

T.C.
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA GELİŞEN PULMONER
HİPERTANSİYONUN TANISINDA ENDOKANIN YERİ

UZMANLIK TEZİ

İnci Hülya SAYILIR

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Aygöl GÜZEL

SAMSUN/2017

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
TABLolar	vi
ŞEKİLLER	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Risk faktörleri	5
2.1.4. Klinik belirtiler	8
2.1.5. Patoloji, patogenez ve patofizyoloji	9
2.1.6. KOAH'ta tanı yöntemleri	18
2.1.7. Hastalığın değerlendirilmesi	20
2.1.8. KOAH'ta sistemik etkiler	24
2.1.8.1. KOAH'ta gelişen pulmoner hipertansiyon	25
2.2. Endokan	28
3. MATERYAL VE METOT	31
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	50
KAYNAKLAR	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAT	:Alfa-1 Antitripsin
AKG	:Arter Kan Gazı
ALT	:Alanin Aminotransferaz
AST	:Aspartat Aminotransferaz
CAT	: "Chronic Obstructive Lung Disease Assessment Test"
CD	:Kostimulatuar Molekül
CRP	:C-reaktif Protein
CTGF	:Konnektif Doku Büyüme Faktörü
CXC	:Kemokin Alt Grubu
CXCL	:Kemokin Ligand
CXCR	:Kemokin Reseptör
DLCO	:Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DPG	:Diyastolik Pulmoner Vasküler Gradient
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
EKG	:Elektrokardiyografi
ELİSA	:Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ESM1	:Endoteliyal hücre-spesifik molekül 1
ESR	:Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FEV₁	:Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm
FGF	:Fibroblast Growth Faktör
FVC	:Zorlu Vital Kapasite
GCP	:Granülosit Kemotaktik Protein
GM-CSF	:Granülosit-Makrofaj Koloni Stimülan Faktör
GOLD	:Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GRO	:Growth Related Oncogen
Hb	:Hemoglobin
HCC	:Hepatocelluler Carsinoma
HIV	:Human Immunodeficiency Virus
HOMA-IR	:Homeostatic Model Assessment- Insulin Resistance

ICAM-1	:Hücreler Arası Adezyon Molekül-1
IFN	:İnterferon
IL	:İnterlökin
KD	:Kalp Debisi
Kemokin	:Kemotaksis Sitokinleri
KOAH	:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KPET	:Kardiyopulmoner Egzersiz Testi
KTEPH	:Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon
LFA-1	:Lenfosit Fonksiyonu ile ilgili Antijen-1
LTB4	:Lökotrien B4
MCP	:Monosit Kemotaktik Protein
MIP	:Makrofaj İnflamatuvar Protein
MMP	:Matriks Metalloproteaz
MMRC	: "Modified Medical Research Council"
MPV	:Ortalama Trombosit Volümü
NO	:Nitrik Oksit
NT-proBNP	:N-Terminal pro-Brain Natriüretik Peptit
PA	:Pulmoner Arter
PAB	:Pulmoner Arteriyel Basınç
PAMPs	:Patojen İlişkili Moleküler Paternler
PAUB	:Pulmoner Arteriyal Uç Basıncı
PGE2	:Prostaglandin E2
PHT	:Pulmoner Hipertansiyon
PI3K	:Fosfotidilinositol 3-kinaz
PLT	:Trombosit
PMN	:Polimorfonükleer
PO₂	:Oksijen Basıncı
PTE	:Pulmoner Tromboembolizm
PVR	:Pulmoner Vasküler Rezistans
RA	:Sağ Atriyum

RANTES	:Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted
ROS	:Reaktif Oksijen Radikalleri
SP-D	:Sürfaktan Protein-D
SPO₂	:Oksijen Saturasyonu
TGF	:Transforming Growth Factor
TLR	:Toll Like Receptor
TNF	:Tümör Nekrozis Faktör
TÜİK	:Türkiye İstatistik Kurumu
TY	:Triküspit Yetmezliği
WBC	:Beyaz Küre
WU	:Wood Ünitesi
VA	:Alveolar Ventilasyon
VEGF	:Vasküler Endoteliyal Growth Faktör
6DYT	:Altı Dakika Yürüme Testi

TABLÖLAR

Tablo 1. KOAH'taki hüresel ve yapısal değışiklikler (Kocabaş ve ark., 2014c).	11
Tablo 2. Nefes darlığının şiddetini değlendiren MMRC nefes darlığı skalası	20
Tablo 3. KOAH değlendirme testi "CAT"	21
Tablo 4. Bronkodilatör sonrası FEV ₁ 'e göre hava akımı kısıtlanmasının derecelendirilmesi (Bronkodilatör sonrası FEV ₁ /FVC<%70 olan hastalarda)	21
Tablo 5. GOLD sınıflamasının önerdiği birleşik değlendirmede A, B, C ve D gruplarının özellikleri.	24
Tablo 6. PHT'nin hemodinamik tanımları.	25
Tablo 7. Çalışmaya dahil edilme/ hariç tutulma kriterleri	31
Tablo 8. Modifiye Medikal Research Council (MMRC) Dispne Skalası	31
Tablo 9. KOAH değlendirme testi "CAT"	32
Tablo 10. Bronkodilatör sonrası FEV ₁ 'e göre hava akımı kısıtlanmasının derecelendirilmesi (Bronkodilatör sonrası FEV ₁ /FVC<%70 olan hastalarda)	32
Tablo 11. Gruplara göre yaş dağılım oranları	34
Tablo 12. Endokan, ESR ve CRP'nin gruplara göre ortalama değleri	34
Tablo 13. Laboratuvar ve solunum fonksiyon testlerinin çalışma gruplarındaki ortalama değleri	35
Tablo 14. GOLD sınıflamasına göre A, B, D evrelerinde serum endokan, ESR, CRP ortalama değlerinin karşılaştırılması	38
Tablo 15. Sigara miktarına göre serum endokan, ESR, CRP ortalama değleri	39
Tablo 16. PAB ile serum endokan düzeyinin korelasyonu	39

ŞEKİLLER

Şekil 1. KOAH'ta sistemik enflamasyon ve komorbiditeler (Kocabaş ve ark., 2014d)	10
Şekil 2. KOAH şiddetinin birleşik değerlendirme tablosu	23
Şekil 3. KOAH'ta PHT ve kor pulmonale patogenezi. NO: Nitrik oksit, PAB: Pulmoner arter basıncı (Kıral, 2010)	28
Şekil 4. KOAH şiddetinin birleşik değerlendirme tablosu	32
Şekil 5. Çalışma gruplarının ortalama serum endokan düzeyleri	35
Şekil 6. Çalışma gruplarının ortalama ESR düzeyleri	36
Şekil 7. Çalışma gruplarının ortalama CRP düzeyleri	37
Şekil 8. Yıllık yatış oranlarına göre ortalama serum endokan düzeylerinin karşılaştırılması	37
Şekil 9. GOLD sınıflamasına göre A, B, D evrelerinde serum endokan düzeylerinin karşılaştırılması	38
Şekil 10. PAB ile serum endokan düzeylerinin korelasyonu	40
Şekil 11. PAB ile ESR korelasyonu	41
Şekil 12. PAB ile CRP korelasyonu	42

ÖZET

AMAÇ: Endokan vasküler endotel hücreleri, renal distal tübüller, bronş ve akciğer submukozal glandlardan üretilen endotelial hasarda ve neovaskülarizasyonda önemli rolü olan bir proteoglikandır. Bu çalışmanın amacı serum endokan seviyesini kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile pulmoner hipertansiyon (PHT) ve sadece KOAH'ı bulunan hastalarda ölçmek ve aralarındaki ilişkiyi araştırmaktır.

MATERYAL VE METOT: Serum endokan seviyesi 18 kişi PHT gelişen KOAH hastaları (Grup 1), 23 kişi KOAH (Grup 2) ve 19 kişi sağlıklı kontrolden (Grup 3) Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELİSA) test kiti kullanılarak ölçüldü.

BULGULAR: Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te yaş ortalamaları sırasıyla 65.28 ± 12.08 , 62.85 ± 10.98 ve 57.13 ± 10.21 yıl ve serum endokan seviyeleri sırasıyla 413.77 ± 597.00 , 829.73 ± 724.17 ve 480.94 ± 206.32 pg/mL olarak bulundu. Serum endokan seviyesi Grup 1'de diğer gruplara göre istatistiki açıdan anlamlı bir düşüş gösterdi. GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)'a göre KOAH ağırlığının ve sigara içme sıklığının serum endokan miktarı ile ilişkisinin olmadığı bulundu. Ancak, pulmoner arteriyel basınç (PAB) değeri ile serum endokan seviyesi arasında negatif yönde orta derecede korelasyon gözlemlendi. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri Grup 1 ve Grup 2'de kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Bu yükseliş Grup 1'de daha belirgindi. PAB ile ESR değerleri arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon saptandı. Ancak, PAB ile CRP değerleri arasında korelasyon yoktu.

SONUÇ: PAB değeri ile endokan seviyesi arasında negatif korelasyon olması PHT'de endokan seviyesinin düştüğünü göstermektedir. KOAH'ın ileri aşaması olan PHT gelişen KOAH hastalarında endotelial hasarın artmasından kaynaklı endokan seviyesinde düşme meydana gelmiş olabilir. Sonuçlar değerlendirildiğinde, serum endokan seviyesi, KOAH ve KOAH'a sekonder gelişen PHT tanısı ve bu hastalığın prognozu konusunda fikir verebilir.

Anahtar Sözcükler: CRP, Endokan, ESR, KOAH, PHT

İnci Hülya SAYILIR, Uzmanlık Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun

ABSTRACT

AİM: Endocan is a proteoglycan expressed by vascular endothelial cells, renal distal tubules, bronchi and lung submucosal glands which plays an important role in endothelial damage and neovascularization. The aim of this study was to measure serum endocan levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and COPD with pulmoner hypertension (PHT) and to investigate the association among the serum endocan levels, COPD and COPD with PHT in these patients.

MATERIAL and METHOD: Serum endocan levels were measured in 18 COPD patients with PHT (Group 1), 23 COPD patients (Group 2) and 19 healthy control (Group 3) using an enzyme-linked immunosorbent assay kit (ELISA).

RESULTS: The mean age of Group 1, Group 2 and Group 3 were 65.28 ± 12.08 , 62.85 ± 10.98 and 57.13 ± 10.21 years, respectively, and serum endocan levels were 413.77 ± 597.00 , 829.73 ± 724.17 and 480.94 ± 206.32 pg/mL, respectively. Serum endocan level showed a statistically significant decrease in Group 1 compared to the other groups. According to Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), the severity of COPD and the frequency of smoking were not related to the level of serum endocan. However, there was a moderate correlation between the pulmonary arterial pressure (PAP) value and the serum endocan level in the negative direction. Eritrosite sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) values were higher in Group 1 and Group 2 than in control group. This rise was more pronounced in Group 1. There was a moderate correlation between the PAP and the ESR values in the positive direction. However, there was no correlation between PAP and CRP values.

CONCLUSION: A negative correlation between PAP value and endocan level indicates that the endocan level is lower in pulmonary hypertension. Decreased endocan levels may be due to increased endothelial damage in COPD patients with PHT advanced stages of COPD. Taken together, serum endocan level may provide insight into the diagnosis and prognosis of COPD with PHT.

Keywords: COPD, CRP, Endocan, ESR, PHT

**İnci Hülya SAYILIR, Master Thesis,
Ondokuz Mayıs University - Samsun**

1. GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hava yollarında artmış kronik inflamatuvar cevap ile ilişkili ve genellikle progresif hava akımı kısıtlaması ile karakterize küresel bir sağlık problemidir. Solunum sistemi hastalıklarından kaynaklı ölümler, 1990'lı yıllarda tüm dünyada en sık görülen altıncı ölüm nedeni olarak kabul edilir iken 2020 yılında ölüm nedeni olarak üçüncü sırada olması beklenmektedir (Tanik ve ark., 2015). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre 2012 yılında en sık görülen ölüm nedenleri arasında solunum sistemi hastalıkları üçüncü sıradadır (TÜİK, 2013) ve solunum sistemi hastalıklarından ölümlerin %61,5'i KOAH kaynaklıdır (TÜİK, 2012).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmeler, myokard infarktüs, iskemik inme, enfeksiyonlar, PHT, akciğer kanseri, pnömoni, pnömotoraks, depresyon, diyabet, anemi, malnutrisyon, uyku bozuklukları gibi komplikasyonları vardır. Sigara içme gibi KOAH oluşumuna katkı sağlayan faktörler azaltıldığında bu komplikasyonların olasılığı azalmaktadır. KOAH'ın gelişimi için birçok risk faktörü tanımlanmıştır ve bunlar içerisinde sigara kullanımı en güçlü olanıdır. Diğer risk faktörleri çevresel tütün maruziyeti, ev içi ve ev dışı kirlenme, çeşitli toz ve kimyasallar, genetik faktörler, beslenme, yaş ve cinsiyet, mesleki maruziyetlerdir (Mannino ve Buist, 2007). Kötü sosyoekonomik koşullar, enfeksiyonlar, kronik astım ve hava yolları duyarlılığı da risk faktörleri arasında yer almaktadır (Kocabaş ve ark., 2014b).

Pulmoner hipertansiyon dinlenme durumunda ana PAB'in 25 mmHg ve üzerinde olması ile tanımlanır. PAB'in normal üst sınırı 20 mmHg'dir. PAB değeri 21 mmHg ve 24 mmHg arasında olduğunda klinik semptomlar belirsiz olup, bu aralıkta PAB değeri olan hastalar risk faktörleri bulunuyorsa PHT gelişimi açısından dikkatli takip edilmelidir (Hoepfer ve ark., 2013). KOAH'ta sıklıkla hafif ve orta şiddette PHT gözlemlenebilir (Seeger ve ark., 2013). Geçmişte en az bir kez solunum yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılmış KOAH hastalarında PHT insidansının %20 olduğu gösterilmiştir. İlerlemiş KOAH'ta, PHT prevalansı yüksektir (>%50) (Galie ve ark., 2009).

Endokan, endotelial hücre-spesifik molekül 1 (ESM1) olarak da bilinen insanda ESM1 gen tarafından kodlanan bir proteindir (Lassalle ve ark., 1996). Endokan, anjiogenezis, migrasyon, adezyon, tümör progresyonu, inflamatuvar hastalıklar gibi endotelial bağımlı hastalıklarda önemli rol oynar ve potansiyel bir endotelial hücre markırı olarak kabul edilir (Bechard ve ark., 2001). Endokanın akut karaciğer hasarında, akciğer kanserinde, pulmoner tromboembolizmde kandaki seviyesi artmıştır (Scherpereel ve ark., 2003; Mikkelsen ve ark., 2012; Güzel ve ark., 2014). Sonuç olarak, endokan, çeşitli kanser ve inflamatuvar durumlarda kan ve doku kaynaklı biyomarkır olarak kullanılmaktadır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında klinik bulgular ve risk faktörü maruziyetini belirledikten sonra tanı solunum fonksiyon testi ile konulmaktadır. Solunum fonksiyon testinde postbronkodilatör FEV₁/FVC (Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm/Zorlu Vital Kapasite) oranı %70'den düşük olduğunda hava yolu obstrüksiyonu saptanmaktadır. KOAH'ta PHT geliştiğinde, PAB değeri yüksekliğinin saptanmasında sağ kalp kateterizasyonu tanı için altın standart olmakla beraber, invaziv olduğundan rutin olarak kullanılmamaktadır. PHT tanısında ilk tercih ekokardiyografi olmakla birlikte, elektrokardiyogram (EKG), akciğer grafisi, manyetik rezonans görüntüleme tanıya yardımcı diğer yöntemlerdir. Ancak, KOAH'ta gelişen PHT'nin tanısı ve prognozunun izlenmesinde daha kolay uygulanabilir, kolay ulaşılabilir, uzmanlık gerektirmeyen bir yöntemin bulunması hastalığın yönetimini kolaylaştıracaktır. PHT gelişen KOAH hastalarının prognozu daha ciddi seyreder. Bu nedenle KOAH'a bağlı gelişen PHT'nin erken tanısı ve tedavisi oldukça önemlidir. Biz çalışmamızda KOAH ciddiyetinin belirlenmesinde ve KOAH'a bağlı gelişen PHT'nin erken tanısında endokan seviyesinin değerini belirlemeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

2.1.1. Tanım

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hava yollarında zararlı partiküller veya gazlara karşı ve genellikle progresif kronik inflamatuvar cevap ile ilişkili, dirençli hava yolu kısıtlanması ile karakterize, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH'ta sistemik inflamasyon da gelişebilir ve KOAH'lı hastalarda meydana gelen komorbiditelere sebep olabilir (GOLD, 2017). Akciğerlerde oluşan kronik inflamasyon; hava yollarında yeniden yapılanma ve daralmaya sebep olur. İnflamatuvar süreç sonunda gelişen akciğer parankim harabiyeti, küçük hava yolları ve alveollerde yıkıma neden olmasıyla akciğerin elastikiyetini azaltır. KOAH'ta kronik bronşit ve amfizem genellikle bir arada bulunur. Kronik bronşit; art arda en az iki yıl tekrarlayan, en az üç ay boyunca devam eden ve diğer solunum ya da kalp hastalıklarına bağlanamayan öksürük ve balgam çıkarma ile karakterizedir. Amfizem ise; terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarının, belirgin fibrozisin eşlik etmediği duvar hasarı ile birlikte anormal ve kalıcı genişlemesidir (Sağlam ve ark., 2008).

2.1.2. Epidemiyoloji

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, tüm dünyada önemi giderek artan bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 1998'de dünyada 600 milyon KOAH'lı hasta bulunmakta ve her yıl KOAH nedeniyle 2,3 milyon kişi ölmektedir (Tanik ve ark., 2015). Dünya genelinde KOAH'ın dağılımı tüm yaşlar için %1'in üzerinde, 40 yaş ve üzeri bireylerde ise %8-10 olduğu tahmin edilmektedir (Buist ve ark., 2007). 1990'da KOAH tüm dünyada en sık görülen altıncı ölüm nedeni olarak kabul edilmekteydi. Sigara tüketimine bağlı olarak tüm dünyada özellikle gelişmekte olan ülkelerde KOAH giderek artan bir salgın hastalık haline gelmektedir (Tanik ve ark., 2015). 2020 yılında ise ölüm nedeni olarak üçüncü sırada olması beklenmektedir (Tanik ve ark., 2015; Polverino ve ark., 2016; Choudhury ve MacNee, 2016)

Dünyada enfeksiyon hastalıkları giderek azalırken kronik hastalıklar artmakta ve en büyük mortalite nedeni haline gelmektedir (Paczek ve ark., 2011). 2010 yılında kronik solunum hastalıklarından kaynaklı gerçekleşen 3,8 milyon ölümün 2,9 milyonunun nedeni KOAH'tır (Lozano ve ark., 2012). KOAH prevalansı sigara içme oranı yüksek olan ülkelerde daha yüksektir. Ayrıca, prevalansın yaş ile arttığı ve kadınlardan daha çok erkeklerde yüksek olduğu tahmin edilmektedir (Van Durma ve ark., 2009). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 1997'de KOAH, erkeklerde %4,7, kadınlarda %2,4 oranında ölüme neden olmuştur (DSÖ, 1998; Chapman, 2004). Günümüzde ise her yıl KOAH'tan 2,74 milyon kişi ölmektedir (Tanik ve ark., 2015).

Mevcut KOAH prevalans verileri, anket yöntemleri, tanı ölçütleri ve analitik yaklaşımların farklılıklarından dolayı büyük farklılıklar göstermektedir. Önemli olan, tüm çalışmalar, KOAH'ı semptomlar ve spirometri ile birlikte değil, tek başına spirometri ile değerlendirmiştir. Karmaşıklıklara rağmen, KOAH prevalansının daha doğru tahminlerini mümkün kılacak veriler ortaya çıkmaktadır. 1990-2004 yılları arasında 28 ülkede yapılan bir meta-analiz, KOAH prevalansının sigara içenlerde içmeyenlere göre, yaşı ≥ 40 olanlarda < 40 olanlara göre, erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Obstrüktif akciğer hastalığının araştırılması için yapılan PLATINO çalışmasında, beş Latin Amerika ülkesinin (Brezilya, Şili, Meksika, Uruguay ve Venezuela) büyük birer şehrinde, 40 yaşın üstündeki hastalarda, bronkodilatör sonrası hava akımı kısıtlanmasının yaygınlığı incelenmiştir. Bu çalışmada her ülkede, KOAH prevalansı yaşla birlikte hızla artarken, yaşı > 60 olanların en yüksek prevalansa sahip olduğu görülmüştür. Toplam nüfustaki yaygınlık Mexico City'de % 7.8'den düşük (Meksika), Montevideo'da % 19.7'den yüksek bulunmuştur (Uruguay). Beş şehrin her birinde, KOAH prevalansı erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (GOLD, 2017).

Türkiye'de 2000 yılında Ulusal Hastalık Yüğü çalışmasında, KOAH'ın üçüncü ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada KOAH'ın önde gelen hastalık yüğü nedenleri içerisinde sekizinci sırada yer aldığı belirlenmiştir (Kocabaş ve ark., 2014a). TÜİK verilerine göre 2011, 2012, 2014 ve 2015 yıllarında en sık görülen ölüm nedenleri arasında solunum sistemi hastalıkları üçüncü sıradadır (TÜİK, 2013, 2015).

2012 yılında solunum sistemi hastalıkları nedeniyle ölenlerin %61,5'i KOAH kaynaklıdır (TÜİK, 2012).

2.1.3. Risk faktörleri

Son on yılda, KOAH'ın gelişimi için birkaç risk faktörü tanımlandı. Bu risk faktörleri içinde en güçlü olanı sigara kullanımıdır. Diğer risk faktörleri çevresel tütün maruziyeti, ev içi ve ev dışı kirlenme, çeşitli toz ve kimyasallar, genetik faktörler, beslenme, yaş ve cinsiyet, mesleki maruziyetlerdir. Çeşitli toz ve kimyasallara maruziyet, gelişmekte olan ülkelerde daha önemlidir (Mannino ve Buist, 2007). Kötü sosyoekonomik koşullar, enfeksiyonlar, kronik astım ve hava yolları duyarlılığı da risk faktörleri arasında sayılabilir.

Genetik faktörler: Alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliği, KOAH'a neden olduğu en iyi bilinen genetik risk faktörüdür ve dünya nüfusunun sadece küçük bir kısmını etkiler (GOLD, 2017). Karaciğer tarafından üretilen AAT proteolitik enzimlerin inhibitörüdür. Solunum yollarında nötrofil elastazın meydana getireceği akciğer dokusundaki hasarını engeller. AAT'nin eksikliği ile bu koruyucu mekanizma bozulur ve amfizem gelişmesi için duyarlılık artar (Köhnlein ve Welte, 2008).

Matriks metalloproteinaz 12 geni gibi tekli genler düşük akciğer fonksiyonuyla ilişkilendirilmiştir. Alfa-nikotinik asetilkolin reseptörü , Hedgehog İnteracting Protein ve birçok gen bölgesinin KOAH ile ilişkili olduğu düşünülse de henüz kesin veriler bulunmamaktadır (GOLD, 2017).

Yaş ve cinsiyet: Solunum sistemi ile ilgili semptomların erkeklerdeki prevalansı kadınlardakine göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak, son 20 yılda hastalığın prevalansı ve mortalitesi erkeklere göre kadınlarda daha fazla artmıştır. Bu değişikliğin nedeninin son 50 yılda sigara içme eğiliminin değişmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Kocabaş ve ark., 2014a). Erkeklerin sigara kullanmaya erken yaşta başlamaları, sigarayı daha fazla içmeleri ve derin inhalasyon yapmaları kadınlara göredaha çok etkilenme nedenleri olarak değerlendirilmektedir. (Prescott ve ark., 1998). Yaş ilerledikçe KOAH'a yakalanma artmaktadır (Buist ve ark., 2007). Çocukluk

yaşta astım geçiren hastaların 40 ve üzeri yaşlarda KOAH'a yakalanma oranının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Tanik ve ark., 2015).

Yaşlanma ve hücrel yaşlanma ilişkisi KOAH'ta önemli patolojik mekanizmalardandır. Bu mekanizmalar henüz tam anlaşılamasa da yaşlanmada oksidatif stres, telomer kısalması, hücrel yaşlanma, anti-ageing moleküllerde değişim, proteaz-antiproteaz dengesizliği, ekstraselüler matrikste bozulma, inflamatuvar hücrelerden salınan mediatörler esas mekanizmalar arasında sayılmaktadır (Choudhury ve MacNee, 2016)

Akciğer gelişimi: Akciğer gelişmesi gebelikte başlar ve doğumdan sonra da devam eder. Dolayısıyla gebelik, doğum, çocukluk ve adolesan dönemlerinde akciğer gelişimi açısından yaşanan olumsuz süreçler KOAH gelişimi açısından risk oluşturmaktadır (GOLD, 2017). Erken doğan ve doğumda düşük akciğer fonksiyonlarına sahip olan bebeklerin ilerleyen dönemde KOAH oluşum riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Barker ve ark., 1989; Stern ve ark., 2007). Ayrıca yapılan büyük bir meta-analizde doğum ağırlığı ile yetişkin dönemdeki FEV₁ değerinin pozitif yönde korelasyon gösterdiği görülmüştür (GOLD, 2017).

Partikül maruziyeti: Sigara KOAH gelişimi ve progresyonu açısından en major risk faktörüdür (Su ve ark., 2016). Toz, duman ve gazlara maruz kalmak KOAH gelişim riskini arttırmaktadır. Maruziyetin yoğun ve uzun süre olması sonucu, yıllık FEV₁ de azalmanın hızlanması ve KOAH mortalitesini arttırmaktadır. Çalışılan ortamda bu kimyasallara maruziyetin yanında sigaraya maruziyet varsa KOAH oluşma riski daha da yükselmektedir. KOAH gelişiminde, sigara içenlerdeki KOAH'ın %15-19'u mesleki maruziyete bağlanabilir. Sigara içmeyenlerde bu oran %30'a çıkmaktadır. Kömür tozuna, silikaya, kadmiyuma, hayvan yemi ve tozuna, duman veya eriticilere maruziyetin bulunduğu işlerde çalışanlar mesleki risk grubunda bulunurlar (Kocabaş, 2010).

Sosyoekonomik durum: Beslenme, mesleki faktörler ve iç ve dış ortam hava kirliliği, sigara içimi gibi KOAH'ın risk faktörleri ile düşük sosyoekonomik düzey yakından ilişkilidir. Bu yüzden, KOAH gelişimi açısından düşük sosyoekonomik düzey bir risk faktörüdür (Vincken ve ark., 2002; GOLD, 2017).

Hava kirliliği: Şehirlerde yüksek düzeyde hava kirliliğinin olması solunum sistemi hastalıklarını olumsuz etkilemektedir. Isınma ve yemek pişirmek amacıyla kullanılan bitkisel ve hayvansal yakıtların kullanımı, karbonmonoksit ve nitrik oksit (NO) gibi gazların açığa çıkmasına ve havalandırmanın yetersiz olduğu durumlarda iç ortam hava kirliliğine sebep olmaktadır (Erdoğan ve ark., 2000). Kırıkkale’de yapılan bir çalışmada, hiç sigara içmemiş 40 yaş üzeri kadınların biomas yakıt dumanlarına maruz kalanlarında KOAH prevalansı kalmayanlardan daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmaya göre biomas yakıt dumanlarının, KOAH gelişme riskini 2,6 kat arttırdığı ve KOAH gelişiminden %23,1 oranında sorumlu olduğu bildirilmiştir (Ekici ve ark., 2005).

Solunum sistemi enfeksiyonları: Çocukluk döneminde geçirilen solunum yolu enfeksiyonları, akciğer gelişimi ve savunma mekanizmasını olumsuz etkileyerek yetişkin dönemde KOAH gelişimi için risk oluşturur. Yetişkinlerde akut solunum sistemi enfeksiyonlarının KOAH’lı hastalarda hava akımında geçici kısıtlanmalara neden olabildiği ancak KOAH’ın özel bir nedeni olmadığı belirtilmiştir (Annesi-Maesano, 2006). Tüberküloz ve HIV (Human Immunodeficiency Virus) enfeksiyonları KOAH gelişimi açısından riski artırmaktadır (GOLD, 2017).

Beslenme: Diyetle vitamin A, C, E gibi antioksidan vitaminlerin yetersiz olmasının KOAH gelişme riskini arttırdığı gözlenmiştir. Vitamin C ve magnezyum eksikliğinin KOAH gelişiminde önemli olduğu bildirilmiştir (Britton ve ark., 1995). Ancak, beslenmenin KOAH’ın gelişimindeki rolü konusunda çelişkili sonuçlar vardır (Kocabaş ve ark., 2014a).

Astım ve hava yolu hiperreaktivitesi: Astım kronik hava yolu obstrüksiyonu ve KOAH gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Kronik hava yolu obstrüksiyonunun patolojisi sigara içip astımı olmayan ve astımı olup sigara içmeyenlerde farklı olmasına rağmen akciğer fonksiyonlarında benzer kayıp görülür. Bazen klinik olarak KOAH ve astımı birbirinden ayırmak zor olabilir (GOLD, 2017).

Kronik bronşit: Mukus hipersekresyonuyla FEV₁ kaybı ilişkilidir ve sigara içen kronik bronşiti olan genç erişkinlerde KOAH gelişme riskinin arttığı bulunmuştur.

Kronik bronşitin ayrıca KOAH'ta görülebilen ağır alevlenmeler için artmış risk oluşturduğu görülmüştür (GOLD, 2017).

2.1.4. Klinik belirtiler

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı için öksürük, balgam ve nefes darlığı en belirgin semptomlardır. Semptomlar içinde en karakteristik olanı, kronik ve progresif nefes darlığıdır. Ciddi hava yolu obstruksiyonu bazen nefes darlığı, öksürük, balgam olmadan da görülebilmektedir. Semptomlar hava akımı kısıtlanmasından yıllar önce ortaya çıkabilmektedir (GOLD, 2017). Öksürük, balgam ve nefes darlığı gibi şikayetler günden güne değişiklik gösterebilmekle beraber genelde sabah saatlerinde daha yoğun görülmektedir (Kessler ve ark., 2011).

Öksürük, KOAH'ın sıklıkla görülen ilk semptomudur. Beraberinde balgam üretimi görülmektedir. Bazen balgam üretimi olmayabilir. (Kessler ve ark., 2011). Öksürük başlangıçta aralıktır. Sonrasında hergün olmaya başlar ve sıklıkla günboyu devam eder. Bazı hastalarda ciddi hava yolu darlığına rağmen öksürük yoktur (GOLD, 2017).

Balgam yapışkan, çıkartılması zor, mukoid yapıdadır (Kessler ve ark., 2011). Pürülan balgam artışı, inflamatuvar mediatörlerin artışı yansıtır ve bu da bakteriyel bir alevlenmenin geliştiğini gösterebilir (GOLD, 2017).

Nefes darlığı başlıca ve en önemli semptomdur. Hastalar öksürük ve balgam çıkarmanın sıklıkla sigara içimi ve meslekleriyle ilgili olduğunu düşünür ve hekime başvuramazlar. Nefes darlığı yakınması hekime başvurunun temel sebebidir. Bu nedenle KOAH tanısında gecikme yaşanmaktadır. Nefes darlığı tipik olarak progresif, inatçı ve genelde efor ile ortaya çıkmaktadır. Nefes darlığının FEV₁ ile zayıf ilişkisi olduğu bilinmektedir (Pauwels ve Rabe, 2004). KOAH da nefes darlığı hastanın anksiyete yaşamasına sebep olabilmektedir (GOLD, 2017).

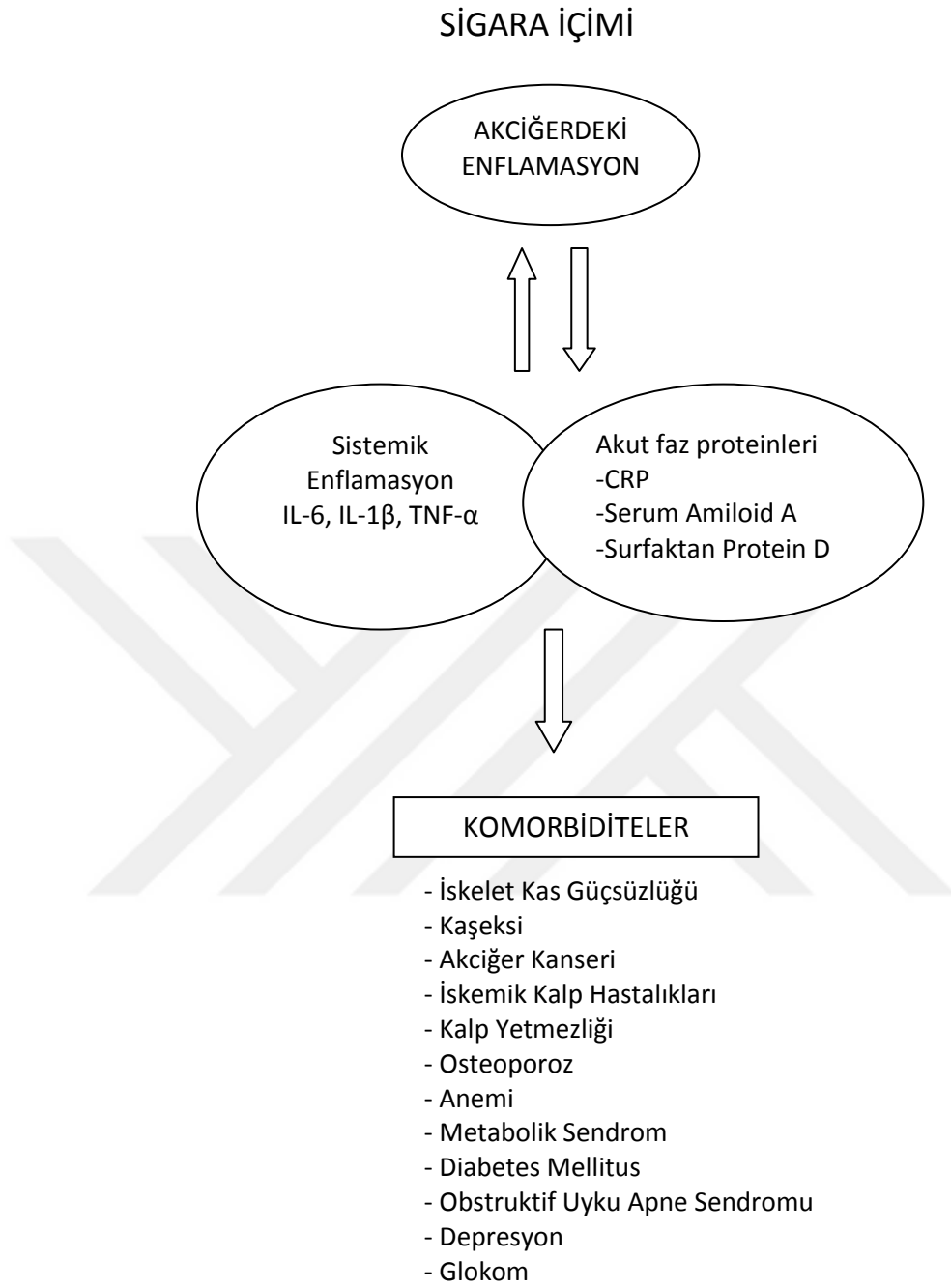
KOAH ile ilişkili diğer semptomlar endişe, depresyon, yorgunluk, iştahsızlık ve kilo kaybıdır (Pauwels ve Rabe, 2004). Kilo kaybı ve anoreksi, ağır ve çok ağır KOAH da ortak semptomlar olup altta yatan diğer hastalıklara (tüberküloz, akciğer kanseri vb.)

işaret edebilmesi açısından prognostik öneme sahiptir (GOLD, 2017). KOAH'ta hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi görülebilmekte, günden güne veya gün içerisinde değişkenlik gösterebilmektedir. Göğüste sıkışma hissi genelde egzersiz sonrası ortaya çıkmaktadır (Kessler ve ark., 2011).

Erkek ve kadın arasında KOAH'ın belirtilerinin gözlenmesi konusunda farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. KOAH'lı kadınların daha çok nefes darlığı, depresyon, korku ve yorgunluk; daha az balgam üretimi gösterdikleri bildirilmiştir (Watson ve ark., 2004). Ayrıca, kadınların daha düşük egzersiz kapasitesine, daha çok hava yolları duyarlılığına sahip oldukları belirtilmiştir (Di marco ve ark., 2006).

2.1.5. Patoloji, patogeneze ve patofizyoloji

Patoloji: KOAH, inhale edilen zararlı gaz ve partiküllere karşı akciğerlerde anormal bir inflamatuvar cevap ile karakterizedir. Bu inflamatuvar cevap, zararlı gaz ve partiküllere, sigara dumanına uzun süreli maruz kalmaya karşı, doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtları gösterir. Sigara içenlerin tümünün akciğerlerinde bir miktar inflamasyon görülürken, KOAH gelişen kişiler toksik maddeleri inhale ettiğinde aşırı ve anormal bir inflamatuvar cevap verir. Bu aşırı cevap, artmış mukus salgınımı (kronik bronşit), doku yıkımına (amfizem) neden olan normal tamir ve savunma mekanizmalarının bozulmasına neden olabilir. Bu patolojik değişiklikler, iletken hava yollarındaki hava akımına direncin artması, hava hapsi gibi KOAH'ın karakteristik özellikleri ile sonuçlanır (MacNee, 2006). KOAH'ta spesifik inflamatuvar hücrelerin artışıyla karakterize kronik inflamasyon, hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda görülmektedir (Barnes, 2014; GOLD, 2017). Genel olarak, kronik inflamasyon sonucu meydana gelen değişiklikler hastalığın şiddetine göre artar ve sigara içiminin durdurulmasına rağmen devam eder (Hogg, 2004). KOAH'ta artmış inflamasyon için mekanizmalar henüz anlaşılmış değildir (Cosio ve ark., 2009). Sistemik inflamasyon oluşabilir ve KOAH hastalarında bulunan birçok komorbid durumda rol oynayabilir (Kocabaş ve ark., 2014d ; GOLD, 2017) (Şekil 1).



Şekil 1. KOAH'ta sistemik enflamasyon ve komorbiditeler (Kocabaş ve ark., 2014d)

Patogenez: KOAH gelişimi ile ilişkili mekanizmalar yeterince bilinmemekle beraber sistemik inflamasyon, oksidatif stres, hipoksi, sedanter yaşamla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Su ve ark., 2016). KOAH olan tüm hastalarda sistemik inflamasyon görülmesi şart değildir (Agusti ve ark., 2012).

İnflamasyon: KOAH'ın patogenezi için en güncel hipotez toksik gaz ve partiküllerin inhalasyonuna anormal inflamatuvar yanıt verilmesidir (Hogg ve Timens, 2009). Bu cevap hem lokal olarak akciğerde görülebildiği gibi hem de sistemik olarak görülebilir. Bu şekilde oluşan cevap destrüksiyondan korunmada etkili mekanizmalara zarar verir, onarım mekanizması bozulur ve sonunda akciğer doku hasarı meydana gelir. Hasar sonucu mukus sekresyonunda artış, hava yollarında daralma, fibrozis, parankim hasarı ve damarsal değişiklikler olur (Tokmak, 2009).

Tablo 1. KOAH'taki hücresel ve yapısal değişiklikler (Kocabaş ve ark., 2014c).

	Hücresel İnfiltrasyon	Yapısal Değişiklikler
Büyük hava yolları (Trakea ve iç Çapı >2 mm olan bronşlar)	Makrofaj CD ⁺ T lenfosit Nötrofil (ağır olgularda) Eozinofil (bazı hastalarda ve alevlenmelerde)	Goblet hücre hiperplazisi Submukozal bezlerde hipertrofi Epitelde skuamöz metaplazi
Küçük hava yolları (İç çapı <2 mm olan bronşiyoller)	Makrofaj CD8 ⁺ lenfosit (hava akımı obstrüksiyon düzeyi ile ilişkili) B lenfosit (lenfoid folliküller) Fibroblast Nötrofil (az miktarda/ağır olgularda) Eozinofil (az miktarda/ hafif ve alevlenmelerde)	Hava yolu duvarında kalınlaşma Peribronşiyal fibrozis Hava yolu lümeninde daralma Alveoler tutamak kaybı
Akciğer parankimi (Solunumsal bronşiyoller ve alveol)	Makrofaj CD8 ⁺ T lenfosit	Alveol duvar harabiyeti Epitel apoptozisi Sentirasiner amfizem Panasiner amfizem
Pulmoner damarlar	Makrofaj CD8 ⁺ T lenfosit	Endotelial disfonksiyon İntimal kalınlaşma Mediyal hipertrofi (daha az sıklıkla) Adventisyal enflamasyon

Kronik inflamasyon KOAH patogenezinde önemli role sahiptir. KOAH'ta kronik gelişen inflamasyon en çok periferik hava yolları, akciğer parankimi, vasküler yapıları etkilerken büyük hava yollarında da inflamatuvar değişiklikler olur (Barnes, 2014)

(Tablo 1). Sistemik olarak da çizgili kas, sistemik damarlarda görülmektedir. KOAH'ta akciğerde hava yollarına inflamatuvar hücre göçü olmakta, bu hücreler akciğer ekstraselüler matriksini parçalayan elastolitik proteinaz salgılanmasına ve ekstraselüler matriks hasarına yol açmaktadırlar (Tokmak, 2009). KOAH'ta kronik akciğer inflamasyonu nötrofil, makrofaj, T lenfosit hücrelerinin ve lökotrien B4 (LT-B4), interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8b ve tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa gibi sitokinlerin artması ile karakterizedir (Choudhury ve MacNee, 2016). Ancak KOAH'taki inflamasyonun mekanizmaları henüz anlaşılamamıştır (GOLD, 2017).

Dünyanın farklı bölgelerinde tamamlanan geniş epidemiyolojik çalışmalar, atmosferik kirlenmenin kardiyovasküler ve solunum sisteminde hastalığın meydana gelme riskini arttırdığını göstermektedir (Sakai ve ark., 2004). Partiküler hava kirliliğindeki değişiklik ile polimorfonükleer nötrofil, monositler ve sitokinler arasında açık bir ilişkinin olduğu görülmüştür. Hava kirliliğinin artmasına rağmen başlangıçta akciğer fonksiyonlarında bir etki gözlenmez iken dolaşımdaki lökositlerin, polimorfonükleer nötrofillerin, band (stab) nötrofillerin ve sitokinlerin seviyelerinde artış gözlenmektedir (Tan ve ark., 2000; Fujii ve ark., 2002). Sonuç olarak akciğer, hava kirliliğindeki artışa cevap olarak proinflamatuvar sitokin üretiminin artmasına, bu da karaciğerdeki akut faz proteinlerinin üretiminde artışa ve kan dolaşımına kemik iliğinden salınan lökositlerin salınımının artmasına neden olur. İn vitro olarak insan alveoler makrofajlarının üzerinde yapılan çalışmada hücrelerin atmosferik partiküllere maruz kaldıklarında TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, makrofaj inflamatuvar protein (MIP)-1alfa ve granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör (GM-CSF) gibi proinflamatuvar sitokinleri ürettiği gözlenmiştir (Van Eeden ve ark., 2001). Ayrıca, alveoler makrofaj ve hava yolu epitelyal hücreleri arasındaki parakrin etkileşimin her iki hücre tipinden salınan mediyatörleri arttırdığı gözlenmiştir (Fujii ve ark., 2002). Dolaşımda lökosit sirkülasyonundaki artış hem akciğer fonksiyonlarındaki bozulma hem de artmış mortalitenin önemli bir habercisidir. Bu da, solunan kirli hava kaynaklı dolaşımdaki lökosit miktarı artışının, morbiditenin ve KOAH ile ilişkili ölümlerin çoğundan sorumlu; solunum ve kardiyovasküler sistem hastalıkları için de bir risk faktörü olduğunu gösterir (Tan ve ark., 2000).

Akciğerde yabancı partiküllere karşı lokal ve sistematik cevabın başlaması doğal ve kazanılmış immun sistem tarafından oluşturulur. Doğal yanıtın önemli bir bileşeni, hücre ilişkili ve dolaşımdaki infeksiyöz ajanların çeşitli yapılarında bulunan patojen ilişkili moleküler paternleri (PAMPs) tanıma özelliğindeki reseptör moleküllerinin bir serisi ile sağlanır. Toll benzeri reseptörleri (TLRs) içine alan PAMPs'lar kazanılmış immun sistemin antijen reseptörlerinden ayrılır. 12 memeli TLR'nin tamamı insan havayolu epitelinde bulunur. Bunlardan birkaçı KOAH'ın patogenezesinde görevlidir (Chaudhuri ve ark., 2005). Hücre yüzeyinde bulunan TLR'ler bakteriyal lipoprotein (TLR1,-2 ve -6), bakteriyal peptidoglikan (TLR2), gram-negatif bakteriyal lipopolisakkarid, fungal mannan ve viral proteinler (TLR4), bakteriyal flagellinler (TLR5), bakteriyal lipopeptidler ve lipoteikoik asitleri (TLR2 ve -6) tanıma özelliğine sahiptirler. Bu reseptörlerin hepsi inflamatuvar sitokinler (TNF, IL-1, IL-12), kemotaksis sitokinler (kemokinler) [IL-8, monosit kemotaktik protein (MCP)-1, RANTES (Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted)], endotelial adezyon molekülleri (E-selektin), kostimulatuar moleküller (CD80, CD86), antiviral sitokinlerin [interferon (IFN)-alfa,-Beta] ekspresyonunu arttıran yaygın hücreiçi sinyal yolları ile arttırırlar (Hogg ve Timens, 2009).

Doğal savunma sisteminin ikinci önemli konusu, hem büyük hem de küçük hava yollarında hasar görmüş dokuya dolaşımdaki efektör hücrelerin göçü ve plazmanın kaçıdır. Bu süreç indükte balgamda, bronkoalveolar sıvıda ve akciğer dokusunda ölçülebilen proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin etkileyici düzeni ile regüle edilmektedir (Fujii ve ark., 2002; Hogg ve Timens, 2009). KOAH'ta bronkoalveolar lavajda sitokinler, proteazlar, solubl sitokin reseptörleri artar (Choudhury ve MacNee, 2016). TNF- α , IL-8, lökotrien B4 başta olmak üzere GM-CSF, IL-4 düzeylerinde bronkoalveolar lavaj, indükte balgamda artma görülür. Etkilenen epitel hücrelerinden IL-8, TNF- α , IL-1, IL-1 β , IL-6, GM-CSF, LTB4, CXC kemokinleri, granülosit kemotaktik protein-2 (GCP-2) , 'growth related oncogen' (GRO- α), C-C kemokinlerini, RANTES, makrofaj kemotaktik protein (MCP)-1, eotaksin salınır. Bu mediatörler aracılığıyla makrofaj, nötrofil, lenfosit, eozinofillerin hasarlı bölgeye göçü olur. Bunun yanında onarım açısından da epitel hücrelerden 'transforming growth factor' (TGF)-Beta, IL-6, prostaglandinE2 (PGE2) serbestleşir (Yıldırım, 2008). IL-8 gibi birçok

kemokin birden fazla reseptör ile etkileşime girerek polimorfonükleer (PMN)'lerin hasarlı akciğer dokusuna göç etmesine yol açar. Özellikle IL-8 seviyesinde KOAH'lı hastaların balgamında önemli miktarda artış görülür. Kemokin ligand 1 (CXCL1) hava yolu epiteliyal hücreleri ve alveolar makrofajlar tarafından sentezlenir; PMN'leri, monositleri, bazofilleri ve T lenfositleri kemokin reseptör 2 (CXCR2) aracılığıyla aktive eder (Hogg ve Timens, 2009). İnsan periferik hava yollarında T lenfosit göçü CXCR3 ekspresyonuna ve CXCL10, CXCL11 ve CXCL9 gibi kemokinler ile etkileşime bağlıdır (Saetta ve ark., 2002; Polverino, 2016). KOAH'ın progresyonuyla TNF-alfa, IL-6, CRP'nin artabileceği gösterilmiştir (Su ve ark., 2016). TNF-alfa ve IL-1 lokal ve sistemik cevabın oluşmasında kilit role sahiptir. Bu iki sitokin düşük miktarlarda bile lökositleri aktive eder ve adezyon moleküllerinin upregülasyona uğramasını sağlamak için endoteliyal hücreleri stimüle eder. Orta düzeylerde vücut sıcaklığını, karaciğerde akut faz proteinlerinin sentezini artırır ve kemik iliğinde lökositlerin üretimini, salınımını artırırken; yüksek düzeylerde bu sitokinler septik şoku tetikler. İnsanın hava kirliliğine maruz kalmasıyla üretilen sitokinlerin kana salınması, karaciğerde akut faz proteinlerinin üretilmesi ve kemik iliğinden inflamatuvar hücrelerin salınımı oluşan fizyolojik cevaptır (Tan ve ark., 2000; Van Eeden ve ark., 2001; Sakai ve ark., 2004). Histolojide doğal immün yanıt ile ilişkili değişiklikler hasarlı dokuda B lenfositlerin, CD4/CD8 T lenfositlerin yanı sıra PMN'lerin, mononükleer makrofajların, doğal killer hücrelerin ve dendritik hücreler ile hasarlı dokunun infiltrasyonunu içerir (Hogg ve Timens, 2009).

Nötrofiller KOAH patogeneğinde rol alan başlıca hücrelerdir fakat KOAH hastalarının %20-40 kadarının balgamı eozinofil içerir ve hava yollarında eozinofil infiltrasyonu mevcuttur. KOAH'ı olan bazı hastalar hava yolları ve balgamda eozinofil artışı; reversibl hava yolu obstrüksiyonu gibi astımla ortak özellikler gösterebilir. Bu hastalar steroidde tipik KOAH'lı hastalardan daha iyi yanıt verir (Barrecheuren ve ark., 2015). Bu tür hastaların tanımında 'Overlap Sendromu' kullanılmaktadır (Postma ve Rabe, 2015). Nötrofilik hava yolu inflamasyonu matriks metalloproteinaz 9 (MMP-9), nötrofilelastaz, IL-6, IL-17 ve birçok inflamatuvar marker artışıyla karakterizedir. Eozinofilik inflamasyonda ise eozinofilik katyonik protein, IL-33 görevlidir. Eozinofilik

fenotipe göre nötrofilik fenotipli KOAH'ta hava yolu obstrüksiyonu ve hiperinflasyon çok daha şiddetli olmaktadır (Górska ve ark., 2016).

IgA solunum da dahil olmak üzere vücuttaki mukus salgılarında bulunan koruyucu antikordur. B lenfositler küçük hava yolları, büyük hava yolları, akciğer lenf nodları, perivasküler ve parankimal lenfoid foliküllerde artmaktadır. KOAH'lı akciğerde artan B hücreleri IgA sentezinin artmasıyla ilişkilidir. Fakat salgısal IgA ilişkili bağışıklık yanıtı KOAH'ta bozulmuştur ve KOAH progresyonuna katkıda bulunmaktadır (Polverino ve ark., 2016).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında miktarı artan inflamatuvar mediyatörler;

- Nötrofiller ve makrofajlardan salınan lökotrien B₄, nötrofiller ve epiteliyal hücre tarafından üretilen T hücre kemoatraktantları.
- Makrofajlar ve epitel hücrelerde üretilen CXC kemokinleri, interlökin 8 ve GRO- α kemotaktik faktörleri. Bunlar dolaşımdan hücre göçünü sağlar ve proinflamatuvar yanıtın artmasını sağlarlar.
- TNF-alfa, IL 1-beta ve 6 gibi proinflamatuvar sitokinler.
- Ya direk ya da diğer sitokinlerin salınımını sağlayarak hava yollarında fibrozisi tetikleyen TGF-beta, konnektif doku büyüme faktörü (CTGF) gibi büyüme faktörleri (MacNee, 2006).

Adipositler ve yağ dokusu, kan basıncının düzenlenmesi, inflamasyon, koagülasyon, glukoz ve lipid metabolizması, beslenme davranışlarında role sahip bazı hormon ve sitokin gruplarını üretmektedirler. Adiposit hormonu olan leptinin gıda alımı ve immun sistem üzerine önemli etkileri mevcuttur. Ayrıca, monosit-makrofaj modülasyonu, bazofiller, eozinofiller, natural killer hücreler, nötrofiller ve dendritik hücreler üzerinde de etkileri vardır. Leptin, T hücre aktivasyonu ve bu hücre sitokinlerinin üretimini değiştirir. KOAH'lı hastaların balgamında leptin bulunmuştur. KOAH'lı hastaların akciğer dokusunda bronşiyal epitel hücre, tip II pnömosit ve makrofajların önemli bir leptin kaynağı olduğu ve ağır KOAH'lı hastalar ve sigarayı bırakmış kişilerde, hiç sigara içmemiş kişilere göre alveolar makrofajlar ve bronşiyal epitel hücrelerindeki leptin sentezinin daha fazla olduğu görülmüştür (Tezçağırır, 2011).

C-reaktif protein, akut faz reaksiyonunun başlamasıyla hızlıca artar. CRP, akut faz cevabın diagnostik belirteçidir. İn vivo ve in vitro yapılan çalışmalarda, CRP'nin canlıda patojen ve hasarlı hücrelere bağlanabildiği ve kandaki humoral ve hücrel immun sistemleri etkileyerek, yabancı hücrelerin yok edilmesinde rol aldığı gösterilmiştir. CRP'nin fibronektin ve kromatine bağlanarak doku nekrozunda hasarlı kromatini yok ettiği belirtilmiştir. Enflamasyon sırasında CRP'nin karaciğerde sentezi artar. CRP, enflamasyonlu bölgelerdeki hasarlı dokuda daha fazla bulunmaktadır (Ay ve ark., 1998). CRP, KOAH'ta sistemik inflamasyonun bir markırı olarak kullanılır (Dahl ve ark., 2007; Corsonello ve ark., 2011). KOAH'ın progresyonuyla CRP'nin artabileceği gösterilmiştir (Su ve ark., 2016). Bunun sebebin KOAH'ta meydana gelen sistematik inflamasyon olduğu düşünülmektedir (Man ve ark., 2006; Dahl ve ark., 2007; Agarwal ve ark., 2013). Serum CRP düzeyi CAT skoruyla pozitif yönde korele bulunmuştur (Kang ve ark., 2016).

Sürfaktan Protein D (SP-D), tip 2 pnömositler tarafından üretilen biyobelirteçtir. Bu belirteç akciğere spesifik proteindir (Sarıaydın ve Ulaşlı, 2014). Serum SP-D düzeyi KOAH hastalarında artmaktadır. CRP'ye göre hastalık şiddeti ve semptomlar ile daha fazla ilişkilidir. Serum SP-D düzeyi, kaynağı sadece periferik akciğer dokusu olması nedeniyle, akciğer inflamasyonunun sistemik dolaşımında inflamatuvar değişikliklere yol açabileceğini kanıtlayan bir belirteçtir (Barnes ve Celli, 2009).

Proteaz ve antiproteaz dengesizliği: İnflamatuvar hücrelerden ve epitel hücrelerinden üretilen proteazların artan miktarı ve antiproteazların inaktivasyonu proteaz ve antiproteaz dengesizliği ile sonuçlanır (GOLD, 2017). Sigara içme ve inflamasyonun kendisi, oksidatif stresi tetikler, oksidasyon ile proteazları salgılatır ve bazı antiproteazları inaktive etmek için inflamatuvar hücreleri aktive eder. Ana proteazlar, nötrofillerden (serin proteaz, elastaz, katepsinG, ve proteaz 3) ve makrofajlardan (sistein proteazlar ve katepsin E, A, L ve S) salınanlardır. Ayrıca, çeşitli matriks metalloproteazları da (MMP-8, MMP-9 ve MMP-12) önemlidir. Ana antiproteazlar olarak amfizemin patogenezinde alfa-1 antitripsin, salgısal lökoproteaz inhibitör ve doku metalloproteazların inhibitörleri bulunur (MacNee, 2006). Alfa-1 antitripsin eksikliğinde proteinaz-antiproteinaz dengesizliği amfizeme neden olur.

Elastin de amfizemde proteaz aracılı yıkıma neden olan önemli bir komponenttir (GOLD, 2017).

Oksidatif stres: Oksidatif stresin artması KOAH patofizyolojisindeki anahtar mekanizmalardandır (Kirkhamand ve Barnes, 2013; Corlateanu, 2016). Oksidanların kaynağı partikül maruziyeti ve inflamatuvar hücrelerden salınan reaktif oksijen ve azot türleridir. Bu oksidatif stres, oksidan ve antioksidanlar da bir dengesizlik yaratır. Stabil KOAH'ta birçok oksidatif stres belirteçleri artar ve alevlenmelerde daha da artar. Oksidatif stres, antiproteazların inaktivasyonuna veya mukus üretiminin uyarılmasına neden olabilir. Ayrıca, transkripsiyon faktör aktivasyonu (nükleer faktör B gibi) yaparak iltihabı çoğaltabilir ve dolayısıyla proinflamatuvar mediatörlerin gen ekspresyonunu da arttırabilir (MacNee, 2006). Reaktif oksijen radikalleri (ROS) inflamatuvar genlerin ekspresyonunu ve proteazları arttırırken, elastolitik antiproteazları inhibe eder (Caramori ve ark., 2011). ROS fibrozise yol açan TGF-beta'yı aktive eder. Aynı zamanda oksidatif stres kortikosteroidlere verilen yanıtın azalmasına yol açar (Barnes, 2013). Oksidatif stres DNA tamir mekanizmalarında bozukluğa yol açar. KOAH'ta oksidatif strese ek olarak DNA tamir mekanizmalarında bir yetersizlik olması muhtemeldir ki akciğer karsinom görülme sıklığı bu hastalarda artmıştır (Caramori ve ark., 2011).

Patofizyoloji:

Hava akımı kısıtlaması ve hava hapsi: İnflamasyon, peribronşial fibrozis, lümen içi eksuda artması ve periferik hava yollarının daralması FEV₁'in düşmesine neden olur. Amfizemden kaynaklı parankimal hasar, elastik geri çekilme kaybından dolayı hava akımı kısıtlanmasına da katkıda bulunur (Hogg ve ark., 2004). Hava akımı kısıtlanması, ekspirasyon sırasında hava hapsine neden olur, hiperenflasyon ile sonuçlanır. Hiperinflasyon nedeniyle özellikle egzersiz sırasında artan dispne gelişir ve egzersiz kapasitesi azalır (GOLD, 2017).

Gaz değişimi anormallikler: KOAH'ta gelişen yapısal değişiklikler nedeniyle ventilasyon/perfüzyon dengesizliği gelişir. Ventilasyon/perfüzyon dengesizliği gaz değişimi anormalliklerinin en önemli nedenidir. Difüzyon bozukluğuna bağlı KOAH hastalarında hipoksemi ve hiperkapni görülebilmektedir. Alveol hacmi başına

karbonmonoksit difüzyon kapasitesindeki bozulma miktarı amfizem şiddeti ile iyi korelasyon gösterir (MacNee, 2006; Rodriguez-Roisin ve ark., 2009).

Aşırı mukus sekresyonu: Kronik öksürüğe neden olan aşırı mukus sekresyonu kronik bronşitin bir özelliğidir ve hava akımı kısıtlaması ile ilişkili de olmayabilir. KOAH'lı hastaların hepsinde semptomatik aşırı mukus sekresyonu meydana gelmeyebilir. Aşırı mukus sekresyonu, goblet hücrelerinin sayısının artışından ve kronik hava yolu irritasyonuna cevap olarak submukozal bezlerin genişlemesi kaynaklıdır (GOLD, 2017).

Pulmoner hipertansiyon: KOAH'ta pulmoner hipertansiyon genelde görülmezken ancak küçük bir grup hastada karşımıza çıkabilmektedir (Seeger ve ark., 2013). PHT, KOAH'ın geç döneminde gelişebilir. Bu, pulmoner arterlerin hipoksik vazokonstriksiyonundan kaynaklanabilir. PHT'de vasküler yapılarda intimal hiperplazi, düz kas hipertrofi/hiperplazisini içeren bazı yapısal değişiklikler gözlenir (Peinado ve ark., 2008).

Alevlenme : Solunum sistem semptomlarının alevlenmesi sıklıkla bakteriyel veya virüs kaynaklı enfeksiyonlar, çevre kirlenmesi, KOAH ilaçlarının yanlış ya da eksik kullanılması, kalp yetmezliği gibi ek hastalıklar, uzun süreli oksijen tedavisine uyumsuzluk veya bilinmeyen faktörler ile tetiklenen KOAH'lı hastalarda meydana gelir. Alevlenme süresince, inflamasyonda bir şiddetlenme, artmış hiperenflasyon ve gaz hapsi, düşmüş ekspirasyon akımı ve artmış dispne vardır (Parker ve ark., 2005).

2.1.6. KOAH'ta tanı yöntemleri

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kronik öksürük, balgam çıkarma, egzersiz sonrası nefes darlığı, hışıltılı solunum ve göğüsde sıkışma hissi gibi bulgular saptanır. Anamnezde sigara içimi, mesleki maruziyet, biomass maruziyeti, iç ve dış ortam hava kirliliği, enfeksiyonlar, astım ve diğer ek hastalıklar sorgulanmalıdır. Fizik muayene bulguları hastanın kliniğine göre farklılık gösterebilir. İncelemede, siyanoz, göğüs ön-arka çapında artış, fıçı göğüs, sık ve yüzeysel solunum, büyük dudak solunumu, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, ödem ve asteriksis görülür. Perküsyonda hepatojuguler reflü, hipersonorite saptanabilir. Oskültasyonda, solunum sesleri derinden

gelir, ekspirasyon uzun sürer, ronküs duyulabilir (Umut, 2008). Nefes darlığı, kronik öksürük ve/veya balgam çıkarma şikayetleri olan, risk faktörlerine maruziyet öyküsü bulunan hastalarda KOAH tanısı düşünülmeli, tanı spirometre ile doğrulanmalıdır. Spirometre ile yapılan ölçümler yaş, cins, boy ve ırka göre belirlenen referans değerlerle karşılaştırılarak değerlendirilir (Miller ve ark., 2005). Kronik obstrüktif akciğer hastalığından kuşku edilen hastada bronkodilatör sonrası FEV₁/FVC oranı <%70 ise hastanın hava akımı kısıtlanmasının varlığı doğrulanır ve hasta KOAH olarak değerlendirilir (Kocabaş ve ark., 2014b).

Ayrıca, yardımcı tanı yöntemi olarak radyolojik inceleme, akciğer volümleri ve difüzyon kapasitesi, arter kan gazı, oksijen saturasyonu ve egzersiz testleri kullanılabilir. Posteroanterior akciğer grafisinde aşırı havalanma bulguları KOAH tanısını tam olarak koymasa da tanıyı destekleyebilir. Aşırı havalanma olduğunda diyafram kubbesi düzleşir damla kalp görünümü saptanabilir. Lateral grafide sternum ve kalbin arkasındaki alanlarda genişleme ve hiperinflasyon olur, manubrium sterni ile çıkan aort arasındaki mesafe iki santimetreden fazla hale gelir. Diyafram düzleşmiş, yan grafide sternum ile diyafram arasındaki açı genişleşmiş, toraks ön-arka çapı artmış bulunabilir. Difüzyon kapasitesi ölçümü; karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ve alveolar ventilasyonun (DLCO/VA) düşük olması alveolo-kapiller membran bozukluğunun varlığını göstererek amfizeme işaret eder. DLCO ve DLCO/VA amfizem miktarına göre normal de bulunabilir. Difüzyon testi, solunum fonksiyon testinde görülen hava akım kısıtlanması ile uyumsuz derecede nefes darlığı tarifleyen hastalarda, amfizemin fonksiyonel etkileri ile ilgili bilgi verebilir. FEV₁<%35 olan ya da solunum veya kalp yetersizliğine ait bulguları mevcut olgularda oksijen saturasyonu (SpO₂) ölçülmelidir. SpO₂<%92 ise arter kan gazı (AKG) bakılması uygun olur. Altı dakika yürüme testi (6DYT) ve kardiyopulmoner egzersiz testleri (KPET) de tanıya yardımcı olabilir. Ayrıca, erken başlangıçlı, sigara öyküsü olmayan ya da aile öyküsü olanlarda alfa-1 antitripsin eksikliği değerlendirilebilir (Kocabaş ve ark., 2014b). KOAH'ta bilgisayarlı tomografi amfizemi, operasyon gerekebilecek bulleri göstermede, KOAH komplikasyonlarını tespit etmede (pulmoner tromboemboli, akciğer kanseri gibi) ve semptomların artışı durumunda ayırıcı tanı imkanı sağlaması açısından tercih edilebilir. Yüksek rezolusyonlu bilgisayarlı tomografi amfizem saptanmasında

önemli bir yöntemdir. EKG’de sağ aks deviasyonu, P pulmonale olması kor pulmonale açısından yol gösterebilir. Fakat kor pulmonale olmasına rağmen EKG'nin normal olabileceği unutulmamalıdır. Ekokardiyografiyle, PHT gelişen hastalarda, sağ ventrikül hipertrofisi, dilatasyonu ve triküspit yetmezliği tespit edilip PAB ölçümleri yapılabilir.

2.1.7. Hastalığın değerlendirilmesi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında değerlendirme, hastalığın şiddetini, hastanın sağlık durumuna etkilerini, daha sonra yaşanabilecek riskleri belirlemeyi hedeflemektedir. Değerlendirmenin sonucu tedaviye yön verilir. Bu nedenle değerlendirmede semptomların düzeyine, spirometrik olarak hastalığın ağırlığına bakılmalı, alevlenme riski ve komorbiditelerin varlığı belirlenmelidir (Kocabaş ve ark., 2014b).

1. Semptomların değerlendirilmesi: Nefes darlığının düzeyi “Değiştirilmiş İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi” (Modified Medical Research Council, MMRC) nefes darlığı skalası (Tablo 2) ile değerlendirilebilir.

Tablo 2. Nefes darlığının şiddetini değerlendiren MMRC nefes darlığı skalası

Derece	Tanım
0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor.
1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor.
2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşıtlarıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum.
3	Düz yolda 100 metre ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum.
4	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı değerlendirme testi (CAT): KOAH’ta sağlık durumundaki bozulmayı ölçen, 8 maddeli bir testtir (Tablo 3). Skor 0 ile 40 aralığında değişmektedir. Güvenilir ve iyi yanıt alınan bir ölçektir (Vestbo ve ark., 2011).

Tablo 3. KOAH değerlendirme testi "CAT"

1. Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum
2. Akciğerlerimde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5	Akciğerim tamamen balgam dolu
3. Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma var
4. Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor
5. Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum
6. Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden dışarı çıkmaya çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumuna nedeniyle evimden dışarı çıkmaya çekiniyorum
7. Rahat uyuyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum
8. Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi çok güçlü/enerjik hissetmiyorum

Öncelikle CAT ile semptomlar veya MMRC ile nefes darlığı düzeyi değerlendirilir. Eğer hastanın MMRC düzeyi 0-1 ise az nefes darlığı ya da CAT skoru <10 ise az semptomu olması anlamına gelir. MMRC düzeyi ≥ 2 ise fazla nefes darlığı ya da CAT skoru ≥ 10 ise fazla semptom varlığını gösterir.

2. Spirometrik değerlendirme: Tablo 4'te KOAH'ta hava akımı kısıtlanmasının derecelendirilmesi görülmektedir (Kocabaş ve ark., 2014b).

Tablo 4. Bronkodilatör sonrası FEV₁'e göre hava akımı kısıtlanmasının derecelendirilmesi (Bronkodilatör sonrası FEV₁/FVC<%70 olan hastalarda)

I: Hafif	FEV ₁ $\geq$ %80 (beklenilen)
II: Orta	%50 $\leq$ FEV ₁ < %80 (beklenilen)
III: Ağır	%30 $\leq$ FEV ₁ < %50 (beklenilen)
IV: Çok ağır	FEV ₁ < %30 (beklenilen)

FEV₁ ile semptomlar ve hastanın sağlıkla ilişkili yaşam kalitesindeki bozulma arasında zayıf bir ilişki vardır (Vestbo ve ark., 2011).

3. Alevlenme riskinin değerlendirilmesi: KOAH alevlenmesi solunum yolu semptomlarını günlük normal değişkenliklerin ötesinde ve ilaç tedavisinde değişiklik gerektirecek derecede kötüleştiren akut olay olarak tanımlanmaktadır (Vestbo ve ark., 2011). Hastadan hastaya yıllık alevlenme sıklığı değişmektedir. Hastanın daha önce yaşadığı alevlenmelerin sıklığının göstergesi yılda iki ya da daha fazla alevlenme öyküsü olmasıdır. Hava akım kısıtlanması arttıkça alevlenme sıklığı artırmaktadır.

KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatış kötü prognoz işareti olup mortalite riskinde artışı gösterir. Alevlenme riski yüksek hastalar hava akımı kısıtlanmasına göre ağır ve çok ağır grupta yer almaktadır. FEV₁ değerinin hızlı düşüş göstermesi ve sağlık durumunun bozulması sonucu alevlenme sayısı artmaktadır (Kocabaş ve ark., 2014b).

Öncelikle CAT ile semptomlar veya MMRC ile nefes darlığı düzeyi değerlendirildikten sonra ikinci aşamada hastanın alevlenme riskinin belirlenmesi gerekir. Hastaların düşük ya da yüksek risk grubuna bakılır ve risk 3 farklı şekilde belirlenebilir.

1. Hasta spirometrik olarak GOLD Evre 1 ve Evre 2 ise düşük risk, GOLD Evre 3 ve Evre 4 ise yüksek risk grubunda olur.
2. Alevlenme sayısı son bir yıl içinde 0 veya 1 ise düşük riskli, 2 ya da daha fazlaysa yüksek risk grubunda olur.
3. Son bir yıl içindeki hastaneye yatış sayısı 1 ya da daha fazla ise yüksek risk grubunda olur.

4. Ek hastalıkların değerlendirilmesi: KOAH çoğunlukla ileri yaşlarda görülen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. KOAH'ta en önemli risk faktörü sigaradır. Dolayısıyla yaşlanma ve sigara içimiyle ilişkili olan hastalıklara KOAH'la birlikte sık rastlanmaktadır. KOAH'lı hastalarda kilo kaybı, beslenme bozuklukları, kardiovasküler hastalıklar, iskelet kas disfonksiyonları, metabolik hastalıklar, osteoporoz, depresyon ve akciğer kanseri gibi ek hastalıklar sıklıkla görülür (GOLD, 2017). Ek hastalıklar varsa tanı konulmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. Pulmoner hipertansiyon, daha çok ağır KOAH'lı olgularda karşımıza çıkar. Genellikle hafif ya da orta şiddettedir. KOAH hastalarında PHT gelişmesi artmış mortalite ile ilişkilidir. Egzersiz esnasında, alevlenme dönemlerinde ve uyku sırasında pulmoner hipertansiyonda artış gözlenir (Chaouat ve ark., 2008). Kardiovasküler hastalıklar, KOAH'ta en sık görülen ek hastalıktır. İskemik kalp hastalıkları, kalp yetersizliği, atriyal fibrilasyon, hipertansiyon KOAH ile birlikte sık olarak bulunmaktadır. Osteoporoz, KOAH'ta görülen başlıca ek hastalıklardan birisi olup hastaların sağlık durumunu ve prognozlarını olumsuz etkilediği görülür. Osteoporoz amfizemli hastalarda daha fazla görülmektedir. Ayrıca

kadınlarda erkeklere oranla daha sık karşılaşılan bir komorbiditedir. Anksiyete ve depresyon genç yaş ve kadın cinsiyette olan KOAH hastalarında daha sık gözlenir. Anksiyete ve depresyonun sıklığı, sigara içme oranı, düşük FEV₁ düzeyi, kardiyovasküler hastalık varlığı ile ilişkili olarak artmaktadır (Kocabaş ve ark., 2014b). Özellikle dispne anksiyeteyi artıran bir faktördür. Anksiyete de, sigaraya başlama nedenleri arasındadır. Anksiyete nedeniyle sigaraya başlayıp daha sonra bırakan hastalardaki yoksunluk semptomları, başka nedenlerle sigaraya başlayanlara göre daha fazla görülmektedir. KOAH hastalarında görülen fonksiyon kaybı depresyona neden olabilir. Yorgunluk ve uyku düzeninin değişmesi de anksiyete ve depresyon oluşumunda rol oynar (Hill ve ark., 2008). Akciğer kanserinin sıklığı KOAH'lı hastalarda belirgin şekilde artmıştır. Metabolik sendrom, diyabet ve uyku bozuklukları görülen diğer ek hastalıklardır (Kocabaş ve ark., 2014b).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının şiddetinin derecelendirilmesinde sadece FEV₁ düzeyine göre hava akımı kısıtlanmasının değerlendirilmesi yeterli değildir. GOLD semptomların değerlendirilmesi, hastanın spirometrik olarak sınıflandırılması ve/veya alevlenme riskine dayalı birleşik değerlendirme sistemini önermektedir (Şekil 2).

Risk Hava Akım kısıtlanması	4	C	D	≥2 veya ≥1 hastaneye yatış	Risk Alevlenme Ölçüsü
	3				
	2	A	B	1 (hastaneye yatışa neden olmayan)	
	1				

Şekil 2. KOAH şiddetinin birleşik değerlendirme tablosu

Birleşik değerlendirmeye göre A, B, C ve D grupları belirlenir. Grupların özellikleri tablo 5'te kısaca anlatılmıştır (Kocabaş ve ark., 2014b).

Tablo 5. GOLD sınıflamasının önerdiği birleşik değerlendirilmede A, B, C ve D gruplarının özellikleri

A grubu Düşük Risk, Az Semptom	GOLD 1 veya 2 (hafif veya orta derecede hava akım kısıtlanması), ve/veya 0-1 alevlenme /yıl ve alevlenmeye bağlı hastaneye yatış yok, CAT <10 veya mMRC 0-1
B grubu Düşük Risk, Fazla Semptom	GOLD 1 veya 2 (hafif veya orta derecede hava akım kısıtlanması), ve/veya 0-1 alevlenme /yıl veya hastaneye yatışa neden olan alevlenme yok, CAT $\geq$ 10 veya mMRC $\geq$ 2.
C grubu Yüksek Risk, Az Semptom	GOLD 3 veya 4 (ağır veya çok ağır hava akım kısıtlanması), ve/veya $\geq$ 2 alevlenme yıl veya $\geq$ 1 hastaneye yatışa neden olan alevlenme, CAT <10 veya mMRC 0-1.
D grubu Yüksek Risk, Fazla Semptom	GOLD 3 veya 4 (ağır veya çok ağır hava akım kısıtlanması), ve/veya $\geq$ 2 alevlenme yıl veya $\geq$ 1 hastaneye yatışa neden olan alevlenme, CAT $\geq$ 10 veya mMRC $\geq$ 2

2.1.8. KOAH'ta sistemik etkiler

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı hava yollarında inflamasyon ve genellikle parankim yıkımı ve amfizem gelişimi sonucu hava akımının kısıtlanması ile karakterizedir. Ancak, hastaların çoğunda fonksiyonel kapasitenin bozulmasına, dispnenin kötüleşmesine, yaşam kalitesinin azalmasına ve mortalite artmasına neden olan bazı sistemik etkiler ile birlikte dir. KOAH'ın sistemik etkileri nedeniyle sıklığı artan hastalıklar kardiyovasküler sistem hastalıkları (Koroner arter hastalığı, aterogenez, iskemik kalp hastalıkları, kalp yetmezliği, PHT), metabolik sendrom, arteriyel katılık, diabetes mellitus, osteoporoz, anemi, obstrüktif uyku apne sendromu, malnütrisyon, osteoporozdur. KOAH'lı hastalarda gastroözofageal reflü, depresyon ve anksiyete bozukluğunun görülme sıklığı da artmaktadır. Ayrıca, zaman içinde akciğer kanseri gelişme olasılığı oldukça yüksektir. KOAH'ın inflamasyondan ve/veya onarım mekanizmalarındaki değişikliklerden kaynaklanması sonucu, inflamatuvar mediyatörler kanda arttığından kaşeksi ve iskelet kasında zayıflama gibi, hastalığın önemli sistemik belirtileri ortaya çıkabilir. Sistemik inflamasyon iskemik kalp hastalığı gibi komorbid hastalıkları başlatabilir ya da mevcut durumu kötüleştirebilir. Komorbid hastalıklar KOAH'ın morbiditesini artırır ve mortalitenin, hastane yatışlarının, sağlık bakım maliyetlerinin artışına neden olur (Barnes ve Celli, 2009).

2.1.8.1. KOAH'ta gelişen pulmoner hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon, dinlenme durumunda PAB'ın 25mmHg ve üzerinde olması ile tanımlanır. Dinlenme durumunda normal PAB 14 ± 3 mmHg olup, üst sınır 20 mmHg'dir. PAB değeri 21 ve 24 mmHg arasında olduğunda klinik semptomlar belirsizdir. Bu aralıkta PAB'a sahip kişiler, risk faktörü taşıyorlarsa PHT gelişimi açısından dikkatli takip edilmelidir (Hoeper ve ark., 2013).

Pre-kapiller PHT, ortalama PAB değerinin 25 mmHg ve üzerinde, pulmoner arteriyel uç basıncının (PAUB) 15 mmHg ve altında olduğu, kalp debisinin (KD) normal veya azalmış olduğu durumu ifade etmektedir. Post-kapiller PHT, ortalama PAB değerinin 25 mmHg ve üzerinde, PAUB değerinin 15 mmHg'nin üzerinde, KD değerinin normal veya azalmış olması durumudur.

Çeşitli PAB, PAUB, kardiyak output, diyastolik pulmoner vasküler gradient (DPG) ve pulmoner vasküler rezistans (PVR)'nin kombinasyonlarına göre PHT'nin farklı hemodinamik tanımları Tablo 6'te gösterilmektedir (Galie ve ark., 2015).

Tablo 6. PHT'nin hemodinamik tanımları

Tanım	Özellikler	Klinik gruplar
PHT	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg	Hepsi
Pre-kapiller PH	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg PAUB ≤ 15 mmHg	1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon 3. Akciğer hastalığına bağlı PH 4. Kronik tromboembolik PH 5. Mekanizmaları belirsiz veya çok faktörlü PH
Post-kapiller PH	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg PAUB > 15 mmHg	2. Sol Kalp Hastalığına bağlı PH 5. Mekanizmaları belirsiz veya çok faktörlü PH
İzole post-kapiller PH	DPG < 7 mmHg ve/veya PVR ≤ 3 WU	
Combine Post-kapiller ve pre-kapiller PH	DPG ≥ 7 mmHg ve/veya PVR > 3 WU	

DPG = diyastolik basınç gradyanı; PVR= pulmoner vasküler direnç; PAUB= pulmoner arteriyel uç basıncı; WU=wood ünitesi

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının akut alevlenmeler, myokard infarktüs veya iskemik inme, enfeksiyonlar, PHT, akciğer kanseri, pnömoni, pnömotoraks,

depresyon gibi komplikasyonları vardır. İleri evre KOAH'lı hastalarda hafif veya orta düzeyde PHT gelişebilir (Seeger ve ark., 2013). Ancak ciddi PHT yaygın değildir (Cottin ve ark., 2005). Geçmişte en az bir kez solunum yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılmış KOAH hastalarında PHT insidansının %20 olduğu gösterilmiştir (Galie ve ark., 2009).

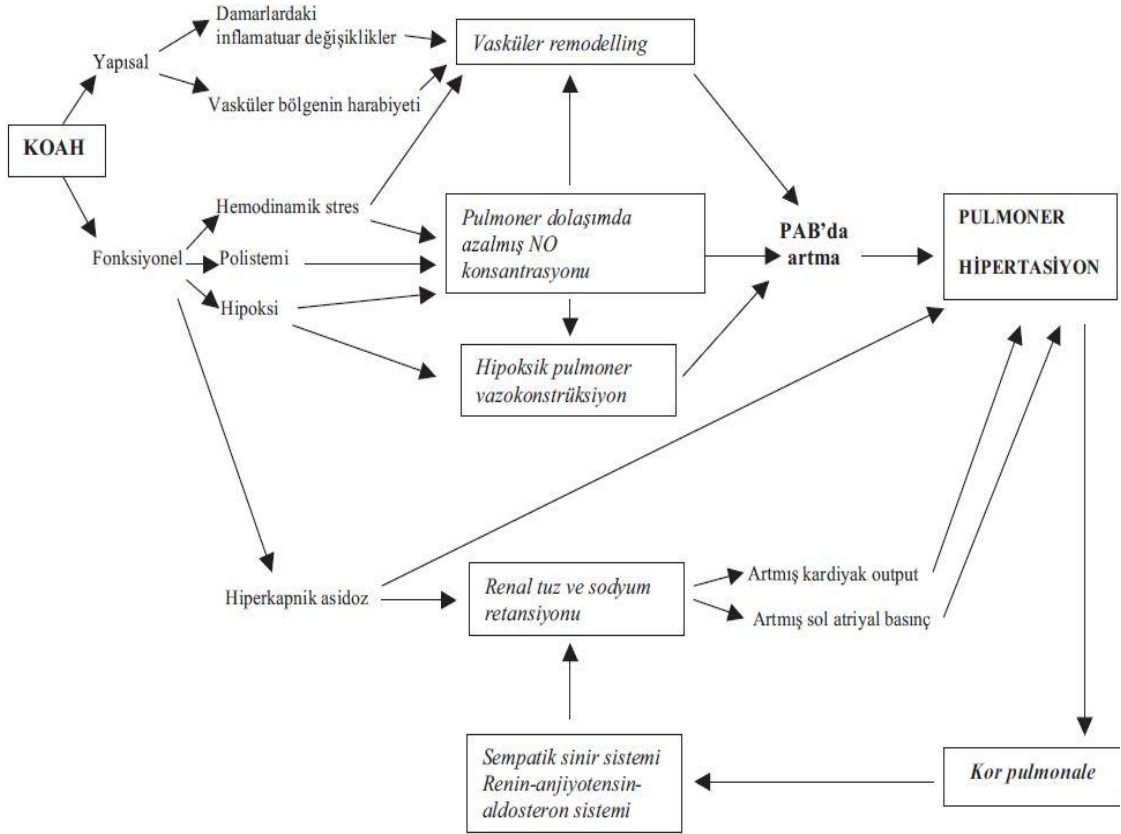
Sağ kalp kateterizasyonunun invaziv olması KOAH'ta PHT yaygınlığının incelenmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle tanıda ekokardiyografi tercih edilmektedir. EKG'de sağ aks deviasyonu, sağ atrium ve ventrikül hipertrofi bulguları tespit edilebilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında akciğer grafisinde kardiyotorasik oranın artması, sağ ventrikül genişlemesi, hilus dolgunluğu PHT ile ilgili fikir verebilir. PHT'li olan hastalarda KPET ve 6DYT sonuçları egzersiz kapasitesinin azalmasıyla ilgili olarak düşük bulunabilir. Arter kan gazında oksijen basıncı (PO_2) 55-60 mmHg altında olduğunda hipoksik vazokonstriksiyon meydana gelir. PCO_2 45-50 mmHg'dan yüksek olması pulmoner hipertansiyon gelişimi açısından önemlidir. Solunum fonksiyon testinde FEV_1 değeri azaldıkça PAB artar (Karabıyıkoglu, 2017). Hastalarda pulmoner tromboemboliyi dışlamak açısından ventilasyon perfüzyon sintigrafisi veya spiral bilgisayarlı tomografi anjiyografi kullanılabilir. Gerek duyulan hastalara uyku çalışmaları da yapılabilir. Hemoglobin ve hematokrit değerlerine sekonder bir polistemi açısından bakılmalıdır. N-terminal pro-brain natriüretik peptid (NT-proBNP) PHT'li hastalarda yükselebilir ve bu hastalarda bağımsız bir risk faktörüdür (Galie ve ark., 2015).

PHT'li olmayan, KOAH şiddeti hava akımı kısıtlanmasına göre orta derece (GOLD-2) ile çok şiddetli (GOLD-4) arasında değişen, 131 hastadan oluşan grupta 6 yıl kadar süren bir çalışmada, deneklerin %25'inde dinlenme sırasında PHT saptanmış ve egzersiz sırasında bu oranın %50'ye kadar çıktığı görülmüştür (Kessler ve ark., 2001).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında PHT gelişiminde rol alan faktörler, remodelling, pulmoner damar sayısında azalma, pulmoner trombozistir (Karabıyıkoglu, 2017). Kor pulmonalede prekapiller tip hipertansiyon görülür. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında pulmoner damarlarda inflamatuvar değişiklikler olur ve inflamasyona bağlı vasküler bölge haraplanır, endotelial disfonksiyon gelişir. Ayrıca prekapiller pulmoner

arteriollerde normalde olmaması gereken muskularizasyon meydana gelir. Muskularizasyon, prekapiller damarlar dışında postkapiller damarlarda da görülebilir. Büyük pulmoner arterlerde mediada kalınlaşma olur. Pulmoner arter ve arteriollerde intimal hiperplazi meydana gelir (Chaouat ve ark., 2008; Weir-McCall ve ark., 2015). Böylece vasküler remodelling oluşur. Hipoksiye sekonder gelişen vazokonstriksiyon pulmoner vasküler rezistans artışına yol açar. Yine hipoksi nedeniyle oluşan polisitemi, endotelden nitrik oksit salınımını azaltarak vasküler rezistans artışına katkı sağlar. Hipoksi nedeniyle histamin, serotonin, tromboksan, lökotrien salınır. Böylece pulmoner arter basıncı artmış olur. KOAH'lı hastalarda oluşan hiperkapnik asidoz da PHT'ye neden olur. Asidoz nedeniyle azalan renal kan akımı sıvı retansiyonuna sebep olur. Böylece ekstraselüler ödem meydana gelir (Karabıyıköğlu, 2017). Sonuçta kardiyak output ve sol atriyal basınç artışı oluşarak pulmoner hipertansiyona katkıda bulunur (Şekil 3).

Amfizem nedeniyle akciğer parankimi destrükte olur. Pulmoner kapiller kesit alanı azalır. Bu da pulmoner vasküler rezistansı artırır. Amfizem nedeniyle kapiller yatağa yapılan baskı ve amfizeme sekonder intratorasik basınç artışı nedeniyle oluşan sağ ventrikül yükünün artması KOAH'ta pulmoner hipertansiyon oluşmasına katkıda bulunur. Pulmoner arter ve arteriollerde meydana gelen trombozlar da PHT nedenidir (Karabıyıköğlu, 2017).



Şekil 3. KOAH'ta PHT ve kor pulmonale patogenezi. NO: Nitrik oksit, PAB: Pulmoner arter basıncı (Kıral, 2010)

2.2. Endokan

Endokan, endotelial hücre-spesifik molekül 1 olarak da bilinen insanda ESM1 gen tarafından kodlanan bir proteindir (Lassalle ve ark., 1996). Serumda ölçülebilen endokan, Bechard ve ark. (2001) tarafından bir dermatan sülfat proteoglikan olarak tanımlanmıştır. Endokan diğer proteoglikan ailesindekiler gibi bir protein öz ve ona kovalent olarak bağlı sakkarit içerir (Delehedde ve ark., 2013).

Endokan, neovaskülarizasyon, proliferasyon, migrasyon ve adezyon gibi biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde gerekli olan biyolojik aktif kısımlar ile moleküler iletişimlerde görev alır. Akut enfeksiyon durumunda, endokanın protein özünün LFA-1 (lenfosit fonksiyonu ile ilgili antijen 1) ile bağlanması, LFA-1 ile endotelial ICAM-1 (hücreler arası adezyon molekül 1) arasındaki etkileşimleri üzerine negatif etki oluşturur. Böylece, endokan lökositlerin göçü ve enfeksiyon bölgesinde yönelimlerini engeller (Bechard ve ark., 2001). Endokanın sağlıklı ve hasta bireylerde damar dokunun

gelişmesinde görevi vardır. Gelişen kan damarının ucunda bulunan “Tip cells” olarak bilinen bir grup özelleşmiş hücreler sensör olarak etkir ve damarsal büyümeyi düzenler. Damar oluşumuna katılan stalk hücrelerinin büyümede önemli bir rolü bulunmamaktadır. Endokan ekspresyonu tip hücrelerinde daha çok olmak üzere bu iki hücrede de meydana gelmektedir (Del Toro ve ark., 2010). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, endokan ekspresyonunun tümörün neovaskülarizasyonu ve endotelial-mezenkimal transisyon süreci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Recchia ve ark., 2010; Carrillo ve ark., 2011).

Endokan üretiminin mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen son zamanlarda yapılan çalışmalarda, birkaç yolağın ve biyoaktif mediatörün katkısının olabileceği düşünülmektedir. Endokanın ekspresyonu vasküler endotelial growth faktör (VEGF)-A, VEGF-C, IL-1, TNF- α , TGF- β 1 ve Fibroblast Growth Faktör (FGF)-2'yi upregülasyona uğrattırken, fosfotidilinositol 3 kinaz (PI3K) ve interferon-gamayı downregülasyona uğratmaktadır (Kali ve Shetty, 2014).

Damarlardan zengin beyin, kalp, pankreas veya karaciğerden alınan endotelial hücrelerde endokan proteini saptanmamıştır (Lassalle ve ark., 1996; Aitkenhead ve ark., 2002). Diğer yandan enflamasyon veya tümör gelişimi ile ilişkili aktive edilmiş endoteliumda endokan mRNA miktarında birkaç katı artış gözlenmiştir (Sarrazin ve ark., 2010). Glioblastoma ve liposarkoma gibi yüksek damarlı tümörlerde endokan gen ekspresyonu 30 katı artmıştır. Prostat, göğüs, mesane, ovaryum, beyin gibi bir çok agresif kanser türünde endokan upregülasyona uğramıştır (Kali ve Shetty, 2014). Neovaskülarizasyon ile ilişkili insan hastalıklarının tanısında kullanılabileceği düşünülmektedir. Kanser tanısının dışında bazı araştırmacılar endokan seviyesini çeşitli kanserlerde prognostik moleküler markır olarak görmüşlerdir. Akciğer tümöründe önemli oranda endokan mRNA ekspresyonunda artışın olduğu ve tümörün ilerlemesi ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Grigoriu ve ark., 2006).

Endokan, anjiogenezis, migrasyon, tümör progresyonu ve adezyonu, inflamatuvar hastalıklar gibi endotelial bağımlı patolojik hastalıklarda önemli rol oynar ve potansiyel bir endotelial hücre markırı olarak kabul edilir (Bechard ve ark., 2001). Endokan seviyesi renal karsinom, meme kanseri, glioma ve küçük hücreli akciğer

kanseri gibi vasküler endotelial durumları içeren hastalıklarda artmaktadır ve bu artış çalışmalarda önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir (Aitkenhead ve ark., 2002; Scherpereel ve ark., 2006; Grigoriu ve ark., 2006). Akciğer hastalıklarında endokan seviyelerinin araştırıldığı araştırma çok az sayıdadır. Bir çalışma travma ilişkili akut akciğer hasarının patogeneğinde aktif rol oynadığını bulmuştur (Mikkelsen ve ark., 2012). Bu çalışmada düşük endokan seviyesinin akciğerde endotelial hasarın bir göstergesi olduğu belirtilmiştir. Diğer bir çalışmada doku endokan ekspresyonu akciğer kanserinde yüksek bulunmuştur. Tümöral endoteliumlarda proanjiogenik büyüme faktörünü tetiklediği bildirilmiştir (Grigoriu ve ark., 2006). Serum endokan seviyesindeki artışın akciğer kanserinde prognozu belirlemek için de kullanılabileceği bildirilmiştir (Scherpereel ve ark., 2003). Güzel ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada, pulmoner tromboembolizmde (PTE) serum endokan seviyesinin PTE'nin şiddetinin belirlenmesinde pratik bir biyomarkır olarak kullanılabileceğini düşünmüşlerdir. Sonuç olarak endokan, çeşitli kanser ve inflamatuvar durumlarda kan ve doku kaynaklı biyomarkır olarak kullanılmaktadır (Kali ve Shetty, 2014).

Bu çalışmada, KOAH'lı ve KOAH'a sekonder gelişen PHT'li hastaların kan örnekleri ile serum endokan düzeyinin, PHT'yi göstermede yararının anlaşılması amaçlanmıştır.

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Ağustos 2014 ile Haziran 2016 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları bölümüne başvuran, GOLD kılavuzunun tanı kriterlerine göre KOAH tanısı alan 41 hasta ve sağlıklı 19 kişi kontrol grubu olarak alındı. 18 yaşın altında olan, hipertansiyon, sepsis, pulmoner emboli, malignite, vaskülit, romatolojik hastalık, serebrovasküler hastalık tanıları olan kişiler çalışmaya dahil edilmedi (Tablo 7). Çalışmaya alınan tüm hastaların bilgilendirilmiş onam belgesi alındı. Çalışmaya alınan hastaların semptomlar, fizik muayene, arteriyel kan gazı, hemogram, biyokimya, solunum fonksiyon testi, yıllık alevlenme sayısı ve ek hastalıklarına göre ağırlığı belirlendi. Bütün hastaların diğer hastalık yönünden kayıtları tutuldu.

Tablo 7. Çalışmaya dahil edilme/ hariç tutulma kriterleri

Dahil edilme	Hariç tutulma
KOAH KOAH'ı olup PHT gelişen hastalar Sağlıklılar	<18 yaş HT Sepsis Pulmoner Emboli Malignite Vaskülit Romatolojik hastalıklar Serebrovasküler hastalıklar

Hastaların nefes darlığı düzeyini belirleyebilmek için MMRC dispne skorlaması kullanıldı (Tablo 8).

Tablo 8. Modifiye Medikal Research Council (MMRC) Dispne Skalası

0 Derece: Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor.
1 Derece: Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor.
2 Derece: Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşlarıma göre daha yavaş yürümek ya da ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum.
3 Derece: Düz yolda 100 metre ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum.
4 Derece: Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor.

Hastalığın günlük yaşama ve sağlık durumuna etkilerini belirlemek için KOAH Değerlendirme testi 'CAT' yapıldı (Tablo 9).

Tablo 9. KOAH Değerlendirme Testi "CAT"

1. Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum
2. Akciğerlerimde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5	Akciğerim tamamen balgam dolu
3. Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma var
4. Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor
5. Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum
6. Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden dışarı çıkmaya çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumuna nedeniyle evimden dışarı çıkmaya çekiniyorum
7. Rahat uyuyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum
8. Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi çok güçlü/enerjik hissetmiyorum

Hava akım kısıtlamasına göre KOAH ağırlığının sınıflandırılması Tablo 10'da gösterildi.

Tablo 10. Bronkodilatör sonrası FEV₁'e göre hava akımı kısıtlanmasının derecelendirilmesi (Bronkodilatör sonrası FEV₁/FVC<%70 olan hastalarda)

I: Hafif	FEV ₁ ≥%80 (beklenilen)
II: Orta	%50 ≤ FEV ₁ <%80 (beklenilen)
III: Ağır	%30 ≤ FEV ₁ <%50 (beklenilen)
IV: Çok ağır	FEV ₁ <%30 (beklenilen)

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının şiddeti GOLD (2014)'un önerdiği birleşik değerlendirmeyle Şekil 4'e göre A, B, C, D grupları olarak belirlendi.

Risk Hava Akım kısıtlanması	4	C	D	≥2 veya ≥1 hastaneye yatış	Risk Alevlenme Ölçüsü	
	3					
	2	A	B			1 (hastaneye yatışa neden olmayan)
	1					

Şekil 4. KOAH şiddetinin birleşik değerlendirme tablosu.

Aynı zamanda KOAH'a sekonder gelişen PHT tanısı transtorasik ekokardiyografi ile konuldu. Triküspit yetersizliği (TY) zirve akım hızı üzerinden PAB

değeri Bernoulli denklemi ile hesaplandı. Pulmoner arter (PA) sistolik basıncı, sağ atriyum (RA) basıncı da tahmin edilerek hesaplandı. PA sistolik basıncı, TY basınç gradiyenti ile tahmini RA basıncı toplanarak belirlendi. RA basıncı ise, vena kava inferiorun çapına ve solunum ile kollabe olması yüzdesine göre tahmin edilir. Ortalama PAB, Fisher ve ark. (2009)'nın kullandığı formülle hesaplandı. PAB değeri 30 mmHg üzerinde olanlar PHT'li hastalar olarak kabul edildi.

Bernoulli denklemi = $4 \times (\text{triküspit yetersizliği akım hızı})^2$

Ortalama PAB: $0,61 \times \text{sistolik PAB} + 2 \text{ mmHg}$

"Endoteliyal hücre specific molekül 1" düzeyi ELISA yöntemi ile serum örneklerinden ölçüldü. Antikoagulan içermeyen tüplere yaklaşık 3 mL kan alındı. Kan tüpleri pıhtılaşması için oda ısısında 30 dakika bekletildi. Daha sonra 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi. Serumlar çalışma yapılana kadar -80°C 'de saklandı. Çalışma yapılmadan bir gün önce tüm numunelerin $2-8^{\circ}\text{C}$ 'de çözünmesi sağlandı. Human ESM1 ELISA Kit (Elabscience Biotechnology Co., Ltd., WuHan, China) kullanılarak serum numunelerinden endokan düzeyleri üretici firma tarafından belirtilen prosedürlere uygun olarak ölçüldü. Endokan düzeyleri pg/mL olarak verildi.

İstatistiksel analizler "SPSS 15 for Windows" programı kullanılarak yapıldı. Nominal tipteki verilerin analizi için Ki-kare testi kullanıldı. İki grup arasındaki sayısal değişkenlerin arasında fark olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile, üç grup arasındaki sayısal değişkenlerin farkı Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Değişkenler arasındaki ilişkiye Spearman Korelasyon testi ile bakıldı. Çalışmada istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Bu çalışma Ağustos 2014 ile Haziran 2016 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları bölümüne başvuran, GOLD kılavuzunun tanı kriterlerine göre KOAH tanısı alan 41 hasta ve sağlıklı 19 kişi kontrol grubu olarak alındı. KOAH tanısı olan hastalar PHT varlığına göre gruplandırıldı. KOAH'a PHT'nin eşlik ettiği hastalar Grup 1, sadece KOAH tanısı olan hastalar Grup 2 ve kontrol grubu ise Grup 3 olarak sınıflandırıldı. Grup 1 hastaların yaş ortalaması $65,28 \pm 12,08$ yıl, Grup 2 hastaların yaş ortalaması $62,85 \pm 10,98$ yıl, ve Grup 3 hastaların yaş ortalaması $57,13 \pm 10,21$ yıl idi. Grup 1'in 22'si erkek (%47,8), 1'i kadın (%7,1); Grup 2'nin 16'sı erkek (%34,8), 2'si kadın (%14,3); Grup 3'ün 8'i erkek (%17,4), 11'i kadın (%78,6) idi. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarına ait yaş dağılımı Tablo 11'de verildi.

Tablo 11. Gruplara göre yaş dağılım oranları

Yaş/Gruplar	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Yaş, yıl	$65,28 \pm 12,08$	$62,85 \pm 10,98$	$57,13 \pm 10,21$

Çalışmaya alınan üç grupta serum endokan, ESR ve CRP düzeyleri ölçüldü. Üç grubun ortalama endokan, CRP, ESR değerleri Tablo 12'de verildi. Ayrıca Grup 1 ve Grup 2 hastalarda ek olarak kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), beyaz küre (WBC), hemoglobin (Hb), ortalama trombosit volümü (MPV), trombosit (PLT) laboratuvar değerleri ve saturasyon değeri ölçülerek solunum fonksiyon testi değerleri ile Tablo 13'de sunuldu.

Tablo 12. Endokan, ESR ve CRP'nin gruplara göre ortalama değerleri

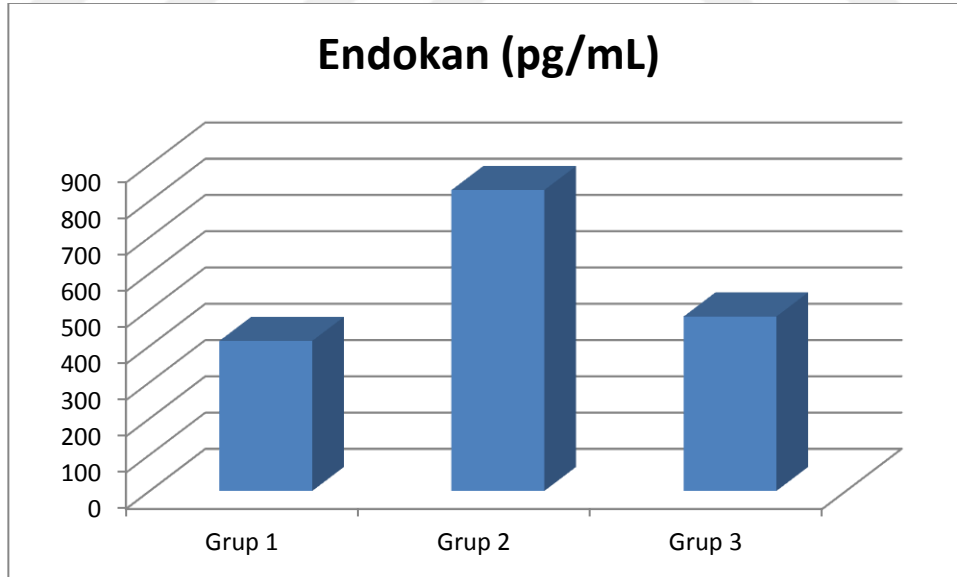
Parametreler/Gruplar	Grup 1 median (min-max)	Grup 2 median (min-max)	Grup 3 median (min-max)
Endokan, pg/mL	413,77 (128-2687)	829,73 (128-2744)	480,94 (160-840)
ESR, mm/saat	29,68 (1-86)	14,32 (2-68)	4,3 (1-10)
CRP, mg/L	7,36 (0,1-33)	4,48 (0,1-76)	1,09 (0,3-5)

min:minimum; maks:maksimum

Tablo 13. Laboratuvar ve solunum fonksiyon testlerinin çalışma gruplarındaki ortalama değerleri

Parametreler/Gruplar	Grup 1	Grup 2
Kreatinin, mg/dL	0,83 ± 0,04	0,77 ± 0,03
AST, U/L	18,50 ± 2,44	16,91 ± 0,75
ALT, U/L	13,44 ± 1,10	17,26 ± 1,20
WBC, bin/uL	7323,88 ± 330,64	7605,65±494,82
Hb, g/dL	13,46 ± 0,29	14,51 ± 0,28
MPV, fL	7,69 ± 0,24	7,73 ± 0,20
PLT, bin/uL	239833,33 ± 13149,52	260391,30 ± 120124,14
FEV ₁ , ml	1345,55 ± 128,53	1697,82 ± 132,49
FVC, ml	2228,88 ± 171,17	2682,17 ± 192,46
Saturasyon, %	94,83 ± 0,58	96,13 ± 0,49

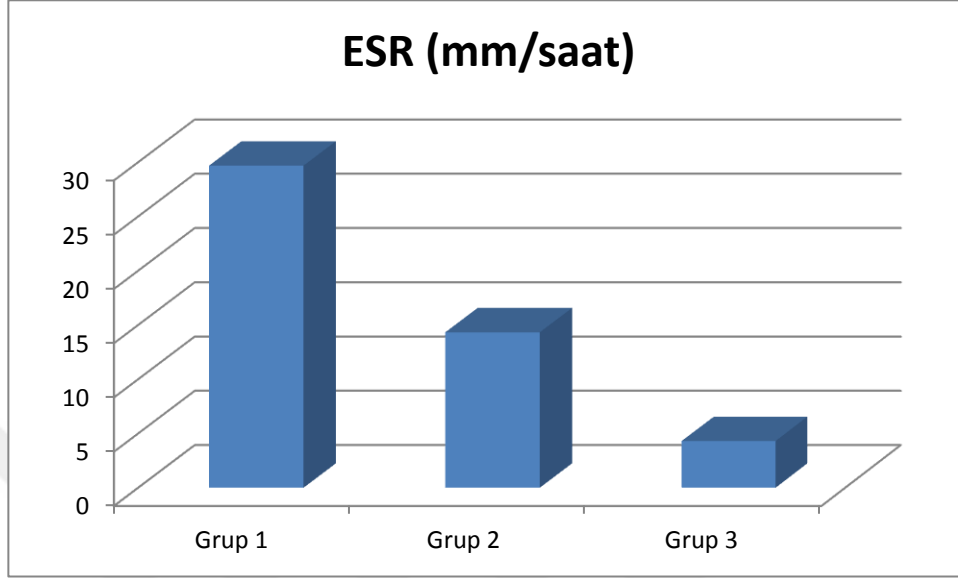
Üç grup serum endokan düzeyleri farklılığı açısından Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi, arada istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,009$). Gruplar kendi aralarında Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında Grup 1 ve Grup 2 ile Grup 1 ve Grup 3'ün serum endokan seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p=0,008$, $p=0,013$); Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($p=0,235$). Serum endokan düzeyi Grup 2 hastalarında, Grup 3'e göre yüksek bulunurken; Grup 1 hastalarında, Grup 2 ve Grup 3'e göre düşük bulundu (Şekil 5).



Şekil 5. Çalışma gruplarının ortalama serum endokan düzeyleri

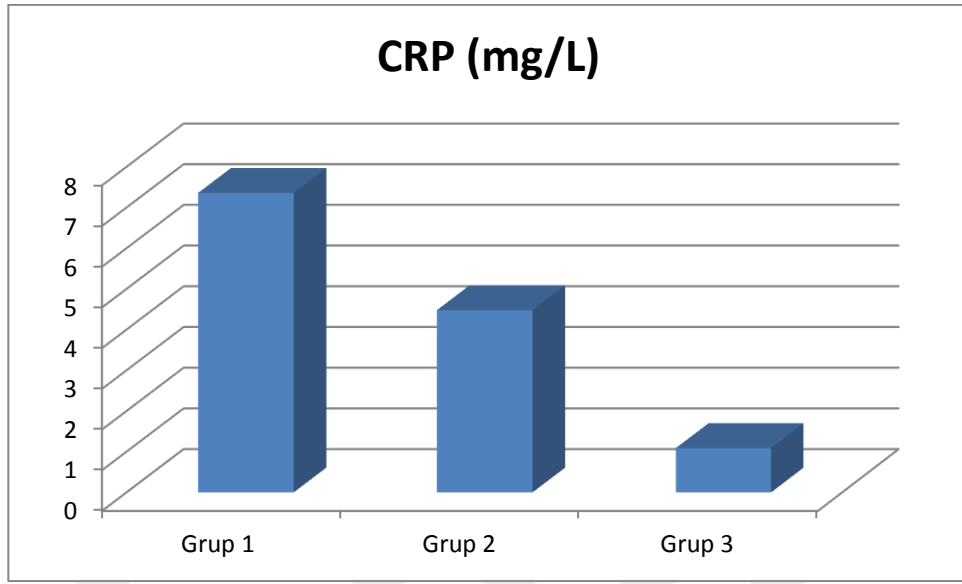
Üç grup ESR farklılığı açısından Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi, arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Grupların kendi aralarında ESR'leri Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde Grup 1 ve Grup 2, Grup 1 ve Grup 3 ile

Grup 2 ve Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). ESR en yüksek Grup 1’de en düşük Grup 3’te bulundu (Şekil 6).



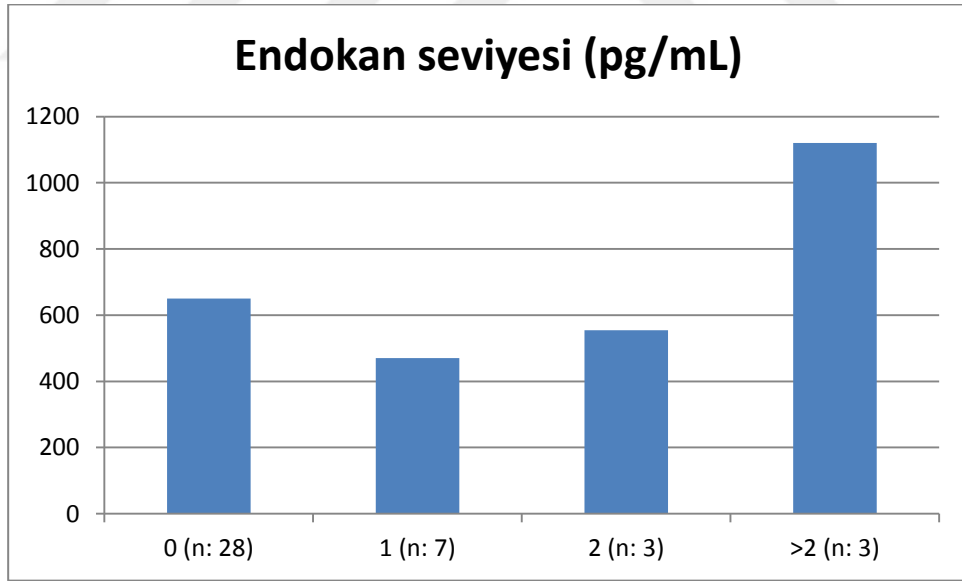
Şekil 6. Çalışma gruplarının ortalama ESR düzeyleri

Üç grup CRP düzeyleri farklılığı açısından Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi, arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p=0,002$). Üç grubun CRP düzeyleri Mann-Whitney U testi ile kendi aralarında karşılaştırıldığında; Grup 1 ve Grup 2 ile Grup 1 ve Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülürken ($p=0,015$, $p<0,001$); Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,677$). CRP Grup 1’de diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (Şekil 7).



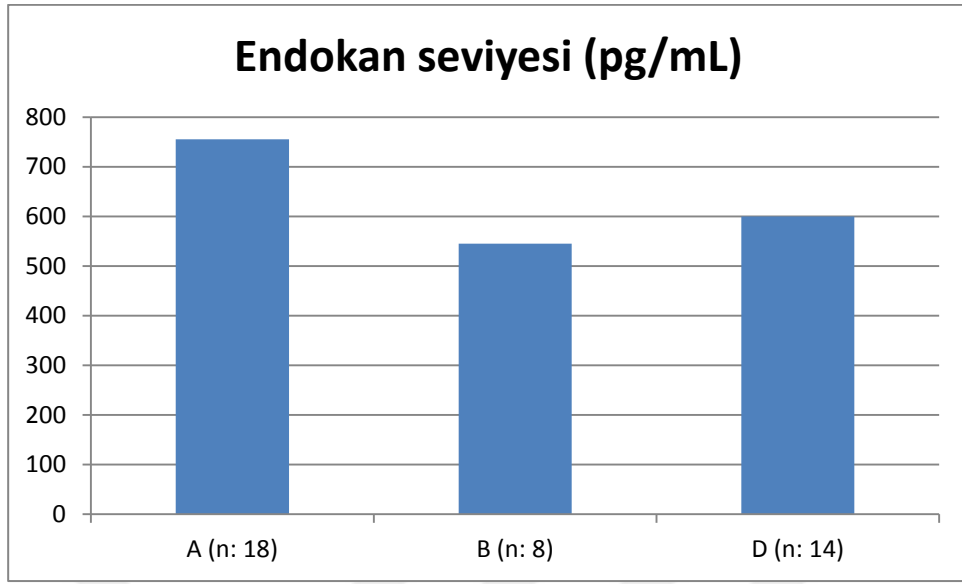
Şekil 7. Çalışma gruplarının ortalama CRP düzeyleri

Yıllık hastaneye yatış sayısı 0, 1, 2 ve >2 olan hastalar arasında serum endokan düzeyleri farklılığı açısından Kruskal Wallis testi ile istatistiksel olarak herhangi bir fark saptanmadı ($p=0,835$) (Şekil 8).



Şekil 8. Yıllık yatış oranlarına göre ortalama serum endokan düzeylerinin karşılaştırılması

Serum Endokan düzeyleri GOLD (A, B, D) evrelerine göre Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. C evresinde bir hasta olduğu için karşılaştırmaya dahil edilmedi. Arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,699$) (Şekil 9) (Tablo 14).



Şekil 9. GOLD sınıflamasına göre A, B, D evrelerinde serum endokan düzeylerinin karşılaştırılması

ESR değerleri Kruskal Wallis testi ile GOLD grupları karşılaştırıldı. Arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,047$). Grupların ESR değerleri Mann-Whitney U testi ile kendi aralarında karşılaştırıldığında; Grup A ve Grup B ile Grup B ve Grup D arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken ($p=0,07$, $p=0,452$); Grup A ve Grup D arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,03$) (Tablo 14).

CRP değerleri Kruskal Wallis testi ile GOLD gruplarında karşılaştırıldı. Arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,457$) (Tablo 14).

Tablo 14. GOLD sınıflamasına göre A, B ve D evrelerinde serum endokan, ESR, CRP ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	A	B	D	p
Endokan, pg/mL median (min-max)	755,61 (128-2687)	545,37 (128-1778)	600 (169-2744)	0,699
ESR, mm/st median (min-max)	12,38 (2-40)	18,62 (8-38)	27,64 (2-68)	0,047
CRP, mg/L median (min-max)	1,73 (0,2-4)	1,43 (0,1-3)	11,69 (0,1-76)	0,457

min:minimum; maks:maksimum

Serum endokan, ESR ve CRP düzeyleri 0-20 paket/yıl, 21-40 paket/yıl, >40 paket/yıl sigara içen Grup 1 ve Grup 2 hastaları Kruskal Wallis testi ile sigara içimi farklılığı açısından karşılaştırıldı. Arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (endokan, ESR, CRP sırasına göre p=0,416, p=0,888; p=0,731) (Tablo 15).

Tablo 15. Sigara miktarına göre serum endokan, ESR, CRP ortalama değerleri

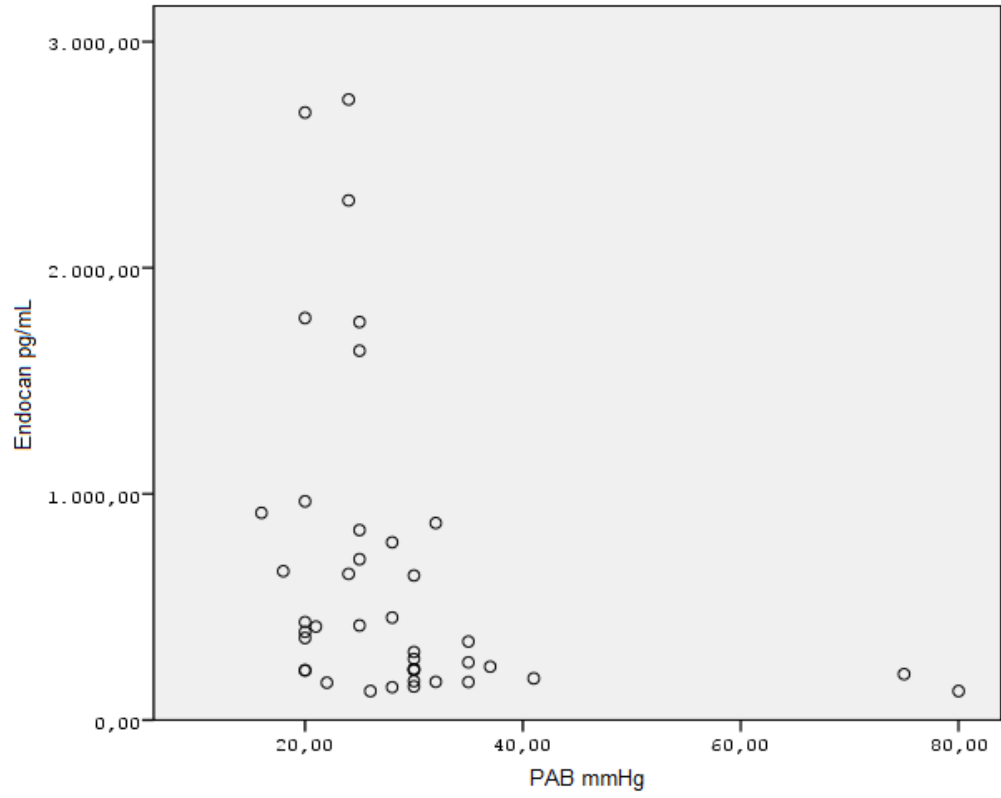
	0-20 p/yıl	21-40 p/yıl	>40 p/yıl	p
Endokan, pg/mL	496,9	696,45	692,57	0,416
median (min-max)	(128-1760)	(148-2744)	(128-2687)	
ESR, mm/st	17,4	18,75	22,42	0,888
median (min-max)	(5-39)	(2-68)	(4-52)	
CRP, mg/L	2,15	6,8	4,11	0,731
median (min-max)	(0,1-4)	(0,1-76)	(0,1-21)	

min:minimum; maks:maksimum

Pulmoner Arteriyel Basıncı değişkeni endokan değişkeni ile negatif yönde orta derecede korelasyon göstermektedir (p=0,001) ve sonuçlar Spearman Korelasyon testi ile hesaplanmıştır (korelasyon katsayısı: -0,509, PAB arttıkça serum endokan düzeyi azalıyor; negatif yönde anlamlı ilişki mevcut) (Tablo 16 ve Şekil 10).

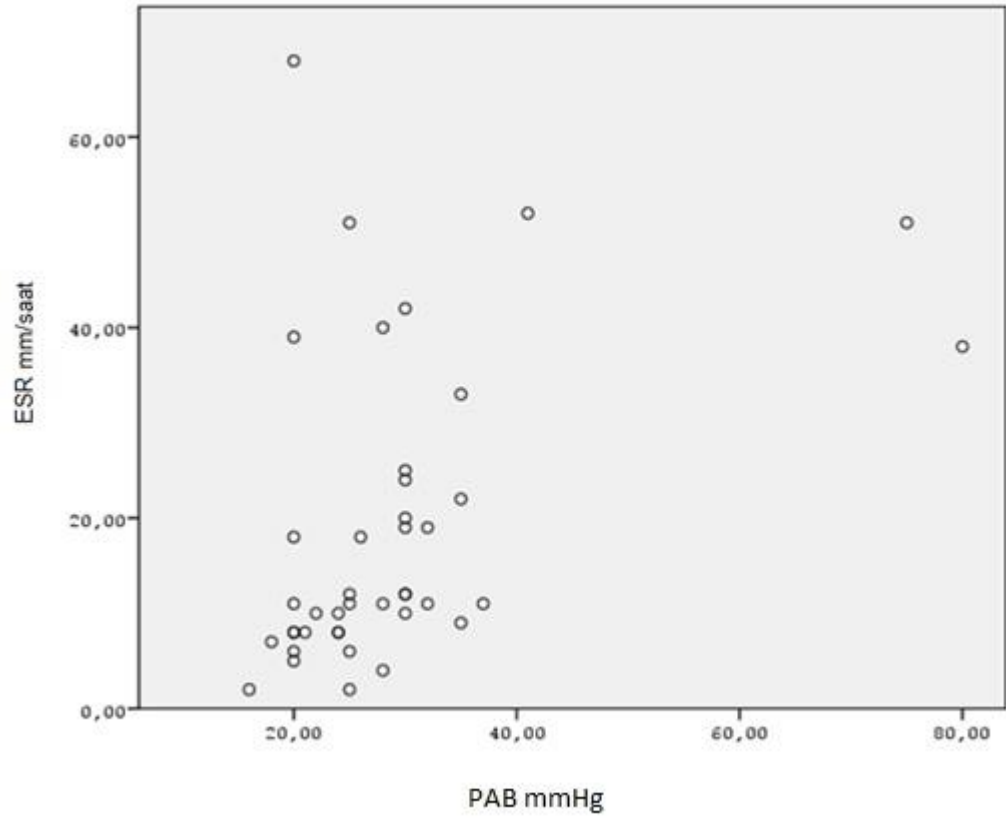
Tablo 16. PAB ile serum endokan düzeyinin korelasyonu

		PAB	Endokan
PAB	Korelasyon katsayısı (n)	1,00 (60)	-509 (41)
Endokan	Korelasyon katsayısı (n)	-509 (41)	1,00 (60)



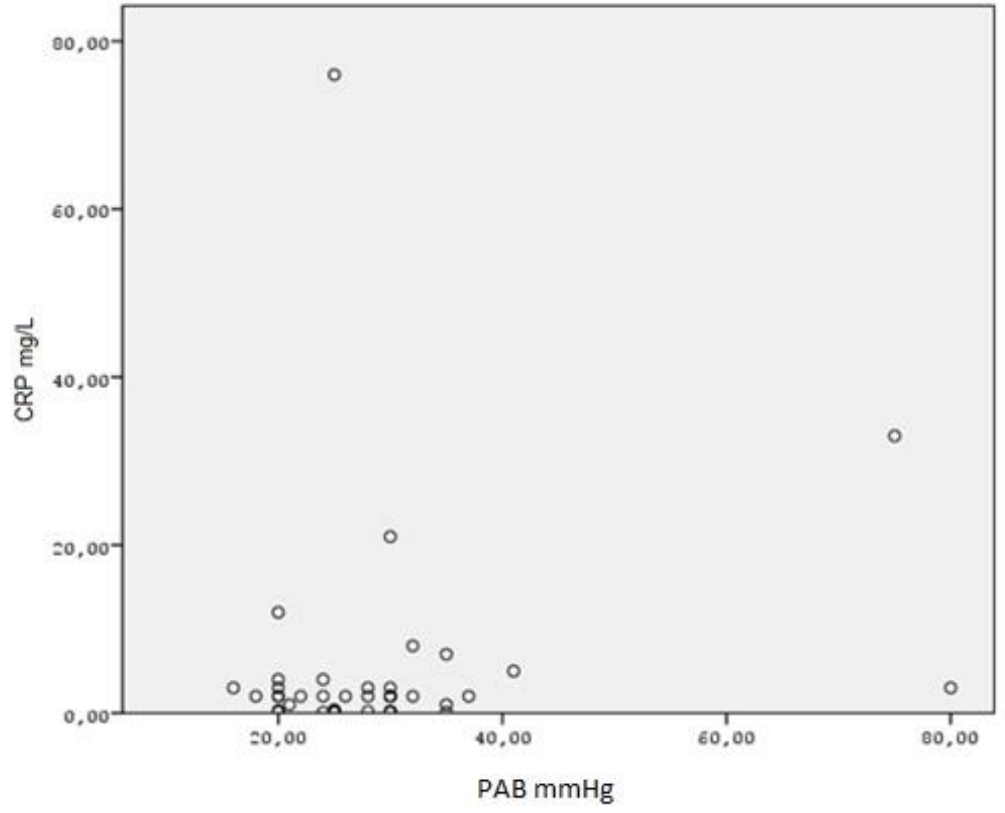
Şekil 10. PAB ile serum endokan düzeylerinin korelasyonu

PAB değişkeni ESR değişkeni ile pozitif yönde orta derecede korelasyon göstermektedir ($p=0,001$) ve sonuçlar Spearman Korelasyon testi ile hesaplanmıştır (korelasyon katsayısı: 0,501, PAB arttıkça ESR de artıyor; pozitif yönde anlamlı ilişki mevcut) (Şekil 11).



Şekil 11. PAB ile ESR korelasyonu

PAB değişkeni ve CRP değişkeni arasında korelasyon bulunmamaktadır ($p=0,454$) ve sonuçlar Spearman Korelasyon testi ile hesaplanmıştır (Şekil 12).



Şekil 12. PAB ile CRP korelasyonu

5.TARTIŞMA

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı hava yollarında artmış kronik inflamatuvar cevap ile ilişkili ve genellikle progresif hava akımı kısıtlaması ile karakterize küresel bir sağlık problemidir. Solunum sistemi hastalıklarından kaynaklı ölümler, 1990'lı yıllarda tüm dünyada en sık görülen altıncı ölüm nedeni olarak kabul edilir iken, 2020 yılında ölüm nedeni olarak üçüncü sırada olması beklenmektedir (Tanik ve ark., 2015). Bundan dolayıdır ki KOAH'ın ve komplikasyonlarının da erken teşhisi oldukça önemlidir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı sıklıkla ileri yaşlarda görülen bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda, yaş ilerledikçe KOAH gelişme sıklığının arttığı gözlenmiştir (Buist ve ark., 2007). Bizim çalışmamızda PHT gelişen KOAH hastaları, KOAH grubu ve kontrol grubunda yaş ortalamaları sırasıyla $65,28 \pm 12,08$, $62,85 \pm 10,98$ ve $57,13 \pm 10,21$ yıl olarak belirlendi ve diğer çalışmaları destekler şekilde hastaların hepsi 40 yaş üzerinde olan ileri yaşta hastalardı.

Erkeklerin sigara kullanmaya erken yaşta başlamaları, sigarayı daha fazla içmeleri ve derin inhalasyon yapmaları nedeniyle kadınlara göre sigaradan daha çok etkilendiği yönünde değerlendirilmiştir (Prescott ve ark., 1998). Gür ve ark. (2012)'nin yaptıkları çalışmada erkek katılımcıların sigara içme oranı (%49,6), kadın katılımcıların oranının (%23,1) iki katından daha fazla olduğu bulunmuştur. Fakat son 20 yılda KOAH'ın prevalansı ve mortalitesi erkeklere göre kadınlarda daha fazla artmıştır. Bu değişikliğin nedeninin son 50 yılda sigara içme eğiliminin değişmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Kocabaş ve ark., 2014a).

Endokan 50 kDa çözülebilir bir proteoglikandır. Renal distal tubüller, akciğer ve bronş submukozal bezler endokan sentezleyen damarsal endotelial hücrelerin bulunduğu yerlerdir. Endokanın sağlıklı ve hasta bireylerde damar dokusunun gelişmesinde görevi vardır (Del Toro ve ark., 2010). Birçok araştırmada, endokanın anjiogenezis, migrasyon, adezyon, tümör progresyonu, inflamatuvar hastalıklar gibi endotelial bağımlı hastalıklarda önemli rol oynadığı ve potansiyel bir endotelial hücre

markını olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Bechard ve ark., 2001; Sarrazin ve ark., 2006; Tok ve ark., 2014).

Akciğer hastalıklarında serum endokan seviyelerinin araştırıldığı araştırma çok az sayıdadır. Mikkelsen ve ark. (2012) yaptıkları çalışmada, endokanın travma ilişkili akut akciğer hasarının patogenezinde aktif rol oynadığını vurgulamışlardır. Bu çalışmada akut akciğer hasarının şiddeti ile serum endokan seviyesi negatif korelasyon göstermiştir. Bulunan düşük serum endokan seviyesi akciğerde endoteliyal hasarın bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Pulmoner tromboembolizmde (PTE) serum endokan düzeyi yüksek bulunmuştur (Güzel ve ark., 2014). Diğer bir çalışmada, doku endokan ekspresyonu akciğer kanserinde yüksek bulunmuştur. Tümoral endotelyumlarda proanjiogenik büyüme faktörlerinin endokan salınımını tetiklediği bildirilmiştir (Grigoriu ve ark., 2006). Serum endokan seviyesindeki artışın akciğer kanserinde prognozu belirlemek için de kullanılabileceği bildirilmiştir (Scherpereel ve ark., 2003). Bizim çalışmamızda KOAH'a bağlı PHT gelişen hastalarda, sadece KOAH'ı olan hastalarda ve sağlıklı bireylerde serum endokan düzeyleri belirlenmiştir. Çalışmamızda sağlıklı bireylerde saptanan ortalama serum endokan düzeyi, diğer çalışmalardaki serum endokan düzeyleriyle benzerdir (Leroy ve ark., 2010; Roudnický ve ark., 2013; Yoon ve ark., 2016). Serum endokan seviyesi KOAH'a bağlı PHT gelişen hastalarda diğer gruplara göre istatistiki açıdan anlamlı bir düşüş göstermiştir. Sadece KOAH'ı olan hastalarda ise endokan değeri artmış ancak bu istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Alzheimer hastalığı ile serum endokan düzeyi arasındaki ilişkinin araştırıldığı başka bir çalışmada, serum endokan düzeyi depresyonlu Alzheimer hastalarında kontrol ve depresyonsuz Alzheimer hastalarının serum endokan düzeyinden önemli seviyede düşük bulunmuştur. Serum endokan düzeyinin depresyon gelişen Alzheimer hastalarında azalmasının nedeni tam bilinmemektedir. İleri yaş, depresyonu olan hastalarda hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın aktivitesinde azalma ve hiperkortizolemi olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla serum endokan düzeylerinin Alzheimer ve depresyonu olan hastalarda artmış kortizol seviyesiyle ilişkili olarak azalmış olabileceği düşünülmüştür. Depresif hastalarda artan bazı sitokinlerden özellikle IFN-gama'nın serum endokan düzeyi üzerine inhibe edici etkisi de serum endokan düzeyinin düşmesine neden olabilir. Serum endokan düzeyi obezitede düşmektedir. Vazoprotektif

etkilerin obezitede kayba uğramasının serum endokan düzeyinin düşük bulunmasının nedeni olabileceği vurgulanmıştır. Vasküler hasar Alzheimer progresyonunda ve komorbidite olarak depresyon gelişmesinde etken olabilir. Bu vasküler hasarın da serum endokan düzeyi azalmasında rol alabileceği ve diğer muhtemel mekanizma olabileceği düşünülmüştür (Yoon ve ark., 2016). HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance) ile ölçülen insulin direnci, endotelial disfonksiyon ile ilişkilidir ve miyokardiyal perfüzyon defekti olmayan fakat göğüs ağrısı olan nondiyabetik hastalarda bağımsız prognostik bilgi verir. Westergren ve ark. (2016)'nın yaptığı çalışmada, yükselmiş HOMA-IR düşük endokan seviyesi ile ilişkili bulunmuştur. Biz de çalışmamızda KOAH'a PHT eşlik ettiğinde vasküler hasarın daha belirgin olduğunu, buna bağlı endokan seviyesinde azalma olduğunu düşündük.

Serum endokan seviyesi bazı patolojik durumlarda yüksek bulunmuştur. Balta ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada Behçet hastalığında serum endokan düzeyi artmış ve bu artışla korele şekilde ESR, CRP de yüksek bulunmuştur. Balta ve ark. (2014) tarafından yapılan başka bir çalışmada serum endokan düzeyi, ESR, CRP'nin hipertansiyonda kontrol grubuna göre arttığı belirtilmiştir. Hepatocellüler karsinoma (HCC) hastalarında serum endokan seviyesi önemli oranda yüksek bulunmuştur. Ayrıca, sirozlu hastalarda da kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. HCC hastalarında yükselmiş serum endokan seviyesi zayıf hepatik fonksiyon, tümör miktarı ve vasküler invazyon ile ilişkilidir. İntratümöral damar yoğunluğuyla serum endokan düzeyleri koreledir. HCC dışında şeffaf hücreli renal karsinom, kolorektal kanser, invaziv mesane kanseri, non small cell akciğer kanserinde de serum endokan düzeyleri artmaktadır (Ozaki ve ark., 2014). Obstruktif uyku apnesinde serum endokan seviyesinin önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir. Uyku apnesinin şiddeti ile serum endokan seviyesi pozitif korelasyon göstermiştir (Altıntaş ve ark., 2016; Kanbay ve ark., 2016). Kanbay ve ark. (2016)'nın yapmış olduğu çalışmada VEGF-A ve VEGF-C'nin endotelial hücrelerden endokanın sekresyonu arttırdığı ve serum endokan düzeyiyle von Willebrand faktör düzeylerinin ve ICAM-1 düzeyinin korele olduğu belirtilmiştir. Diyabetik periferik nöropatili hastalarda endokan seviyesi diğer diabetes mellitus hastalarından ve sağlıklı kontrol gruplarından yüksek bulunmuştur. Ayrıca, diabetes mellituslu hastaların endokan seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek

bulunmuştur. Bu çalışmada serum endokan düzeyinin sistemik inflamasyon, bazı kanserlerde ve kardiovasküler hastalıklarda arttığı belirtilmiştir (Bilir ve ark., 2016). Migreni olan hastalarda kontrol gruplarına göre serum endokan seviyesinde önemli derecede yükselme gözlenmiştir. Migrendeki patofizyolojik mekanizmalar karışık ve net olmamasına rağmen inflamasyonun rolü olduğu bilinmektedir. Yeni bir inflamatuvar biomarker olan endokan ile IL-1 β , IL-6 ve TNF-alfa'nın ilişkili olduğu görülmüştür. Endokan ekspresyonun çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleriyle kontrol edildiği belirtilmiştir (Yücel ve ark., 2016). Psöriazis, Behçet hastalığı gibi sistemik inflamasyonun olduğu dermatolojik hastalıklarda serum endokan düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Psöriazisi olan hastalarda yapılan çalışmada hastalık aktivitesiyle serum endokan düzeyleri arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir. Psöriazis hastalığında diabetes mellitus, metabolik sendrom, kardiovasküler hastalık gibi sistemik hastalıklar, obezite riski artmıştır. Metabolik hastalıklarla psöriazis ilişkisinde altta yatan neden kronik inflamasyondur. TNF- α , IL-1beta endokan ekspresyonunu artırırken; IFN-gama'nın endokan salınımını inhibe ettiği belirtilmiştir (Toprak ve ark., 2016). KOAH'ta da sistemik inflamasyon görülmekte, aynı şekilde sitokinler, büyüme faktörleri bu inflamasyonda rol almaktadır. Bizim çalışmamızda da inflamatuvar bir biomarker olan serum endokan düzeyi KOAH grubunda sağlıklı gruba göre yüksek bulunmuştur (p=0,235).

Endokan, neovaskülarizasyon, proliferasyon, migrasyon ve adezyon gibi biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde gerekli olan biyolojik aktif kısımlar ile moleküler iletişimlerde görev alır. Akut enfeksiyon durumunda, endokanın LFA-1 ile bağlanması, LFA-1 ile endotelial ICAM-1 arasındaki etkileşimleri üzerine negatif etki oluşturur. Böylece, endokan lökositlerin göçünü ve enfeksiyon bölgesinde yönelimlerini engeller (Bechard ve ark., 2001). Endokanın yüksek seviyeleri akut akciğer hasarının gelişmesine karşı koruyucu bir markır olarak görülebilir. Ayrıca, endokan, nötrofil tarafından oluşturulan katepsin G ile endokanın en büyük parçalanma ürünü olan p14 oluşturabilmek için degrade olabilir (Caires ve ark., 2009). p14 yarışmalı olarak endokanın fonksiyonunu engeller. Lökosit göçündeki rolü ve akut akciğer hasarının gelişimi sırasında aktivasyonu (Repine ve Beehler, 1991; Martin, 1997) göz önünde tutulursa, düşük serum endokan seviyesine sahip PHT gelişen KOAH'lı hastalarda

endotelial disregülasyonu gösterir. Bunun sebebi, aktive edilmiş nötrofiller, düzensiz lökosit göçüne ve aktivasyonuna neden olan endokan fonksiyonunu engeller (Mikkelsen ve ark., 2012). Bizim çalışmamızda KOAH'ın ileri aşaması olan PHT gelişmesi durumunda vasküler endotelial hasarın artmasından kaynaklı serum endokan düzeyinde düşme meydana gelmiş olabilir.

C-reaktif protein, KOAH'ta sistemik inflamasyonun bir markırı olarak kullanılır (Dahl ve ark., 2007; Corsonello ve ark., 2011). ESR'nin akut faz proteinlerinin serumdaki yükselmesine cevaben miktarı artar (Reinhart, 2006). ESR, ucuz ve inflamasyon veya akut cevabı değerlendirmede kullanılan kolay bir testtir (Bochen ve ark., 2011). Bizim çalışmamızda ESR ve CRP değeri PHT gelişen KOAH hastalarında KOAH ve kontrol grubuna göre yüksek bulundu. PHT gelişen KOAH'lı olan grupta PHT'nin şiddetini gösteren PAB ile CRP arasında korelasyon gözlenmedi ancak PAB ile ESR arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon gözlendi. Ayrıca ESR seviyesinin KOAH'lı olan grupta kontrol grubuna göre önemli derecede arttığı tespit edildi. Yapılan çalışmalarda, KOAH'lı hastaların serumunda CRP düzeyi artmıştır. Bunun sebebinin KOAH'ta meydana gelen sistematik inflamasyon olduğu düşünülmektedir (Man ve ark., 2006; Dahl ve ark., 2007; Agarwal ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda KOAH'lı hastalarda gözlenen serum CRP düzeyindeki artış yapılmış diğer çalışmaların sonuçlarına benzerdir. Sağlıklı bireylerde bulunan CRP seviyesi Agarwal ve ark. (2013) sonuçlarına benzerdir. Corsonello ve ark. (2011) KOAH'lı hastalarda hastalığın şiddeti ile ESR seviyesi arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır. Ancak, bizim çalışmamızda ESR düzeyi sadece KOAH'lı olan hastalarda kontrol grubuna göre önemli bir artış gösterdi. Ayrıca, hem ESR hem de CRP seviyesinde PHT gelişen KOAH hastalarında artış daha da şiddetli meydana geldi. Bizim çalışmamızdaki KOAH hastalarındaki ESR sonuçları Corsonello ve ark. (2011) sonuçları ile örtüşmemektedir. ESR hemoglobindeki değişiklikleri belirtir. KOAH hastalarının tutarlı bir bölümünde kronik inflamasyon nedensel olarak anemi ile ilişkilidir (John ve ark., 2005). Bizim çalışmamızdaki ESR ve CRP miktarındaki artış KOAH'ta oluşan sistematik inflamasyondan kaynaklanabilir.

Bizim çalışmamızda yıllık hastaneye yatış sayısı ile endokan seviyeleri karşılaştırıldığında endokan seviyeleri açısından anlamlı fark yoktu. GOLD'un önerdiği

birleşik değerlendirmedeki gruplar arasında endokan seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Çalışmamızda GOLD sınıflamasına göre A grubunda ESR düzeyi D grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. GOLD gruplarına göre CRP değerleri açısından fark saptanmadı. Barouchos ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada GOLD sınıflamasına göre C ve D grubu hastalar değerlendirmeye alınmış. D grubunda olan hastalarda CRP düzeyinin C grubuna göre arttığı; ESR de ise iki grup arasında farklılık olmadığı belirtilmiştir. Lin ve ark. (2016) yaptıkları çalışmada GOLD 2011 A-D gruplarında CRP düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek saptamış, özellikle D grubunun CRP düzeyini A, B, C grubuna göre yüksek bulduklarını belirtmişlerdir.

Sigara içme sıklığına göre oluşturulan gruplarda serum endokan, ESR ve CRP düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu. Onat ve ark. (2001) ve Mendall ve ark. (1996)'nın yaptıkları çalışmalarda da CRP düzeyiyle sigara içimi arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak, PAB değeri ile serum endokan seviyesi arasında negatif yönde orta derecede korelasyon gözlemlendi. PAB arttıkça endokan seviyesinde düşme olduğu görüldü. Serum endokan düzeyinin azalmasının nedeni PAB artışıyla vasküler hasarın giderek artması olabilir. Aynı şekilde Yoon ve ark. (2016) yaptıkları çalışmada Alzheimerda depresyon gelişmesinin ve hastalığın progresyonunun vasküler hasarın artması nedeniyle olabileceğini belirtmişlerdir. Bu vasküler hasarın da depresyon gelişmiş olan Alzheimer hastalarında serum endokan düzeyinin azalmasının nedenlerinden biri olabileceği düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda KOAH'ı olan hastalarda ESR ve CRP düzeyleri artmıştır. Fakat PHT gelişen KOAH hastalarında bu değerlerin daha fazla arttığı bulundu. Enflamasyon oluştuğunda CRP'nin karaciğerde sentezi artmaktadır ve enflamasyonlu bölgelerdeki hasarlı dokularda daha fazla bulunmaktadır (Ay ve ark., 1998). KOAH'ın progresyonuyla CRP'nin artabileceği gösterilmiştir (Su ve ark., 2016). KOAH'ın progrese olmasıyla PHT gelişmektedir. Dolayısıyla CRP düzeyi artmaktadır. Aksine serum endokan düzeyi PHT gelişen KOAH hastalarında azalmış saptandı. PAB değeri KOAH'ta sekonder olarak gelişen PHT durumunu gösterir. Yükselmesi PHT'nin ciddiyetinin arttığını göstermektedir. PAB değeri ile pulmoner hipertansiyonun şiddeti arasında pozitif korelasyon vardır. PAB değeri ile endokan seviyesi arasında negatif korelasyon olması PHT'de endokan seviyesinin düştüğünü göstermektedir. Sonuçlar

değerlendirildiğinde, serum endokan, KOAH ve KOAH'a sekonder gelişen PHT tanısı ve bu hastalığın prognozu konusunda fikir verebilir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1) Solunum sistemi hastalıklarından kaynaklı ölümler son 30 yıldır önemli miktarda artmıştır. Solunum sistemi hastalıklarından olan KOAH'ın ve KOAH'a bağlı gelişen komplikasyonların erken teşhisi oldukça önemli hale gelmiştir.

2) KOAH sistemik inflamasyonun meydana gelmesi nedeniyle komorbiditelerin görüldüğü bir hastalıktır. Bu komorbiditelerden biri olan pulmoner hipertansiyonun gelişmesi KOAH'ta mortalite artışına neden olması açısından oldukça önemlidir.

3) Bir endotelial hücre markırı olarak kabul edilen endokan PHT gelişen KOAH hastalarında kontrol grubuna göre düşüş göstermiştir. Bu durum KOAH'a PHT eşlik ettiğinde akciğerde endotelial hasarın daha belirgin olmasından kaynaklanabilir.

4) GOLD sınıflaması, sigara içme sıklığı ve yatış sayısının serum endokan miktarı ile ilişkisinin olmadığı tespit edildi. Ancak, PHT'nin şiddetini belirten PAB değeri ile serum endokan seviyesi arasında negatif yönde orta derecede korelasyon gözlemlendi.

5) Sistemik inflamasyon markırı olan CRP ve ESR, PHT gelişen KOAH hastaları ve KOAH grubunda artış göstermiştir.

6) PAB değeri arttıkça serum endokan düzeyi azalmış, ESR değeri ise artmıştır. PAB ile CRP arasında korelasyon gözlenmedi ancak PAB ile ESR arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon gözlemlendi.

7) Sonuçlar değerlendirildiğinde, serum endokan seviyesi, KOAH ve KOAH'a sekonder gelişen PHT tanısı ve bu hastalığın prognozu konusunda fikir verebilir.

KAYNAKLAR

- Agarwal R**, Zaheer MS, Ahmad Z, Akhtar J. The relationship between C-reactive protein and prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med* 2013;8(1):1.
- Aitkenhead M**, Wang SJ, Nakatsu MN, Mestas J, Heard C, Hughes CC. Identification of endothelial cell genes expressed in an in vitro model of angiogenesis: induction of ESM-1, big-h3, and NrCAM. *Microvasc Res* 2002;63:159–171.
- Agustí A**, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, Vestbo J, Lomas DA, Calverley PMA, Wouters E, Crim C. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012;7:e37483.
- Altintas N**, Mutlu LC, Akkoyun DC, Aydin M, Bilir B, Yilmaz A, Malhotra A. Effect of CPAP on new endothelial dysfunction marker, endocan, in people with obstructive sleep apnea. *Angiology* 2016;67(4):364-374.
- Annesi-Maesano I**. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;38:41-70.
- Ay M**, Gürbilek M, Vatansev H. Akut faz proteinleri. *Genel Tıp Derg* 1998;8(3):125-132.
- Balta I**, Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, Cakar M, Kucuk U, Eksioğlu M, Kurt YG. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(2):291-6.
- Balta S**, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Kurtoglu E, Demir M, Celik T, Turker T, Iyisoy A. Endocan--a novel inflammatory indicator in newly diagnosed patients with hypertension: a pilot study. *Angiology* 2014;65(9):773-7.
- Barker DJ**, Osmond C, Law CM. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health* 1989;43:237-40
- Barnes PJ**, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165-1185.
- Barnes PJ**. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:636–645
- Barnes PJ**. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014;35:71–86
- Barouchos N**, Papazafiropoulou A, Iacovidou N, Vrachnis N, Barouchos N, Armeniakou E, Dionyssopoulou V, Mathioudakis AG, Christopoulou E, Koltsida S, Bassiakou E.

- Comparison of tumor markers and inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations. *Scand J Clin Lab Invest* 2015;75(2):126-32.
- Barrecheguren M**, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:74–79
- Bechard D**, Scherpereel A, Hammad H, Gentina T, Tsicopoulos A, Aumercier M, Pestel J, Dessaint JP, Tonnel AB, Lassalle P. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol* 2001;167:3099–3106.
- Bilir B**, Bilir BE, Yilmaz I, Atila NS, Yildirim T, Kara SP, Gumustas SA, Orhan AE, Aydin M. Association of apelin, endoglin and endocan with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20(5):892-898.
- Bochen K**, Krasowska A, Milaniuk S, Kulczynska M, Prystupa A, Dzida G. Erythrocyte sedimentation rate—an old marker with new applications. *JPCCR*, 2011;5(2).
- Britton JR**, Pavord ID, Richards KA, Knox AJ, Wisniewski AF, Lewis SA, Tattersfield AE, Weiss ST. Dietary antioxidant vitamin intake and lung function in the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1383-7.
- Buist AS**, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-750.
- Caires NDF**, Barrier M, Sarrazin S, Depontieu F, Ghamlouch H, Morelle W, Drobecq H, Delehedde M, Lortat-Jacob H, Duez C, Scherpereel A, Lassalle P. Identification of cathepsin G in the generation of elastase-resistant fragment of vascular endocan: involvement in the regulation of LFA-1-dependent cascade. *Crit Care* 2009;13(4):p16
- Caramori G**, Adcock IM, Casolari P, Ito K, Jazrawi E, Tsaprouni L, Villetti G, Civelli M, Carnini Ci Chung K, Barnes PJ. Unbalanced oxidant-induced DNA damage and repair in COPD: a link towards lung cancer. *Thorax* 2011;66:521–527
- Carrillo LM**, Arciniegas E, Rojas H, Ramírez R. Immunolocalization of endocan during the endothelial-mesenchymal transition process. *Eur J Histochem* 2011;55:e13.
- Chaouat A**, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:1371-1385.
- Chapman KR**. Chronic obstructive pulmonary disease: are women more susceptible than men? *Clin Chest Med* 2004;25(2): 331-41.

- Chaudhuri N**, Dower SK, Whyte MK, Sabroe I. Toll-like receptors and chronic lung disease. *Clin Sci* 2005;109:125–33.
- Choudhury G**, MacNee W. Role of Inflammation and Oxidative Stress in the Pathology of Ageing in COPD: Potential Therapeutic Interventions. *COPD: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;1-14.
- Corlateanu A**, Covantev S, Mathioudakis AG, Botnaru V, Siafakas N. Prevalence and burden of comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Investig* 2016;54(6):387-396.
- Corsonello A**, Pedone C, Battaglia S, Paglino G, Bellia V, Incalzi RA. C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) as inflammation markers in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Arch Gerontol Geriatr* 2011;53(2):190-195.
- Cosio MG**, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;360:2445–2454.
- Cottin V**, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune, Valeyre D, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26: 586–593.
- Dahl M**, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(3), 250-255.
- Del Toro R**, Prahst C, Mathivet T, Siegfried G, Kaminker JS, Larrivee B, Breant C, Takakura N, Fukamizu A, Penninjer J, Eichmann A. Identification and functional analysis of endothelial tip cell-enriched genes. *Blood* 2010;116:4025–33.
- Delehedde M**, Devenyns L, Maurage CA, Vivès RR. Endocan in cancers: A lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan. *Int J Cell Biol* 2013;2013:705027.
- Di Marco F**, Verga M, Reggente M, Maria Casanova F, Santus P, Blasi F, Allegra L, Centanni S. Anxiety and depression in COPD patients: The roles of gender and disease severity. *Respir Med* 2006;100(10):1767-74.
- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)**. World Health Report. Life in the 21st century. A vision for all. Geneva. World Health Organization 1998.
- Ekici A**, Ekici M, Kurtipek E, Akin A, Arslan M, Kara T, Apaydin Z, Demir S. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res* 2005;99:93-8.
- Erdinç E**, Erk M, Kocabaş A, Mirici A, Süerdem M, Tatlıcioğlu T, Umut S, Yılmaz V. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi rehberi. Uçan S (Ed.). 1. Cilt, ek 2. Toraks Derneği Yayını, Ağustos 2000. s.1-25.

- Fujii T**, Hayashi S, Hogg JC, Mukae H, Suwa T, Goto Y, Vincent R, van Eeden SF. Interaction of alveolar macrophages and airway epithelial cells following exposure to particulate matter produces mediators that stimulate the bone marrow. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol* 2002;27(1):34-41.
- Fisher MR**, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(7):615-621.
- Galie N**, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti m, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez_sanchez MA, Jondeau G, Klepetho W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zelweger M, Simonneau G. Pulmonary hypertension (Management of). *Türk kardiyol Dern Arş* 2009; 37(8):1-46.
- Galie N**, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Noordegraaf AV, Beghetti M, Ghofrani A. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2015 doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
- GOLD**. Global Strategy for the diagnosis management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2017.
- Górska K**, Paplińska-Goryca M, Nejman-Gryz P, Goryca K, Krenke R. Eosinophilic and Neutrophilic Airway Inflammation in the Phenotyping of Mild-to-Moderate Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;1-9.
- Grigoriu B**, Depontieu F, Scherpereel A, Gourcerol D, Devos P, Ouatas T, Lafitte JJ, Copin MC, Tonnel AB, Lassalle P. Endocan expression and relationship with survival in human nonsmall cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:4575–4582.
- Gür BS**, Dalmış I, Kırmızıdağ N, Çelik Z, Boz N. Türkiye'nin gençlik profili. Ankara: Seta Yayınları (2012); s:87.
- Güzel A**, Duran L, Köksal N, Torun AÇ, Alaçam H, Cirit Ekiz, B, Murat N. Evaluation of serum endothelial cell specific molecule-1 (endocan) levels as a biomarker in patients with pulmonary thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014;25:272-276.
- Hill K**, Geist R, Goldstein RS, Lacasse Y. Anxiety and depression in end-stage COPD. *Eur Respir J* 2008;31:667-677.
- Hoeper MM**, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl):D42–D50.

- Hogg JC**, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, Pare PD. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645–2653.
- Hogg JC**. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364:709–721.
- Hogg JC**, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol-Mech* 2009;4:435–459.
- John M**, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and inflammation in COPD. *Chest* 2005;127:825–829.
- Kali A**, Shetty KSR. Endocan: A novel circulating proteoglycan. *Indian J Pharmacol* 2014;46(6):579–583.
- Kanbay A**, Ceylan E, Koseoglu HI, Caliskan M, Takir M, Tulu S, Telci Caklılı O, Kostek O, Erek A and Afsar B. Endocan: a novel predictor of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Respir J* 2016;00: 000–000. DOI:10.1111/crj.12487.
- Kang HK**, Kim K, Lee H, Jeong BH, Koh WJ, Park HY. COPD assessment test score and serum C-reactive protein levels in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:3137.
- Karabıyıköğlü G**. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında pulmoner hipertansiyon. Erişim adresi: [http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/2422011154817-bolum17.pdf] 25.01.2017.
- Kessler R**, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducolone A, Ehrhart M, Oswald-Mammoser, M. “Natural history” of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(2):219–224.
- Kessler R**, Partridge MR, Miravitlles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, Ostinelli J. Symptom variability in patients with severe COPD: A pan-European crosssectional study. *Eur Respir J* 2011;37:264–72.
- Kıral N**. Kronik Obstrüktif Akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyon. *Solunum dergisi*. 2010;12(3):101–111.
- Kirkham PA**, Barnes PJ. Oxidativestress in COPD. *Chest* 2013;144:266–273.
- Kocabaş A**, Atış S, Çöplü L, Erdinç E, Ergan B, Gürgün A, Köktürk N, Polatlı M, Şen E, Yıldırım N. Komorbiditeler. Kronik obstrüktif Akciğer hastalığı (KOA) koruma, tanı ve tedavi raporu, *Türk Toraks Derg* 2014d;15:27.

- Kocabaş A**, Atış S, Çöplü L, Erdinç E, Ergan B, Gürgün A, Köktürk N, Polatlı M, Şen E, Yıldırım N. Patogenez, Patoloji, Fizyopatoloji. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. 2014c; s:18.
- Kocabaş A**, Atış S, Çöplü L, Erdinç E, Ergan B, Gürgün A, Köktürk N, Polatlı M, Şen E, Yıldırım N. Tanı ve Değerlendirme. Kronik obstrüktif Akciğer hastalığı (KOA) koruma, tanı ve tedavi raporu, Turk Toraks Derg 2014b;15:19-29.
- Kocabaş A**, Atış S, Çöplü L, Erdinç E, Ergan B, Gürgün A, Köktürk N, Polatlı M, Şen E, Yıldırım N. Tanımlama ve hastalığa genel bakış. Kronik obstrüktif Akciğer hastalığı (KOA) koruma, tanı ve tedavi raporu, Turk Toraks Derg 2014a;15:1-11.
- Kocabaş A**. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı epidemiyolojisi ve risk faktörleri. Türk Toraks Derg 2010;1(2):105-113.
- Köhnlein T**, Welte T. Alpha-1 antitrypsin deficiency, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment. Am J Med 2008;121(1):13-19.
- Lassalle P**, Molet S, Janin A, Van der heyden J, Tavernier J, Fiers W, Devos R, Tonnel AB. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. J Biol Chem 1996;271(34):20458-20464.
- Leroy X**, Aubert S, Zini L, Franquet H, Kervoaze G, Villers A, Delehedde M, Copin MC, Lassalle P. Vascular endocan (ESM-1) is markedly overexpressed in clear cell renal cell carcinoma. Histopathology 2010;56:180-7.
- Lin YH**, Wang WY, Hu SX, Shi YH. Serum C-reactive protein level in COPD patients stratified according to GOLD 2011 grading classification. Pak J Med Sci 2016; 32(6): 1453-1458.
- Lozano R**, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2095-128.
- MacNee W**. ABC of chronic obstructive pulmonary disease: pathology, pathogenesis, and pathophysiology. BMJ 2006;332(7551):1202.
- Man SFP**, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin, DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2006;61(10),849-853.
- Mannino DM**, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. Lancet 2007;370(9589):765-73.
- Martin TR**. Leukocyte migration and activation in the lungs. Eur Respir J 1997;10:770–771.

- Mendall MA**, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population-based cross sectional study. *BMJ* 1996;312:1061-1065.
- Mikkelsen ME**, Shah CV, Scherpereel A, Lanken PN, Lassalle P, Bellamy SL, Russell Localio A, Albelda SM, Meyer NJ, Christie, JD. Lower serum endocan levels are associated with the development of acute lung injury after major trauma. *J Crit Care* 2012;27(5):11-17.
- Miller MR**, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates R, Enright P, Van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
- Onat A**, Erer B, Çetinkaya A, Başar Ö, Ceyhan K, Sansoy V, Hergenç G. Batı bölgelerimiz erişkinlerinde kanda C-reaktif protein ile fibrinojen düzeyleri ve diğer risk faktörleriyle ilişkileri. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2001; 29(2): 72-79.
- Ozaki K**, Toshikuni N, George J, Minato T, Matsue Y, Arisawa T, Tsutsumi M. Serum endocan as a novel prognostic biomarker in patients with hepatocellular carcinoma. *J Cancer* 2014;5(3),221-230.
- Paczek L**, Nowak M. The paradox of the 21 st century-is there really an epidemic of most common killers? *Int J Gen Med* 2011;4:799-802.
- Parker CM**, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005;26:420–428.
- Pauwels RA**, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004;364(9434):613-20.
- Peinado VI**, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008;134:808–814.
- Polverino F**, Seys LJ, Bracke KR, Owen CA. B cells in chronic obstructive pulmonary disease: moving to center stage. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2016;311(4):L687-L695.
- Postma DS**, Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:1241–1249
- Prescott E**, Osler M, Vestro J. Importance of detailed adjustment for smoking when comparing hospitalization and mortality in men and women in a Danish population study. *Eur J Publ Health* 1998;8:166-9
- Recchia FM**, Xu L, Penn JS, Boone B, Dexheimer PJ. Identification of genes and pathways involved in retinal neovascularization by microarray analysis of two animal models of retinal angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(2):1098-1105.

- Reinhart WH.** Erythrocyte sedimentation rate—more than an old fashion? *Ther Umsch* 2006;63:108–112.
- Repine JE, Beehler CJ.** Neutrophils and the adult respiratory distress syndrome: two interlocking perspective. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:251–252.
- Rodriguez-Roisin R,** Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* 2009;106:1902–1908.
- Roudnicky F,** Poyet C, Wild P, Krampitz S, Negrini F, Huggenberger R, Rogler A, Stöhr R, Hartmann A, Provenzano M, Otto VI, Detmar M. Endocan Is Upregulated on Tumor Vessels in Invasive Bladder Cancer Where It Mediates VEGF-A–Induced Angiogenesis. *Cancer Res* 2013;73(3), 1097-1106.
- Saetta M,** Mariani M, Panina-Bordignon P, Turato G, Buonsanti C, Baraldo S, Bellettato CM, Papi A, Corbetta Luin, Sinigaglia F. Increased expression of the chemokine receptor CXCR3 and its ligand CXCL10 in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(10):1404-1409.
- Sağlam M,** Boşnak-Güçlü M, İnal İnce D, Savcı S, Arıkan H. Solunum Sistemi Hastalıkları ve Egzersiz, Klasmat Matbaacılık, Ankara, 2008. s:7.
- Sakai M,** Sato Y, Sato S, Ihara S, Onizuka M, Sakakibara Y, Takahashi H. Effect of relocating to areas of reduced atmospheric particulate matter levels on the human circulating leukocyte count. *J. Appl. Physiol* 2004;97(5):1774-1780.
- Sarıaydın M,** Ulaşlı SS. İnterstisyel akciğer hastalıklarında prognoz belirteçleri var mı?. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2014;2(3):327-332.
- Sarrazin S,** Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C, Lortat-Jacob H, Bechard D, Lassalle P, Delehedde M. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta* 2006;1765:25-37.
- Sarrazin S,** Maurage CA, Delmas D, Lassalle P, Delehedde M. Endocan as a biomarker of endothelial dysfunction in cancer. *J Cancer Sci Ther* 2010;2:47–52
- Scherpereel A,** Depontieu F, Grigoriu B, Cavestri B, Tsicopoulos A, Gentina T, Jourdain M, Tonnel AB, Lassalle P. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Critical Care Med* 2006;34:532–537.
- Scherpereel A,** Gentina T, Grigoriu B, Se'ne' chal S, Janin A, Tsicopoulos A, Plenat F, Bechard D, Tonnel AB, Lassalle P. Overexpression of endocan induces tumor formation. *Cancer Res* 2003; 63:6084–6089.

- Seeger W**, Adir Y, Barbera` JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, De Marco T, Galie` N, Ghio S, Gibbs S, Martinez FJ, Semigran MJ, Simonneau G, Wells AU, Vachie`ry JL. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. J Am Coll Cardiol 2013;62(Suppl):D109–D116.
- Stern DA**, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a nonselective longitudinal cohort study. Lancet 2007;370:758-64.
- Su B**, Liu T, Fan H, Chen F, Ding H, Wu Z, Wang H, Hou S. Inflammatory Markers and the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. PloS one, 2016;11(4):e0150586.
- Tan WC**, Qiu D, Liam BL, Ng TP, Lee SH, van EEDEN SF, D'yachkova Y, Hogg JC. The human bone marrow response to acute air pollution caused by forest fires. Am J Respir Crit Care Med 2000;161(4):1213-1217.
- Tanik A**, Demirci F, Doğan MS, Doğru AG. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve periodontal hastalık ilişkisi. Dicle Med J 2015;42:274-278.
- Tezçağırır G**. KOAH'lı hastalarda komorbiditeler ile sistemik inflamasyon arasındaki ilişki. Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı. 2011. Adana.
- Tok D**, Ekiz F, Basar O, Coban S, Ozturk G. Serum endocan levels in patients with chronic liver disease. Int J Clin Exp Med 2014;7(7):1802-1807.
- Tokmak M**. Kronik Obstrüktif akciğer hastalığı'nda anemi sıklığı ve ilişkili faktörler. Uzmanlık Tezi Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği. 2009. İstanbul.
- Toprak AE**, Ozlu E, Ustunbas TK, Yalcinkaya E, Sogut S, Karadag AS. Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Serum Endocan, and Nesfatin-1 Levels in Patients with Psoriasis Vulgaris Undergoing Phototherapy Treatment. Med Sci Monit 2016; 22: 1232-1237.
- TÜİK**. Türkiye Sağlık Araştırması. 2012.
- TÜİK**. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2010, 2011, 2012. TÜİK Haber Bülteni 2013; Sayı: 15847
- TÜİK**. Ölüm nedeni istatistikleri, TÜİK haber bülteni, 2015. Sayı: 21526.
- Umut S**. Kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında atak. Toplumdan edinilmiş enfeksiyonlarda pratik yaklaşımlar. Sempozyum dizisi no:61 subat 2008. s. 117-128.

- Van Durma YM**, Verhamme KM, Stijnen T, Van Rooij FJ, Van Pottelberge GR, Joos GF, Stricker BH, Brusselle GG. Prevalence, incidence, and lifetime risk for development of COPD in the elderly: the Rotterdam study. *CHEST Journal* 2009;135(2):368-377.
- Van Eeden SF**, Tan WC, Suwa T, Mukae H, Terashima T, Fujii T, Oui D, Vincent R, Hogg, JC. Cytokines involved in the systemic inflammatory response induced by exposure to particulate matter air pollutants (PM10). *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(5):826-830.
- Vestbo J**, Agusti AG, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Jones P, Martinez F, Nishimura M, Rodriguez-Roisin R, Sin D, Stockley R, Vogelmeier C. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının tanısı, tedavisi ve önlenmesi için küresel strateji 2011 güncellemesi. (Çeviri editör: Hakan Günen). 2011. s:10-17.
- Vincken W**, Van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, Cornelissen PJ. Improved health outcomes in patients with COPD during one year's treatment with tiotropium. *Eur Resp J* 2002;19:209-216.
- Watson L**, Vestbo J, Postma DS, Decramer M, Rennard S, Kiri VA, Vermeire PA, Soriano JB. Gender differences in the management and experience of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med* 2004.;98(12):1207-13.
- Weir-McCall JR**, Struthers AD, Lipworth BJ, Houston JG. The role of pulmonary arterial stiffness in COPD. *Respir Med* 2015;109(11):1381-1390.
- Westergren HU**, Svedlund S, Momo RA, Blomster JI, Wåhlander K, Rehnström E, Greasley PJ, Fritsche-Danielson R, Oscarsson J, Gan LM. Insulin resistance, endothelial function, angiogenic factors and clinical outcome in non-diabetic patients with chest pain without myocardial perfusion defects. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15(1):1.DOI: 10.1186/s12933-016-0353-1.
- Yıldırım N**. Kronik Obstrüktif akciğer hastalığı patogenezi. IN: Tanımdan tedaviye, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Ed. Hayati Bilgiç, Mehmet Karadağ. Türk Toraks Derneği yayını. Ankara. 2008. s:36-59.
- Yoon KH**, Kim SY, Moon YS, Roh D, Lee SK, Kim DH. The Relationship between Serum Endocan Levels and Depression in Alzheimer's Disease. *Dis Markers* 2016, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8254675>
- Yucel M**, Kotan D, Gurol Ciftçi G, Ciftci IH, Cıkırlar HI. Serum levels of endocan, claudin-5 ve cytokines in migraine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:930-936.