz ölçümünde ise substrat olarak fenil asetat kullanılmıştır. Kullanılan bütün kimyasallar analitik saflıkta olup Sigma ve Merck'ten sağlanmıştır. Paraoksonaz aktivite ölçümünde 2 mM CaCl_2 ve 4 mM paraokson ihtiva eden 100 mM tris-HCl; pH 8 tamponu kullanılarak; paraoksonaz'ın enzimatik hidrolizi sonucu oluşan p-nitrofenol'ün 412 nm deki oluşumu ölçülerek, Paraoksonaz aktiviteleri incelenmiştir. Arilesteraz aktivitesi ölçümleri için ise yine 2 mM CaCl_2 ihtiva eden 100 mM tris-HCl; pH 8 tamponu kullanılarak; substrat olarak paraokson yerine son konsantrasyonu 10 mM olacak şekilde fenilasetat ilave edilmiştir ve arilesteraz'ın enzimatik hidrolizi sonucu oluşan fenol 270 nm de Techcomp 8500 11 uv/vis spektrofotometresinde ölçülmüştür. Paraoksonaz aktivitesi için 1 ünite, 1 mikromol p-nitrofenol/ml serum/dk.; arilesteraz aktivitesi için 1 Unite, 1 mikromol fenol/ml serum/dk. olarak tanımlanmıştır.^[150,151]

3.5. Kullanılan Araç ve Gereçler

Çalışmamızda TAK, TOS, MDA, Katalaz, Arilesteraz, Paraoksonaz ve OSI düzeyleri Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında kullanılan cihazlardan;

- Spektroflorometre (Shimadzu RF-1501 MODEL, Japon),
- Hassas terazi (Sartorius marka 0,0001 g'a duyarlı),
- Dijital pH-metre (Hanna, pH 211 model Japon),
- Otomatik biyokimya analizöründen (Aeroset, USA) yararlanıldı.

İnterlökinler, TNF- α ve Lipit parametrelerininide: D.Ü.T.F. merkez laboratuvarında kullanılan cihazlardan;

- Immulite 1000 systems (USA)
- Abbot Aeroset USA (Enzimatik-kolorimetrik yöntemle) yararlanıldı.

3.13. İstatistiksel İncelemeler:

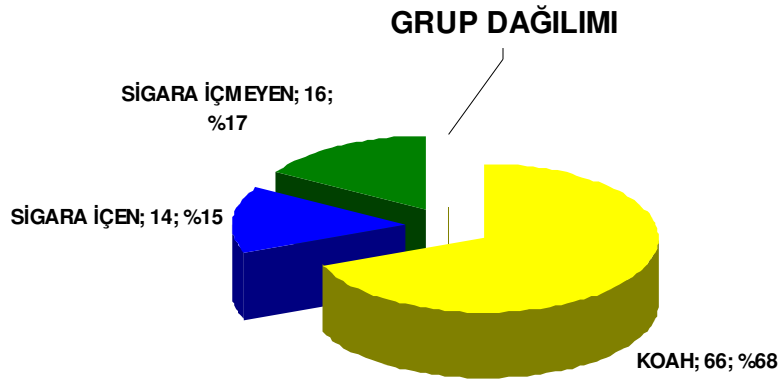
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences) for Windows programı kullanıldı. İki grup arasındaki farklılıklar için, iki bağımsız grubu test eden Student's t testi kullanıldı ve parametreler arası ilişki Pearson korelasyon analizi kullanılarak karşılaştırıldı. Değişkenlerin ortalama ve standart sapma değerleri ile gösterildi. Sonuçlar 0,05 yanılma düzeyinde çift yönlü hipotezler dikkate alınarak analiz edildi.

4. BULGULAR

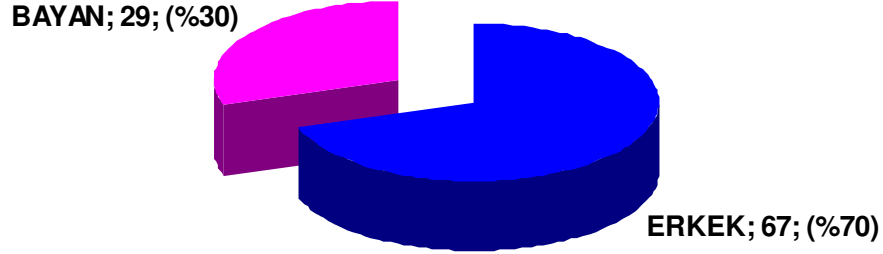
Çalışmaya Ekim 2006 ve Ekim 2007 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve TBC kliniğinde Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) atak tanısı ile izlenmekte olan 13 kadın(%19,70), 53 erkek (%80,30) olmak üzere toplam 66 hasta alındı. KOAH grubundaki erkek hâkimiyeti ülkemizdeki sigara içiciliğindeki erkek dominansına bağlandı. Ortalama sigara içme süreleri $52,59 \pm 41,88$ paket/yıl idi. KOAH grubunun yaşları 43 ile 92 arasında değişiyordu ve yaş ortalamaları $66,50 \pm 9,33$ idi.

Sigara içen ve içmeyen olmak üzere iki kontrol grubu oluşturuldu. Sigara içen kontrol grubu 11 erkek (% 78,57) ve 3 kadın (% 21,43) olmak üzere toplam 14 olgu çalışmaya dâhil edildi. Sigara içen kontrol grubunun yaşları 37 ile 81 arasında değişiyordu ve yaş ortalamaları $53,79 \pm 14,05$ idi. Ortalama sigara içme süreleri $30,14 \pm 32,08$ paket/yıl idi. Sigara içmeyen kontrol grubu 3 erkek (% 18,75) ve 13 kadın (% 81,25) olmak üzere toplam 16 olgu çalışmaya dâhil edildi. Sigara içmeyen kontrol grubunun yaşları 32 ile 67 arasında değişiyordu ve yaş ortalamaları $52,63 \pm 10,56$ idi.

Çalışmamız toplam 30 sağlıklı kontrol grubu ile 66 KOAH akut ataktaki hastalardan oluşan ve yaşları 32 ile 92 arasında değişmekte olan; 29'u kadın (%27,84) ve 67'si erkek (%64,32) olmak üzere toplam 96 olgu ve üç grup üzerinde yapılmıştır. Olguların yaş ortalaması $62,33 \pm 11,95$ 'dur.



CİNSİYET DAĞILIMI



Tablo: 4.1. Hasta ve sigara içen kontrol grupların serum interlökin düzeyleri

pg/mL	KOAH atak (n=66)	Kontrol* (n=14)	p
İL-1 β	5,19 $\pm$ 1,11	5,00 $\pm$ 0,00	P=0,181
İL-2 Res(U/mL)	1423,64 $\pm$ 1214,80	608,21 $\pm$ 167,90	P<0,001
İL-6	16,59 $\pm$ 22,29	4,82 $\pm$ 1,915	P<0,001
İL-8	62,76 $\pm$ 169,74	9,74 $\pm$ 5,87	P<0,001
İL-10	11,67 $\pm$ 21,02	5,28 $\pm$ 0,91	P=0,018
Ortalama $\pm$ SD *Sigara içen kontrol grup			

Tablo:4.2.Hasta ve sigara içmeyen kontrol grupların serum interlökin düzeyleri

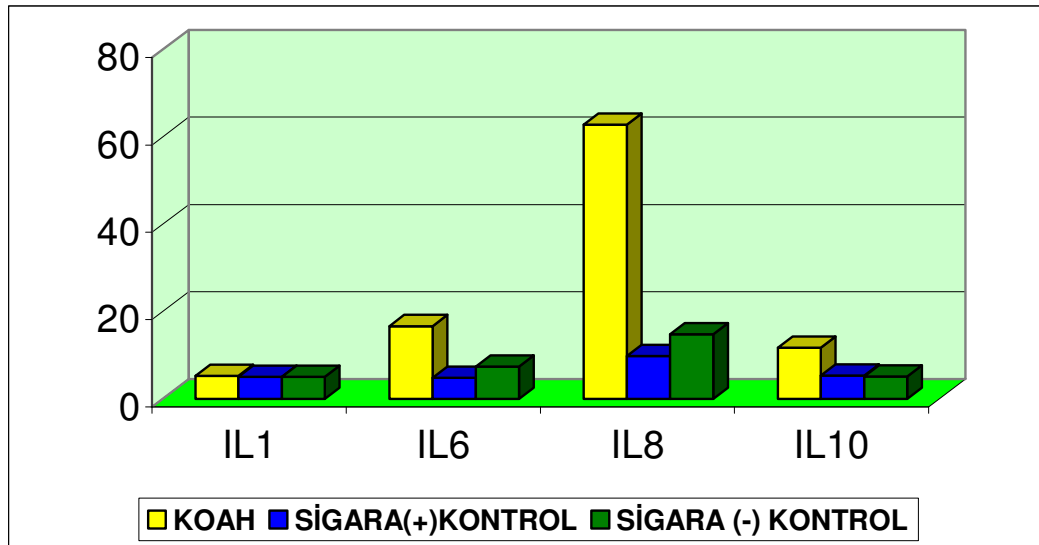
pg/mL	KOAH atak (n=66)	Kontrol** (n=16)	p
İL-1 β	5,19 $\pm$ 1,11	5,00 $\pm$ 0,00	P=0,181
İL-2 Res	1423,64 $\pm$ 1214,80	807,31 $\pm$ 326,78	P<0,001
İL-6	16,59 $\pm$ 22,29	7,31 $\pm$ 8,53	P=0,011
İL-8	62,76 $\pm$ 169,74	14,78 $\pm$ 10,87	P=0,028
İL-10	11,67 $\pm$ 21,02	5,05 $\pm$ 0,22	P=0,014
Ortalama $\pm$ SD ** Sigara içmeyen kontrol grup			

İnterlökin-1 β (pg/mL) düzeyine göre KOAH atak ile sigara içen ve içmeyen kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. (p=0,181, p=0,181).

İnterlökin-6 (pg/mL) düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p<0,001, p=0,011). KOAH atak olguların interlökin-6 düzeyi, sigara içen ve içmeyen kontrol gruplarından anlamlı yüksekti. Ancak sigara içen ve içmeyen kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.

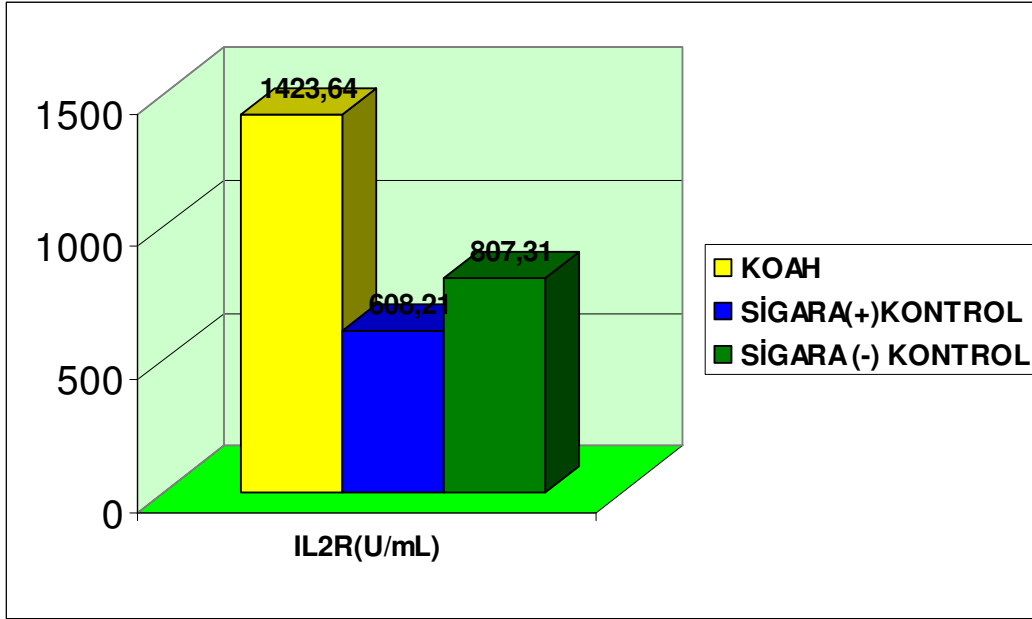
İnterlökin-8 (pg/mL) düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p=0,015, p=0,028). KOAH atak olguların interlökin-8 düzeyi, sigara içen ve içmeyen kontrol gruplarından anlamlı yüksekti. Ancak sigara içen ve içmeyen kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmadı.

İnterlökin-10 (pg/mL) düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. (p=0,018, p=0,014). KOAH atak olguların interlökin-10 düzeyi, sigara içen ve içmeyen kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Ancak sigara içen ve içmeyen kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmadı.



Şekil:4.1. Hasta ve kontrol gruplarının interlökin grafiği

İnterlökin--2 Res (U/mL) düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. ($p=0,015$, $p=0,001$). KOAH atak olguların interlökin-2 Res düzeyi, sigara içen ve içmeyen kontrol gruplarından anlamlı yüksekti. Ancak sigara içen ve içmeyen kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.



Şekil:4.2. Hasta ve kontrol grupların IL-2Res. grafiği

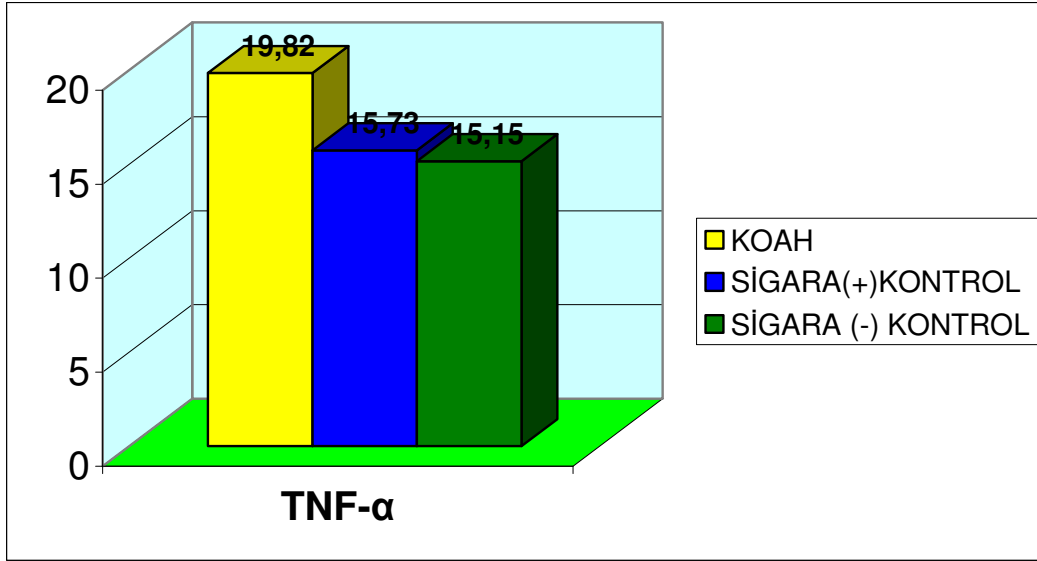
Tablo:4.3.Hasta ve sigara içmeyen kontrol grubunun serum TNF- α düzeyi.

	KOAH atak (n=66)	Kontrol** (n=16)	p
TNF- α	20,47 $\pm$ 20,60	12,65 $\pm$ 7,29	p=0,017
Ortalama $\pm$ SD	** Sigara içmeyen kontrol grup		

Tablo:4.4. Hasta ve sigara içen kontrol grubunun serum TNF- α düzeyi.

	KOAH atak (n=66)	Kontrol* (n=14)	p
TNF- α	20,47 $\pm$ 20,60	13,15 $\pm$ 6,40	p=0,022
Ortalama $\pm$ SD	* Sigara içen kontrol grup		

TNF- α (pg/mL) düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,022$, $p=0,017$). KOAH atak olguların TNF- α düzeyi, sigara içen ve içmeyen kontrol gruplarından anlamlı yüksekti. Ancak sigara içen ve içmeyen kontrol grupları arasında fark olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).



Şekil:4.3. Hasta ve kontrol gruplarında TNF- α grafiği

Tablo:4.5. Hasta ve sigara içmeyen kontrol grubunun serum oksidan/ antioksidan düzeyleri.

	KOAH atak (n=66)	Kontrol ^{**} (n=16)	p
MDA	13,38 $\pm$ 12,65	6,61 $\pm$ 3,21	P<0,001
TOS	33,75 $\pm$ 18,31	16,7 $\pm$ 5,41	P<0,001
OSİ	22,69 $\pm$ 13,00	11,32 $\pm$ 4,18	P=0,021
Katalaz	8,86 $\pm$ 4,77	12,00 $\pm$ 1,74	P<0,001
Paraoksonaz	106,14 $\pm$ 78,24	134,58 $\pm$ 96,98	P=0,029
Arilesteraz	123,17 $\pm$ 48,48	188,50 $\pm$ 53,69	P<0,001
TAK	1,39 $\pm$ 0,20	15338 $\pm$ 0,29	P=0,071
Ortalama $\pm$ SD ^{**} Sigara içmeyen kontrol grup			

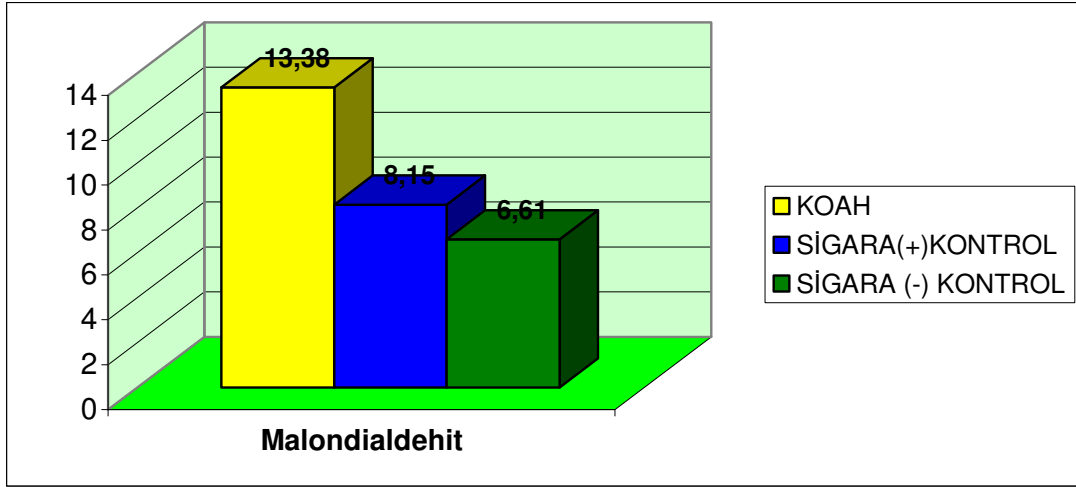
Tablo:4.6. Hasta ve sigara içen kontrol grubunun serum oksidan/ antioksidan düzeyleri.

	KOAH atak (n=66)	Kontrol* (n=14)	p
MDA	13,38 ± 12,65	8,15 ± 3,61	P=0,006
TOS	33,75 ± 18,31	17,20 ± 3,44	P<0,001
OSİ	22,69 ± 13,00	11,06 ± 1,87	P<0,001
Katalaz	8,86 ± 4,77	11,51 ± 2,65	P=0,011
Paraoksonaz	106,14 ± 78,24	100,36 ± 54,54	P<0,765
Arilesteraz	123,17 ± 48,48	184,25 ± 46,52	P<0,001
TAK	1,39 ± 0,20	1,67 ± 0,14	P<0,001
Ortalama ± SD	*Sigara içen kontrol grup		

Tablo:4.7. Hasta ve kontrol gruplarının (sigara içen ve içmeyen) serum oksidan/antioksidan düzeyleri

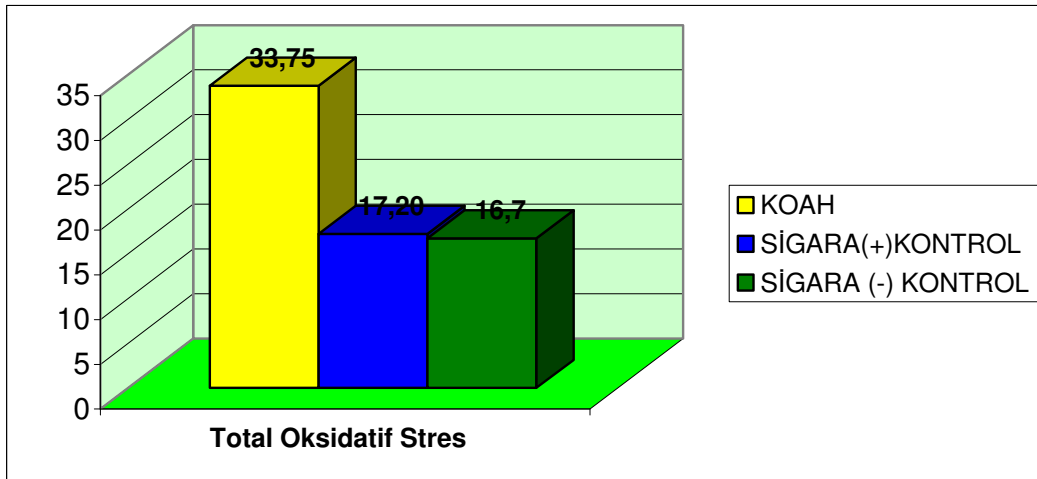
	KOAH atak (n=66)	Kontrol* (n=14)	Kontrol** (n=16)
MDA	13,38 ± 12,65	8,15 ± 3,61	6,61 ± 3,21
TOS	33,75 ± 18,31	17,20 ± 3,44	16,7 ± 5,41
OSİ	22,69 ± 13,00	11,06 ± 1,87	11,32 ± 4,18
Katalaz	8,86 ± 4,77	11,51 ± 2,65	12,00 ± 1,74
Paraoksonaz	106,14 ± 78,24	100,36 ± 54,54	134,58 ± 96,98
Arilesteraz	123,17 ± 48,48	184,25 ± 46,52	188,50 ± 53,69
TAK	1,39 ± 0,20	1,67 ± 0,14	15338 ± 0,29
Ortalama ± SD	*Sigara içen kontrol grup	** Sigara içmeyen kontrol grup	

Malondialdehit (nmol/mL) düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,006$, $p<0,001$). KOAH atak olguların malondialdehit düzeyi, sigara içen ve içmeyen kontrol gruplarından anlamlı yüksekti. Ancak sigara içen ve içmeyen kontrol grupları arasında fark olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi.



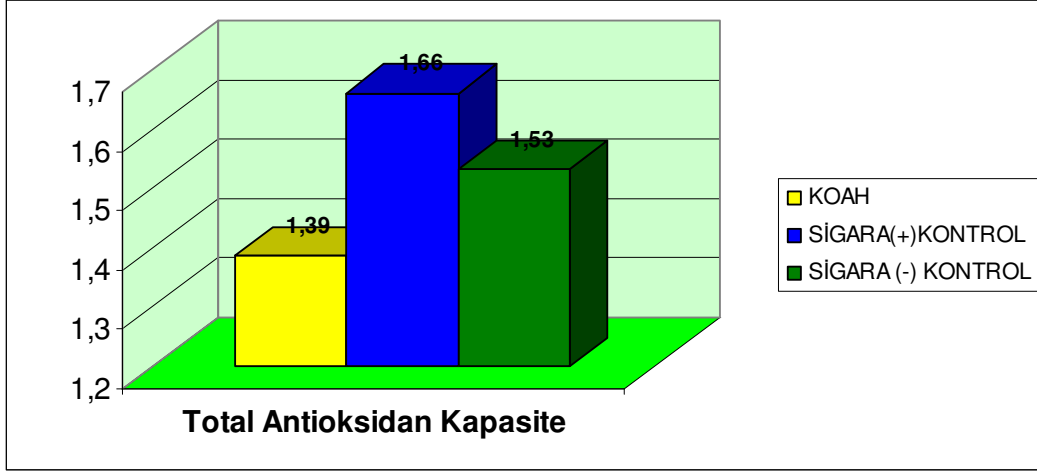
Şekil:4.4. Hasta ve kontrol gruplarında malondialdehit grafiği

Total oksidatif stres ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L) düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$, $p<0,001$). KOAH atak olguların total oksidatif stres düzeyi, sigara içen ve içmeyen kontrol gruplarından anlamlı yüksekti. Ancak sigara içen ve içmeyen kontrol grupları arasında fark olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi.



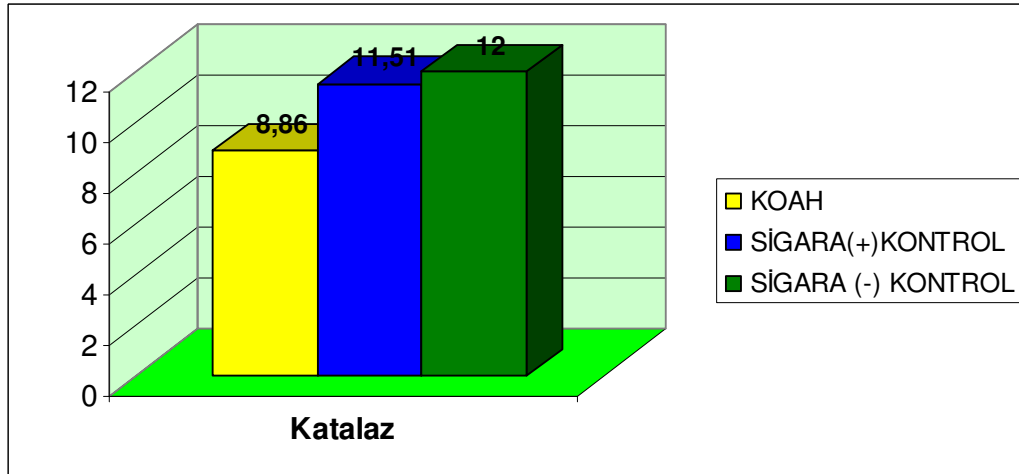
Şekil:4.5. Hasta ve kontrol gruplarında total oksidatif stres grafiği

Total antioksidan kapasite(mmol Trolox Eqv./L)düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu.($p<0,001$). KOAH atak olguların total antioksidan kapasite düzeyi, sigara içen kontrol grubundan anlamlı düşüktü. Sigara içmeyen kontrol grubundan da düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,071$). Sigara içen kontrol grubunda, içmeyen kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ancak istatistik olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).



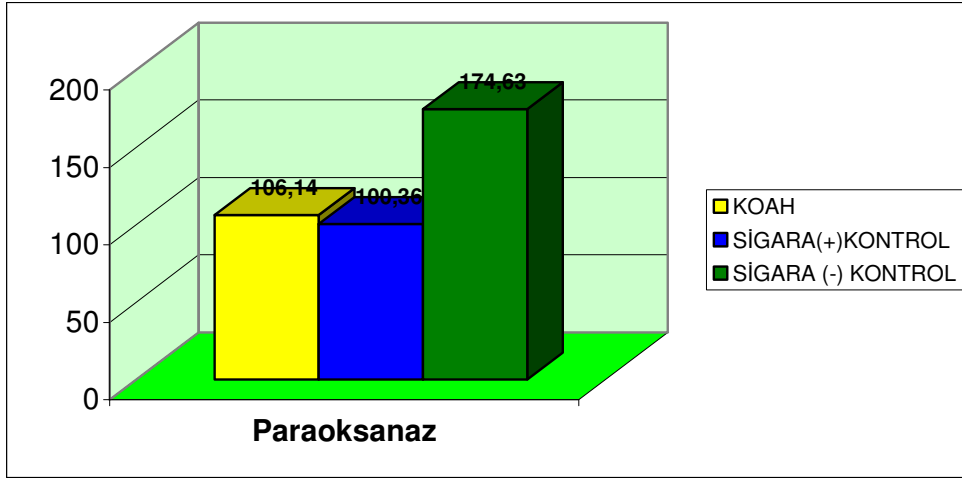
Şekil:4.6. Hasta ve kontrol gruplarında total antioksidan kapasite grafiği

Katalaz (k/g.Hb) düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,011$, $p<0,001$). KOAH atak olguların katalaz düzeyi, sigara içen ve içmeyen kontrol gruplarından anlamlı düşüktü. Ancak sigara içen ve içmeyen kontrol grupları arasında fark olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi.



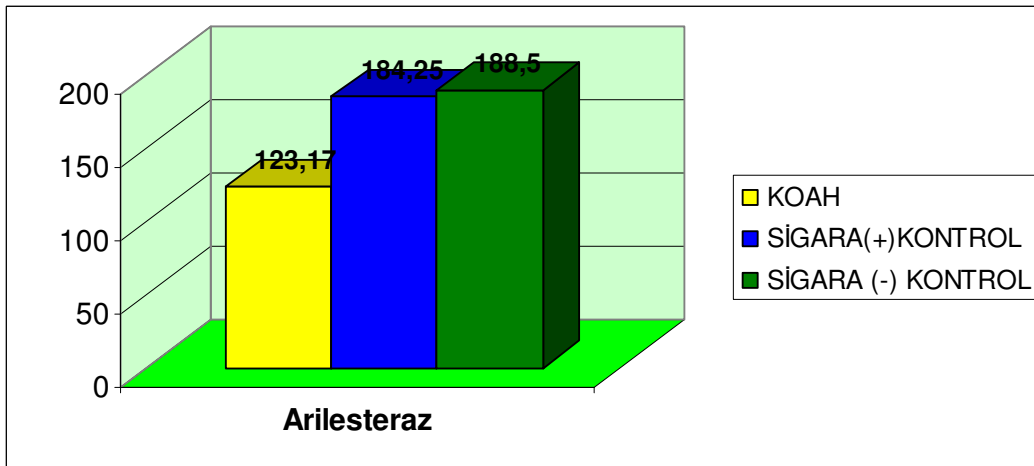
Şekil:4.7. Hasta ve kontrol gruplarında katalaz grafiği

Paraoksonaz (U/L) düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzede anlamlı farklılık bulundu. KOAH atak olguların paraoksonaz düzeyi, sigara içmeyen kontrol grubundan anlamlı düşüktü ($p=0,029$). Sigara içen kontrol grubundan daha yüksek bulundu ancak istatistik olarak anlamlı değildi ($p=0,765$). Sigara içmeyen kontrol grubunda sigara içen kontrol grubuna göre de anlamlı derecede yüksekti.



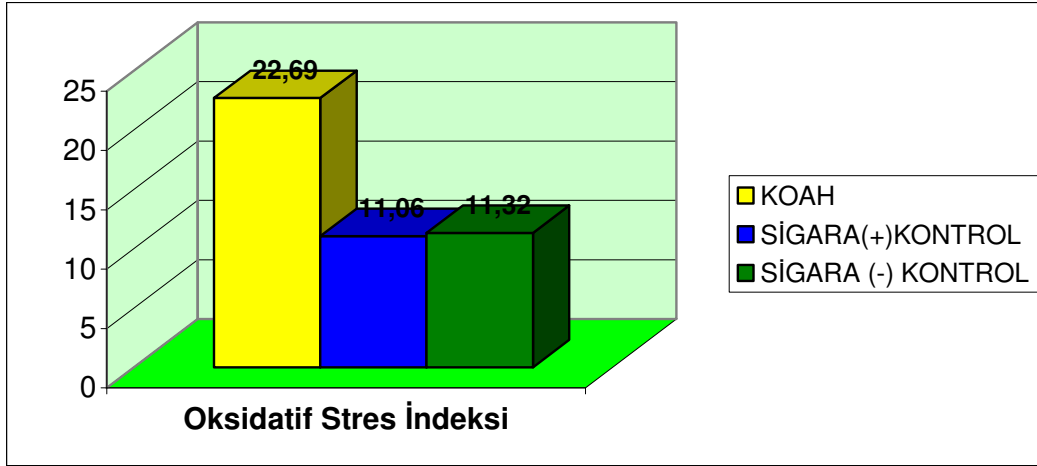
Şekil: 4.8. Hasta ve kontrol gruplarında paraoksonaz grafiği

Arilesteraz (U/L) düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,001$, $p=0,001$). KOAH atak olguların arilesteraz düzeyi, sigara içen ve içmeyen kontrol gruplarına göre anlamlı düşüktü. Sigara içen kontrol grubunda içmeyen kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).



Şekil:4.9. Hasta ve kontrol gruplarında oksidatif stres indeks grafiği

Oksidatif stres indeksi (AU) düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$, $p=0,021$). KOAH atak olguların oksidatif stres indeksi düzeyi, sigara içen ve içmeyen kontrol gruplarından anlamlı yüksekti. Ancak sigara içen ve içmeyen kontrol grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).



Şekil:4.10. Hasta ve kontrol gruplarında oksidatif stres indeks grafiği

5. TARTIŞMA

KOAH patogeneğinde inflamasyon önemli bir faktördür. Hem hava yolları hem de alveoler düzeyinde ağır bir inflamasyonun varlığı gösterilmiştir. Son dönemde yapılan bir çok çalışmada hava yollarındaki lokal inflamasyonun yanı sıra sistemik inflamasyonun da devam ettiği rapor edilmektedir.^[276]

KOAH alevlenme dönemindeki inflamasyon sürecini gözlemlemek (inflamasyon göstergeleri olan interlökinler ve TNF- α düzeylerini saptamak) için yaptığımız çalışmada; KOAH atak ile sigara içen ve içmeyen kontrol gruplarına göre IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10 serum seviyeleri anlamlı düzeyde yüksek bulduk. IL-1 β düzeyi bakımından ise KOAH atak olgular ile sigara içmeyen kontrol grubu ve sigara içen kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulamadık.

Çeşitli çalışmalarda da KOAH'ta IL-1, IL-2, IL-8, IFN, ve TNF- α salgısında artma gözlenmiştir.^[156,157,158]

IL-8, CXCR kemokin ailesinin çok önemli bir üyesidir ve nötrofil kemotaksisinde rol oynar. Makrofaj ve epitel hücrelerinden salınır. Özellikle KOAH ataklarında rolü olduğu bildirilmiştir. Keatings ve arkadaşları; KOAH'lı hastaların balgamlarında bu molekülün artmış olduğunu göstermişlerdir.^[159]

İndükte balgamda IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α artmakta ve bronş epitellerinde monosit kemotaktik faktör-1 (MCF-1) ve IL-8 salınımını artırmaktadır.^[160,161,159]

Hacıevliyagil ve arkadaşları; ağır ve çok ağır evre KOAH'lıların indükte balgamlarında IL-6, IL-8 ve TNF- α seviyelerini hafif ve orta evredeki hastalara göre anlamlı oranda yüksek bulmuşlardır.^[163]

KOAH atak esnasında, balgam ve bronş biyopsilerinde eozinofiller yüksek oranlarda saptanmaktadır. İndükte balgamda IL-6 ve IL-8 düzeyleri üç ve daha fazla atak geçirenlerde, iki ve daha az atak geçiren hastalara göre daha yüksektir.^[156,164,167]

IL-8 KOAH'lıların indükte balgamlarında KOAH'ı olmayan sigara içenlere ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. IL-8 değeri, FEV₁ değerlerindeki azalmanın şiddetine göre daha da yükselmekte ve bu durum ataklarda daha belirgin hale gelmektedir.^[164, 165-161]

KOAH'lı hastaların balgamında artan IL-8 seviyeleri, havayollarında bakteri yükü ve aktive nötrofillerden salınan miyeloperoksidaz ile korelasyon gösterir. Nötrofillerden salınan elastaz, epitel hücrelerinden IL-8 ve LT-B4 üretimini artırır.^[166]

IL-10 antiinflamatuvar niteliği olan bir sitokindir. TNF- α ve IL 8 salınımını inhibe eder ve MMP üretimini azaltır. Antiproteaz ve endojen metalloproteinaz inhibitörlerinin (TIMP) üretimini artırır. KOAH'lı hastalarda bu sitokinin düzeyinin azaldığı saptanmıştır.^[168,169] Bizim çalışmamızda ise IL-10 düzeyi KOAH atak hastalarında yüksek bulundu.

Sigara içimi alveoler makrofajlarda TNF- α ve IL-6, bronş epitel hücrelerinde ise IL-8 gen ekspresyonu ve salınımını artırmaktadır.^[170,171] IL-8, IL-1 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler ile antiinflamatuvar sitokinlerden IL-10'un sigara içen ve KOAH'lı hastaların alveoler makrofajlarında arttığı gözlemlenmektedir.^[164,173,174,228]

Çalışmamızda KOAH atak hastaların serum TNF- α düzeyi, sigara içen ve içmeyen kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

TNF- α , KOAH patogenezinde önemli role sahiptir. KOAH'lı hastaların balgamlarında ve BAL sıvılarında yüksek bulunmuştur. Balgam IL8 ve nötrofil düzeyi ile TNF- α düzeyi arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.^[159]

TNF- α ve TNF- α reseptörleri KOAH'lılarda, KOAH'lı olmayan sigara içenlere göre daha yüksek saptanmıştır.^[157, 166,165]

TNF α KOAH daki sistemik etkilerden de sorumludur. Kaşeksi ve kilo kaybı ile ilişkili olduğu saptanmıştır.^[177,178,180,288] Özellikle kilo kaybı olan KOAH'lı hastalarda TNF- α 'nın hem serum düzeyinin hem de periferik monositlerde üretiminin arttığı bildirilmiştir.^[17,179]

Di Francia ve arkadaşlarının çalışmasında, 30 stabil KOAH hastasında TNF- α düzeyleri ortalama vücut ağırlığı %81 (normalin) olan hastalarda, %121 (normalin) olan hastalardakinden 10 kat daha yüksek bulunmuştur.^[179]

İnflamasyona ilaveten proteinaz-antiproteinaz denge bozukluğu ve inflamatuvar hücrelerden açığa çıkan serbest oksijen radikallerinin neden olduğu oksidan/antioksidan dengesizliği de KOAH patogenezinde önemli rol oynamakta ve ataklarda daha da belirginleşmektedir.

Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve lipid peroksidasyon seviyesini belirlemede kullanılır.^[215] Serbest radikal etkisine bağlı oluşan lipid peroksidasyonunun KOAH^[216] ve akciğer kanseriyle ilişkili olduğu belirtilmiştir.^[217]

KOAH atak ile sigara içen ve içmeyen kontrol grubunu karşılaştırdığımızda KOAH ataktaki hastalarda serum MDA düzeyi kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Son yıllarda oksidatif stres olarak tanımlanan artmış serbest radikal aktivitesinin ve/veya azalmış antioksidan sistem aktivesinin birçok hastalığın temelinde rol aldığı gösterilmiştir.^[220]

Lipid hidroperoksitlerinin aldehit ve karbonil bileşiklerine dönüşmesi sonucunda gelişen malondialdehit (MDA), oksidatif hasarın sistemik dolaşımında düzeyi saptanabilen dolaylı bir göstergesidir.^[187,219]

Taylor ve arkadaşları, KOAH'ın patogenezinde oksidan/antioksidan sistemindeki dengesizliğin önemli rol oynadığını belirtmişlerdir.^[224]

Çolak ve arkadaşları, KOAH'lı olgularda MDA düzeyinin sağlıklı gruba göre belirgin şekilde yüksek, antioksidan enzimlerin ise düşük olduğunu bildirmişlerdir.^[225] Uzun ve arkadaşları da, benzer sonuçlar bildirmişlerdir.^[226]

Bizim çalışmamızda da, KOAH'lı hastalarda artmış oksidatif stresin bir göstergesi olan MDA'nın sağlıklı kontrol grubuna göre artmış olduğu tespit edilmiştir.

KOAH, %90'ın üstünde sigaraya bağlı olarak gelişir. Sigara içenlerde oksidanlar ile antioksidanlar arasında dengesizlik olduğu, hem sigara içenlerde hem de KOAH'da artmış oksidatif yüklenmenin bulunduğu ve bunun da KOAH patogenezinde rol aldığı öne sürülmektedir.^[187,230,231,232] Hatta yapılan bir çalışmada pasif sigara içenlerin artmış miktarlarda periferik kan nötrofil sayısı ile oksijen radikale sahip olduğu gösterilmiştir.^[233]

Ayrıca sigara içimini takiben aktive olmuş veya artmış fagositlerin oluşturduğu reaktif oksijen ürünleri de oksidatif hasara yol açabilir.^[234,233] Sigara dumanı doymamış yağ asitlerinde oksidasyona yol açar. Hücre ve doku yıkımının çoğunun başlatıcısı olan bu reaksiyonlar lipid peroksidasyon ürünlerini (MDA) artırır.^[227]

KOAH'lıların ve sigara içenlerin distal hava yollarında gelişen oksidan-antioksidan dengesizliği sistemik dolaşıma yansır ve bu durum plazma MDA artışı ile izlenebilir.^[219,237]

Rahman ve arkadaşları, 20 sigara içen sağlıklı kişide ve 29 KOAH atak olguda plazma lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığını, antioksidan kapasitenin azaldığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada sağlıklı insanlarda lipid peroksidasyonunun sigara içmeyenlere göre fazla olduğunu da göstermişlerdir.^[237]

Petruzelli ve arkadaşları, KOAH'lı hastalarda artmış lipid peroksidasyon ürünlerinin, hava yolu obstrüksiyon derecesi ve sigarayı bırakma süresi ile ters korelasyonlu olduğunu bildirmişlerdir.^[206]

Kaleli ve arkadaşları, yaptıkları benzer çalışmada serum MDA düzeylerini sigara içen sağlıklı erişkinlerde kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır.^[239]

Yine Şekeroğlu ve arkadaşları tarafından sigara içenlerde kontrol grubuna göre serum ve eritrosit MDA düzeylerinin yüksek; eritrosit SOD aktivitesinin ise önemli miktarda düşük bulunduğu rapor edilmiştir.^[240]

Yapılan birçok çalışmada sigara içenlerin eritrosit ve plazma MDA seviyeleri içmeyenlere göre daha yüksek tespit edilmiştir.^[241-240]

Bridges ve arkadaşları, 123 sağlıklı olguda plazma MDA, eritrosit GSH ve superoksid dismutaz (SOD) düzeylerini ölçmüşler, plazma MDA düzeylerinin sigara içmeyenlere göre sigara içenlerde kayda değer oranda artmış olduğunu bulmuşlardır.^[242]

Kalra ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada sigara içenlerde polimorfonükleer lökositlerde üretilen artmış oksijen radikalleri nedeni ile, eritrosit ve plazma MDA değerlerini sigara içmeyenlere göre daha yüksek bulmuşlardır.^[243]

Bir başka çalışmada Repine ve arkadaşları sigara içen sağlıklı bireylerin bronş lavajında ve plazmalarında lipid peroksidasyon ürünlerinden MDA'nın arttığını tespit etmişlerdir.^[187]

Yine Gupta ve arkadaşları kobaylarda sigara dumanı inhalasyonunu takiben lipid peroksidasyonunun arttığını gözlemlemişlerdir.^[245]

Lapenna ve arkadaşları, sigara içiminin serbest radikal reaksiyonlarını tetiklediğini bildirmişlerdir.^[246]

Codandabay, 30 erişkin sigara içen erkekte, Şekeroğlu ve arkadaşları ise 21 sigara içen sağlıklı kişide lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeyini yüksek bulmuşlardır.^[240,247]

Sonuçta lipid peroksidasyon ürünü olan MDA'nın sağlıklı sigara içen erişkinlerde yüksek bulunması, oksidatif stresin arttığını göstermektedir.

Yukarıdaki bilgilerle çelişecek çalışmalara da rastlanmaktadır. Örneğin Harats ve grubu, plazmada MDA düzeyleri açısından sigara içenlerle içmeyenler arasında önemli fark bulamamışlardır.^[248]

Yine Leonard ve arkadaşları, genç erişkin sigara içenler üzerinde yaptıkları çalışmada MDA, SOD ve glutatyon peroksidaz seviyelerinde kontrol grubuna göre fark bulamamışlardır.^[249]

Bizim çalışmamızda da MDA düzeyi bakımından, sigara içen ve içmeyen kontrol grupları arasında fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı.

Antioksidan enzim ve moleküllerin atak anında nasıl etkilendiği, tedavi sonrasında ne gibi değişiklikler olduğu ve atak anındaki oksidatif yüklenmenin hastalığın genel seyrini nasıl etkilediği konusunda çelişkili ve yetersiz bilgiler vardır.^[187,250] Atak anında MDA düzeyinin anlamlı olarak arttığını bildiren çalışmaların bulguları da^[219,251] bizim sonuçlarımızı desteklemektedir.

İnfeksiyonlar KOAH'lı hastalarda fagositik hücrelerin akciğerlerde toplanmasını ve aktivasyonunu kolaylaştırarak oksidatif hasara neden olurlar.^[241] Hastalığın genel seyrini derinden etkileyebilecek olan bu durum, atak anlarındaki ek oksidatif stres artışına neden olur.^[187, 203, 219, 251]

Rahman ve arkadaşları, KOAH'ın alevlenme döneminde artan nötrofil kaynaklı O₂ salınımının, hastalar klinik olarak stabil duruma geçtiği zaman normale döndüğünü belirtmişlerdir.^[252]

KOAH'ın ilerlemesi atak sıklık ve şiddetini,^[253,254] ataklarda oksidatif stresi belirgin olarak artırmaktadır.^[237]

Rahman ve arkadaşları, sigara içenlerde, KOAH ve astımın alevlenmelerinde, MDA düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.^[237]

Çalıköğlu ve arkadaşları ataktaki KOAH'lı hastalarda MDA'nın stabil KOAH'lı hastalardan yüksek olduğunu göstermişlerdir.^[255]

Şahin ve arkadaşları, KOAH alevlenmesi ile başvuran 18 olguda tedavi öncesi serum MDA değerlerinin hiç sigara kullanmamış sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu, tedavinin 48. saatinde ve 10. gününde değerlerin düştüğünü ve antioksidan enzimlerin yükseldiğini bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada, serum MDA düzeyleri aktif sigara içicilerde sigarayı bırakanlardan daha yüksek saptanmıştır.^[251]

Başka bir çalışmada ise 13 KOAH'lı olguda atak sırasında, lipid peroksidasyonu sonucu oluşan tiobarbitürik asit reaktif ürünlerinin (TBARS) ve MDA'nın kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu, tedaviyle normal değerlere döndüğü gösterilmiştir.^[252]

Demir ve arkadaşları, atak anında ve stabil dönemdeki KOAH'lı hastaların MDA ve antioksidan (GSH) düzeylerini karşılaştıran çalışmada, atak anındaki hastalarda MDA'da anlamlı yükselme, buna karşın GSH'da anlamlı olmayan bir yükselme olduğunu bildirmişlerdir.^[219]

Ayrıca çalışmamızın bir diğer parametresi paraoksonaz ve arilesteraz enzim düzeyleriydi.

Son yıllarda, sigara kullanımının enzimin serbest tiyol gruplarını modifiye ederek; PON1 enzim aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir.^[150,259,260]

Çalışmamızda paraoksonaz düzeyi, KOAH atak olgularında, sigara içmeyen kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Sigara içen kontrol grubundan ise daha yüksek olmasına rağmen istatistik olarak anlamlı değildi. Sigara içmeyen kontrol grubunda sigara içen kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu.

KOAH atak olguların arilesteraz düzeyi, sigara içen ve içmeyen kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Sigara içen kontrol grubunda içmeyen kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Işık ve arkadaşları da, paraoksanaz düzeyini, KOAH'lı ve sigara içen olgularda, sigara içmeyen olgulara göre düşük olduğunu bildirmişlerdir.^[291]

LDL oksidasyonu esnasında PON1'in inaktive olduğuna ilişkin görüşler çalışmalarla desteklenmiştir.^[258,259] Yapılan bir çalışmada, PON1'in arilesteraz aktivitesinin, LDL oksidasyonu esnasında yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. LDL'yi oksidasyona karşı koruyan PON1 enzimi okside LDL oluşumu esnasında zamana bağlı olarak inaktive olmaktadır.

Watson^[257] ve Navab^[264] PON 1'in LDL oksidasyonunu önleyerek inflamatuvar yanıtı bloke ettiğini gösterdi. Aynı grup akut faz reaksiyonu sırasında PON1 aktivitesinde belirgin kayıp olduğunu, böylece HDL'nin LDL'i oksidasyondan korumada yetersiz olduğunu saptadı.^[286] PON 1'in LDL'nin yanı sıra lipid peroksitlerin taşıyıcısı HDL'i de koruduğu, böylece makrofajlardan kolesterol çıkışındaki etkinliğini arttırdığını tanımladılar.^[175]

KOAH atak olguları ile sigara içen ve içmeyen kontrol olguları, Erel tarafından geliştirilen ve günümüzde en popüler yöntem olarak kabul edilen total antioksidan kapasite ve Oksidatif stres indeksi çalışıldı.^[147,148]

KOAH atak olguların oksidatif stres indeksi düzeyi, sigara içen ve içmeyen kontrol gruplarından yüksek bulundu. Ancak sigara içen ve içmeyen kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Çalışmamızda total antioksidan kapasite düzeyi sigara içen kontrol grubunda, KOAH atak olgular ile sigara içmeyen kontrol gruplarından oldukça yüksek bulundu. Sigara içen grupta sigara içmeyen gruba göre yüksek çıkması aşağıda anlatılan **oksidatif tolerans fenomenine** bağlandı.

Endojen antioksidan mekanizma, sigara içen kişilerde antioksidan düzeyini artırabilmektedir. Sigara dumanına maruz bırakılan fare ve hamsterlerde koruyucu yanıt olarak antioksidan aktivitede artış, oksidatif tolerans modelini oluşturmaktadır. **Oksidatif tolerans**, tam açıklanamamış bir fenomendir. Ancak düşük düzeyde oksidatif strese karşı adaptasyon ve antioksidan savunmada artış olarak tanımlanmaktadır. Böylece, sigaranın oksidan etkisi KOAH gelişimine katkıda bulunurken, antioksidanların artışı koruyucu olabilmektedir. Sigara içenlerin bir kısmında belki de oksidatif tolerans nedeniyle KOAH gelişmemektedir.^[187]

Total antioksidan duruma en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır.

Albumin, ürik asit ve ascorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan durumun % 85'inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda bilirubin, glutathion-s-transferazlar, flavinoidler, α -tokoferol ve β -karoten gibi antioksidan durumun komponentlerine nazaran albumin, ürik asit ve ascorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır.

Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır.

Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir bu yüzden kanın antioksidatif durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır.

Rahman ve arkadaşları, plazma troloks benzeri antioksidan kapasite (TEAC) ve protein tiollerin hem sigara içen 82 sağlıklı kişide hem de 95 stabil KOAH'lı olguda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu iki grup içerisinde, şu anda sigara içenlerde ve sigarayı bırakanlarda plazma TEAC ve protein tiollerini düşük bulunmuş ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.^[203]

Yine Rahman ve arkadaşları, KOAH ve astım olgularında TEAC (Plasma Trolox Equivalent Antioxidant Capacity) düzeylerini normalden düşük bulmuşlardır.^[237] Ataktaki KOAH'lı ve astımlılarda ise bu düşüşün çok daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir.

Rahman ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, KOAH alevlenmesiyle hospitalize edilen hastaların plazma antioksidan kapasitelerinin en az 48 saat süreyle düşük düzeylerde kaldığını, semptomların kontrol altına alındığı taburculuğa yakın dönemlerde ise anlamlı olarak yükseldiğini saptamışlardır. KOAH atakta olan olgularda antioksidan kapasite düzeylerinin düşüklüğünü plazma protein sülfidrillerin tüketilmesi ile ilişkili olduğunu ve antioksidan kapasite düzeylerinin tedaviyle arttığını, fakat sağlıklı kişilerin düzeylerine ulaşmadığını bildirmişlerdir. Plazmadaki lipid peroksidasyon ürünlerinin yüksekliği ise başvurudan sonraki 12 saat içerisinde süratle normale dönmüş ve çalışma boyunca bu düzeylerde kalmıştır.^[237,252]

Antioksidan kapasitenin göstergelerinden olan plazma TEAC (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity) ve protein "thiol"lerindeki yükselmeyi spesifik bir nedene bağlayamamışlardır.^[252] Aynı çalışmada, plazma antioksidan kapasiteleri başka bir çalışmayla uygunluk içerisinde, sigara içenlerde sigarayı bırakanlara göre daha düşük saptanmıştır.^[237]

Speck ve arkadaşları, KOAH alevlenme tedavisi sonunda antioksidan kapasitedeki düzelmenin kesin nedeni bilinmemekle beraber, prednizolonun karaciğerde glutatyon gibi "thiol"lerin sentezini uyarak antioksidan kapasitede artışa neden olduğunu bildirmişlerdir.^[261]

Repine ve arkadaşları, sigara içenlerde enzimatik ve nonenzimatik antioksidan mekanizmaların indüklendiğine ilişkin veriler bildirmişlerdir.^[187]

Plazmada bulunan hidroksil, hidrojen peroksit, singlet oksijen, lipid hidroperoksit, superoksit gibi serbest radikaller oksidatif strese neden olmaktadır. Erel tarafından geliştirilen total oksidatif stres metodu kullanılarak oksidatif stres düzeyini ölçtük.^[148]

Çalışmamızda KOAH atak olguların Total oksidatif stres düzeyi, sigara içen ve içmeyen kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Ancak sigara içen ve içmeyen kontrol grupları arasında fark olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Katalaz düzeyini incelediğimizde; KOAH atak olguların Katalaz düzeyi, sigara içen ve içmeyen kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Ancak sigara içen ve içmeyen kontrol grupları arasında fark olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Katalaz ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px), antioksidan sistemin temel enzimlerindendir. Normal koşullarda solunum yolu epiteli, eksojen ve endojen kaynaklı serbest radikal yüküne karşı, bu ve benzeri enzim ve moleküllerce oluşturulan glutatyon redoks halkası ile korunur.^[266] Ancak antioksidan kapasitenin koruyucu gücü aşıldığında oksidatif stresin hasar oluşturan etkileri ortaya çıkar.^[267]

Pasin ve arkadaşları,^[268] antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz düzeylerini KOAH'lı olgularda kontrol grubuna göre düşük bulmuş ve oksidan yükün artmasının ve/veya antioksidan savunmanın azalmasının şiddetli oksidan strese yol açacağı ve bunun da KOAH patogenezinde önemli rol oynayabileceği sonuçlarına varmışlardır.

Yine Duthie ve arkadaşları düzenli sigara içen bireylerde içmeyenlere göre eritrosit GSH-Px, SOD ve katalaz aktivitesinin düştüğünü bildirmişlerdir.^[269] Ayrıca Lloyd ve arkadaşları 30 yaşın üzerinde sigara içen sağlıklı erkek bireylerde plazma GSH-Px ve katalaz düzeyinin düştüğünü tespit etmişlerdir.^[270]

1255 sigara içen ve 524 sigara içmeyen olgu ile yapılan bir çalışmada, sigara içenlerde eritrosit katalaz düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.^[271]

Bolzan ve arkadaşları da, sigara içen 52 kadın olguda katalaz aktivitesini, sigara içmeyenlerden düşük olarak bulmuşlardır.^[272] Başka bir çalışmada da, KOAH'lı olgularda katalaz düzeyleri düşük olarak saptanmıştır.^[273]

Yukarıdaki çalışmaların aksine, Toth ve arkadaşları, 14 sağlıklı sigara içen olguda eritrosit katalaz değerlerini sigara içmeyenlerden yüksek bulmuşlardır.^[274]

Sigara içen kişilerde yapılan çalışmalarda, oksidan madde artışıyla birlikte GSH, GPx ve katalaz düzeyleri yüksek bulunmuştur.^[262,263]

McCusker ve arkadaşları da genç sigara içenlerde, alveoler makrofajlarda antioksidan enzim olan SOD ve katalazın artmış olduğunu raporlamışlardır.^[275]

6. ÖZET VE SONUÇ

KOAH, çeşitli hücrelerinin rol oynadığı kompleks, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Bu süreci öncelikle akciğerleri etkilese de sistemik yansımaları bulunmaktadır.

Ekim 2006 ve Ekim 2007 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve TBC kliniğinde Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) atak tanısı ile izlenmekte olan 66 hasta (yaş ortalamaları 66.50 ± 9.33) ve 30 sağlıklı kontrol grubu (yaş ortalamaları 53.17 ± 12.10) çalışmaya alındı.

Çalışmada hasta (KOAH atak hastası), sigara içen ve sigara içmeyen sağlıklı bireyler olmak üzere 3 grup oluşturuldu.

KOAH atak hastalarında IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10 serum düzeyleri sigara içen ve sigara içmeyen kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek bulundu [(p=0.015, p=0.001), (p<0.001, p=0.011), (p=0.015, p=0.028), (p=0.018, p=0.014)]. IL-1 β düzeyleri karşılaştırıldığında ise hasta grubu ile sigara içen ve içmeyen kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.181, p=0.181). Akut atak KOAH'lı hastaların serum TNF- α düzeyi, sigara içen ve içmeyen kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.022, p=0.017).

Literatürlerde de KOAH ataklarında yoğunlaşan oksidan stresin şiddetlendirdiği biyokimyasal ve inflamatuvar olayların, hastalığın seyir ve prognozunda önemli ve olumsuz katkılar yaptığı bildirilmiştir.

Çalışmada, KOAH atak hastalarında serum MDA, Oksidatif Stres İndeksi ve Total Oksidatif Stres düzeyleri sigara içmeyen kontrol grubuna göre anlamlı yüksek; Katalaz, Paraoksonaz ve Arilesteraz düzeyleri de düşük bulundu. Total Antioksidan Kapasite düzeyinde ise KOAH atak olguları ile sigara içmeyen kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

KOAH atak hastaları ile sigara içen kontrol grubunu karşılaştırdığımızda ise KOAH atak hastalarında serum MDA, Oksidatif Stres İndeksi ve Total Oksidatif Stres düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek; Total Antioksidan Kapasite, Katalaz ve Arilesteraz düzeyleri düşük bulundu. Paraoksonaz düzeyinde ise KOAH atak olgular ile sigara içen kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç olarak, oksidatif stresin KOAH'lı olgularda, özellikle ataklarda arttığı kanısına vardık. Oksidan/antioksidan dengesi ve inflamatuvar belirteçlerin klinik alışmalarda uygulanabilir olabilmesi için birçok hastayı kapsayan ok merkezli alışmalara gereksinim olduğunu dşünmekteyiz.

8. SUMMARY AND CONCLUSION

COPD is a complex, chronic inflammatory disease that variety of inflammatory cells take role in presentation.

This inflammation process primarily affects lungs but it have also systemic affects. 66 hospitalized patient (mean age 66.50 ± 9.33) that has COPD exacerbation, in D.Ü.T.F Chest Department and 30 healthy control group (mean age 53.17 ± 12.10) included in this study between October 2006 and October 2007.

In this study, we constitute 3 groups. These were: patients with COPD exacerbation, healthy smokers and healthy nonsmokers.

Serum IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10 levels in COPD patients were significant higher than smoker and nonsmoker control groups. In comparison of IL-1 β levels there was no significant statistical difference between patients and smoker, nonsmoker control group.

Serum TNF α levels were significant higher in patients with COPD exacerbation than smoker and non smoker control group.

Past literatures also reported that elevated oxidative stress and aggravated biochemical and inflammatory factors withal makes important and negative effects in course and prognosis of COPD.

In this study, serum MDA, oxidative stress index, total oxidative stress levels in patients with COPD exacerbation was significant higher and Catalase, Peroxisomase, Aminoesterase levels lower than smoker and non smoker control group. There was no significant difference in total antioxidant capacity levels between COPD exacerbation patients and non smoker control group.

When we compare COPD exacerbation patients with smoker control group, serum MDA, oxidative stress index and total oxidative stress levels were significant high and total antioxidant capacity, catalase, aminoesterase levels were low in patients with COPD exacerbation. There was no difference in Peroxisomase levels, between COPD exacerbation patients and smoker control group.

In conclusion we understood that oxidative stress increases in COPD exacerbation. For making oxidant antioxidant balance and inflammation markers practicable in clinical studies we need multicentric studies that includes a lot of patients.

8. KAYNAKLAR

1. Samurkaşoğlu B. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Saryal SB, Acıcan T (Ed), Ankara. Bilimsel Tıp 2003: 9–20.
2. Thurlbeck WM. Pathology of chronic airflow obstruction. Chest 1990; 97: 6-10.
3. Mullen JBM, Wright JL, Wiggs BR, et al. Structure of central airways in current smokers and ex-smokers with and without mucos hypersecretion. Thorax 1987; 42: 843–846.
4. Snider GL, Faling J, Rennard SL. Chronic bronchitis and emphyseme. Murray JF, Nadel JA (Ed): Textbook of respiratory medical. WB Saunders Company 1994; 1331–1397.
5. Wollmer WM. Epidemiology of COPD: overview and the US perspective. Eur. Respir J 2003; 22: Supr 43: 15–35.
6. Pavwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Lancet 2004; 364: 613–620.
7. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi Ağustos 2000; 1 (2).
8. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global burden of disease study. Lancet 1997; 349: 1498– 1504.
9. Baykal Y. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. Tüberküloz ve Toraks 1976; 24: 3–18.
10. Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global burden of disease study. Lancet 1997; 349: 1436–1442.
11. Molfino N. Genetics of COPD Chest 2004; 125: 1929-1940.
12. Silverman EK, Speizer FE. Risk Factors for the development of Chronic Obstructive pulmonary disease. Med, Clin, Nort AM., 1996; 80:501-522.
13. Anthonisen N. Epidemiology the lung health study Eur Respir Rev., 1997; 7: 202-205.
14. Rijcken B, Schonten J, Xux Et al, Airway hyperresponsivness to histamine associated. With accelerated decline in FEV1, Am., J. Respir. Crit, Care. Med, 1995; 151:1377-1382.

15. Wiedemann HP, Stoller JK. Lung disease due to α -1 antitrypsin deficiency. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 1996; 2: 155–160.
16. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, et al. The Lung Health Study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:301-310.
17. Eriş Gülbay B, Acıcan T. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Saryal SB, Acıcan T (Ed), Ankara. Bilimsel Tıp 2003; 21–33.
18. Hagstrom B, Nyberg P, Nilsson PM. Asthma in adult life is there an association with birth weight? *Scand J Prim Health Care* 1998;16:117-120.
19. Stein CE, Kumaran K, Fall CH, Shaheen SO, Osmond C, Barker DJ. Relation of fetal growth to adult lung function in South India. *Thorax* 1997;52:895-899.
20. Massaro GDC, Massaro D. Retinoic asit treatment abrogates elastase induced pulmonary emphysema in rates. *Nature Medicine* 1997; 3:675-677.
21. De Troyer AD. Effect of hyperinflation on the diaphragm *Eur Respir J* 1997; 10: 708-713.
22. Orozcu Levi M, Gea J, Lioreta JL, et al. Subcellular adaptation of the human diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease *Eur Respir J* 1999; 13: 371-378.
23. Atasoy Ç. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Saryal SB, Acıcan T (Ed), Ankara. Bilimsel Tıp 2003; 83–105.
24. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. *Toraks Kitapları*. Sayı:2 Ed;Umut S., Erdinç E. Turgut Yayıncılık İstanbul 2000;11-18.
25. Yıldırım N, KOAH Fیزیopatolojisi. In: Umut, S, Yıldırım N, eds. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. 2005; 58-70.
26. Stanescu DC, Pride NB. pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease In: Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B (eds), *respiratory Medicine* WB Saunders, Edinburg, 2003; 1155-1170.
27. Saetta M, Timens W, Jeffery PK. Pathology, In; Postma DS, Siafakas NM (ed). *Management of Chronic obstructive pulmonary disease*. European Respiratory Monograph, 1998; 92–101.
28. Riise GC. Bronchial brush biopsies: a bronchoscopic method for the study of bronchial epithelial cells and airway inflammation. *Eur Respir Rev* 1998; 8: 1086–1088.

29. Majori M, Gabrielli M, Cuome A. Cellular inflammation in chronic obstructive bronchitis. *Eur Respir J* 1995; 8: 227.
30. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 301–306.
31. Jeffery PK. Pathophysiology. In: Van Herwaarden CLA, Repine JE, Vermeire P, Van Weel C(ed). COPD: diagnosis and treatment. Amsterdam: Excerpta Medica, 1996; 25–32.
32. Saetta M. Di Stefano A, Maestrelli P. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150: 1646–1652.
33. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968; 278: 1355–1360.
34. Kuwano K, Bosken CH, Pare PD. Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1220–1225
35. Toraks Derneği. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Çavdar T, Ekim N (Ed). Ekim 2000.
36. Snider GI, Kleinerman, J, Thurlbeck WM. Bengali 2H, The definition of emphysema: report of a National Heart and Blood Institute, Division of Lung Diseases, Workshop, *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 182-185.
37. Nagai A, Thurlbeck WM. Scanning electron microscopic observations of emphysema in humans: a descriptive study. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 901-908.
38. Saetta M, Shiner R, Angus GE. Destructive index; a measurement of lung parenchymal destruction in smokers, *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 764-769.
39. De Mellob D, Rerd, LM. Chronic bronchitis, In: Soldara MJ (Ed), *Pathology of pulmonary disease* 1. st ed, Philadelphia: JB Lippincott 1994; 27: 287-294
40. Calverley PMA Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. In: Gross NJ (ed). *Anticholinergic therapy in obstructive airways disease* London: Franklin scientific publications, 1993; 61-80.
41. Brij SO, Peacock AJ. Cellular responses to hypoxia in the pulmonary circulation, *Thorax* 1998; 53:1075-1079.
42. Tuder RM, Lee SD, Cool CC. Histopathology of pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 15-65.

43. Thurlbeck WM, Pathology of chronic airflow obstruction. *Chest* 1990; 97: 65-105.
44. Hansel T, Barnes PJ. An Atlas Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Kocabaş A(Ed.). İstanbul. AC:T Medikal Ltd. 2003;263-264.
45. Bienvenu J. Exploration of cytokines in biological fluids. *CR Seances Soc Biol Fil* 1995;189:545-555.
46. Armstrong L, Jordan N, Millar A. Interleukin 10 regulation of TNF- α from human alveolar macrophages and peripheral blood monocytes. *Thorax* 1996;51:143-149.
47. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi-4 . Sema U, Nurhayat Y. İstanbul 2005;41-42.
48. Kuralay F, Çavda C. İnflamatuvar medyatörlere toplu bir bakış.Genel Tıp Derg 2006;16(3):143-152.
49. Fishman AP, Elias JA. Eds. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. 3rd. Ed, McGraw-Hill, 1998.
50. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5): 1256– 1276.
51. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: Molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22: 672–688.
52. Stockley RA. Neutrophils and Protease / Antiprotease Imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:49-52.
53. Liu AN, Mohammed AZ, Rice WR. Porforin independent CD8(+) T-cell mediated cytotoxicity of alveolar epithelial cells is preferentially mediated by tumor necrosis faktor-alpha: Relative insensitivity to Fas ligand. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 849–858.
54. Tudor RM, Voelkel NF. The pathobiology of chronic bronchitis and emphysema. In: Voelkel NF, MacNee W (eds), *Chronic Obstructive Lung Disease*, London, BC Decker Inc, 2002;90-113.
55. Saetta M, Turato G, Luppi F, Fabbri LM. Inflammation in pathogenesis of Chronic Obstructive Lung Disease. In: Voelkel NF, MacNee W (eds), *Chronic Obstructive Lung Disease*, London, BC Decker Inc, 2002;114-126.

56. Johnson JL, Moore EE, Tamura DY, Zallen G, Biffl WL, Silliman CC. Interleukin-6 augments neutrophil cytotoxic potential via selective enhancement of elastase release. *J Surg Res* 1998; 76: 91-94.
57. Park CS, Chung SW, Ki SY, Lim GI, Uh ST, Kim YH, Choi DI, Pa JS, Lee DW, Kitaichi M. Increased levels of interleukin-6 are associated with lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluids of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Am j Respir Crit Care Med* 2000;162:1162-1168.
58. Vanden Berghe W, Vermeulen L, Wilde GD, Bossher KD, Boone E, Haegeman G. Signal transduction by tumor necrosis factor and gene regulation of the inflammatory cytokine interleukin-6. *Biochem pharmacol* 2000;60:1185-1195.
59. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-454.
60. Eliasson M. The epidemiology of fibrinogen and fibrinolysis. Determinants of plasma fibrinogen levels of fibrinolytic variables in the population of northern Sweden. Umea University medical Dissertations; 1995;42-54.
61. Yıldırım N. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kronik solunum yetersizliği döneminin fizyopatolojisi (Sistemik hastalık olarak KOAH). *Solunum* 2002; 1: 56–65.
62. Celli BR. Standards for the optimal management of COPD. *Chest* 1998; 113: 283–287.
63. ATS Statement. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77–120.
64. Van Ede L, Vazermans CJ, Brauwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax* 1999; 54: 688–692.
65. Holleman DR, Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation. *JAMA* 1995; 273: 313–319.
66. Hill NS. The cardiac exam in lung disease. *Clin Chest Med* 1987; 8: 273–285.
67. Demir T. KOAH’da Solunum Fonksiyon Testleri. Umut S, Yıldırım N (Ed). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. 2004: 71–82.
68. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, Felez MA, Diaz O, Roger N. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 1285–1291.

69. Peleman RA, Rytla PH, Kips JC. The cellular composition of induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 839– 843.
70. Joos L, Pare PD, Sanford AJ. Genetic risk factors. In: Voelkel NF, MacNee W (eds), *Chronic Obstructive Lung Disease*, London, BC Decker Inc, 2002;56-64.
71. Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997; 350:630-633.
72. Saetta M, Turato G, Baroldo S, et al. Goblet cell hyperplasia and epithelium inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airway limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;1355-1360.
73. Saetta M, Turato G, Facchini F, et al. Inflammatory cells in the bronchial gland of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1633-1639.
74. Jeffery PK. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. *Chest* 2000;117:251-260.
75. Takanashi S, Hasegawa Y, Kanehira Y, Yarnamoto K, Fujimoto K, Satoh K. Et al. Interleukin -10 level in sputum is reduced in bronchial asthma, COPD and in smokers. *Eur. Respir J* 1999;14:309-314.
76. Elliot W, Retamales I, Meschi B, et al. Inflammatory cell recruitment in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159: 810.
77. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, et al. Severity of airflow limitation is associated severity of airflow inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1277-1285.
78. Dumur V, Lafitte JJ, Gervais R, et al. Abnormal distribution of cystic fibrosis AF 508 allele in adult with chronic bronchial hypersecretion. *Lancet* 1990;335:1340.
79. O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:852-857.
80. Higham MA, Pride NB, Alikhan A, Morrel NW. Tumor Necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism in COPD. *Eur Respir J* 2000;15:281-284.
81. Roland M, Browmik A, Sapsford R, et al. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of COPD. *Thorax* 2001; 56: 30-35.

82. Maziak W, Loukides S, Culpit S, et al. Exhaled nitric oxide in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:998-1002.
83. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, et al. ERS-Consensus Statement. Optimal Assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8 (8): 1398–1420.
84. O.Garra A. Interleukins and immune system. *Lancet* 1988; 8637:943-946.
85. Endres S, Skibber JM, Fernandez KE. The role of interleukin and tumor necrosis factor in human multiple myeloma. *B J Heamatol* 1990; 74:424-431.
86. Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorban R, et al. Correlations and interactions in the production of interleukin-6, interleukin-1 and tumor necrosis factor in human blood mononuclear cells IL 6 supresses IL-1 and TNF. *Blood* 1990; 75:40-47.
87. Hirsch M, Lipton A. Harvery H, Gavant E. et al. Phase II study of interleukin-2 and interferon alfa as outpatient therapy for patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 1990; 8:1657-1663.
88. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989; 74:1-10.
89. Zhang G, Klein B, Bataille R. Interleukin-6 is a potent myeloma cell growth factor in patients with agressive multiple myeloma. *Blood* 1989; 74:11-13.
90. Sarnanta KA, Oppenheim JJ, Matsushima K. Interleukin-8 (Monocyt derived neutrophil chemotactic factor) dynamicaly regulates it's own receptör expression on human neutrophil. *Biol Chemistry* 1990; 265:187-189.
91. Sewell WA. 2nd. international congress on cytokines. Basic principles and clinical applications interferons and cytokines 1992; 21:38-41.
92. Nagaphushan TL. Interleukin-10 Third international symposium or Cytokines in Hematology. Hannover Germany 1993.
93. Mosmann TR. Properties and functions of Interleukin-10. *Adv Immunol* 1994;56: 1-21.
94. Spittler A, Schiller C, Willheim M, Temper C, Winkler S. IL-10 augmentes CD23 expression on U937 cells and downregulates IL-4 driven CD23 expression on cultured human blood monocytes: effects of IL-10 and other cytokines on cell phenotype and phagocytosis. *Immunology* 1995; 85 (2): 311-317.
95. Arock M, Zuany-AC, Singer M, et al. Interleukin-10 inhibits cytokine generation from mast cells. *Eur J Immunol* 1996; 26:166-170.

96. Meister A. Glutathione ascorbate and cellcycle regulation FEBBS letters.1-4, 1994.
97. Cros CE, Halliwell B, Borish ET. Oxygen radicals and human disease. J. Annals. Int. Med. 1997;107:526-545.
98. Southorn P, Powis G. Free radical in medecine I. Chemical nature and bidogical reactions. J. Mayo Clin. Proc. 1988; 63:381-388.
99. Brent JA, Rumack HH. Role of free radicals in toxic hepatic injury. J. Free Radical Chemistry. J. Clinical Toxicology. 1993; 49:481-493.
100. Dizdaroğlu M. Mechanisms of oxidative dna damage; lesion and their measurement. kluwer academic/plenum publihers. 1999; 302:67-87.
101. Dizdaroğlu M. Chemical Determination of Free Radical-Induced Damage to DNA. J Free Radical Biology & Medicine. 1993;61:225–242.
102. Wetberg AB, Weitzman SA, Clarck EP. Effects on antioxidants on antioxidant induce: sister chromatid exchange formation. J. Clin. Invest. 1985;75:35-37.
103. Slater TF. Free radical mechanism in tissue injury. J. Biochem. 1984; 222:1–15.
104. Tappel AL, Dillard JC. Invivo lipid peroxidation measurement via exhaled pentane and protection by vitamin E. J. Federation proceedings. 1981;40:174-178.
105. Gutteridge JMC: Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. J. Clin Chem. 1995; 42:18-19.
106. Moncada S, Palmer RMJ, Higs EA. Nitric oxide. Physiology, patophysiology, and pharmacology. J. Pharmacol Review; 1991; 43: 109-137.
107. Lancaster J. Nitric oxide, principles and actions. Copyright by Academic Press. Inc. California/USA. 1990.
108. Marletta MA. Nitric oxide synthase structure and mechanism. J. Biol. Chem. 1993;268:123–125.
109. Myatt L, Rosenfield RB, Eis ALW. Nitrotyrosine residues in placenta: Evidence of peroxinitrite formation and action. J. Hypertension. 1996;28:488-493.
110. Halliwell B. Oxygen is poisonous: The nature and medical importance of oxygen radicals. J. Med Lab Sci. 1984; 41:157-162.
111. Canbaş A. Gıda Bilimi ve Teknolojisi. Ziraat Fakültesi Yayını No: 78, Ç. Ü. Adana.1983.
112. Sies H, De Groot H. Role of reactive oxygen species in toxicity. J. Toxicology. 1992;64: 547–551.

113. Halliwell B. Reactive oxygen species in living system: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91: 14-21
114. Mead J: Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. *Free radical in molecular biology. J. Aging and disease.* 1984; 65: 53-66.
115. Notarjan D. Oxidants and signal transduction in vascular endothelium. *J. Clin. Med.* 1994; 125:26-37.
116. Reubset FAG, Veerkamp JH, Tirjibels JMF, Monnens LA. Total and peroxisomal oxidation of various saturated and unsaturated fatty acids in rat liver, heart. *J. M. Quadri ceps. Lipids.* 1992; 24:11-16.
117. Arıcıoğlu A. Serbest oksijen radikalleri ve hücre hasarı. 1994; 2:139-242.
118. Stevenson MA, Pollock SS, Coleman CN, Calderwood SK. *J. Cancer Res.* 1994; 54: 12-15.
119. Ball S, Weindruch R, Walford L. Antioxidants and immun response. *J. Free radicals, Aging and Degenerative Diseases.* 1986;57:427-456.
120. Niki E. Antioxidants in relation to lipid peroxidation chemistry and physics of lipids. 1987; 44:227-253.
121. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J. Nutr.* 1989;119:109-111.
122. Braugher M, Chose L, Pregenter F. Oxidation of ferrous iron during peroxidation of lipid substrates. *J. Biochemica and Biohysica Acta.* 1987; 921:457-464.
123. Sakao S, Tatsumi K, Igari H, Shino Y, Shirasawa H, Kurayama T. Association of Tumor Necrosis Factor- α Gene Promoter Polymorphism with the Presence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir crit Care Med* 2001; Vol 163: 420-422.
124. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *J. Biochem.* 1992; 286:607-611.
125. Mccord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *J. Clin Biochem.* 1993; 26:351-357.
126. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 1995;5:1-3.
127. Halliwell B, Dizdaroglu M. Free radicals and the oxidant/antioxidant balance *J. Free Radical Res.* 1992; 16:75-87.
128. Dizdaroglu M. DNA and free radicals. *Ellis Horwood, Chichester.* 1993; 19-39.

129. Halliwell B. Aruoma OI. FEBS Lett. 1991;281:9-19.
130. Horwood E, Epe B. DNA and free radicals. J. Chichester. 1993; 41-65.
131. Van den Akker E, Lutgerink JT, Laqueur MVM, Joenje H. Retel J. Mutat Res; 1994; 309:45-52.
132. Steenken S. Purine bases, nucleosides, and nucleotides: aqueous solution redox chemistry and transformation reactions of their radical cations and OH adducts. J. Chem. Rev. 1989; 89:503–520.
133. Dizdaroglu M. Oxidative damage to DNA in mammalian chromatin. J. Mutat. Res. 1992;275:331-342.
134. Aruoma OI. Halliwell B. DNA and free radicals: Techniques mechanisms and applications. OICA International. 1998; 25:3-26.
135. Totter J, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1980; 77:1763–1767.
136. Seven A, İnci F, Civelek S, Burçak G, İnci E, Korkut N. Larenks kanserli olgularda lipid peroksidasyon ve antioksidan statü göstergelerinin dokuda incelenmesi. Türk ORL Arşivi 1998;36:33-36.
137. Ceballos L, Triver JM, Nicole A. Age corralated modifications of cupper-zinc superoxide dismutase and glutathione related enzyme activies in human erythrocytes. J. Clin. Chem. 1992;36:66-70.
138. Smith EL, Hill RL, Lehmal R. Principle of biochemistry. 7th cd- McBraw Hill, inc. USA. 1983; 382-383.
139. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harpers biochemistry. 2nd edition. Typo. 1991.
140. Anderson ME, Meister A. Glutathione moesters. J. Anal. Biochem. 1989; 183:16-20.
141. Sakao S, Tatsumi K, Igari I, Watanabe R. Association of Tumor Necrosis Factor- α Gene Promoter Polymorphism With Low Attenuation Areas on High-Resolution CT in Patients with COPD. Chest 2002;122: 416-420.
142. Berger SJ, Gosky D, Zberowska E. Sensitive enzymatic cycling in diabetes. J. Diabetes. 1991; 46:405-412
143. Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report. US Department of Health and Human Services.

- Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2006
144. American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Crit Care Med*, 1995; 152: 1107–1136.
 145. Aebi H. Catalase. In: Bergmeyer, H U, ed. *Methods of Enzymatic Analyses*. Chemie Weinheim: Verlag 1974; 673–684.
 146. Kamal A, Komaa A, Khafif M, Hammad A. Plasma lipid peroxides among workers exposed to silica or asbestos dusts. *Environ Res* 1989;49:173-180.
 147. Erel Ö. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *J. Clinical Biochemistry* 2004;37:112– 119.
 148. Erel Ö. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J. Clinical Biochemistry*. 2005; 47:119-129.
 149. Harma M. Harma M. Kocyigit A. Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *J. Mutation Research*. 2005; 583:49-54,.
 150. Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, Billicke S, Draganov D, Rosenblat M. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation* 2000; 101: 2510-2517.
 151. Eckerson HW, Wyte MC, La Du BN. The human serum para-oxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983;35:1126-1138.
 152. Global Initiative for chronic obstructive lung disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. NHLBI/WHO Workshop Report. US Department of Health and Human Services. Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication No. 2701, April 2001.
 153. Celli BR, Mac Nee W. Standards for the diagnosis and treatment of COPD. *Eur Respir J* 2002; 23: 932-946.
 154. Wouters EF. Chronic obstructive pulmonary disease. 5. Systemic effects of COPD. *Thorax* 2002; 57: 1067-1070.
 155. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2004; 59: 574-580.

156. Barnes PJ, Chowdhury B, Kharitonov SA, et al. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 6-14.
157. Chung KF. Cytokines. In: Barnes PJ, Drazen JM, Rennard S, Thomson NC, editors. *Asthma and COPD: basic mechanisms and clinical management*. London: Academic Press; 2002: 260-271.
158. Jeffery PK. Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma. *Thorax* 1998; 53:129-136.
159. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin 8 and tumor necrosis factor- α in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:530-534.
160. Yamamoto C, Yoneda T, Yoshikawa M, et al. Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8. *Chest* 1997; 112: 505-510.
161. Aaron SD, Angel JB, Lunau M, et al. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 349-355.
162. Küçükaycan M, Krugten M, Pennings H.J, Huizinga T, Burman W, Dentener M, Wouters E. Tumor Necrosis Factor- α 489G/A gene polymorphism is associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2002, 3:29.
163. Hacıevliyagil SS, Gunen H, Mutlu LC, et al. Association between cytokines in induced sputum and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2006; 100: 846-854.
164. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18: 50-59.
165. Vernooy JH, Küçükaycan M, Jacobs JA, et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1218-1224.
166. Riise GC, Larsson S, Lofdahl CG, Andersson BA. Circulating cell adhesion molecules in bronchial lavage and serum in COPD patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1994; 7: 1673-1677.
167. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000; 84: 210-215.

168. Barnes P. Potential novel therapies for chronic obstructive pulmonary disease. Novartis Foundation Symposium 2001; 234: 255-272.
169. Barnes PJ. Future Advances in COPD Therapy. *Respiration* 2001;68:441-448
170. Mio T, Romberger DJ, Thompson AB, et al. Cigarette smoke induces interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155: 1770-1776.
171. Dubar V, Gosset P, Aerts C, et al. In vitro acute effects of tobacco smoke on tumor necrosis factor- α and interleukin-6 production by alveolar macrophages. *Exp Lung Res* 1993;19: 345-359.
172. Abbot CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN. Serum paraoxonase activity, concentrations and phenotype distribution in diabetes mellitus its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* 1995; 15: 1812-1818.
173. Kuschner WG, D'Alessandro A, Wong H, Blanc PD. Dosedependent cigarette smoking-related inflammatory responses in healthy adults. *Eur Respir J* 1996; 9: 1989-1994.
174. Morrison D, Strieter RM, Donnelly SC, et al. Neutrophil chemokines in bronchoalveolar lavage fluid and leukocyte conditioned medium from nonsmokers and smokers. *Eur Respir J* 1998; 12: 1067-1072.
175. Aviram M, Rosenblat M, Bisvuer CL, Newton RS., Primo-Parmo SL, U Du. BN. (1998) Paraoxonase inhibits high density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998; 101(8): 1581-1590.
176. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 515-518.
177. Barnes PJ. Future Therapies. In: Barnes P, Drazen J, Remard S, Thomson N, eds. *Asthma and COPD*. North Yorkshire, J&L Composition Ltd, 2002;641-656.
178. Rennard SI, Barnes PJ. Pathogenesis of COPD. In: Barnes P, Drazen J, Remard S, Thomson N, eds. *Asthma and COPD*. North Yorkshire, J&L Composition Ltd, 2002;361-379.

179. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor- $\pm$ levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Res Crit Care Med* 1994;150: 1453-1455.
180. Tracey KJ, Wei H, Manogue KR, et al. Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. *J Exp Med* 1988; 167: 1211-1227.
181. McElveen J, Mackness MI, Colley CM, Peard T, Warner S, Walker CH. Distribution of paraoxon hydrolytic activity in the serum of patients after myocardial infarction. *Clin Chem*, 1986; 32: 671-673.
182. Eriş B, Acıcan T. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Saryal SB, Acıcan T (Ed), Ankara. Bilimsel Tıp 2003; 345–358.
183. Patuzzo C, Gile L.S, Zorzetto M, Trabetti E, Malerba G, Pignatti P.F, Luisetti M. Tumor Necrosis Factor Gene Complex in COPD and Disseminate Bronchiectasis. *CHEST* 2000; 117: 1353-1358.
184. Huang SL, Su CH, Chang SC. Tumor necrosis factor- $\pm$ gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156: 1436-1439.
185. Matheson MC, Abeysena C, Raven JM, Skoric B, Johns DP, Abramson MJ, Walters EH. How have we been managing chronic obstructive pulmonary disease in Australia? *Intern Med J.* 2006 Feb;36(2):92-99.
186. Stemmler S, Arinir U, Klein W, Rohde G, Hoffjan S, Wirkus N, Reinitz- Rademacher K, Bufe A, Schultze-Werninghaus G, Epplen JT. Association of interleukin-8 receptor alpha polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Genes Immun.* 2005 May;6(3):225-230.
187. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative stress studys group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:341-357.
188. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med* 1991; 91: 31-38.
189. Lunec J. Free radicals, their involvement in disease processes. *Am Clin Biochem* 1990; 27: 173-182
190. Carol Mattson Porth. Pathophysiology. Lippincott. Philadelphia NY 1994; 3940.
191. Ertan T, Soran A, Kılıç M, Aşlar A, Koç M, Cengiz Ö. Kan Malondialdehit (MDA) ve total antioksidan seviyesinin önemi. *Cerrahi tıp bülteni* 2001;2:4,154-167.

192. Tekin D: Uzmanlık tezi, Ankara 1998. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.B.D.
193. Tamer L, Polat G, Eskandari G, Ercan B, Atik U. Serbest radikaller. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2000; 1: 52-58.
194. Siegel G J, Agranof B W. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, Medical aspects. Lipincott Raven 1998; 700-728
195. Natarjan R, Fisher B J, Jones D G, Ghosh S, et al. Reoxygenating microvascular endothelium exhibits temporal dissociation of NF-B and AP-1 activation. Free Radical Biology & Medicine 2002; 32:1033-1045.
196. Zhu Y, Liao H L, Lin J H C, Verna L, Stemerman M B. Low density lipoprotein augments interleukin-1-induced vascular adhesion molecule expression in human endothelial cells. Atherosclerosis 1999; 144:357- 365.
197. Bouloumie A, Marumo T, Lafonta M Buse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. FASEB J 1993; 13:1231-1238.
198. Fan H, Sun B, etal. Oxygen radicals trigger activation of NF-B and AP-1 and upregulation of ICAM-1 in reperfused canine heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 282: I778- 1786.
199. Zhou L Z H, Johnson A P, Eando T A. TNF- α oxidative stress in skeletal muscle cells. Free Radical Biology & Medicine 2001; 31:1405-1416.
200. Lavrovsky Y, Chatterjee B, Clark R A, Roy A K. Role of redox regulated transcription factors in inflammation, aging and age related diseases. Experimental Gerontology 2000; 35: 521-532.
201. Sen C K, Packer L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription. FASEBJ. 1997; 5:374-375.
202. Dalton T P, Shertzer H G, Puga A. Regulation of gen expression by reactive oxygen. Annu.Rev. Pharmacol. Toxicol. 1999; 39: 67-101.
203. Rahman I, Swarska E, Henry M Stolk J, Macnee W. Is there any relationship between plasma antioxidant capacity and lung function in smokers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2000; 55:189-193.
204. Şahin Ü, Tahan V, Akkaya A ve arkadaşları. Primer akciğer kanserinde lipid peroksidasyonu ve eritrosit antioksidan enzim aktivitesi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1999;47 (1):31-35.

205. Pryor WA, Godber SS. Noninvasive measures of oxidative stress status in humans. *Free Radic Biol Med* 1991; 10: 177-184
206. Petruzzelli S, Hietanen E, Barstch H et al. Lipid peroxidation in cigarette smokers and lung cancer patients. *Chest* 1990; 98: 930-935.
207. Mertoğlu A. Oksidan ve antioksidan etkileşimleri. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* Ocak 1993; Cilt VII. Sayı:1.
208. Zee JVD, Dubbelman TMAR, Steveninck JV. Peroxide induced Membrane Damage in Human Erythrocyte. *Biochim Biophys Acta* 1985; 818: 38-44.
209. Benatti U, Morelli A, Damiani G, De Flora A. A Methemoglobin dependent and Plasma stimulated Experimental Model of Oxidative Hemolysis. *Biochem Biophys Res Commun* 1982; 106: 1183-1189.
210. Kobayashi Y, Yoshimitsu T, Usui T. Evaluation of Lipid Peroxidation of Human Erythrocyte Hemolysates. *J Immunol Methods* 1983; 64: 17-23.
211. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper's Biochemistry*. Appleton Lange, a Publishing Division of prentice Hall 1993.
212. Heffner JE, Repine JE. Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 531 -554.
213. Kimball RE, Reddy K, Pierce TH. Oxygen toxicity augmentation of antioxidant defense mechanism in rat lung. *Am J Physiol* 1976; 230: 1425 - 1431.
214. Slater TF. Free radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J* 1984; 222: 1-15.
215. Takeda K, Shimida M, Amono T. Plasma lipid peroxides and alpha-tocopherol in critically ill patients. *Crit Care Med* 1984; 12: 957-959.
216. Janoff A. Biochemical links between cigarette smoking and pulmonary emphysema. *J Appl physiol* 1983; 55: 285-293.
217. Cerutti PA. Prooxidant states and tumor promotion. *Science* 1985; 227: 375-81.
218. Alı AB, Zhang Q, Lım YK, Fang D, Retnam L, Lım SK. Expression of major HDL-associated antioxidant PON-1 is gender and regulated during inflammation. *Free Rad Bio & Med* 2003; 34: 824-829.
219. Demir T, Aydemir A, Güler S ve ark. Atak ve stabil KOAH olgularında oksidatif stres. *Solunum* 1999; 1:43-47.

220. Reptn .IE, Bast A. Lankhorst I and oxidative stress study group. State of the art: Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rcspr Cril Care Med* 1997;156:341-357.
221. Regionale O. Oxidant/antioxidant imbalance: Role in the pathogenesis of COPD. *Respiration* 1992;59 (Suppl 1):20-33.
222. Crystal RG. Oxidants and respiratory tract epithelial injury: Pathogenesis and strategies for therapeutic intervention. *Am J Med* 1991; 91: 3944.
223. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *Am J Med* 1991; 91: 23-29.
224. Taylor JC, Madison R, Kosinska D. Is antloxidant deficiency related to chronic obstructiue disease? *Am Reu Respir Dis* 1986; 134:285-289.
225. Çolak Ö, Alatas O. Akyüz F, Kanbak G. Inal M Antioxidant status in chronic obstructive pulmonary disease. *Tr J Med Sci* 1995;24:305-307.
226. Uzun K, Özbay B, Ceylan E, Avcı E ve Tarakçıoğlu M. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında oksidatif stres. *Genel Tıp Dergisi* 8(3): 1998; 145-148.
227. Church DF, Pryor WA. Free radical chemistry of cigarette smoke and lis toxicological implications. *Environ Health Perspect* 1985;64:11-126.
228. Hilbert .1, Mohsenin V. Adaptation of lung antioxidants to cigarette smoking in humans. *Chest* 1996; I 10:916-920.
229. Maron DJ, Ridker PM, Pearson TA, Grundy SM. Dyslipidemia, other risk factors, and the prevention of coronary heart disease. Ch 38. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R. *Hurst's The Heart* 10th edn. McGraw-Hill Companies. USA 2001; 1131-1160.
230. MacNee W, Rahman I. Oxidants and antioxidants as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Çare Med* 1999; 160: 558-565.
231. Jorres RA, Magnussen 1-1. Oxidative stress in COPD. *Eur RespirRev* 1997;7:43.
232. Heflher .IA, Repine .It: State of the art: Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Am Rev Rcspr Dis* 1989;140:531-554
233. Anderson R, Theron AJ, Richards GA, et al. Passive smoking by humans sensitizes circulating neutrophils. *Am Reu Respir Dis* 1991; 144: 570-574.
234. Ching KC. Cigarette smoking and oxidative damage in the lung. *Am NY Acad* 1993; 686: 289-298.

235. Biasioli S, Schiavon R, Petrosino L, De Fanti E, Cavalcanti G, Battaglia P, Fasolin A. Paraonase activity and paraonase 1 gene polymorphism in patients with uremia. *ASAIO J.* 2003; 49: 295-299.
236. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connely PW, Hegele RA. Paruonase: bioclinistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Cur Opin Lipid.* 1996; 7:69-76.
237. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1055-1060.
238. Azarsız E, Sözmen E.S. Paraoksonaz ve klinik önemi. *Türk Biyokimya Dergisi* 2000;25.3.109-119.
239. Kaleli S, Ay M, Çağlayan O. Sigara içen ve içmeyen sağlıklı kişilerde serum lipid peroksid ve lipid parametrelerinin araştırılması. *Süleyman Demirel Tıp Fakültesi Dergisi* 1996;3(2):17-19.
240. Şekeroğlu MR, Aslan R, Tarakçıoğlu M, ve ark. Sigara kullananlarda lipid peroksidasyonu ve antioksidan aktivite. *Tüberküloz ve Toraks* 1997; 45: 105-109.
241. Rahman I, MacNee W. Role oxidants/antioxidants in smoking induced lung diseases. *Free Radic Biol Med* 1996;21:669-681.
242. Kalra J, Chaudhary AK, Prasad K. Increased production of oxygen free radicals in cigarette smokers *int J Exp Pathol* 1991; 72: 1-7.
243. Bridges AB, Scott NA, Parry GJ, et all. Age, Sex, cigarette smoking and indices of free radical activity in healthy humans. *Eur J Med* 1993; 2: 205-208.
244. Aviram M. Does paraonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease? *Mol Med Tod* 1999; 5: 381-386.
245. Gupta MP, Khanduja KL, Sharma RR. Effect of cigarette smoke inhalation on antioxidant enzymes and lipid peroxidation in the rat. *Toxicology Letters* 1988; 41: 107-114.
246. Lapenna D, Giogia S, Mazezetti A, et al. Cigarette smoke, ferritin and lipid peroxidation. *Am J Crit Care Med* 1995; 151: 431-435.
247. Codandabay U. Erythrocyte lipid peroxidation and antioxidants in cigarette smokers. *Celi Biochem Funct* 2000; 18: 99-102.

248. Harats D, Ben - Naim M, Dabach Y. et all. Cigarette smoking renders LDL susceptible to peroxidative modification and enhanced metabolism by macrophages. *Atherosclerosis* 1989; 79: 245 - 252.
249. Leonard MB, Lawton K, watson ID, et all. Free radical activity in young adult cigarette smokers. *J Clin Pathol* 1995; 48 (4): 385-387.
250. MacNee W. Oxidants/antioxidants and COPD. *Chest* 2000; 117:303-317.
251. Şahin Ü, Ünlü M, Sütçü R ve ark. KOAH alevlenmesiyle başvuran hastalarda tedavinin oksidan/antioksidan sistem üzerine olan etkisi. *Tüberküloz ve Toraks* 2000; 48: 317-324.
252. Rahman I, Skivarska E, MacNee W. Attenuation of oxidant/antioxidant imbalance during treatment of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52: 565-568.
253. Bhowmik A, Seemungal TAR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55:114-120.
254. Wedzicha JA. Airway infection Accelerates decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1757-1760
255. Çalıkoğlu M, Tamer L, Çalıkoğlu İ, Atış S, Ulubaş B, Ercan B. Oxidative stres and products of nitric oxide metabolism in chronic obstructive pulmonary disease and in healthy smokers. *Turkish Respiratory J* 2002;3(1): 24-27.
256. Miller NE, Ville A La, Crook D. Direct evidence that reverse cholesterol transport is mediated by high-density lipoprotein in rabbit. *Nature* 1985;314:109-111.
257. Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du BN, Fauli KF, Fogelman AM, Navab M. (1995) Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest*, 1996, 2882-2891.
258. Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodelling of high density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis* 1999; 145: 227-238.
259. Aviram M, Rosenblat M, Scott B, Eroglu J, Sorenson R, Bisgaier CI, Newton RS, La Du B. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Rad Biol Med* 1999; 26: 892-904.

260. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharm* 1998; 3: 329-336.
261. Speck RF, Schrauz C, Lauterbrugh BH. Prednisolone stimulates hepatic glutathione synthesis in mice. *J.Hepatol* 1993; 18: 62-67.
262. Mangione S, Kueppers F, Puglia C, Greenspon L W. Erythrocytes prevent inactivation of alpha-1-antitrypsin by cigarette smoke. *Eur Respir J.* 1991;4:26-30.
263. Cantin AM, North SL, Hubbard RC, Crystal G. Normal alveolar epithelial lining fluid contains high levels of glutathione. *J Appl Physiol.* 1989; 63:152-157.
264. Navab M, Hama-Levy S, Van Lenten BJ, Fonarow GC, Cardine CJ, Castclani LW, Brennan ML, Lusis AJ, Fogelman AM. Oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J/PON ratio. *J Cli Invest.* 1997; 99(8): 2005-2019.
265. Gutteridge JMC: Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *J. Clin Chem.* 1995; 42:18-19.
266. Rahman I, Swarska E, Henry M Stolk J, Macnee W. Is there any relationship between plasma antioxidant capacity and lung function in smokers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55:189-193.
267. Ünlü M, Akkaya A. Reaktif oksijen metabolitleri ve akciğer hastalıkları. *Solunum Hastalıkları* 1999; 10:207-211.
268. Pasin M, Fıçıcılar H, Celebi M, Ersöz G, Çobanlı B , Akcil E. et al. KOAH patogenezinde oksidan stresin rolü. *Solunum* 1993;16:135-144.
269. Duthie GG, Arthur JR, James WP. Effects of smoking and vitamin E on blood antioxidant status. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 1061-1063.
270. Lloyd B, Lloyd RS, Clayton BE. Effect of smoking, alchol and other factors on the selenium status of a health population. *J Epid Com Health* 1983; 37: 200-206.
271. Zhou JF, Yan XF, Guo FZ, et al. Effects of cigarette smoking and cessation on plasma constituents and enzyme activities related to oxidative stress. *Biomed Environ Sci* 2000; 13:44-55.
272. Bolzan AD, Bianchi MS, Bianchi NO. Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in human blood: Influence of sex, age and cigarette smoking. *Clin Biochem* 1997; 30: 449-454.
273. Casodo A, de la Torre R, Lopez-Fernandez E, et al. Superoxide dismutase and catalase levels in disease of the aged. *Gac Mex* 1998; 134: 539-544.

274. Toth KM, Berger EM, Beehler CJ, Repine JE. Erythrocytes from cigarette smokers contain more glutathione and catalase and protect endothelial cells from hydrogen peroxide better than do erythrocytes from non smokers. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 281-284.
275. McCusker K, Hoidal J. Selective increase of antioxidant enzyme activity in the alveolar macrophage from cigarette smokers and smoke-exposed hamsters. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:678-682.
276. Çöplü L. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tedavisi. Poyraz yayıncılık Ankara: 2007;33.
277. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:269-280.
278. Barnes PJ. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54:245-252.
279. Meshi B, Vitalis TZ, Ionescu D, Elliott WM, Liu C, Wang XD, et al. Emphysematous lung destruction by cigarette smoke. The effects of latent adenoviral infection on the lung inflammatory response. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:52-61.
280. Gilmour PS, Rahman I, Hayashi S, Hogg JC, Donaldson K, MacNee W. Adenoviral El A primes alveolar epithelial cells to PM (10)-induced transcription of interleukin-8. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281:598-606.
281. Ito K, Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid receptor recruitment of histone deacetylase 2 inhibits interleukin-1 β induced histone H4 acetylation on lysines 8 and 12. *Mol Cell Biol* 2000;20:6891-6903.
282. Ito K, Lim S, Caramori G, Chung KE Barnes PJ, Adcock IM. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. *FASEB J* 2001; 15:1100-1102.
283. Barnes PJ, Ito K, Adcock IM. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: Inactivation of histone deacetylase. *Lancet* 2004;363:731-733.
284. Çelik EG. KOAH ve Astım Patogenezinde Benzerlikler ve Farklılıklar. *Dispne* 2007;2:1-9.
285. Baykal Y, Karaayvaz M, Kutlu M. İnterlökinler, *T Klin J Med Sci* 1998;(18).77-84.
286. Van LB, Hama SY, Beer FC, Slafforini DM, Mclyntyre TM, Prescott SM, La Du

- BN, Fogelman AM, Navab M. (1995) An inflammatory HDL becomes proinflammatory during the acute phase response. *J Clin Invest.* 1996;2758-2767.
287. Altınışık M. Serbest Oksijen Radikalleri Ve Antioksidanlar. www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01s.pdf.1-24.
288. Jagoe RT. *COCNMC* 2001;4:183-190.
289. Ferraroti I, Zorzetto M, Beccaria M, Gile LS. Tumour necrosis factor family genes in a phenotype of COPD associated with emphysema. *Eur Resp J* 2003;21: 444-449.
290. Keating V.M, Cave S, Henry M, Morgan K, O'Connor C.M, Fitz Gerald M, Kalsheker N. A Polymorphism in the Tumor Necrosis Factor- α Gene Promoter Region may Predispose to a Poor prognosis in COPD. *Chest* 2000; 118: 971-975.
291. Işık B, Işık S.R, Yolaçan H, Işık MR. Serum malonyldialdehyde and paraoxonase levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Turkish Respiratory Journal* April 2005; 6 (1): 019-021