



**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SİGARA, KOAH, VİTAMİN A, VİTAMİN E, GALEKTİN-3
İMA, TAS ve TOS İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Abdurrahman ALTUN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANA BİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU

KONYA - 2017



**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SİGARA, KOAH, VİTAMİN A, VİTAMİN E, GALEKTİN-3
İMA, TAS ve TOS İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Abdurrahman ALTUN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 16102030 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA - 2017

UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : Abdurrahman ALTUN
Uzmanlık Dalı : Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU
Tezin Adı : Sigara, KOAH, Vitamin A, Vitamin E, Galektin-3,
İMA, TAS ve TOS ilişkisinin Değerlendirilmesi

Araştırma Görevlisi Dr. Abdurrahman ALTUN hazırlamış olduğu tezini 15.05.2017 tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ: TEZ BAŞARILI (x) TEZ BAŞARISIZ ()

Doç. Dr. Fatma Gökşin CİHAN

N.E.Ü. Tıp Fak. Aile Hekimliği A.D



Prof. Dr. Ruhşen KUTLU

N.E.Ü. Tıp Fak. Aile Hekimliği A.D



Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU

S.Ü. Tıp Fak. Aile Hekimliği A.D



i. ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmam boyunca desteğini, yakınlığını ve katkılarını esirgemeyen başta tez danışmanım Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU'na, tıp ve uzmanlık eğitimimde emeği geçen tüm hocalarıma, desteğini esirgemeyen tüm arkadaşlarıma canı gönülden teşekkür ederim.

Tezimde mevcut olan biyokimyasal parametrelerin çalışılmasında, sonuçlarının sağlıklı bir şekilde tarafıma ulaştırılmasında katkıları olan başta Prof. Dr. Hüsamettin VATANSEV ve Uzm. Dr. Beyza SARAÇLIGİL olmak üzere Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezimde yer alan KOAH vaka grubunun tamamlanmasında katkıları bulunan Prof. Dr. Mecit SÜERDEM'e ve Selçuk Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki asistan arkadaşlara en içten teşekkürlerimi sunarım.

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı'nda birlikte mesai yaptığımız asistanlığımı daha güzel ve verimli kılan tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü'ne 16102030 nolu projemize vermiş olduğu destekten dolayı teşekkür ederim. Rotasyon yaptığım bölümlerde birlikte çalıştığım tüm hocalarıma, tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma da vermiş oldukları destekten ötürü teşekkür ederim.

Varlıkları, emekleri ve dualarıyla bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili aileme, sevgisi, anlayışı ve varlığıyla bana her daim güç veren, tez yazım sürecinde hep yanımda olup desteğini hiç esirgemeyen kıymetli eşim, can yoldaşım Sevcan TUNCER ALTUN'a ve biricik kızım Elif Azra'ya tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr Abdurrahman ALTUN

Konya - 2017

İÇİNDEKİLER

i. ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	i
ii. İÇİNDEKİLER.....	ii
iii. TABLOLAR LİSTESİ.....	iii
iv. ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
v. SİMGELER ve KISALTMALAR.....	iv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sigara.....	3
2.2. KOAH.....	10
2.3. Galektin-3.....	21
2.4. Oksidatif Stres.....	26
2.5. Total Oksidan Seviye.....	33
2.6. Antioksidanlar.....	34
2.6.1. Antioksidan Enzimler.....	35
2.6.2. Antioksidan Vitaminler.....	37
2.7. Total Antioksidan Seviye.....	41
2.9. İskemi Modifiye Albümin.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi.....	43
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Evreni.....	43
3.3. Çalışmaya Alınma ve Alınmama Kriterleri.....	43
3.4. Araştırmadan Çıkarılma Kriteri.....	43
3.5. Verilerin Toplanması ve Çalışmanın Yapılması.....	44
3.6. Anket Bilgileri.....	44
3.6.1. Sigara İçme Özellikleri.....	45
3.6.2. KOAH Hasta Özellikleri.....	45

3.7. KOAH Hastalık Değerlendirme Testleri.....	45
3.8. Solunum Fonksiyon Testi.....	46
3.9. Kan Örneklerinin Analizi	46
3.10. İstatistiksel Analiz.....	47
4. BULGULAR.....	49
5. TARTIŞMA.....	77
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	85
6.1. Sonuçlar.....	85
6.2. Öneriler.....	88
7. KAYNAKLAR.....	90
8. ÖZET.....	97
9. ABSTRACT.....	98
10. EKLER.....	99
11. ÖZGEÇMİŞ.....	103

İİİ. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Sigara dumanındaki bazı kimyasal maddeler.....	9
Tablo 2.2: mMRC nefes darlığı skalası.....	18
Tablo 2.3: KOAH değerlendirme testi (CAT).....	18
Tablo 2.4: GOLD spirometrik sınıflaması.....	19
Tablo 2.5: Birleşik KOAH değerlendirmesi.....	21
Tablo 2.6: Hücrelerde bulunan serbest radikal kaynakları.....	27
Tablo 2.7: Sık karşılaşılan radikaller, simgeleri ve etkileri.....	28
Tablo 2.8: Serbest oksijen metabolitleri.....	29
Tablo 2.9: Bazı endojen ve eksojen antioksidanlar.....	34
Tablo 4.1: Grupların sosyodemografik özellikleri	51
Tablo 4.2: Sigara içen vaka grubunun sigara içme özellikleri	52
Tablo 4.3: Sigara içen KOAH vaka grubunun sigara içme özellikleri.....	53
Tablo 4.4: Sigara içen vaka grubu ile sigara içen KOAH vaka grubunun sigara içme özelliklerinin karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.5: Grupların kan parametrelerinin değerlendirilmesi.....	57

Tablo 4.6: Birleşik KOAH değerlendirmesine göre gruplara ayrılan KOAH grubu ile diğer grupların kan parametrelerinin değerlendirilmesi	59
Tablo 4.7: CAT skorlamasına göre gruplara ayrılan KOAH grubu ile diğer grupların kan parametrelerinin değerlendirilmesi.....	62
Tablo 4.8: mMRC skorlamasına göre gruplara ayrılan KOAH grubu ile diğer grupların kan parametrelerinin değerlendirilmesi	64
Tablo 4.9: Sigara içme özelliğine göre gruplara ayrılan KOAH grubu ile diğer grupların kan parametrelerinin değerlendirilmesi.....	66
Tablo 4.10: Günlük sigara içme sayısına göre gruplara ayrılan KOAH grubu ile diğer grupların kan parametrelerinin değerlendirilmesi.....	68
Tablo 4.11: Sigara içme ve maruziyet yıl durumlarına göre gruplandırılan KOAH grubu ile diğer grupların kan parametrelerinin değerlendirilmesi.....	70
Tablo 4.12: Sigara içme ve maruziyet paket/yıl'a göre gruplandırılan KOAH grubu ile diğer grupların kan parametrelerinin değerlendirilmesi.....	72
Tablo 4.13: Kan Parametreleri ile sayısal değişkenlerin korelasyonu.....	75
Tablo 4.14: Galektin-3 ile diğer kan parametrelerinin korelasyonu.....	76

IV. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Galektin-3'ün fibrozis olayındaki fonksiyonu.....	23
Şekil 2.2: Galektin-3'ün aracılık ettiği ekstrasellüler fonksiyonlar.....	25

V. SİMGELER VE KISALTMALAR

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

GOLD: Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı İçin Küresel Girişim)

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

DSÖ (WHO): Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

CDC: Centers For Disease Control and Prevention (Amerika Hastalık Kontrol ve Engelleme Merkezi)

Gal-3: Galektin-3

TAS: Total Antioksidan Seviye

TOS: Total Oksidan Seviye

İMA: İskemi Modifiye Albümin

CO: Karbonmonoksit

RNA: Ribo Nükleik Asit

DNA: Deoksi Ribonükleik Asit

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

FBP: Fagerström Bağımlılık Puanı



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Türkiye İstatistik Kurumu tarafından 2012 yılında gerçekleştirilen Küresel Yetişkin Tütün Araştırması verilerine göre, Türkiye genelinde 15 yaş ve üzeri tüm bireylerde her gün veya ara sıra tütün ve tütün mamullerinin kullanım oranı %27 olarak saptanmıştır. Sigara kullanım oranı erkeklerde %41,4, kadınlarda ise %13,1 olarak belirlenmiştir. Ülkemizde bulunan 17 milyon sigara kullanıcısından sigaraya bağlı hastalıklar nedeniyle her yıl 100 bin kişinin hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (Küresel Yetişkin Tütün Araştırması 2012). Sigara dumanının içeriğinde sitotoksik, mutajenik, antijenik ve karsinojenik özellikleri bulunan 5000'den fazla madde bulunmaktadır. Bu kimyasal maddelerin birçoğu serbest radikal oluşturma potansiyeline sahip olan oksidan ve prooksidan özellikli maddelerdir. Sigara dumanının oluşturduğu reaktif oksijen türleri serbest radikal üretiminin artmasına, antioksidan maddelerin tüketimine ve oksidatif stres yükünün fazlalaşmasına neden olur.

Sigaranın başta akciğer kanseri olmak üzere diğer kanserler, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve osteoporoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Behr ve ark., 2002).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; öncelikle sigara dumanına ve zararlı partikül ile gazlara karşı gelişen, güçlü bir kronik inflamatuvar yanıt ile ilişkili, kalıcı hava akımı kısıtlamasıyla karakterize olan, önlenabilir ve tedavi edilebilir özellikte bir hastalıktır. KOAH dünyada ön sırada gelen mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Dünyada en sık ölüme neden olan dördüncü hastalık konumundadır (GOLD 2017). Türkiye'deki ölüm sebepleri arasında üçüncü sırada KOAH bulunmaktadır (UHYÇ, 2013).

Vitamin A, yağda çözünebilen bir vitamin ve antioksidandır. Vitamin A nonenzimatik antioksidanlardan biridir. Vitamin A serbest oksijen radikallerinde mevcut olan yüksek enerjili elektronları kendi yapısına katarak serbest oksijen radikallerinin oluşturacağı oksidatif hasarın azaltılmasına katkıda bulunur (Karataş ve ark., 2006). Vitamin A eksikliği daha çok gelişmemiş ülkelerde görülen bir sağlık sorunudur.

Vitamin E yağda çözünebilen ve antioksidan özelliği bulunan bir vitamindir. Vitamin E'nin antioksidan, immün sistem düzenleyici ve antitrombosit etkileri

bulunmaktadır. Vitamin E çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonunu engelleyerek hücre membranının stabilizasyonuna katkı sağlar (Erdem ve Tanyeri, 2004). Vitamin E membranlarda bulunan serbest oksijen radikallerinin esas temizleyicisidir (Chao ve ark., 2002).

İskemi modifiye albümin; iskemi veya reperfüzyon durumlarında meydana gelen hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve membran bozulması gibi olaylar sonucunda dolaşımda mevcut olan albüminin yapısındaki değişiminin gösterilmesiyle bulunmuştur (Özdem ve ark., 2005, Bhagavan ve ark., 2003).

Total antioksidan seviye (TAS); biyolojik sıvılarda bulunan antioksidanların, membranları ve diğer hücresel bileşenleri oksidatif hasara karşı koruma kapasitesinin bir belirteci olarak kabul edilir (Mac Kinnon ve ark., 1999). Total antioksidan seviyesinin ölçümü, antioksidanların tek başına ölçümünden daha kıymetli bilgiler vermektedir. Çünkü TAS, serumda bulunan antioksidan maddelerin total aktivitesini yansıtmaktadır ve antioksidanların etkinliği hakkında daha isabetli bilgiler vermektedir (Erel, 2004).

Oksidatif stres; vücudumuzda mevcut olan oksidatif-antioksidatif dengenin oksidanlar lehine değişmesi sonucu meydana gelen patolojik durumu ifade etmektedir. Oksidatif stresin toplam değeri; total oksidatif stres veya total oksidan status/seviye (TOS) olarak ifade edilmektedir. (Dziegielewska-Gesiak ve ark., 2014).

Galektinler, homolog aminoasit tekrarı ve homolog karbonhidrat tanıma alanı (CRD) içeren, β -galaktozid bağlayan, oligosakkaritlere afinitesi olan, hayvan memeli lektinleridir (Cooper, 2002, Rabinovich ve ark.,2002).

Galektinlerin hücre proliferasyonu, hücre adezyonu, kemotaksis, apoptoz, embriyogenez, onkogenез, bakteriyel kolonizasyon, diferansiyasyon gibi bazı hücre dışı görevleri vardır. Galektinlerin hücre içi etkileri çok açık olmayıp, etkileri karbonhidrat bağlama aktivitelerine bağlıdır (Rabinovich ve ark.,2002). Galektinlerin görevlerinin açığa çıkmasıyla birlikte otoimmün hastalıklar, kanserler, alerjik olaylar, inflamasyon, tümör yayılımı, diyabet ve hipertansiyonla ilişkili vasküler komplikasyonların tanı ve tedavisinde yeni kapıların açılması beklenmektedir.

Bu çalışmada sigaranın ve KOAH'ın galektin-3 molekülünün serum düzeylerini nasıl etkilediği araştırılacaktır. KOAH şiddetinin değerlendirilmesinde; galektin-3 düzeyinin kullanılıp kullanılamayacağı araştırılacaktır. Bunun yanı sıra sigaranın ve KOAH'ın vitamin A, vitamin E, iskemi modifiye albümin (İMA), total

antioksidan seviye (TAS) ve total oksidan seviye (TOS) serum düzeylerini nasıl etkilediği ve bu parametrelerin galektin-3 seviyesi ile olan ilişkisi araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sigara

2.1.1. Sigaranın Tarihçesi

Tütün; patlıcangiller (solanaceae) familyasının “nicotiana” cinsi içerisinde yer alan genellikle bir yıllık, bazı türleri ise çok yıllık bir bitkidir. Nicotiana cinsine dahil yaklaşık 65 tür mevcuttur. Sigara, puro ve pipo gibi tütün mamüllerinin imalatında ise sadece nicotiana tabacum ve nicotiana rustica türleri kullanılmaktadır. Tütünü diğer bitkilerden ayıran en önemli özellik ise yapraklarında mevcut olan organik azotlu bir madde olan nikotindir. Nikotin alışkanlık yapıcı ve keyif verici kuvvetli bir alkaloiddir (Karadağ, 2010).

Milattan Önce (M.Ö.) 6000 yıllarında tütün tarımının Amerika kıtasında başladığı düşünülmektedir. Amerika'daki Kuzey Ohio bölgesinde bulunan höyüklerde ve Yukatan adasında yaşamış olan Maya'lara ait olan tarihi taşlar üzerindeki resimlerde tütünün kullanımı ile ilgili şekillere ve pipo resimlerine rastlanmaktadır (World Health Organization, 2015).

Tütün içme alışkanlığı, 1492'de Christopher Coulumbus Amerika'yı keşfettiğinde, yerlilerden öğrenilmiş olup daha sonraki süreçte kısa zamanda Avrupa'da yaygınlaşmıştır. Tütün Avrupa'ya özellikle Portekiz'e 1560 yılında denizciler tarafından getirilmiştir. Tütün 1559 yılında Portekiz'de bulunan Fransa büyükelçisi Jean Nicot tarafından Paris'e getirilerek kraliçeye takdim edilmiştir ve tütünün saray bahçesine dikilmesi sağlanmıştır. Fransa Kraliçesi Catherine de Medicis'in migren türü baş ağrısını geçirdiği için tütün kraliçe tarafından ilgiyle karşılanmıştır. Kraliçenin tütüne gösterdiği ilgiden ötürü tütüne “Kraliçe otu” adı verilmiştir. Fransa büyükelçisi Jean Nicot'a ithafen daha sonra tütün bitkisine “Nicotiana” ismi verilmiştir. 1828 yılında tütünün içerisinde bulunan alkoloide de “Nicotin” ismi verilmiştir (Yılmaz, 2000).

Tütünün ticari amaçlı olarak ilk kez yetiştirilmesi 1612 yılında Amerika kıtasında, Virginia'da John Rolfe tarafından gerçekleştirilmiştir. İlk tütün ihracatı 1619 yılında Amerika'dan Londra'ya yapılmıştır. 1881 yılında sigara sarma

makinesinin icadı ile birlikte sigara endüstrisi doğmuş ve böylece sigara bir sanayi mamülü haline gelmiştir (Barış, 2006).

Tütün; Anadolu'da 17. yüzyıldan bu yana bilinmekte ve kullanılmaktadır. Osmanlı'nın tütünle ilk kez tanışması ise 1500'lü yıllarda Mısır'da olmuştur (Dağlı 2006). İstanbul'a tütün ilk kez 1600'lü yıllarda İngiliz, İtalyan ve İspanyol gemicileri ile tacirleri vasıtasıyla getirilmiştir. Osmanlı'da ilk tütün tarımının Makedonya, Yenice ve Kırcaali bölgelerinde, Anadolu'da ise Ege Bölgesi'nde Ayasuluk (İzmir yöresi) civarında yapıldığı aktarılmaktadır (Karadağ, 2010).

Tütünün Osmanlı İmparatorluğuna girişi ile ilgili ilk detaylı bilgiler, Peçevi İbrahim Efendi'nin yazmış olduğu Peçevi Tarihi isimli kitabında yer almaktadır. Ayrıca Hezârfen Hüseyin Efendi'nin Telhisü'l-Beyan fi Kavanin-ı Al-i Osman isimli kitabında da tütünün Osmanlı İmparatorluğu'ndaki tarihi hakkında çeşitli bilgiler bulunmaktadır. Bu eserlerde; tütünü Osmanlı'ya 1600'lü yılların başında İngilizlerin getirdiği, rutubetten ileri gelen bazı hastalıkları tedavi ediyor diye sattıkları, keyif ehli olanlardan bazılarının keyif aracı olarak buna alıştığı, keyif ehli olmayanların, hatta ilim ve devlet adamlarından ileri gelenlerin dahi tütüne müptela olduğu belirtilmektedir (Yılmaz, 2000).

1874 yılında çıkarılan bir kanun ile tütün üretimi ve sigara satışı tek başına devlet tekelii oluşturulmak suretiyle yapılmıştır. Ekonomik sıkıntılar sebebi ile 1884'te yılında yapılan bir şartnameyle 40 sene süresince tütün üretimi ve sigara satışı Fransız Reji şirketine devredilmiştir. Fransız Reji şirketinin faaliyetleri Kurtuluş Savaşı'na kadar sürmüştür ve Kurtuluş Savaşı'ndan hemen sonra 1924 yılında yabancı tekeline son verilerek Ulusal Tekel kurulmuştur (Yılmaz, 2000). 1984 yılına kadar ülkemizde yalnızca yerli sigaraların üretimine ve satışına izin verilmekteydi. 1984 yılında çıkarılan bir kanunla birlikte yabancı sigaraların Tekel vasıtasıyla ithalatına başlanmıştır. 1986 tarih ve 3291 sayılı yasa ile tütün üretimi, satışı, ihracatı ve fiyatlandırması yeniden tanzim edilmiştir. Özel şirketlerin tütün ve tütün ürünlerinin üretimini, ithalatını ve satışını yapabilmesine izin verilmiştir. 1991'de çıkarılan bir kararnameyle yabancı sigara şirketlerinin ülkemizde fabrika kurmasına izin verilmiştir. 9 Ocak 2002 tarihli tütün fiyatlandırması hakkındaki kanun ile (Kanun No: 473) yabancı sigara firmalarına kendi ürettikleri tütün mamullerinin fiyatını tayin etme serbestisi verilmiştir (Dağlı, 2006).

Tıptaki yeni gelişmeler çerçevesinde 1800'lü yılların sonlarına doğru sigaranın insan sağlığı üzerindeki zararlı etkileri ilk kez tartışılmaya başlanmıştır. I.

ve II. Dünya Savaş'larından sonra yaşanan toplumsal yıkım sonucunda özellikle askerler arasında sigara kullanma oranları çok artmıştır (Hughes ve ark., 1996).

Dünyada ilk defa 1939 senesinde Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunan Ochsner adlı araştırmacı sigara ile akciğer kanseri arasında bir ilişki bulunduğunu ortaya atmıştır. 1964 yılında ise Amerikan Cerrahlar Birliği erkeklerde sigaranın akciğer kanserine neden olduğunu bildirmiştir (The Tobacco Atlas 2002, Barış 2006).

Graham ve Doll'un 1950 yılında yapmış oldukları çalışma sonucu sigaranın akciğer kanserine yol açtığı bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Böylelikle sigaranın insan sağlığına zararlı olup olmadığı tartışmaları son bulmuştur (Raw ve ark., 1998).

Gelişmiş ülkelerde 1960'lardan itibaren başlatılan sigara bıraktırma kampanyaları sonucu sigara kullanım oranları giderek azalmaya başlamıştır. Başta sağlık personeli, sivil toplum kuruluşları ve devletin işbirliğiyle hayata geçirilen sigara içme yasakları, sigara bıraktırma kampanyaları, kanuni düzenlemeler, sigara firmalarına karşı açılan tazminat davaları ve sigara bıraktırma polikliniklerinin özverili çalışmalarıyla sigaraya karşı önemli başarılar elde edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1950-1970 yılları arasında sigara kullanım oranlarının %45'ten %25'lere düştüğü bilinmektedir (Hughes ve ark., 1996). Gelişmiş ülkelerin aksine sigara kullanım oranları az gelişmiş ülkelerde halen artmaya devam etmektedir (West ve ark., 2000).

2.1.2. Sigaranın Epidemiyolojisi

Sigaranın kolay temin edilebilir olması ve sigara kullanımının yasal olmasından ötürü sigara bağımlılığı sık görülen bir madde bağımlılığı türüdür. Bu sebeplerden dolayı özellikle gelişmekte olan ülkelerde sigara kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır (Barış, 2006). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tahminlerine göre tüm dünyada 15 yaş üstü nüfusun 1/3'ü sigara bağımlısıdır. Bu oran da yaklaşık olarak 1,1 milyar insanın sigara içmekte olduğunu ifade etmektedir. 15 yaş üstü sigara içen 1,1 milyar insanın yaklaşık 800 milyon gibi büyük bir kısmı ise gelişmekte olan ülkelerde bulunmaktadır. Şu anda tüm dünyada, her 10 saniyede bir kişi tütün ve tütün ürünlerine bağlı olarak hayatını kaybetmektedir. 2020 yılında tüm dünyada sigaraya bağlı tahmini olarak yılda 10 milyon ölüm gerçekleşeceği ve bu ölümlerin de % 70'inin gelişmekte olan ülkelerde olacağı tahmin edilmektedir (The Monitör Protect Offer Warn Enforce Raise (M-POWER) Package, 2008). DSÖ'nün dünyanın farklı bölgelerinde yürüttüğü toplum tabanlı çalışmaların sonuçlarına göre

küresel tütün kullanımı bilgileri GATS (Global Adult Tobacco Surveillance System) ile her yıl güncellenmektedir (Pekel, 2012).

Türkiye tütün üretiminde ve tüketiminde başta gelen ülkeler arasında bulunmaktadır. Dünyada tütün tüketim sıklığı yüksek olan ülkeler listesinde; Türkiye, ilk 10 ülke arasında yer almaktadır. 2001 verilerine göre ülkemizdeki tütün tüketimi dünya tütün tüketiminin % 2'sine ve DSÖ Avrupa Bölgesi tütün tüketiminin % 14'üne tekabül etmektedir (Akan ve ark., 2010). Türkiye İstatistik Kurumu tarafından 2012 yılında gerçekleştirilen Küresel Yetişkin Tütün Araştırması verilerine göre, Türkiye genelinde 15 yaş ve üzeri tüm bireylerde her gün veya ara sıra tütün ve tütün mamullerinin kullanım oranı 2008 yılında %31,3 iken, bu oran 2012 yılında %27'ye düşmüştür. Tütün ve tütün mamülü kullanım sıklığı erkeklerde 6,5 puan, kadınlarda ise 2,1 puan düşmüştür. Diğer bir deyişle sigara kullanım oranı erkeklerde %47,9'dan %41,4'e, kadınlarda ise %15,2'den %13,1'e düşmüştür. Ülkemizde bulunan 17 milyon sigara kullanıcısından sigaraya bağlı hastalıklar nedeniyle her yıl 100 bin kişinin hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir. Bu sayının 2030 yılında 240 bine ulaşacağı tahmin edilmektedir (Küresel Yetişkin Tütün Araştırması 2012). Ülkemizde takribi 4 milyon kadın ve 12 milyon erkek sigara içmektedir. Yapılan farklı çalışmalarda ülkemiz için sigaraya başlama yaşının 13 ile 17 arasında değiştiği gösterilmiştir (Bilir, 2012). Sigara içen bireylerin %15,5'i bir paketten daha fazla, %66,1'i ise günde yarım paketten fazla sigara tüketmektedir. Ortalama olarak kadınlar günde 12,2 adet, erkekler ise günde 19,3 adet sigara tüketmektedir (Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2010). Düzenli olarak sigara içenlerin yarısından fazlası (%58,9) sigara kullanmaya 18 yaşından önce başlamıştır. Sigara içmeye başlama yaşı kadınlarda 17,8 olurken, erkeklerde 16,6 olmuştur (Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2010).

Sigara içme sıklığı erkeklerde ve gelişmiş ülkelerde sürekli azalırken gelişmekte olan ülkelere, az gelişmiş ülkelere ve kadınlarda ise sürekli olarak artış göstermektedir (The Monitör Protect Offer Warn Enforce Raise (M-POWER) Package, 2008). Gelişmekte olan ülkelerdeki nüfus artış oranlarının yüksek olması, sağlık konusundaki bilgi eksikliği, kadınların toplumdaki sosyal statülerinin yükselmesi ve sigara bağımlılığı ile mücadelenin eksik ve/veya etkisiz yapılması gibi çeşitli etmenler, söz konusu ülkelere sigara sorununun artarak devam etmesine neden olmaktadır. Ayrıca gelişmiş ülkelerdeki sigara ile ilgili çeşitli kısıtlamalar ve

kanuni engeller ile karşılaşan sigara şirketlerinin yeni pazar arayışına girip gelişmekte olan ülkelere yönelmeleri sonucu sigara sorunu bu ülkeler açısından daha kötü bir hal almaktadır (Bilir, 2012).

Küresel Yetişkin Tütün Araştırmaları sonuçlarına göre ülkemizde 2008 yılında %31,2 olan sigara kullanım oranı, 2012 yılında %27'ye düşmüştür. 2012 yılında sigara içme oranları 15-17 yaş aralığında %13, 18-24 yaş aralığında %29, 25-44 yaş aralığında %40, 45-64 yaş aralığında %29, 65 yaş üstünde %10 olarak bildirilmiştir (Global Adult Tobacco Survey Atlas (GATS), 2015).

2.1.3. Sigara Dumanının İçeriği

Sigara dumanının bileşimi ile sigaranın temel ham maddesi olan tütünün bileşimi bire bir aynı değildir. Bu durum tütünün yanması esnasında muhtevasında bulunan kimyasalların kısmen veya tamamen başka bileşiklere dönüşmesi ile ilintilidir. Sigara dumanının bileşimi; hangi çeşit tütün olduğu, tütünün imalat aşamasında geçirilmiş olduğu işlemler, tütünün sarıldığı kağıdın ham madde özellikleri, sigaranın filtreli olup olmaması, kağıdın ve tütünün nem miktarı, sigara içilirken nefes çekme sıklığı, sigaranın sarılma tekniği, yanma hızı ve sıcaklığı gibi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir (Kocyigit ve ark., 2011).

Sigara dumanının içeriğinde; farmakolojik olarak aktif, sitotoksik, mutajenik, antijenik ve karsinojenik özellikleri bulunan 5000'den fazla madde bulunmaktadır (Tablo 2.1) (Behr ve ark., 2002). Sigara içmeyen ve içen kişiler üzerinde yapılan epidemiyolojik özellikteki uzun süreli çalışmalar neticesinde, DSÖ'ye bağlı Uluslararası Kanseri Araştırma Örgütü [International Agency for Research on Cancer (IARC)]'nın 2003 yılında yayınlamış olduğu raporda, sigara dumanı grup 1 karsinojen olarak gösterilmiştir (International Agency for Research on Cancer, 2003). Sigara dumanı; partikül fazı ve gaz fazı olmak üzere iki faza ayrılmaktadır. Sigara dumanının her iki fazı da Cambridge glass-fiber filtresinin kullanılmasıyla tanımlanmıştır. Sigara dumanı cam fiber filtreden geçerken; filtreden geçemeyip filtrenin içinde hapsolan kısım partikül fazını, bu filtreden geçebilen kısım ise gaz fazını oluşturmaktadır.

Partikül fazı; nikotin ve nem bölümleri olarak birbirinden ayrıldıktan sonra geride kalan kahverengi yapışkan madde katran olarak isimlendirilir. Katranda; karsinojenik etkileri bulunan aromatik hidrokarbonlar bulunmaktadır (Pryor ve Stone, 1993).

Sigaranın yanması sonucu; sigara içen kişi tarafından solunan ana akım ve sigaranın yanan uç kısmından çevreye yayılan yan akım olmak üzere iki çeşit duman meydana gelir. Sigara içen aktif kişinin ağzından çektiği dumana ana akım duman (mainstream), sigaranın yanan ucundan çıkan dumana ise yan akım duman (sidestream) denmektedir. Ana akım dumanının %92 - 95'i gaz fazında bulunmaktadır ve 1 mL'de 0,3-3,3 milyar partikül ihtiva etmektedir. Sigaranın çevresel etkisinin büyük kısmı (%85'i) yan akım dumandan, geri kalan az bir kısmı (%15'i) ise ana akım dumandan kaynaklanmaktadır. Yan akım duman, ana akım dumana nispetle çok daha yüksek düzeyde toksik gaz bulundurmaktadır. Gaz fazının her bir gramında 10^{15} 'den fazla serbest radikal bulunmaktadır. Partikül fazının her bir gramında ise 10^{17} 'den fazla serbest radikal bulunmaktadır (Ambrose ve Barua, 2004).

Sigara dumanında mevcut olan maddelerin hangi hastalıklarla ilintili olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Fakat sigara dumanında bulunmakta olan maddelerin farmakolojik özelliklerinden istifade ederek elde edilen veriler mevcuttur. Serbest yağ asitleri, karbonmonoksit (CO) ve nikotin ile kardiyovasküler hastalıklar arasında yakın ilişki bulunmuştur. CO; hipoksiye neden olup miyokard üzerinde doğrudan hasar meydana getirmektedir (Zevin ve ark., 2001). Nikotin fizyolojik dozlarda periferik ve koroner vazokonstriksiyona neden olur. Ayrıca nabız artışına yol açması ve pıhtılaşma üzerine de etkili olması sebebiyle iskemik kalp hastalığı patogeneğinde nikotin önemli bir yer tutmaktadır (Ridker ve ark., 2001).

Tablo 2.1: Sigara dumanındaki bazı kimyasal maddeler

Partikül Fazı	Başlıca etki	Gaz Fazı	Başlıca etki
Tar (katran)	Mutajenik / karsinojenik	Karbonmonoksit	Oksijenin hemoglobine bağlanmasını bozar
Nikotin	Doza bağımlı uyarıcı veya parasempatik N-kolinerjik reseptörler üzerine depresör	Nitrojen Oksitler	İrritan, proinflamatuvar, siliyotoksik
Aromatik hidrokarbonlar	Mutajenik / karsinojenik	Aldehitler	İrritan, proinflamatuvar, siliyotoksik
Fenol	İrritan, mutajenik / karsinojenik	Hidrosiyanik asit	İrritan, proinflamatuvar, siliyotoksik
Kresol	İrritan, mutajenik / karsinojenik	Akrolein	İrritan, proinflamatuvar, siliyotoksik
b-Naftilamin	Mutajenik / karsinojenik	Amonyak	İrritan, proinflamatuvar, siliyotoksik
Benzo(a)piren	Mutajenik / karsinojenik	Nitrosaminler	Mutajenik / karsinojenik
Katekol	Mutajenik / karsinojenik	Hidrazin	Mutajenik / karsinojenik
İndol	Tümör hızlanması	Vinil klorid	Mutajenik / karsinojenik
Karbazol	Tümör hızlanması		

Onkolojik hastalıkların gelişiminden; nikotin ve CO'den ziyade, birçoğu hala tam olarak bilinemeyen karsinojenik ve mutajenik maddeler sorumlu tutulmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) patofizyolojisinde; sigaranın partikül ve gaz fazındaki birçok maddenin etkisi önemli yer tutmaktadır. Bu maddelerin etkisi sonucu immun mekanizmalar bozulur, proteolitik enzimler aktive olur ve mukosiliyer aktivitenin bozulur (Shapiro, 1999). Sigara dumanında mevcut olan benzopirenler; oksidan moleküllerin kontrolünde görev alan enzimlerden biri olan mikrozomal epoksit hidrolazı artırarak oksidanların yeterince uzaklaştırılamamasına neden olur. Sonuç olarak benzopirenler oksidan hasara katkıda bulunurlar. Hidrojen siyanid, asetaldehid, akrolein, formaldehid ve fenol; mukosiliyer fonksiyon üzerine toksik etkileri olan ve mukosiliyer fonksiyonun inhibisyona neden olan sigara bileşenlerindendir. Nikotin; mukosiliyer klirens üzerine düşük dozda stimulan etki oluşturmaktadır, yüksek dozda ise depresan etki oluşturmaktadır (Tuder ve Voelkel, 2002).

Bu maddelerin haricinde karsinojenik etkileri çok iyi bilinen ve sigara dumanında mevcut olan diğer maddeler; radyoaktif polonyum (Po^{210}), siyanür, akrolein ve fenol bileşikler gibi maddelerdir (Kayaalp, 2005).

2.2. KOAH

2.2.1. Tanımlama

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; öncelikle sigara dumanına ve zararlı partikül ile gazlara karşı gelişen yaygın solunum yolu semptomları ve hava akımı kısıtlılığı ile karakterize olan, önlenabilir ve tedavi edilebilir özellikte yaygın bir hastalıktır. Kronik inflamasyon sonucunda, küçük hava yollarında yapısal değişiklikler oluşur ve küçük hava yollarında daralmalar meydana gelir. Oluşan parankim harabiyeti ise alveollerin küçük hava yollarına tutunma noktalarında kayıplar oluşmasına ve akciğerin elastik geri çekilme (recoil) özelliğinin azalmasına sebep olur. Sonuç olarak hava akımı kısıtlanması oluşur ve nefes darlığı, kronik öksürük, balgam çıkarma başta olmak üzere KOAH semptomları meydana gelir. KOAH dünyada ön sırada gelen mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Dünyada en sık ölüme neden olan dördüncü hastalık konumundadır. Hastalığın ağırlığında ve seyrinde alevlenmeler ve komorbiditelerin etkisi vardır (GOLD 2017).

Hastalığın en sık görülen semptomları arasında kronik öksürük, kronik balgam çıkarma ve nefes darlığı bulunmaktadır. Hastalığa tanı koyulabilmesi için spirometri yapılması zorunludur. Kronik semptomları olan ve risk faktörlerine maruziyet öyküsü bulunan orta-ileri yaştaki erişkinlerde, yapılan solunum fonksiyon testinde kalıcı hava akımı obstrüksiyonun mevcut olması (post bronkodilatör FEV₁/FVC'nin %70'den küçük olması) tanıyı doğrulamaktadır (GOLD 2017).

KOAH; değişik tedavi protokollerine değişik yanıtların alındığı ancak henüz yeterince iyi anlaşılamayan fenotiplere sahiptir. Bundan ötürü, KOAH ortak bir çatı tanımlama veya bir sendrom olarak da değerlendirilmektedir. Bununla beraber, KOAH çoğunlukla komorbiditelerle birliktelik göstermektedir. KOAH'ın en sık birliktelik gösterdiği komorbiditeler arasında kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar ve akciğer kanseri bulunmaktadır. Çoğunlukla sonbahar ve kış aylarında meydana gelen, hastalık semptomlarında artış ve akciğer işlevlerinde kötüleşme ile kendini gösteren alevlenmeler, KOAH'ın seyri üzerinde ciddi bir etkiye sahiptir. KOAH çoğunlukla yavaş progresyon gösteren bir hastalıktır. KOAH'ın bu özelliğinden ötürü KOAH'ı mevcut olan hastalar erken dönemde görülmekte olan

semptomlarını çoğunlukla sigara içiyor olmalarının veya yaşlanmalarının doğal bir neticesi olarak değerlendirirler. Bundan ötürü KOAH'ı bulunan hastalar, ancak semptomları özellikle de nefes darlığı şikayeti, çok aşık hale gelince, hastalığın ileri evrelerinde hekime başvurmaktadır.

KOAH, dünyanın her bölgesinde görülmekte olan önemli bir halk sağlığı problemidir. Buna rağmen KOAH, hekimler tarafından gereğince bilinmeyen, teşhis edilmeyen ve çoğunlukla da yanlış veya eksik tedavi edilen bir hastalıktır.

2.2.2. Epidemiyoloji

Dünya nüfusunun daha yaşlı hale gelmesi, klasik risk etmenlerinin (açlık, temiz suya ulaşamama, hijyenik olmayan şartlar) daha az olması, ancak yeni risk etmenlerinin (tütün, fiziksel inaktivite, obezite, mesleki riskler, hava kirliliği vb.) meydana gelmesi hastalık çeşitlerinin de farklılaşmasına sebep olmuştur (Lim ve ark., 2012). Enfeksiyon hastalıklarının oranı azalırken, kronik hastalıklar en büyük morbidite ve mortalite sebebi haline gelmişlerdir (Paczek ve Nowak, 2011). Günümüzde dünyadaki ölümlerin %66'sı kronik hastalıklar sebebiyle olmaktadır. Kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, kronik solunum yolu hastalıkları ve diyabet mellitus bütün kronik hastalıkların %80'ini meydana getirmektedir (Lozano ve ark., 2012).

2010 yılında dünya genelinde kronik solunum yolu hastalıkları nedenli 3,8 milyon ölüm meydana gelmiştir. Bu ölümlerin 2,9 milyonunun sebebi KOAH'dır (Lozano ve ark., 2012). KOAH, dünya genelinde ön sıralarda gelen mortalite ve morbidite sebeplerinden biridir. Sebep olduğu mali ve sosyal yükler gitgide fazlalaşmaktadır. KOAH'ın mortalitesi, morbiditesi ve prevalansı ülkeler arasında ve aynı ülkenin farklı bölgelerinde ciddi değişiklikler arz etmektedir. KOAH prevalansının ve KOAH'a bağlı meydana gelen sosyoekonomik yükün, risk etmenleriyle daima karşılaşılmaya ve dünya nüfusunun daha yaşlı hale gelmesine bağlı olarak önümüzdeki senelerde de artış göstereceği tahmin edilmektedir.

Prevalans: KOAH prevalansı ile alakalı yapılan çalışmalar, kullanılan metod, tanısal yöntem ve analitik yaklaşıma bağlı olarak ciddi değişiklikler arz etmektedir.

On iki ülkede yapılan BOLD çalışmasında, sabit oran ölçütü (post bronkodilatör $FEV_1/FVC < 70$) kullanılınc 40 yaş üstü nüfusun KOAH prevalansı %25 bulunmuştur. GOLD evre II+ ölçütü (pb $FEV_1/FVC < 70$ ve $FEV_1 < bekleninin \%80'i$) kullanılınc bu oran %10.1 olarak (erkeklerde %11,8, kadınlarda

%8,5) bulunmuştur (Buist ve ark., 2007). KOAH tanısının konulmasında sabit oran ölçütünün kullanılması, yaşlı nüfusta yanlış tanı konulmasına yol açmaktadır. Çünkü yaşla birlikte FEV₁/FVC oranı da azalmaktadır. Bundan dolayı, KOAH tanısı koyulurken spirometrik ölçümün yanı sıra, kişinin risk etmenlerine maruziyet öyküsü ve solunumsal semptomların var olup olmaması veya pb FEV₁< beklenilenin %80'i ölçütlerinin de göz önünde bulundurulması gerekir.

KOAH ile ilgili önemli problemlerden biri de KOAH tanısının eksik ve yetersiz konmasıdır. Mevcut olan KOAH hastalarının %60-85'ine henüz tanı konmamıştır. KOAH tanısı almamış olan bu hastaların, çoğunlukla klinik olarak hafif-orta düzeyde hastalıkları bulunmaktadır. İspanya'da yapılan bir çalışma sonucunda KOAH prevalansının %10 olduğu tespit edilmiştir. Fakat söz konusu bu hastaların sadece %27'sine daha önceden KOAH teşhisi konduğu belirlenmiştir (Miravitles ve ark., 2009). Norveç'te yapılmış olan epidemiyolojik bir çalışmada, %70'inin solunumsal semptomları bulunmasına karşın, KOAH'lı erkek hastaların %20'sine, kadın hastaların ise sadece %30'una bir hekim tarafından KOAH teşhisinin konduğu belirtilmiştir (Waatevik ve ark., 2013).

Türkiye'de KOAH:

Sağlık Bakanlığı tarafından 2013'te gerçekleştirilen ve Türkiye'deki ölüm sebepleri hakkında projeksiyon oluşturmayı amaçlayan Ulusal Hastalık Yüğü Çalışmasında, üçüncü sıradaki ölüm nedeninin KOAH olduğu belirtilmiştir (UHYÇ, 2013).

Adana'da Aralık 2003-Ocak 2004 arasında yapılan BOLD prevalans çalışmasında, bu ildeki 40 yaş üstü erişkinlerde sabit oran ölçütü kullanıldığında KOAH prevalansı %19,1 olarak (erkeklerde %28,5, kadınlarda %10,3) saptanmıştır (Kocabas ve ark., 2006).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verileri değerlendirildiğinde, Türkiye'de 2010, 2011 ve 2012 senelerinde solunum sistemi hastalıkları en sık 3. ölüm nedeni olmuştur (TÜİK Haber Bülteni 2013; Sayı: 15847). 2012 senesinde meydana gelen toplam 320.967 ölüm olayının 31.026'sı solunum sistemi hastalıkları sebebiyle olmuştur. Solunum sistemi hastalıklarının neden olduğu ölümlerin %61,5'inin nedeni de KOAH'tır (TÜİK, Türkiye Sağlık Araştırması 2012).

2.2.3. Risk Faktörleri

KOAH, genetik yatkınlıkla, çevresel uyaranlara maruziyet arasında karşılıklı etkileşim sonucu meydana gelen bir hastalıktır (Hooper ve ark., 2012). Sigara kullanımı KOAH'ın en sık ve ciddi sebebidir. Ayrıca mesleki maruziyetler ve iç ortam havasının kirli olması da ciddi risk etmenlerindendir. Bu faktörlere ilave olarak; yoksulluk, beslenmede yetersizlik ve fiziksel hareketsizlik benzeri farklı risk faktörleri de hastalığın gelişimine ve seyrine etki etmektedir. Çevresel tütün dumanına maruz kalma ve dış ortam havasının kirli olması, hastalığın ortaya çıkmasında daha az etkili olurlar. Fakat hastalığın klinik seyrine olumsuz katkıda bulunurlar.

Genler: KOAH ile ilgili en çok bilinen genetik anormallik alfa-1 antitripsin enziminin eksik olmasıdır. Bu enzimin eksikliği KOAH hastalarının %1-2'sinde görülmektedir. Alfa-1 antitripsin eksikliği ile birlikte sigara içiminin de olması, panlobuler amfizem gelişmesi riskini arttırmaktadır. KOAH benzeri kompleks hastalıklar çoğunlukla çevre ile gen etkileşimi sonucunda meydana gelmektedir (Foreman ve ark., 2012).

Yaş ve cinsiyet: KOAH gelişimi açısından yaş, bir risk etmenidir. 1980'li yıllardan itibaren KOAH'ın prevalansı ve mortalitesi erkeklere kıyasla kadınlarda daha fazla artış göstermiştir. Bu farklılık son 50 sene içinde gerçekleşen sigara kullanım eğilimlerindeki değişime bağlıdır. Son dönemlerde erkeklerin ve kadınların sigara dumanına karşı olan duyarlılığının ve sigara dumanından etkilenme durumunun farklı olduğunu işaret eden bazı çalışmalar yayınlanmıştır. Bu farklılığın hormonal nedenlerden dolayı olduğu tahmin edilmektedir (Kamil ve ark., 2013, Aryal ve ark., 2013).

Partiküllere maruziyet: KOAH gelişimi açısından bütün dünyada da kabul gören, en sık görülen risk etmeni sigara dumanıdır. Sigara içicisi olan KOAH hastaları, sigara içmeyen KOAH hastalarına kıyasla, daha fazla solunumsal semptoma ve akciğer işlev bozukluğuna, daha çok yıllık FEV₁ azalmasına ve daha yüksek KOAH mortalitesine sahip bulunmaktadır. Diğer tütün mamullerinin kullanımı (puro, pipo, nargile vb.) ve çevresel tütün dumanına maruziyet akciğerlerin toplam inhale ettiği partikül miktarını artırarak solunumsal semptomların artmasına neden olurlar ve KOAH'ın gelişim sürecine katkıda bulunurlar.

İş yeri ortamında mevcut olan organik ve inorganik tozlar, kimyasal maddeler ve dumanlar ile temas ediyor olmak KOAH gelişimi açısından ciddi bir risk etkenidir (GOLD 2017).

Havalandırması kötü olan evlerde, dumanı iyi tahliye etmeyen sobada veya açık ateşte yakılan odun, tezek ve kömürden ötürü ileri seviyelerde iç ortam hava kirliliği gelişmektedir. Dünya genelinde yaklaşık olarak 3 milyar insan ısınma ve/veya yemek pişirme amacıyla biyomas yakıt veya kömür kullanır. (Salvi ve ark., 2009). Var olan veriler, kömür veya biyomas yakıt ile ilişkili olan iç ortam hava kirliliğinin KOAH gelişimi açısından ciddi bir risk oluşturduğunu işaret etmektedir (Lopez ve ark., 2006).

2.2.4. Patoloji

Zararlı gazları ve partikülleri inhale eden KOAH'lı hastaların akciğerlerinde abartılı bir inflamatuvar yanıt oluşur. Meydana gelen kronik inflamatuvar yanıt, parankimal dokuda harabiyete (amfizem) ve doku tamir ile savunma mekanizmalarında bozulmalara (küçük hava yollarında fibrozis) neden olabilir. Oluşan bu patolojik değişimler doğrudan doğruya akciğerlerde hava hapsi ve progresif hava akımı kısıtlanması gelişir.

KOAH'ta hava yollarında, akciğer parankim yapısında ve pulmoner vasküler yapılarda hastalığa özgü olan patolojik değişiklikler meydana gelir. Hava yollarında meydana gelen inflamatuvar ve yapısal değişiklikler hastalık ilerledikçe artış gösterir. Sigara kullanımı bırakıldıktan sonra dahi söz konusu patolojik süreçler devamlılık arz eder (GOLD 2017, Barnes, 2014).

2.2.5. Patogenez

KOAH'ın temelinde hava yollarında artmış bulunan kronik inflamasyon ve geri dönüşümsüz hava akımı kısıtlanması vardır. Küçük hava yollarının yeniden yapılanması ve akciğer parankiminin amfizematöz yıkımı neticesinde akciğerlerin elastik geri çekim kuvvetinin (recoil) azalması, FEV₁'in ilerleyici azalmasına ve akciğerlerin ekspirasyon esnasında gereğince boşalamamasına sebep olur. Sonuç olarak statik ve dinamik hiperinflasyon meydana gelir. Küçük hava yolu duvarlarının kalınlaşmasına ve akciğer parankiminde doku harabiyeti oluşumuna neden olan mekanizmalar yeterince aydınlatılamamıştır. KOAH'ın patogenezinde var olan giriftlik ve karmaşıklık, büyük farklılıklar arz eden klinik fenotipler şeklinde kendini

göstermektedir (GOLD 2017, Barnes, 2014). Aşağıda KOAH'ın patogeneziyle ilişkili olduğu varsayılan mekanizmalar kısaca özetlenmeye çalışılmıştır.

Kronik inflamasyon: Akciğerlerde çeşitli sebeplere bağlı olarak meydana gelen abartılı kronik inflamasyon, sadece KOAH'a özgü olan spesifik bir durumdur. Genetik hassasiyet ile epigenetik değişiklikler gibi kişiye özgü etkenler ve oksidatif stres gibi faktörler akciğerde mevcut olan inflamasyonun daha fazla artmasına katkıda bulunurlar (Decramer ve ark., 2012). KOAH'ta, sigara içimi bırakıldıktan sonra bile hava yollarında mevcut olan inflamasyon devam etmektedir.

Proteaz-antiproteaz dengesizliği: Proteazlar ile antiproteazlar arasındaki dengesizlik sonucunda akciğer parankiminde yıkım meydana gelir. Proteazlar, akciğer parankiminin yapısını oluşturan bağ dokusu bileşenlerinden biri olan elastine zarar vererek amfizem gelişmesine yol açar. Ayrıca KOAH'ı bulunan hastalarda da proteaz - antiproteaz dengesinde bozulma vardır. KOAH'ta proteaz miktarında artış olmaktadır (GOLD 2017).

Sigara dumanı veya biyomas maruziyeti sonucu, akut pulmoner yanıt tetiklenerek alveoler makrofajlar aktive olur ve nötrofillerin akciğerlere girişi gerçekleşir. Ayrıca endojen antiproteazlar da inaktive olur.

Oksidan-antioksidan dengesizliği: Oksidatif stres sigara içicilerde hava yolu inflamasyonunu şiddetlendirmesinin yanı sıra akciğerlerde bulunan yapısal hücrelerin ölümünü de (apoptozis) uyarmaktadır. Akciğerlerde bulunan yapısal hücrelerin ölümü ve yenilenmesi arasındaki dengenin bozulması, alveoler septumun yıkımına katkı sunarak, amfizem gelişmesine sebep olur. KOAH patogenezinde oksidan stres önemli rol oynamaktadır. Sigara dumanında bulunan oksidanlar ve nötrofillerden salınan oksijen radikalleri; proteinler, lipidler ve DNA bazları gibi farklı biyolojik molekülleri parçalayarak hücre ölümüne yol açarlar. Ayrıca kollojen hiyalüronik asit gibi ekstraselüler matriks bileşenlerini okside ederek doku harabiyetine sebep olurlar. Oksidanlar; antiproteazları inaktive edip, proteazları aktive ederek, proteaz antiproteaz dengesini bozarlar (Chung KF ve Adcock IM, 2008). Bu etkileri sebebiyle KOAH'ta süreci hızlandıran bir mekanizma olabileceği düşünülmektedir. Oksidatif stres KOAH alevlenmelerinde daha da artar. Ayrıca KOAH hastalarında endojen antioksidan düzeylerinde düşüş olabileceği öngörülmektedir (Rahman, 2005, Hogg ve ark., 2004).

2.2.6. Fizyopatoloji

KOAH gelişimine neden olan hastalık süreçlerinin fizyopatolojisi ve bu hastalık süreçlerinin KOAH'a özgü hangi fizyolojik değişikliklere ve semptomlara yol açtığı iyi bilinmektedir. Aşağıda bu fizyopatolojik süreçlerle ilintili olan durumlar özetlenmeye çalışılmıştır.

Aşırı Mukus Sekresyonu: Kronik bronşitin spesifik bir özelliği olan mukus hipersekresyonu; hava akımı kısıtlanmasından bağımsızdır. Bunun yanı sıra KOAH'ı bulunan hastaların tümünde de semptomatik mukus hipersekresyonu bulunmamaktadır. KOAH'ta var olan mukus hipersekresyonunun sebebi; sigara dumanı, zararlı gaz ve iritanlara bağlı oluşan kronik hava yolu irritasyonunun goblet hücrelerinin sayısında artışa ve submukozal bezlerde genişlemeye yol açmasıdır (GOLD 2017).

Hava Akımı Kısıtlanması ve Hava Hapsi: KOAH'taki en bariz fizyopatolojik bulgu eforla artıp belirginleşen ekspiratuvar hava akımı kısıtlanmasıdır. Ekspiratuvar hava akımı kısıtlanması; havayolu direncindeki artmaya ve akciğerin geri çekilme gücündeki azalmaya bağlı olarak meydana gelir (O'Donnell DE, 2006). Küçük hava yollarındaki inflamasyon, peribronşiyal fibrozis ve luminal eksüdasyon sonucu periferik hava yolu obstrüksiyonu meydana gelir. Periferik hava yolu obstrüksiyonu sonucu akciğerler ekspirasyonda havayı giderek artan oranlarda tutar ve bu durum hiperinflasyonla nihayetlenir. Hiperinflasyon, özellikle egzersiz esnasında fonksiyonel reziduel kapasiteyi arttırarak, inspiratuvar kapasiteyi azaltmaktadır. Bunun sonucunda dispne ve egzersiz kapasitesinde azalma oluşur (GOLD 2017).

Gaz Değişimi Anormallikleri: KOAH'ta gaz değişiminin bozulması sonucu hipoksemi ve hiperkapni meydana gelir. KOAH'ta hipoksemi gelişimindeki en önemli mekanizma, ventilasyon/perfüzyon(V/Q) dengesinin bozulmasıdır. Şiddetli obstrüksiyon ve pulmoner hiperinflasyon nedeniyle solunum çabasındaki artış ve solunum kaslarındaki bozulma sonucu karbondioksit birikimi meydana gelir (GOLD 2017).

2.2.7. Tanı

Öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı ve hırıltılı solunum KOAH'lılarda görülmekte olan kronik semptomlardır. Sigara, zararlı gaz ve partikül maruziyeti bulunan hastalarda bu semptomlar görüldüğünde ayırıcı tanıda KOAH düşünülmelidir. KOAH'ın tanı yöntemleri arasında; anamnez, fizik muayene, göğüs

röntgeni ve spirometri ile arteriyel kan gazı incelemesi yer alır. Tanıda altın standart spirometridir (GOLD 2017).

2.2.7.1. Spirometri

Spirometri, en nesnel ve tekrarlanabilir hava akımı kısıtlaması ölçütüdür. KOAH olabileceği düşünülen hastada bronkodilatör sonrası 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacmin (FEV_1), zorlu vital kapasiteye (FVC) oranı; $FEV_1/FVC < \%70$ ise hava akımı kısıtlanması doğrulanmış olur. Hasta KOAH olarak değerlendirilir (GOLD 2017).

Tanı için önerilen protokoller; 400 mcg salbutamol, 160 mcg ipratropium veya her ikisinin kombinasyonu şeklindedir. FEV_1 ; kısa etkili beta-2 agonist verildikten 15 dakika sonra ölçülür veya kısa etkili antikolinergik ya da kısa etkili beta-2 agonist ile kısa etkili antikolinergik kombinasyonu uygulandıktan 30-45 dakika sonra ölçülür. KOAH tanısının koyulabilmesi için ölçülen FEV_1/FVC oranının $\%70$ 'den küçük olması gerekmektedir. KOAH şiddetinin değerlendirilmesi, obstrüksiyonun derecesinde kullanılan FEV_1 değeri ile yapılır (GOLD 2017).

2.2.8. KOAH'ta Hastalığın Değerlendirilmesi

KOAH'ta tedaviye yön verilmesi amacıyla hastalığın şiddetinin ve ilerde yaşanabilecek alevlenme riskinin belirlenmesi gerekmektedir.

2.2.8.1. Semptomların Değerlendirilmesi

KOAH'ta semptomların değerlendirilmesinde KOAH değerlendirme testi (CAT), nefes darlığının şiddetinin değerlendirilmesinde modifiye medical research council (mMRC) skalası en sık kullanılan testlerdir. Bu testlerle hastaların semptomlarının şiddeti tespit edilir. mMRC anketi ile çok nefes darlığını daha az nefes darlığından ayırmada sınır değer ≥ 2 olarak kabul edilmektedir. KOAH değerlendirme testinin (CAT) kesim noktası ise 10'dur. CAT skorunun 10 ve 10'dan büyük olması hastanın "fazla semptomu" bulunduğu anlamına gelmektedir. CAT skorunun 10'nun altında olması hastanın "az semptomu" bulunduğu işaret etmektedir (GOLD 2017).

Tablo 2.2: mMRC nefes darlığı skalası (GOLD 2017'den alınmıştır.)

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

Tablo 2.3: KOAH değerlendirme testi (CAT) (GOLD 2017'den alınmıştır.)

Semptomun şiddeti								SKOR
Hiç öksürmüyorum	0	1	2	3	4	5	Sürekli öksürüyorum	
Akciğerlerimde hiç balgam yok	0	1	2	3	4	5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu	
Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetliyorum	0	1	2	3	4	5	Göğsümde çok daralma var	
Yokuş veya birkaç merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0	1	2	3	4	5	Yokuş veya birkaç merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor	
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0	1	2	3	4	5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum	
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden dışarı çıkmaya çekinmiyorum	0	1	2	3	4	5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evimden dışarı çıkmaya çekiniyorum	
Rahat uyuyorum	0	1	2	3	4	5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum	
Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum	0	1	2	3	4	5	Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum	
TOPLAM SKOR								

2.2.8.2. Spirometrik Değerlendirme

Spirometrik değerlendirme ile hava akımı kısıtlamasının şiddeti GOLD (Global Obstructive Lung Disease) kriterlerine göre ölçülmektedir. FEV₁/FVC değeri 0.70'in altında olan hastalarda, beklenen FEV₁ değerine göre hastalar; GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3 ve GOLD 4 olmak üzere dört sınıfa ayrılır.

Tablo 2.4: GOLD spirometrik sınıflaması (GOLD 2017'den alınmıştır.)

FEV ₁ /FVC'nin < %70 olduğu hastalarda			
GOLD 1	Hafif	FEV ₁	beklenenin $\geq$ %80'i
GOLD 2	Orta	FEV ₁	beklenenin $\geq$ %50'si ile < %80
GOLD 3	Ağır	FEV ₁	beklenenin $\geq$ %30'u ile < %50
GOLD 4	Çok ağır	FEV ₁	beklenenin < %30'u

Evre 1-Hafif KOAH: Hafif hava akımı kısıtlanmasıyla karakterizedir (FEV₁/FVC<%70 ve FEV₁≥beklenenin %80'i). Kronik öksürük ve balgam çıkarma semptomları her zaman değilse bile mevcut olabilir. Bu evrede kişiler genellikle akciğer fonksiyonunun anormal olduğunun farkında değildir.

Evre 2 - Orta şiddette KOAH: Tipik olarak eforla gelişen nefes darlığıyla birlikte hava akımı kısıtlanmasının kötüleşmesiyle karakterizedir (FEV₁/FVC<%70 ve %50≤FEV₁<beklenenin %80'i). Bazen öksürük ile balgam çıkarma da mevcut olabilir. Hastanın tipik olarak tıbbi bakım aradığı evredir.

Evre 3 -Ağır KOAH: Hava akımı kısıtlanmasında daha fazla kötüleşme daha fazla nefes darlığı, egzersiz kapasitesinde azalma, bitkinlik ve hastanın yaşam kalitesi üzerinde bir etkisi olan tekrarlanan alevlenmelerle karakterizedir (FEV₁/FVC<%70 ve %30≤FEV₁<beklenenin %50'si).

Evre 4 - Çok ağır KOAH: Şiddetli hava akımı kısıtlanmasıyla karakterizedir. (FEV₁/FVC<%70 ve FEV₁<beklenenin %30'u ya da FEV₁<beklenenin %50'si ile birlikte kronik solunum yetmezliği). Solunum yetmezliği; PaCO₂ 50 mmHg'dan yüksek olsun yada olmasın PaO₂'nin 60 mmHg'den düşük olması şeklinde tanımlanır.

2.2.8.3. Birleşik KOAH Değerlendirilmesi

KOAH'ın hastalar üzerindeki bireysel etkilerini belirlemek için hastalar semptomatik değerlendirme, spirometrik değerlendirme ve alevlenme risklerinin tümüyle değerlendirilmelidir.

Semptomların değerlendirilmesinde CAT ve mMRC kullanılmaktadır. CAT skorunun 10 ve üzerinde olması ile mMRC skorunun 2 ve üzerinde olması semptom düzeyinin yüksek olduğunu gösterir.

Alevlenme riskinin değerlendirilmesinde, spirometrik sınıflama ve bireysel alevlenme öyküsü baz alınmaktadır. GOLD 3 ve GOLD 4 yüksek riski göstermektedir. Önceki yılda 2 veya daha fazla alevlenme olması ya da 1 kez alevlenme nedeniyle hospitalizasyon öyküsü olması, yüksek alevlenme riski olarak kabul edilmektedir. Hastalar bu değerlendirmeler sonucunda grup A,B,C ve D olarak kategorize edilmektedir.

Grup A hasta; düşük risk, daha az semptom içerir. GOLD 1 veya 2 (Hafif veya orta şiddette hava akımı kısıtlaması) ve/veya yılda 1 ve ya daha az alevlenme ve alevlenme nedeniyle hastaneye yatış öyküsü yok ve mMRC skoru 2'nin altında veya CAT skoru 10'un altında olan hastalardır.

Grup B hasta; düşük risk, çok semptom olan hastalardır. GOLD 1 veya 2 (Hafif veya orta şiddette akım kısıtlaması) ve/veya yılda 1 veya daha az alevlenme ve alevlenme nedeniyle hastaneye yatış öyküsü yok ve mMRC skoru 2'nin üzerinde veya CAT skoru 10'un üzerinde olan hastalardır.

Grup C hasta; yüksek risk, az semptom olan hastalardır. GOLD 3 veya 4 (Ağır veya çok ağır hava akımı kısıtlaması) ve/veya yılda 2 veya daha fazla alevlenme ya da 1 kez alevlenme nedeniyle hastaneye yatış öyküsü olması ve mMRC skoru 2'nin altında ve CAT skorunun 10'un altında olan hastalardır.

Grup D hasta; yüksek risk, çok semptom olan hastalardır. GOLD 3 veya 4 (Ağır veya çok ağır hava akımı kısıtlaması) ve/veya yılda 2 veya daha fazla alevlenme ya da 1 kez alevlenme nedeniyle hastaneye yatış öyküsü olması ve mMRC skoru 2 ve üzerinde ve CAT skorunun 10 ve üzerinde olan hastalardır.

Semptomlar, Spirometrik Sınıflandırma ve Gelecekteki Alevlenme Riski Arasındaki Bağlantı			
Risk (GOLD FEV1 göre sınıflandırması)	4	(C)	(D)
	3		
	2	(A)	(B)
	1		
		mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10
		Semptomlar (mMRC ya da CAT skoru)	
			Risk Atak Öyküsü ≥ 2 1 0

Tablo 2.5: Birleşik KOAH değerlendirmesi.(GOLD 2017'den alınmıştır.)

2.3. Galektin-3

Galektin-3 (Gal-3), β -galaktozid bağlayıcı lektin ailesinin bir üyesidir (Cooper, 2002). Gal-3; hücre içi glikoproteinler, hücre yüzeyi molekülleri ve hücre dışı matriks proteinleri ile etkileşim kurabilen, intrasellüler ve ekstrasellüler bir lektindir (Wijesundera ve ark., 2012).

Galaktoza spesifik bir protein olan galektin-3, kendine özgü olan glikokonjugatlar vasıtasıyla birçok biyolojik süreçte etkin rol oynamaktadır. Şu ana kadar 15 tane farklı galektin molekülü tanımlanmıştır (Yang ve ark., 2008). Gal-3, yaklaşık 30 kDa ağırlığında olan bir proteindir. Böbrek, karaciğer, kalp ve eklem gibi farklı doku tiplerinden galektin-3 sentezlenmektedir (Henderson ve ark., 2008). Ayrıca timik stromal hücreler, aktive olmuş B ve T lenfositler, inflamatuvar makrofajlar, monositler ve epitelyal hücreler gibi farklı tip hücrelerden de galektin-3 sentezlenmektedir (Villa-Verde ve ark., 2002).

Gal-3; inflamasyon, hücre büyümesinin regülasyonu, hücresel adezyon, apoptozisin inhibisyonu, malign transformasyon, bazı hücre ve doku tiplerinin

gelişimi gibi birçok biyolojik süreçte etkin rol oynamaktadır (Rabinovich ve ark., 2002).

Galektin-3; birçok doku ve hücre tipinde sitoplazmada, nükleusta, hücre yüzeyinde veya ekstrasellüler alanda bulunabilir. İntrasellüler alanda bulunan gal-3, nükleer pre-mRNA bağlanması regülasyonunda ve apoptozisden korunmada görev alır. Sitoplazma membranında ve ekstrasellüler ortamda bulunan gal-3 ise hücreler arası ve hücre-matriks arasındaki ilişkilerde görev almaktadır (Krzeslak ve Lipinska, 2004).

Gal-3'ün tanınması ile birlikte ilk yapılan çalışmalar daha çok kanser patogenezi ile ilişkili olmuştur. Ancak son yıllarda yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda, gal-3'ün normalde de birçok hücre ve dokuda belli düzeylerde var olduğu bildirilmektedir. Gal-3'ün fibroblastlar, makrofajlar, T helper hücreleri, nötrofiller ve eozinofiller üzerinde meydana getirdiği adezyon ve migrasyon etkisi sonucu, TNF- α , TGF- β , IL 4, IL 8, IL 13, serbest O₂ radikalleri ve elastaz aracılığı ile meydana gelen inflamasyon, fibrozis ve doku yıkımında önemli rolü bulunduğu tespit edilmiştir. Bu immünolojik mekanizmalar sonucunda, gal-3 ekspresyonunun azalmasının veya artmasının KOAH, idiopatik pulmoner fibrozis, astım bronşiale ve streptokoksik pnömoni gibi akciğer hastalıklarının patogenezinde önemli roller üstlendiği ortaya çıkmıştır. Bu çalışmalarda gal-3 replasmanı veya inhibitörlerinin kullanılarak akciğerlerde oluşan inflamasyon, fibrozis veya doku yıkımının önlenmesi de sağlanmıştır (Pilette ve ark., 2007).

2.3.1. İmmün Yanıt Oluşumunda Galektin-3'ün Yeri

Gal-3; nötrofillerin, laminin ve endotel hücrelerine adezyonuna aracılık eder. Yapılan çalışmalarda galektin-3 ekspresyonu fazla olan hücrelerde belirgin olarak laminin, fibronektin ve vitronektine adezyonda artış tespit edilmiştir ve gal-3'ün immün hücrelerin migrasyonunun düzenlenmesinde belirgin rol oynadığı belirlenmiştir (Sato ve ark., 2002).

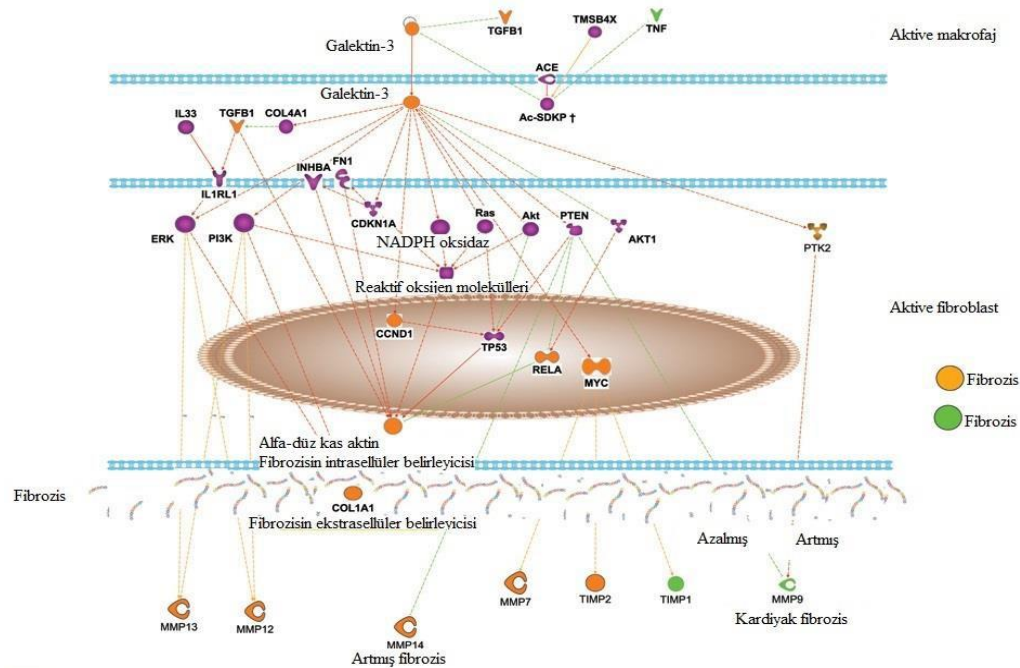
Gal-3'ün, makrofajların fagositozunda kritik bir öneme sahip olduğu gösterilmiştir (Sato ve ark., 2002). Dışarıdan ilave edilen gal-3, adezyonu artırıcı özellik göstermektedir. Sano ve arkadaşları gal-3'ün monosit ve makrofajlar için güçlü bir kemoatraktan olduğunu ve rekombinant insan gal-3'ünün, monositlerin kemotaksisini arttırdığını ispatlamışlardır. Ayrıca gal-3'ün; nötrofil aktivasyonunun

tanzim edilmesinde ve nötrofil degranülasyonun oluşumunda rol oynadığı saptanmıştır (Sano ve ark., 2000).

2.3.2. Fibrozis ve Galektin-3 İlişkisi

Galektin-3'ün en ilgi çeken ve en iyi karakterize edilmiş etkileri artmış fibrozis olayındaki rolüdür. Fibrojenesis veya skarlaşma belli başlı hücre hasarı ve inflamasyon tiplerinin doğal bir sonucudur. Fibrozis, kronik doku zedelenmesinin ortak sonunu simgeler. Skar dokusu oluşumu, doku mimarisinin kaybı ve organ yetmezliği ile birliktelik gösteren kronik inflamasyon, birçok hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır.

Galektin-3 fibrojenisinden sorumlu olan fibroblastların aktivasyonunda çok önemli rol oynamaktadır. İnflamasyon ve fibrozis arasındaki bu galektin-3 bağımlı ilişkinin keşfedilmesiyle birlikte, kronik inflamasyon ve fibrozis ile seyreden hastalıklarla ilişkili yeni tanısal ve terapötik sonuçlar söz konusu olabilmektedir. Galektin-3, hasar bölgesinden ekstrasellüler boşluğa sekrete olup istirahat halinde bulunan fibroblastların matris üreten fibroblastlara dönüşmesini olayını aktive etmektedir. Ayrıca gal-3, tip 1 kollajen gibi yeni matris elemanlarının sentezlenmesini sağlamaktadır. Bunun yanı sıra gal-3, çeşitli doku inhibitör metalloproteinazları ve matris metalloproteinazları vasıtasıyla ekstrasellüler matrisin degradasyonunu etkilemektedir (Henderson ve Sethi, 2009).

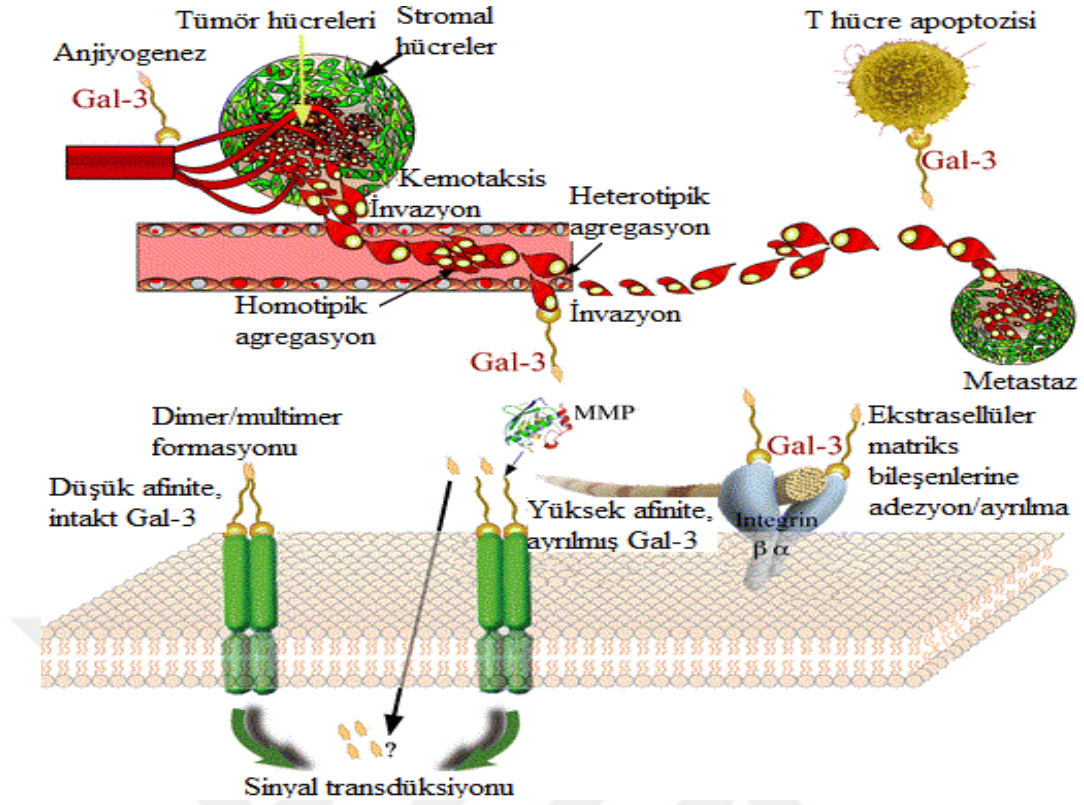


Şekil 2.1: Galektin-3'ün fibrozis olayındaki fonksiyonu (de Boer ve ark., 2009)

Galektin-3'ün fibrotik süreçteki önemli rolü akciğer, karaciğer ve renal fibroz modellerinde belirlenmiştir (Henderson ve ark., 2008). Doku fibrozunda, galektin-3 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (Harjacek ve ark., 2001). Galektin-3 düzeyi, bağ dokusu hastalığı ile ilişkili interstisyel pulmoner fibrozisi (İPF) bulunan hastaların bronkoalveolar lavaj sıvısında artmaktadır. İmmünfloresan mikroskopik analiz, İPF bulunan hastalarda alveolar makrofajlardan eksprese edilen galektin-3 düzeyinin kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu göstermiştir (Kasper ve Hughes, 1996).

Galektin-3'ün indüklenebilir olup olmadığının anlaşılması için yapılan bir çalışmada, galektin-3 üretmeyen monositlerde, TNF- α kullanılarak 24 saat içinde galektin-3 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile galektin-3'ün makrofajları uyararak, TNF- α ve IL-8 üretimini artırdığı gösterilmiştir (Kasper ve Hughes, 1996).

Galektin-3'ün anjiyogenezi indükleyerek akciğer fibrozuna yol açtığı ileri sürülmüştür. Nangia Makker P. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; galektin-3'ün in vitro olarak doğrudan kapiller tüp oluşumunu uyardığını ve in vivo olarak anjiyogenezi indüklediğini saptamışlardır (Nangia Makker ve ark., 2000). Galektin-3; İPF'de vasküler yeniden yapılanmaya doğrudan endotel hücrelerine etki ederek veya dolaylı olarak anjiyogenik IL-8 üretimi aracılığıyla katılmaktadır. In vitro olarak, galektin-3'ün hücre göçünü ve fibroblastlarda kollajen sentezini indüklediği gösterilmiştir. Bu etkiler, bu proteinin fibrogenezi doğrudan etkilediğini düşündürmektedir (Kasper ve Hughes, 1996).



Şekil 2.2: Galektin-3'ün aracılık ettiği ekstrasellüler fonksiyonlar (Nangia Makker ve ark., 2008)

Karaciğer fibrozunda, fibroblastlar ve miyofibroblastlar organ skarlaşmasının başlatılmasında ve sürdürülmesinde anahtar hücrelerdir. Karaciğer fibroz modelinde, in vitro olarak eksojen galektin-3'ün miyofibroblast proliferasyonunu artırdığı saptanmıştır (Bataller ve Brenner, 2005).

Galektin-3 ekspresyonu fibrozla ilişkili olup, normal rat karaciğerinde minimal düzeyde, ileri fibrozda maksimum düzeyde saptanmış ve 24 hafta sonra (iyileşme döneminde) ise saptanamamıştır. Bu bulgular, fibroz gelişiminin galektin-3 tarafından regüle ediliyor olabileceğini düşündürmektedir (Henderson ve ark., 2006).

İnsan karaciğer fibrozunda da, galektin-3 ekspresyonu artmaktadır. İnsan karaciğer fibrozunda, nedene bakılmaksızın, sirotik nodüllerde galektin-3 düzeyi belirgin olarak artmış bulunmuştur. CCl₄ uygulanmasından sonraki 8. haftada, karaciğerin fibrozla uyumlu yerleri olan periportal alanlarında, galektin-3 ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (Kasper ve Hughes, 1996).

Renal fibrozda galektin-3 ekspresyonunun değerlendirilmesi, tek taraflı üreter tıkanıklığı sonrası ilerleyici renal fibroz gelişen deneysel fare modelinde araştırılmış

ve üreter tıkanıklığı oluşturulan renal dokuda, galektin-3 düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca galektin-3'ün inhibisyonunun renal miyofibroblast toplanmasını ve aktivasyonunu önlediği ve sonuç olarak fibrozise karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (Henderson ve ark., 2008).

2.4. Oksidatif Stres

Serbest radikaller, atomik ya da moleküler yapılarında bir veya daha fazla çiftlenmemiş elektron bulunduran, farklı moleküller ile kolaylıkla elektron alışverişine girme yeteneğine sahip olan moleküllerdir. Bu moleküllere oksidan moleküller veya reaktif oksijen partikülleri (ROP) ismi verilmektedir. Oksidan moleküllerin elektronları hücrede mevcut olan diğer moleküllerle etkileşime girerek oksidatif hasar meydana getirirler. Sonuç olarak birçok hücresel bileşene (protein, lipid, DNA ve nükleotid koenzimler gibi) zarar verirler. Hücresel antioksidan seviyesinin, reaktif oksijen düzeylerine karşı yetersiz kalması sonucu, oksidatif stres olarak adlandırılan oldukça toksik bir ortam meydana gelir. Meydana gelen bu toksik zemin; KOAH, ateroskleroz, kronik böbrek yetmezliği ve diyabetes mellitus gibi birçok kronik hastalığın patogenezinde kritik rol oynamaktadır (Kopani ve ark., 2006).

2.4.1. Serbest Radikaller

En dış yörüngelerinde çiftlenmemiş bir veya daha fazla elektron mevcut olan atomlara veya moleküllere serbest radikal denmektedir. Birçok endojen ve ekzojen kaynak, serbest radikallerinin oluşmasına sebep olmaktadır (Aksoy, 2002).

Tablo 2.6: Hücrelerde bulunan serbest radikal kaynakları

A. Ekzojen Kaynaklar: 1-Redoks siklus bileşikleri (doksorubisin, paraquat) 2- İlaç oksidasyonları (parasetamol) 3- Sigara 4- Okside glutatyon 5- Güneş 6- Isı şoku	B. Endojen Kaynaklar: 1- Oksidan enzimler 2- Ksantin oksidaz 3- Galaktoz oksidaz 4- Siklooksijenaz 5- Monoamin oksidaz 6- Nötrofiller 7- Endotelial hücreler 8- Eozinofiller 9- Otooksidasyon reaksiyonları (Fe^{+2}) 10- Mikrozomal elektron transport zinciri 11- Mitokondriyal elektron transport zinciri 12- Monositler ve makrofajlar 13- Endolamin dioksijenaz 14- Lipooksijenaz 15- Fagositik hücreler
---	---

Serbest radikaller; biyolojik sistemlerde en sık elektron transport zincirinde oluşan elektronların transferi sonucu meydana gelmektedir (Young ve Woodside, 2001). İskemi, hemoraji, travma ve radyoaktivite gibi durumlarda elektron taşıma sisteminden elektron kaçakları daha fazla olur ve serbest radikal seviyesi artış gösterir. Yaşlanma sürecinde de protein karboksilasyonunun artışı ve katalize edici tüm enzimlerin azalmasına bağlı olarak serbest radikallerin düzeyi artış gösterir (Çavdar ve ark., 1997).

Serbest radikaller, tek elektronu ile beraber pozitif yüklü, negatif yüklü veya yüksüz (nötr) olabilirler (Akpoyraz ve Durak, 1995). Serbest radikaller; hidroksil, süperoksit, nitrik oksit ve lipid peroksit radikalleri gibi farklı kimyasal yapılara sahip olabilmektedir (Tekcan, 2009).

Tablo 2.7: Sık karşılaşılan radikaller, simgeleri ve etkileri (Gümüştas ve Atukeren, 2008)

Süper oksit (O_2^-)	Oksijen metabolizmasının ilk ara ürünü.
Hidrojen peroksit (H_2O_2)	Serbest radikal değildir. Fe, Cu gibi geçiş metalleri ile serbest radikal oluşturur.
Hidroksil radikali (OH^-)	Biyolojik moleküllere en kuvvetli atak yapan (en reaktif) radikaldir.
Peroksil radikali (ROO^-)	Lipid yıkımında oluşabilir.
Hipoklor asidi (HOCl)	Zararlı mikroorganizmaları yok eden, nötrofil oksidatif patlama reaksiyonunda üretilir.
Singlet oksijen (O_2^-)	Yarılma ömrü hızlı, etkili oksidatif formudur.
Nitrik oksit (NO)	L-arjinin'den in vivo olarak sentezlenir. NO sentaz ile endojen iyonlarına bağlanır.

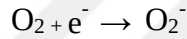
Biyolojik sistemde bulunan en önemli serbest radikaller; süperoksit anyonu (O_2^-) ve hidroksil radikali (OH^-) gibi oksijenden meydana gelen serbest radikallerdir. Oksijen, aerobik canlıların enerji metabolizmasındaki rolü ve organik moleküllerdeki yapısal öneminden ötürü hayati bir öneme haizdir. Aerobik organizmalar solunumla almış oldukları oksijenin %90'dan fazlasını mitokondriyal elektron transport zincirinde enerji üretimi için kullanmaktadır (Gümüştas ve Atukeren, 2008). Oksijenin kendisi bir radikaldir. İki ayrı yörüngesinde aynı yönde dönmekte olan çiftlenmemiş halde olan iki elektronu bulunmaktadır. Oksijenden bir elektron transferi sonucu O_2^- meydana gelir. İki elektron transfer olursa radikal olmayan bir molekül, hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşur. Bazı demir şelatları ve bakır, H_2O_2 'ye üçüncü bir elektronu transfer etme eğilimindedirler. Hidrojen peroksite bir elektron transfer olursa, O-O bağının kopmasına sebep olur. Kopan parçalardan biri suyun yapısına katılırken, diğer parça bilinen en güçlü radikallerden biri olan OH^- radikalini meydana getirir (McCord, 2000). Bu özelliğinden ötürü serbest oksijen metabolitleri; radikaller ve non-radikaller olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Tablo 4) (Halliwell, 2006).

Tablo 2.8: Serbest oksijen metabolitleri

Radikaller	Non-Radikaller
Süperoksit radikali (O_2^-)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Hidroksil radikali (OH^-)	Lipid hidroperoksit ($LOOH$)
Hidroperoksil radikali (HO_2^-)	Hipokloröz asit ($HOCl$)
Alkoksil radikali (RO^-)	Ozon (O_3)
Peroksil radikali (ROO^-)	Singlet oksijen ($^1\Delta gO_2$)
Tiil radikali (RS^-)	Hipobroböz asit ($HOBr$)
Nitrik oksit (NO^-)	

2.4.1.1. Süperoksit Radikali (O_2^-)

Oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu, O_2^- meydana gelir (Gutteridge, 1995).

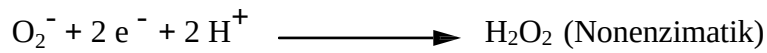
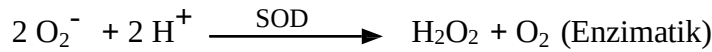


O_2^- moleküler oksijenin indirgenmesi sürecinde bir ara basamaktır (Memisogulları, 2005). Serbest radikallerden biri olan O_2^- , H_2O_2 kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olması hasebiyle çok önemlidir (Akkuş, 1995). O_2^- 'nin; inflamasyon, nötrofillerin bakterisidal aktivitesi, apoptozis ve vasküler fonksiyonların düzenlenmesi gibi faydalı etkileri de söz konusudur. Süperoksit radikali redükte nikotinamid adenin dinükleotidin ($NADH$), okside nikotinamid adenin dinükleotide (NAD) okside olması sırasında mitokondriyal elektron transfer zinciri tarafından üretilir. Bunun yanı sıra oksidaz etkili birçok enzimin yan ürünü olarak da süperoksit radikali oluşmaktadır (Memisogulları, 2005, Vincent ve ark., 2004).

O_2^- 'nin fizyolojik bir radikal olan NO ile birleşmesi sonucu reaktif bir oksijen türevidir olan peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşur. $ONOO^-$ 'lerin proteinlere doğrudan zararlı etkileri mevcuttur. Ayrıca peroksinitrit; azot dioksit (NO_2), OH^- ve nitronyum iyonu (NO_2^+) gibi daha farklı toksik ürünlere dönüşmektedir. Süperoksit radikali ortamın pH değerinin düşük olduğu ortamlarda protonlanarak perhidroksi radikalini (HO_2) oluşturabilir (Akkuş, 1995).

2.4.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Oksijenin etrafında bulunan moleküllerden iki elektron alması veya süperoksit radikalinin bir elektron alması ile meydana gelen seri reaksiyonlar sonucu peroksit molekülü oluşur. Oluşan peroksit molekülü de iki hidrojen atomu ile birleşip hidrojen peroksit molekülünü meydana getirir (Akkuş, 1995). Fakat biyolojik sistemlerde H_2O_2 'nin esas üretimi O_2^- 'nin, süperoksit dismutaz (SOD) enziminin yardımıyla veya spontan olarak dismutasyona uğraması sonucu gerçekleşmektedir (Memisogulları, 2005).

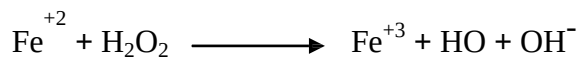


H_2O_2 'nin hücre içi konsantrasyonu hücre dışı konsantrasyonundan daha düşüktür. H_2O_2 üretildiği bölgede kalan O_2^- 'nin aksine membranları geçip sitozole diffüze olabilmektedir (Antunes ve Cadenas, 2000). Her ne kadar H_2O_2 yapısında paylaşılmamış elektron bulundurmasada O_2^- ile reaksiyona girip en reaktif ve en zararlı serbest oksijen radikali olan hidroksil radikalini ($OH^\cdot$) oluşturduğu için reaktif oksijen türleri içinde yer almaktadır (Halliwell, 2006). Bu reaksiyona Haber-Weiss reaksiyonu ismi verilmektedir (Akkuş, 1995).

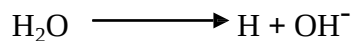
2.4.1.3. Hidroksil Radikali ($OH^\cdot$)

$OH^\cdot$; yarı ömrü çok kısa olmasına rağmen canlı hücrelerde mevcut olan neredeyse bütün moleküllere ve bileşiklere zarar verebilen, bilinen en reaktif ve en zararlı radikal çeşididir (Halliwell, 2006). $OH^\cdot$; amino asitler, nükleik asitler, organik asitler, fosfolipidler ve şekerler gibi biyokimyasal maddelerin hemen hemen hepsiyle reaksiyona girebilme yeteneğine sahiptir (Memisogulları, 2005).

H_2O_2 'nin geçiş metallerinin varlığında indirgenmesi (fenton reaksiyonu) sonucu $OH^\cdot$ meydana gelir.

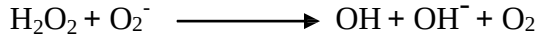


Suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması neticesinde de $OH^\cdot$ meydana gelmektedir.



Ayrıca H_2O_2 'nin, O_2^- ile reaksiyona girmesi sonucunda da $OH^\cdot$ oluşur. Haber-Weiss reaksiyonu olarak adlandırılan bu reaksiyon katalizörlü veya

katalizörsüz gerçekleşebilir. Katalizörsüz reaksiyon oldukça yavaş ilerlerken, demir gibi geçiş metalleri ile katalizlenen ikinci reaksiyon ise çok hızlı gerçekleşmektedir (Akkuş, 1995).



2.4.1.4. Nitrik Oksit (NO)

NO; inorganik ve renksiz bir gazdır. Zayıf indirgen özelliği bulunan bir serbest radikaldir (Gutteridge, 1995). Orbitalinde taşıdığı eşleşmemiş halde bulunan tek elektronundan ötürü radikal özelliğinde bulunmaktadır. Yüksüz bir molekül olduğundan dolayı sıvı ortamlarda rahatlıkla diffüze olabilmektedir ve hücre membranından kolaylıkla geçebilmektedir (Pasaoglu ve ark., 2004). NO sentaz enzimi, L-arginini sitrüllin ve NO radikaline çevirmektedir. NO radikali, damar düz kas hücrelerinin gevşeyebilmesi için esas sinyali oluşturmaktadır. NO'nun hem sitoprotektif hem de sitotoksik etkileri bulunmaktadır. NO, homeostazın devam ettirilmesinde önemli rolü bulunan bir moleküldür (Delibaş ve Özcankaya, 1995).

NO, bazı durumlarda bir antioksidan gibi davranış sergilemekte olup hücreyi lipid peroksidasyonundan korumaktadır. Bununla birlikte O_2^- seviyesinin arttığı durumlarda NO ile O_2^- reaksiyona girerek bir prooksidan molekül olan peroksinitriti (ONOO^-) meydana getirir (Vincent ve ark., 2004). ONOO^- , hidroksil radikaline benzer davranış sergileyen hidroksinitrit molekülüne (HOONO) dönüşür. ONOO^- 'in parçalanması sonucu fazla miktarlarda NO_2 meydana gelir (Kalff ve ark., 1999). Söz konusu reaktif nitrojen bileşikler; DNA, lipidler, tioller, amino asitler ve metallerle reaksiyona girip enzimlerin fonksiyonlarını bozar. Membran bütünlüğüne zarar vererek DNA mutasyonuna neden olabilmektedirler (Eiserich ve ark., 1998).

2.4.2. Serbest Radikallerin Hücre Bileşenleri Üzerine Etkileri

Serbest radikaller; hücrelerin temel yapısını oluşturmakta olan lipid, protein, karbonhidrat, DNA, RNA ve enzim gibi bütün önemli bileşenlerine etki etmektedir.

2.4.2.1. Lipitler Üzerine Etkileri

Lipidler serbest radikallere karşı duyarlılığı en fazla olan biyomoleküllerdir. Membran fosfolipitlerinin yapısında mevcut olan çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif yolla parçalanması olayı lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır (Akkuş,

1995). Serbest radikaller tarafından indüklenen lipid peroksidasyonu, hücre membranlarında bulunan doymamış yağ asitlerinden hidrojen atomunun uzaklaşması ile başlamaktadır (Erdal ve ark., 2005). Hidrojen atomunun zincirden çıkarılması, karbon atomu üzerinde eşleşmemiş bir elektron kalmasına yol açarak, karbon merkezli bir serbest radikal oluşumuna sebep olur. Bu radikal genellikle konjuge dien formuna çevrilir. Daha sonrasında ise bu yapı, moleküler oksijenle reaksiyona girip lipid peroksi radikalının ($LOO^{\cdot}$) oluşmasına neden olur (Delibaş ve Özçankaya, 1995). Lipid hidroperoksitlerinin parçalanması sonucu meydana gelen aldehidlerin çoğu biyolojik olarak aktiftir. Bünyesinde üç veya daha fazla çift bağ bulunduran yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu meydana gelen malondialdehid (MDA), membran bileşenlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna neden olmaktadır (Akkuş, 1995). Bu durum membran iyon geçirgenliğinin değişmesine ve enzim aktivitelerinin farklılaşmasına sebep olmaktadır. MDA, küçük bir molekül olduğundan dolayı DNA bileşenleri ile kolaylıkla reaksiyona girmektedir. Söz konusu bu özelliğinden ötürü malondialdehitin mutajenik, genotoksik ve kanserojenik etkileri bulunmaktadır (Akpoyraz ve Durak, 1995).

2.4.2.2. Proteinler Üzerine Etkileri

Serbest radikallere karşı duyarlılık bakımından proteinler, poliansatüre yağ asitlerine nisbetle daha az hassastırlar. Doymamış bağ ve kükürt ihtiva eden triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin ve sistein gibi amino asitlere sahip olan protein molekülleri serbest radikallerden daha kolay etkilenmektedir (Akkuş, 1995). Serbest radikal hasarı sonrasında proteinlerde meydana gelen yapısal değişimler üçe ayrılmaktadır:

1-Amino asitlerin modifikasyonu

2-Proteinlerin fragmantasyonu

3-Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmaları (Delibaş ve Özçankaya, 1995)

Protein moleküllerinin temel yapısında meydana gelen değişime bağlı olarak, proteinin antijenitesinde bir takım değişiklikler meydana gelebilir. Ayrıca bu değişimler, proteinlerin proteolize uğramasında duyarlılığa yol açabilir. Serbest radikaller, membranın yapısında bulunan proteinler ile reaksiyona girip membranın yapısında ve fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilirler. Bunun yanı sıra enzim,

nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına sebep olabilirler (Reznick ve ark., 1992).

2.4.2.3. Nükleik Asitler Üzerine Etkileri

Serbest radikal oluşumunda artış olması, antioksidan enzim seviyelerinde azalma meydana gelmesi ve/veya DNA tamir mekanizmalarında sorunların bulunması oksidatif DNA hasarının oluşmasına sebebiyet vermektedir. Oksidatif hasar meydana gelince DNA'da dal kırıkları, abazik alanlar, baz modifikasyonları (baz katılımı, bazlarda yeniden düzenlenme) ve şeker hasarı oluşabilmektedir. Ayrıca DNA ile proteinler arasında çapraz bağlanmalar gerçekleşebilir (Evans ve Cooke, 2004).

İyonize edici radyasyonun etkisi sonucu meydana gelen serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyon oluşumuna ve hücre ölümüne yol açmaktadırlar. Aktive olmuş nötrofillerden salınan hidrojen peroksit molekülü, membranlardan kolaylıkla geçip hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve nihayetinde hücre ölümüne yol açmaktadır (Akkuş, 1995).

2.4.2.4. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucunda; hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehidler oluşurlar. Oluşan bu moleküller diyabet ve sigara kullanımı ile ilintili kronik hastalıklarda özellikle de KOAH'ta önemli rol oynamaktadır (Reznick ve ark., 1992). Okzoaldehidler; DNA'ya, RNA'ya ve çeşitli proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturabilme özelliklerinden ötürü antimitotik etki gösterir. Böylece kanser ve yaşlanma gibi olaylarda önemli roller üstlenirler (Akkuş, 1995).

2.5. Total Oksidan Seviye (TOS)

Oksidatif stres; vücudumuzda mevcut olan oksidatif-antioksidatif dengenin oksidanlar lehine değişmesi sonucu meydana gelen patolojik durumu ifade etmektedir. Bu durum, aşırı reaktif oksijen ve/veya nitrojen türlerinin fazla üretimi veya antioksidan tampon mekanizmasının eksikliği sonucunda meydana gelmektedir. Oksidatif stresin toplam değeri; total oksidatif stres veya total oksidan status/seviye (TOS) olarak ifade edilmektedir. (Dziegielewska-Gesiak ve ark., 2014).

2.6. Antioksidanlar

Canlı hücrelerin yapısını oluşturan karbonhidrat, lipid, protein ve DNA gibi oksidasyona uğrayabilecek maddeleri, reaktif oksijen radikallerinin zararlı etkilerinden koruyan maddelere antioksidan ve gerçekleşen bu olaya da antioksidan savunma ismi verilmektedir (Çavdar ve ark., 1997). Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen moleküllerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedirler (Akkuş, 1995).

Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kökenli yapılardır. Antioksidanlar, oksidatif stresin oluşturduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunmayla etkisiz duruma getirirler. Her ne kadar albümin, bilirubin, transferrin, seruloplazmin, ürik asit gibi farklı moleküller hücre dışı savunmada rol oynasa da asıl antioksidan savunmayı hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler gerçekleştirmektedir. Söz konusu bu enzimler; süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon-S-transferaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, katalaz ve sitokrom oksidazdır. Bu enzimlerin fonksiyon gösterebilmesi için bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementlerin bulunması gerekmektedir (Altan ve ark., 2006). Hücre içinde ve dışında görev alan bazı antioksidanlar Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 2.9: Bazı endojen ve eksojen antioksidanlar (Akkuş, 1995)

Endojen Antioksidanlar	Eksojen Antioksidanlar
1- Enzimler (Mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi, Süperoksit dismutaz, Katalaz vb.)	1- Diğer Nonenzimatik Serbest Radikal Toplayıcıları (Mannitol, albümin)
2- Enzim Olmayanlar	2- Ksantin Oksidaz İnhibitörleri
a) Lipid Fazda Bulunanlar(α - tokoferol β -karoten)	3- NADPH Oksidaz İnhibitörleri
b) Sıvı fazda (hücre sitozolünde veya kan plazmasında bulunanlar)	4- Rekombinant Süperoksit Dismutaz
(Metionin, Glutatyon, Seruloplazmin, Askorbik asit, Melatonin, Sistein, Transferrin, Hemoglobin, Ferritin v.b)	5- Demir Redoks Döngüsünün İnhibitörleri
	6- Sitokinler (TNF ve interlökin-1)
	7- Nötrofil Adezyon İnhibitörleri
	8- Demir şelatörleri
	9- Gıda Antioksidanlar
	10- Barbitüratlar
	11- Trolox-C

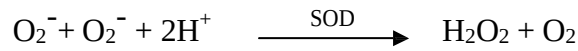
Antioksidanlar başlıca dört farklı yolla etkinlik gösterirler;

1. Scavenging (Süpürme etkisi): Antioksidan enzimler ve mikromoleküller, reaktif oksijen radikallerini daha zayıf yeni bir moleküle dönüştürerek etkisizleştirirler.
2. Quenching (Söndürme etkisi): Vitaminler, flavanoidler, timetazidin ve mannitol gibi moleküller, oksidanlara bir hidrojen molekülü ilave ederek oksidan molekülleri inaktif hale getirirler.
3. Chain Breaking (Zincir reaksiyonlarını kırma etkisi): Hemoglobin, serüloplazmin ve ağır mineraller oksidanları kendi bünyesine katarak inaktif hale getirirler.
4. Repair (Onarma etkisi): Antioksidan yapılar oksidatif hasara uğramış biyomolekülleri onarırlar (Gökpınar ve ark., 2006).

2.6.1. Antioksidan Enzimler:

2.6.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD):

Süperoksit dismutaz enzimi (SOD); süperoksit anyonunun (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene dönüşüm reaksiyonunu katalizleyerek bu radikallerin etkisini azaltmaktadır. Çinko (Zn), SOD enziminin aktif bölgesinde yer alarak bu reaksiyonun katalizlenmesinde önemli bir rol üstlenmektedir (Koca ve Karadeniz, 2005).



SOD, endojen antioksidanlar arasındaki en önemli antioksidandır. SOD enziminin insanda üç farklı izoformu bulunmaktadır. Bunlar:

-Sitoplazmik Cu-Zn SOD (SOD1): Kofaktörleri çinko ve bakırdır. Bu enzimin aktivitesinden bakır, stabilitesinden ise çinko sorumludur.

-Mitokondriyal Mn SOD (SOD2): Kofaktörü mangandır.

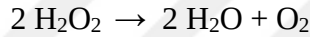
-Ekstrasellüler SOD (EC-SOD): Tetramerik yapıdadır. Heparin ve heparin sülfat gibi glikozaminoglikanlara eğilim göstermektedir. Bu enzim de aktivitesi için bakıra, stabilitesi için çinkoya ihtiyaç duymaktadır.

SOD enziminin tanımlanan üç izoformundan baskın olan formu sitoplazmik Cu-Zn SOD (SOD1)'dur. Genel olarak hücrelerde en bol bulunan izoform da, sitoplazmik Cu-Zn SOD'dur. Sitoplazmik Cu-Zn SOD, siyanit ile inhibe olurken, mitokondriyal Mn SOD siyanitle inhibe olmaz. Her iki SOD'un katalizlediği reaksiyon da aynıdır. Süperoksit dismutaz enziminin temel görevi; oksijeni

metabolize eden hücreleri, süperoksit radikallerinin zararlı olan etkilerine karşı koruyup lipid peroksidasyonunu inhibe etmektir (Akkuş, 1995).

2.6.1.2. Katalaz (CAT):

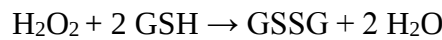
Katalaz enzimi; peroksizomlarda lokalize olan, tetramerik yapıda bulunan bir enzimdir. Enzimin bütün alt komponentleri yaklaşık 60 kDa molekül ağırlığına sahiptir. Ayrıca bu alt komponentler, bir hem grubu içermektedir. Katalaz enzimi, H₂O₂'nin yüksek konsantrasyonlarında daha aktif halde bulunmaktadır (Fridovich, 1998). SOD'un meydana getirmiş olduğu H₂O₂'yi, katalaz enzimi peroksidazlarla birlikte oksijen ve suya parçalamaktadır. Glutasyon peroksidazın H₂O₂'ye karşı Km'i katalaza kıyasla daha düşüktür. Yani düşük konsantrasyonlarda H₂O₂'yi glutasyon peroksidaz parçalar, yüksek konsantrasyonlarda ise katalaz aktivite kazanır (Memisogulları, 2005).



Katalaz enzimi, peroksidaz aktivitesine ek olarak bir molekül H₂O₂'yi elektron verici substrat olarak, diğer H₂O₂'yi de oksidan veya elektron alıcısı olarak kullanabilir. CAT'ın indirgeyici aktivitesi, hidrojen peroksit ve metil, etil hidroperoksitler gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük moleküllü lipid hidroperoksitlerini ise CAT enzimi indirgeyemez (Akkuş, 1995).

2.6.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px):

Glutasyon peroksidaz enzimi dört alt birimden oluşmaktadır. Bu dört alt birimin tamamı da selenosistein grubu içermektedir. GSH-Px'in, selenyum (Se) bağımlı ve selenyum bağımsız olmak üzere iki izoformu bulunmaktadır. Glutasyon peroksidazın bu iki izoformunun ünite sayıları ve katalitik mekanizmaları birbirinden farklıdır. Glutasyon sistemi çok önemli antioksidatif savunma mekanizmalarından birini oluşturmaktadır. GSH-Px en yüksek aktiviteyi karaciğerde göstermektedir. Kalp, akciğer ve beyinde orta düzeyde aktivite göstermektedir. Kasta ise düşük düzeyde aktivite göstermektedir (Rencüzoğulları, 2006). Glutasyon peroksidaz enzimi; redükte halde bulunan glutasyonu oksidasyona uğrattırken, H₂O₂'yi de suya dönüştürür.

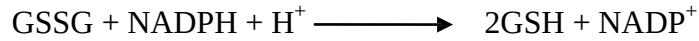


GSH-Px enzimi böylece membran lipidlerini ve hemoglobini oksidan strese karşı korumaktadır. GSH-Px enzimi eritrositlerde bulunan en kuvvetli antioksidandır.

GSH-Px enziminin aktivitesindeki azalma sonucu H₂O₂ seviyeleri yükselir ve hücre hasarı meydana gelir (Akkuş ve ark., 1996).

2.6.1.4. Glutasyon Redüktaz:

Glutasyon redüktaz, okside glutasyonun indirgenmesinden sorumludur. Glutasyon redüktaz enziminin fonksiyon gösterebilmesi için pentoz fosfat yolundan elde edilen NADPH gereklidir. Glutasyon redüktaz enzimi, glutasyon peroksidaz enziminin doku dağılımına benzer özellik sergilemektedir (Young ve Woodside, 2001).



2.6.1.5. Glutasyon S-Transferaz (GST):

Glutasyon S-Transferaz (GST) enzimi, toksik metabolitlerle glutasyonun konjugasyonunu katalizleyerek etki göstermektedir. Toksik metabolitlerin detoksifikasyon işlemini gerçekleştiren antioksidan özellikli bir enzimdir (Van Haaften ve ark., 2001). Araşidonik asit ve lineolat hidroperoksitleri başta olmak üzere lipid peroksitlerinin toksik etkilerine karşılık glutasyon s-transferaz enzimi, selenyum bağımsız glutasyon peroksidaz aktivitesi göstererek yeni bir savunma mekanizması meydana getirir (Akkuş, 1995).



Glutasyon s-transferaz enziminin, antioksidan etkisinin yanı sıra katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda fonksiyonu bulunmaktadır. Enzimin katalitik aktivitesi şu şekilde gerçekleşmektedir; yabancı maddeleri GSH'daki sisteine ait olan –SH grubuna bağlayarak bu maddelerin suda çözünebilir hale gelmesini sağlar ve organizmadan kolaylıkla atılmasını sağlar. GSH'dan glutamat ve glisin amino asitleri koparıldıktan sonra sistenin serbest amino grubu asetillenir ve merkaptürik asitlere dönüştürülür. Merkaptürik asitler, ksenobiyotiklerin klasik atılım ürünleridir ve safra yolu ile atılmaktadırlar. GST enzimi kanserojen, mutajen ve diğer zararlı kimyasal moleküllerin hücre içi detoksifikasyonunda önemli roller üstlenmektedir. Ayrıca metabolize edilmeyen lipofilik-hidrofobik özellikli birçok bileşiği bağlayarak depo etme ve taşıma gibi fonksiyonları da yerine getirmektedir (Akkuş, 1995).

2.6.2. Antioksidan Vitaminler

Antioksidan vitaminler, antioksidan enzimler kadar önemli olan antioksidan savunma sistemlerindendir. Antioksidan vitaminler reaktif oksijen molekülleri ile

reaksiyona girebilme özelliğine sahiptirler. Antioksidan vitaminler; lipid peroksidasyonunun ilerlemesini önleyerek hücre membranlarının stabilizasyonunu sağlar ve DNA oksidasyonunu engeller. Bu moleküllerin en yaygınları arasında GSH, vitamin E, vitamin C, vitamin A, albümin, bilirubin ve ürik asit sayılabilir. Antioksidan seviyelerinde düşüklük olması farklı hastalıklara yatkınlık oluşturabilmektedir. Vitamin C, suda eriyen komponentin en önemli antioksidanı iken, vitamin E yağda eriyen komponentin en önemli antioksidanıdır ve vücutta bol miktarda bulunmaktadır.

2.6.2.1. Vitamin A

Vitamin A, yağda çözünebilme özelliğine sahip olan bir vitamin ve antioksidandır. Membranlarda ve lipoproteinlerde 20 farklı alt tipi mevcut olup bunlar arasındaki en önemli alt tipi β -karotendir. Retinol, retinaldehit, retinoik asit ve bunlarla ilişkili tüm bileşiklere retinoidler ismi verilmektedir. Her üç molekül de bitkisel kaynaklı β -karotenin türevleridir. β -karoten, aldehit uçlarından birbirine bağlanmış olan iki molekül retinolden meydana gelmiştir. β -karoten molekülüne, provitamin A da denmektedir. Yüzlerce farklı karotenoid bulunmaktadır, fakat bunların sadece %10 kadarının provitamin A aktivitesi bulunmaktadır. Karotenoidlerin immünostimülan etkileri bulunmaktadır. Vitamin A'ya, diğer adıyla retinole, dönüşerek de görev yaparlar. Vitamin A, besinlerde çoğunlukla esterleşmiş olarak retinil palmitat formunda bulunmaktadır. Retinil palmitat, bağırsaklarda pankreatik esteraz ve fırçamsı kenar hidrolaz enzimleriyle hidrolize olur ve safra asitleri ile retinol şeklinde emilir. Karaciğerde depolanırken retinol esterleri formunda depolanır. Karaciğerden ekstrahepatik dokulara giderken retinol bağlayıcı protein ile birleşir ve bu şekilde kanda taşınır (Brzezinski, 1997).

Vitamin A; nonenzimatik antioksidanlardan biridir. Serbest oksijen radikallerinde mevcut olan yüksek enerjili elektronları kendi bünyesine dahil ederek serbest oksijen radikallerinin oluşturacağı oksidatif hasarın azaltılmasına katkıda bulunur (Karataş ve ark., 2006).

Tüm karotenoidlerin antioksidan etkileri bulunmaktadır, fakat laykopen bu bakımdan en önemli ve etkili olan karotenoiddir. Retinol ve askorbat, vitamin E'ye benzer fonksiyonlar göstererek lipid peroksidasyonunu engeller. β -karoten ve diğer karotenoidlerin vücutta yüksek düzeylerde bulunmasının, özellikle sigara içicilerinde, kanser ve kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı epidemiyolojik olarak

kanıtlanmıştır (Halliwell, 1994). Retinol ve metabolitlerinin varlığı, epitelin bütünlüğünün korunması ve epitelin fonksiyonlarının devam edebilmesi için gereklidir. Epitel bütünlüğünün korunması, vücudun enfeksiyonlara karşı direnç göstermesinde önemli basamaklardan birini oluşturmaktadır. Deri ve mukoza hücreleri (sindirim kanalı ve idrar yollarını döşeyen hücreler) mikroorganizmalara karşı ilk bariyeri oluşturmaktadır. Retinol ve metabolitleri bu hücrelerin bütünlüğünün korunmasında ve bu hücrelerin fonksiyon gösterebilmesi için gereklidir. Vitamin A eksikliğinde, goblet hücrelerinden mukus salgınımı ve glikoprotein sentezi azalmıştır. Mukozal yüzeyler bakterilerin kolonize olmasına elverişli duruma gelmiştir. Ayrıca vitamin A eksikliğinde hücrel immünitenin bozulduğu ve lizozom aktivitesinin etkilendiği gösterilmiştir (Bendich ve ark., 1990).

Vitamin A görme, üreme, büyüme ve epitel dokusunun sağlamlığında rol alır. Diyetle bulunan retinolün okside olması sonucu meydana gelen retinoik asit, retinoidlerin görme dışındaki diğer etkilerinin çoğuna aracılık etmektedir (Young ve Woodside, 2001).

Vitamin A'nın malign transformasyonu önleyici, tümör progresyonunu yavaşlatıcı ve immün sistemi destekleyici etkileri bulunmaktadır. Retinoidlerin hücrel proliferasyonun inhibisyonunda ve hücrel diferansiyasyonun indüksiyonunda önemli katkıları bulunmaktadır. Bunun yanı sıra retinoidler bu süreçler arasında meydana gelen dengesizliklerin düzeltilmesinde de etkin görevler üstlenmektedir. Retinoidlerin in vitro ve in vivo düzeyde kanserli hücrelerin büyümesini inhibe edici etkisi ispatlanmıştır. Vitamin A'nın fizyolojik metabolitlerinin ve sentetik türevlerinin (retinoidler) bazı kanser tiplerinin gelişimine karşı koruyucu etkisi bulunmaktadır (Gök ve Tazegül, 2005).

Vitamin A eksikliğinde prematüre doğum, mikrosefali ve görme kusurları oluşmaktadır. Vitamin A eksikliği daha çok gelişmemiş ülkelerde görülen bir sağlık sorunudur. Gelişmemiş ülkelerde yüksek düzeylerde bulunan infant mortalite ve morbitidesi vitamin A eksikliği ile ilintilidir. İntrauterin dönemde vitamin A'dan yetersiz beslenen yeni doğanların akciğer ağırlıklarında göreceli bir azalma görülmekte olup vitamin A eksikliği olmayan yeni doğanlara kıyasla ölüm oranları daha yüksek bulunmuştur. Vitamin A eksikliği olan bebeklerde kızamık gibi viral enfeksiyonların mortalitesi artmış bulunmaktadır (Evcil E. ve Malas, 2008).

Genellikle retinol, besinlerde serbest formda bulunmamaktadır. Vitamin A'nın depo formu ve prekürsörü olan retinil palmitat ise hayvansal kaynaklı

besinlerde bulunmaktadır. Bitkisel kaynaklı besinler ise vitamin A'nın diğ er bir prekürsörü olan α ve β -karotenden zengindir. Sarı renkli veya portakal renkli sebzeler karotenoidleri içermektedir. Yeşil renkli sebzelerde de bulunur, fakat pigment klorofilin yeşil rengi tarafından maskelenir. Karoten; havuç, domates, ıspanak ve brokolide bulunmaktadır. Zenginle tirilmi  tahıllar, yumurta, tereyağı, süt, kayısı ve kabak da vitamin A bakımından zengin olan gıdalardır (  mert, 2005).

2.6.2.2. Vitamin E

Diğ er yağda eriyen vitaminlerden farklı olarak vitamin E'nin, vücutta depolanma zamanı fazla değıldir. Vitamin E; çoğunlukla yağ dokusu, karaciğ er ve kaslarda depo edilmektedir. Esas depolanma yeri ise yağ dokusudur. Vücut vitamin E'ye ihtiyaç duyduğunda yağ dokusundan ve karaciğ erden vitamin E salınmaktadır. Yağ dokusundan vitamin E salınımı çok yavaş gerçekleşir. Karaciğ erde vitamin E'nin depolanması hızlı olur. Fakat  evrimi de hızlı olmaktadır (Erdem ve Tanyeri, 2004).

Vitamin E'nin antioksidan, immün sistem düzenleyici ve antitrombosit etkileri bulunmaktadır. Vitamin E; lenfosit proliferasyonunu arttırıp, immünosupresif prostoglandin E_2 yapımını ve immünosupresif serum lipit peroksitlerinin oluşumunu azaltır. Vitamin E; skar oluşumunu engelleyip, yara iyileşmesini hızlandırmaktadır. Vitamin E'nin en önemli fonksiyonu ise antioksidan özelliğidir. Vitamin E'nin majör bileşeni α -tokoferoldür. α -tokoferol membran ve lipoproteinlerin içinde bulunan en önemli antioksidan maddedir. α -tokoferol; hücre membranlarında mevcut olan poliansatüre membran lipitlerinin peroksidasyonunu engellemektedir. Vitamin E'nin serbest oksijen radikalleriyle reaksiyona girme hızı, çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleriyle reaksiyona girme hızından çok daha fazladır. Bu farklılık neticesinde vitamin E  oklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonunu engelleyerek hücre membranının stabilizasyonuna katkı sağlar (Erdem ve Tanyeri, 2004).

Vitamin E; tokoferol yapısında olup α , β , γ ve δ olmak üzere 4 farklı alt tipin karışımı şeklinde bulunur. Vitamin E'nin en aktif formu α -tokoferoldür (Rencüzoğulları, 2006, Chao ve ark., 2002). Vitamin E yağda   z nebildiğı için hem sellüler ve subsellüler membranlarda hem de lipoproteinlerin yapısında bulunur. Membranlarda serbest oksijen radikallerinin esas temizleyicisidir. Zincir kırıcı antioksidan olarak işlev görür. Hidrofobik kısmına hidrojenini kolaylıkla verebilen -

OH grubu bağılı bulunmaktadır. Bundan dolayı lipid peroksidasyonu esnasında oluşan peroksil ve alkoksil radikalleri, yağ asidi yerine α -tokoferolle birleşir. Böylece zincir kırıcı reaksiyon meydana gelir (Chao ve ark., 2002). Vitamin E, membran stabilizasyonunda ve membran enzimlerinin düzenlenmesinde görev alır. Ayrıca vitamin E'nin mikrozomal enzim aktivitesini değiştirme özelliği de mevcuttur (Sütçü ve ark., 2006). Prostoglandinlerin ve diğer lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumunu etkileyerek hücrel immüniteyi düzenler. Ateroskleroz gelişiminde önemli bir risk faktörü olan LDL (Düşük Dansiteli Lipoprotein)'nin damar duvarındaki hücreler tarafından daha yüksek riskli oksitlenmiş LDL'ye dönüşümü, vitamin E tarafından inhibe edilir (Kayaalp, 1998).

Preterm yeni doğanlarda daha çok 3.trimesterde biriktirilen vitamin E, yeterince depolanmadığından ötürü antioksidan mekanizmada eksiklikler meydana gelir. Antioksidan mekanizmada oluşan yetersizlik sebebiyle kronik akciğer hastalıkları ve retinopati daha sık görülür. Ayrıca gebelerin diyetlerinde yeterli ve dengeli vitamin E desteği alması halinde preeklampsinin insidansında anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür (Evcil E. ve Malas, 2008).

Vitamin E eksikliğinin başlıca semptom ve bulguları; üreme bozuklukları, karaciğer, kemik iliği ve beyin fonksiyon anomalileri, hemolitik anemi (eritrosit fragilitesinde artış), embriyogenez bozuklukları, kapiller permeabilite artışı, iskelet kası distrofisi, kardiyomiopati ve spinoserebellar hastalık şeklinde ortaya çıkmaktadır. Vitamin E'den zengin besinler; bitkisel yağlar, kuru yemişler, işlenmemiş tahıllar ve yeşil yapraklı sebzelerdir (Meram ve ark., 2001).

2.7. Total Antioksidan Seviye (TAS)

Total antioksidan seviye (TAS); biyolojik sıvılarda bulunan antioksidanların, membranları ve diğer hücrel bileşenleri oksidatif hasara karşı koruma kapasitesinin bir belirteci olarak kabul edilir (Mac Kinnon ve ark., 1999). Plazmada mevcut olan antioksidanlar birbirileriyle etkileşim halinde bulunmaktadır. Bu etkileşimden ötürü antioksidanların tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Total antioksidan seviyesinin ölçümü, antioksidanların tek başına ölçümünden daha kıymetli bilgiler vermektedir. Çünkü TAS, serumda bulunan antioksidan maddelerin total aktivitesini yansıtmaktadır ve antioksidanların etkinliği hakkında daha isabetli bilgiler vermektedir. Örneğin SOD, GSH-Px ve GSH-Redüktaz gibi antioksidan özellikli enzimlerin aktiviteleri artarken, antioksidan

özelliği olan vitaminlerin seviyeleri azalabilmektedir. Bundan ötürü antioksidanların net etkisini belirlemede ve antioksidanların etkinliğini hakkında değerlendirme yapmada TAS kullanılmaktadır (Erel, 2004).

2.8. İskemi Modifiye Albümin (İMA)

İskemi modifiye albümin, ilk olarak 1990 yılında David Bar ve Bhagavan tarafından hipoksik kalp dokusunun değerlendirilmesi hedefiyle yapılan çalışmalarda dolaşımda mevcut olan albüminin değerışiminin gösterilmesiyle bulunmuştur. İnsan serum albümini 585 amino asitten meydana gelmiştir. Albüminin yapısında bulunan son amino terminali; kobalt, bakır ve nikel gibi transisyon metallerinin bağlandığı bölgedir. İskemi veya reperfüzyon durumlarında meydana gelen hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve membran bozulması gibi sebepler neticesinde bu transisyon metallerinin albüminin son amino terminal ucuna bağlanması azalır. Yapısında değerşiklik meydana gelmiş olan bu albümine iskemi modifiye albümin (İMA) ismi verilir ve albümin molekülündeki bu değerşiklikler, hasta serumuna bir miktar kobalt eklenmesi suretiyle kolorimetrik olarak ölçülebilir. İMA ölçümü, albüminin kobalt bağlama kapasitesinin ölçümü olarak bilinmektedir ve albümine bağlanmamış olan kobaltın spektrofotometrik olarak ölçülmesi işlemine içermektedir (Özdem ve ark., 2005, Bhagavan ve ark., 2003).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi

Bu çalışmada sigaranın ve KOAH'ın; vücudun oksidan-antioksidan dengesini oluşturan vitaminlerden olan vitamin A ve vitamin E'nin, vücudun oksidatif stres yükünü yansıtan TOS'un, vücudun kümülatif antioksidan rezervini yansıtan TAS'ın ve iskemi, hipoksi durumlarında artan İMA'nın serum düzeyleri üzerine olan etkileri ve ilişkili faktörlerin araştırılması amaçlandı. Bunun yanı sıra sigaranın ve KOAH'ın; kronik inflamasyonda, kronik hipokside ve fibrozis durumlarında arttığı öngörülen galektin-3 molekülünün serum düzeylerini nasıl etkilediğinin araştırılması amaçlandı.

Yaptığımız bu çalışma vaka kontrol tipi analitik bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Evreni

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun 18.05.2016 tarihli ve 2016/146 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Sigara Bıraktırma polikliniğine 01.11.2016 ile 15.02.2017 tarihleri arasında başvuran sigara içen 51 kişi vaka grubuna, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine 01.11.2016 ile 15.02.2017 tarihleri arasında başvuran KOAH tanısı almış olan 51 hasta vaka grubuna, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Periyodik Muayene polikliniğine 01.11.2016 ile 15.02.2017 tarihleri arasında başvuran sigara içmeyen ve ek bir hastalığı olmayan 45 birey de kontrol grubuna alınmıştır.

3.3. Çalışmaya Alınma ve Alınmama Kriterleri

Her üç gruba alınan bireyler; kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından benzer tutuldu. Sağlıklı kontrol grubu ile sigara içen vaka grubu yaş açısından benzer tutuldu. Her üç gruba alınan bireylerin özgeçmişinde veya çalışma anındaki öyküsünde; romatolojik hastalığı olanlar, otoimmün hastalığı olanlar, tanı almış onkolojik hastalığı olanlar ve multi vitamin desteği alan hastalar çalışma sonuçlarını etkileyebileceği düşünülerek çalışmaya dahil edilmedi.

3.4. Araştırmadan Çıkarılma Kriteri

Bireyin çalışmadan çıkma isteği.

3.5. Verilerin Toplanması ve Çalışmanın Yapılması

Çalışma öncesinde her katılımcıdan Dünya Tıp Birliğinin Helsinki Deklarasyonu'na uyumlu aydınlatılmış onam formu alındı (Ek-1).

Çalışmaya alınan bireylere Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından sağlanan maddi kaynak ile Galektin-3 (ng/mL) tetkiki, kemilüminesans mikropartikül immünolojik (CMIA) yöntemiyle spektrofotometrik olarak çalışıldı. TAS (mmol/L) ve TOS (μmol/L) analizi Rel-Assay kiti ile spektrofotometrik olarak Beckmen Au 5800 cihazı ile ölçüldü. İMA (absorbans ünite) manuel fotometrik yöntemle ölçüldü. Vitamin A (mg/L) ve vitamin E (mg/L) HPLC yöntemiyle ölçüldü. Üretici firmanın verdiği vitamin A referans aralığı 0,36-1,2 mg/L, vitamin E referans aralığı 5,5-17 mg/L'dir. Bütün biyokimyasal parametreler Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı laboratuvarında çalışıldı.

3.6. Anket Bilgileri

Katılımcıların sosyodemografik özelliklerini, KOAH risk faktörlerini ve sigara içme özelliklerini içeren 25 sorudan oluşan bir anket formu yüz yüze görüşme yöntemi ile uygulandı (Ek-2). Ankette yer alan sosyodemografik değişkenler ve antropometrik parametreler aşağıdaki kriterlere göre düzenlendi:

Bireylerin yaşı; doğum tarihleri resmi kimlik belgelerinden kaydedilerek hesaplandı. Cinsiyetleri kadın veya erkek olarak kategorize edildi. Medeni durumları; bekar, evli ve dul-boşanmış olarak kategorize edildi.

Çalışmaya katılanların boyları, ayakkabıları çıkartılarak standart boy ölçer ile ölçüldü. Ağırlıkları ceket ve üstteki fazla giysiler çıkartıldıktan sonra standart baskül ile ölçüldü. $VKİ = \text{ağırlık/boy}^2 \text{ (m}^2\text{)}$ formülü ile hesaplandı. Çıkan sonuç Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırmasına göre; 18,5 kg/m²'in altında ise zayıf, 18,5-24,9 kg/m² ise normal, 25,0-29,9 kg/m² ise fazla kilolu, 30,0 kg/m² ve üstü ise obez olarak gruplandırıldı.

Çalışmaya katılanların meslekleri sorgulanarak; işçi, memur, esnaf, ev hanımı ve emekli olarak kategorize edildi.

Çalışmaya katılanların eğitim durumları sorgulanarak; okur-yazar değil, ilkokul, ortaokul, lise ve üniversite olarak kategorize edildi.

Çalışmaya alınan kişilerin sigara içip içmediği ve sigara içen hastaların sigara içme özellikleri sorgulandı.

Birinci derece akrabalarında KOAH tanısı koyulan bireylerin bulunup bulunmadığı sorgulandı.

Kişilerin KOAH hastalığı olup olmadığı ve KOAH hastalığı bulunan kişilerin hastalıkları ile ilişkili özellikleri sorgulandı.

3.6.1. Sigara İçme Özellikleri

Vaka grubunda bulunan aktif sigara içen bireylerin sigaraya kaç yaşında başladığı, sigarayı kaç yıldan beri kullandığı, günde kaç adet sigara içtiği sorgulandı. Günde içtiği sigara adeti ile kaç yıldır içtiği, sayısal olarak çarpılarak paket/yıl değeri hesaplandı.

Çalışmaya alınan bireylerin sigara içme özelliklerinin analiz edilmesinde, tasnifinde ve sigara bırakmada aşamalı değişim yönünden sınıflanması için ABD’de kullanılan Prochaska ve arkadaşlarının önerdiği soruların Türkçe sürümü ile sigara bağımlılığının puanlamasında ve sınıflandırılmasında ise Fagerström nikotin bağımlılık testi kullanıldı (Prochaska ve Goldstein, 1991, Fagerström ve ark., 1992).

Çalışmaya alınan bireylerin sigara içip içmeme durumları ekspiryum havasında CO ölçümü yapılarak doğrulandı. Ekspiryum havasında CO ölçümü, piCO Smokerlyzer Breath Bedfront Scientific cihazı ile yapıldı. piCO Smokerlyzer Breath cihazı ekspiryum havasındaki CO düzeyini 0-100 ppm arasında ölçmektedir. CO düzeyi 5 ppm ve altında olanlar sigara içmiyor olarak değerlendirildi (Türkcan ve Çakmak, 2004).

3.6.2. KOAH Hasta Özellikleri

GOLD 2017 kılavuzuna göre KOAH tanısı koyulan bireylere; kaç yıldır KOAH hastalığı bulunduğu, KOAH ilaçları kullanıp kullanmadığı, ilaç kullanıyor ise düzenli kullanıp kullanmadığı, KOAH atak nedeniyle hastanede yatarak tedavi görüp görmediği ve hastanede yatarak tedavi gördüyse hastaneye yatış sıklığı sorgulandı.

3.7. KOAH Hastalık Değerlendirme Testleri

KOAH vaka grubuna dahil olan 51 KOAH hastasına; KOAH’ta semptomların değerlendirilmesinde kullanılan KOAH değerlendirme testi (CAT) ve nefes darlığının şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan modifiye medical research council (mMRC) skalası uygulandı.

KOAH’ın hastalar üzerindeki bireysel etkilerini belirlemek için hastalar semptomatik değerlendirme, spirometrik değerlendirme ve alevlenme risklerinin

tümüyle değerlendirilmektedir. Hastalar bu değerlendirmeler sonucunda grup A,B,C ve D olarak kategorize edilmektedir (GOLD 2017). KOAH vaka grubuna dahil olan 51 KOAH hastası birleşik KOAH değerlendirmesine göre değerlendirildi. 51 KOAH hastası; grup A, grup B, grup C ve grup D olarak kategorize edildi.

CAT testinin kesim noktası 10'dur. CAT skorunun 10 ve 10'dan büyük olması hastanın "fazla semptomu" bulunduğu anlamına gelmektedir. CAT skorunun 10'nun altında olması hastanın "az semptomu" bulunduğu işaret etmektedir (GOLD 2017). 51 KOAH tanısı almış olan olgu CAT testine göre az semptomlu ve çok semptomlu olmak üzere iki gruba ayrıldı.

mMRC nefes darlığı testiyle çok nefes darlığını daha az nefes darlığından ayırmada sınır değeri ≥ 2 olarak kabul edilmektedir. mMRC nefes darlığı testinden 0-1 puan alanlar "az nefes darlığı", 2-4 arası puan alanlar "çok nefes darlığı" olarak değerlendirilmektedir (GOLD 2017). Çalışmamıza alınan 51 KOAH olgusu mMRC testine göre çok nefes darlığı bulunan ve az nefes darlığı bulunan olmak üzere ikiye ayrıldı.

3.8. Solunum Fonksiyon Testi

Hastalara ATS kriterlerine uygun olarak Jaeger marka spirometri cihazı ile Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı solunum fonksiyon laboratuvarında solunum fonksiyon testi üç defa yapıldıktan sonra en iyi test kaydedildi. Bronkodilatasyon testinde ise hava haznesi ile 4 puf salbutamol (400 µgr) inhalasyonundan 15 dakika sonra FEV₁/FVC (%), FEV₁ (%), lt) ve FVC (%), lt) değerleri ölçüldü. GOLD 2017'ye göre KOAH evrelendirmesi yapıldı.

3.9. Kan Örneklerinin Analizi

Kan parametrelerinin ölçüm yapılacağı cihazın, günlük, aylık ve 3 aylık standart bakım ve kalibrasyonları, anabilim dalı teknisyeni ve yetkili teknik servis elemanları tarafından düzenli olarak yapılmaktaydı.

Çalışmaya katılan tüm bireylerden alınan venöz örnekleri EDTA'lı tüplere alınarak, 900 g'de 4°C'de 10 dakika santrifüj edildi. Plazma örnekleri ayrılarak çalışma süresine kadar -80°C'de saklandı. Çalışma başlamadan önce kitlerin ve serum örneklerinin oda ısısına (+25 °C) gelmesi beklendi.

3.9.1. Vitamin A ve Vitamin E Ölçümü

Serum örneklerinde vitamin A ve vitamin E düzeyleri ölçümü Agilent 1200 HPLC (High Performance Liquid Chromatography) cihazında in house metotla çalışıldı. Vitamin A ve vitamin E'nin ölçü birimi olarak mg/L kullanıldı. Üretici firmanın verdiği vitamin A referans aralığı 0,36-1,2 mg/L, vitamin E referans aralığı ise 5,5-17 mg/L'dir.

3.9.2. Galektin-3 Ölçümü

Serum örneklerinde galektin-3 düzeyleri ölçümü Architect kiti ile Abbott i2000 cihazında kemilüminesans mikropartikül immünolojik assay (CMIA) yöntemiyle spektrofotometrik olarak çalışıldı. Galektin-3'ün ölçü birimi olarak ng/mL kullanıldı.

3.9.3. İMA Ölçümü

Serum örneklerinde iskemi modifiye albümin düzeyleri ölçümü Perkin Elmer Lambda 25 spektrometer cihazında spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. İMA'nın ölçü birimi olarak absorbans ünite kullanıldı.

3.9.4. TAS ve TOS Ölçümü

Serum örneklerinde TAS ve TOS düzeyleri ölçümü Rel-Assay Diagnostic, Türkiye kiti ile Beckmen Au 5800 cihazında spektrofotometrik olarak çalışıldı. TAS'ın ölçü birimi olarak mmol/L kullanıldı. TOS'un ölçü birimi olarak μ mol/L kullanıldı.

3.10. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler, normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri, normal dağılmayan değişkenler için ortanca (median) değerleri kullanılarak verildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma kullanıldı. Kategorik verilerin sıklık dağılımları verilerek gruplar arasında Chi-Square testi kullanıldı. Chi-Square testinde eğer hücrelerin %20 ve daha fazlasında 5'ten küçük frekans varsa, minimum beklenen

değer <5 ise Fisher Exact Test, $5 \leq$ ile <25 aralığında ise Continuity Correction, ≥ 25 ise Pearson Chi-square testi kullanıldı. İki ayrı grubun belli bir değişkene ait verilerini karşılaştırırken normal dağılan veriler için Student-t testi, normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çoklu grupların belli bir değişkene ait verilerini karşılaştırırken normal dağılan veriler için One Way Anova (Tek Yönlü Varyans Analizi) testi, normal dağılmayan veriler için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arası ilişkinin belirlenmesi için çoklu analiz testleri uygulandı. One Way Anova için Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Kruskal Wallis için Dunn çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson ve Spearman's rho korelasyon analizleri yapıldı. Normal dağılan sayısal veriler için Pearson korelasyon testi, normal dağılmayan sayısal veriler için Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı. Korelasyon katsayısı (r); 0,000-0,249 arası zayıf ilişki, 0,250-0,499 arası orta ilişki, 0,500-0,749 arası güçlü ilişki, 0,750-1,000 arası çok güçlü ilişki olarak değerlendirildi. Önemlilik düzeyi olarak $p < 0.05$ alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 51 sigara içmekte olan hasta, 51 KOAH tanısı almış olan hasta ve 45 hiç sigara içmemiş birey olmak üzere 147 kişi alındı. Çalışmaya alınan bireyler; sigara içen vaka grubu (51 kişi), KOAH vaka grubu (51 kişi) ve kontrol grubu (45 kişi) olmak üzere üçe ayrıldı. Çalışmamıza alınan bireylerin %73,5'i erkek (n=108), %26,5'i kadın idi (n=39). Kontrol grubunun %40'ı erkek (n=18), %60'ı kadın (n=27) idi. Sigara içen vaka grubunun %84,3'ü erkek (n=43), %15,7'si kadın (n=8) idi. KOAH vaka grubunun %92,2'si erkek (n=47), %7,8'i kadın (n=4) idi.

Çalışmamıza katılan 147 bireyin yaş ortalaması $48,74 \pm 10,75$ (min:29, max:69) olarak bulundu. Sigara içen vaka grubunun yaş ortalaması $44,01 \pm 10,47$ (min:30,00, max:69,00), KOAH vaka grubunun yaş ortalaması $56,92 \pm 7,51$ (min:37,00, max:67,00), kontrol grubunun yaş ortalaması $44,84 \pm 8,71$ (min:29,00, max:60,00) olarak bulundu. Kontrol grubunun yaşı ile sigara içen vaka grubunun yaşı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,895$). KOAH vaka grubunun yaşı, sigara içen vaka grubunun yaşına göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,001$). KOAH vaka grubunun yaşı, kontrol grubunun yaşına göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,001$) (Tablo 4.1).

Çalışmamıza dahil olan 147 olgunun boy ortalaması $1,69 \pm 0,08$ m (min:1,48, max:1,90) olarak tespit edildi. Kontrol grubunun boy ortalaması $1,66 \pm 0,07$ m, sigara içen vaka grubunun boy ortalaması $1,73 \pm 0,08$ m ve KOAH vaka grubunun boy ortalaması $1,68 \pm 0,07$ m olarak bulundu. Sigara içen vaka grubunun boyu, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,001$). Sigara içen vaka grubunun boyu, KOAH vaka grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,012$) (Tablo 4.1).

Çalışmamıza katılan 147 olgunun ağırlık ortalaması $80,09 \pm 16,12$ kg (min:48, max:132) olarak bulundu. Kontrol grubunun ağırlık ortalaması $81,37 \pm 17,00$ kg, sigara içen vaka grubunun ağırlık ortalaması $80,58 \pm 13,24$ kg, KOAH vaka grubunun ağırlık ortalaması $78,47 \pm 18,02$ kg olup bu üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p=0,657$).

Çalışmamıza alınan 147 olgunun VKİ ortalaması $27,89 \pm 5,27$ kg/m² (min:18,61, max:45,67) olarak bulundu. Kontrol grubunun VKİ ortalaması $29,35 \pm 5,39$ kg/m², sigara içen vaka grubunun VKİ ortalaması $26,93 \pm 4,17$ kg/m²,

KOAH vaka grubunun VKİ ortalaması $27,55 \pm 5,92$ kg/m² olup bu üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p=0,067$).

Çalışmamıza katılan 147 bireyin medeni durumları; bekar, evli ve dul/boşanmış olarak kategorize edilip üçe ayrıldı. Çalışmamıza dahil olan 147 bireyin; %90,5'i (n=133) evli, %9,5'i (n=14) ise bekar idi. Kontrol grubunun %86,7'si (n=39) evli, %13,3'ü (n=6) bekar idi. Sigara içen vaka grubunun %92,2'si (n=47) evli, %7,8'i (n=4) bekar idi. KOAH vaka grubunun %92,2'si (n=47) evli, %7,8'i (n=4) bekar idi. Bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,579$).

Çalışmamıza katılan 147 bireyin meslekleri; ev hanımı, işçi, esnaf, memur ve emekli olarak kategorize edilip beş gruba ayrıldı. Çalışmamıza dahil olan 147 bireyin; %15'i (n=22) ev hanımı, %25,2'si (n=37) işçi, %15,6'sı (n=23) esnaf, %25,2'si (n=37) memur ve %19'u (n=28) emekli idi. Kontrol grubunun %28,9'u (n=13) ev hanımı, %13,3'ü (n=6) işçi, %11,1'i (n=5) esnaf, %40'ı (n=18) memur ve %6,7'si (n=3) emekli idi. Sigara içen vaka grubunun %9,8'i (n=5) ev hanımı, %33,3'ü (n=17) işçi, %15,7'si (n=8) esnaf, %29,4'ü (n=15) memur ve %11,8'i (n=6) emekli idi. KOAH vaka grubunun %7,8'i (n=4) ev hanımı, %27,5'i (n=14) işçi, %19,6'sı (n=10) esnaf, %7,8'i (n=4) memur ve %37,3'ü (n=19) emekli idi. Bu üç grup arasında meslek grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0,0001$).

Çalışmamıza katılan 147 bireyin eğitim durumları; okur yazar değil, ilkökul mezunu, ortaokul mezunu, lise mezunu ve üniversite ile üniversite üstü olarak kategorize edilip beş gruba ayrıldı. Çalışmamıza dahil olan 147 bireyin; %5,4'ü (n=8) okur yazar değil, %21,8'i (n=32) ilkökul mezunu, %38,8'i (n=57) ortaokul mezunu, %18,4'ü (27) lise mezunu ve %15,6'sı (n=23) üniversite ve üstü mezunu idi. Kontrol grubunun %40'ı (n=18) ortaokul mezunu, %20'si (n=9) lise mezunu ve %40'ı (n=18) üniversite ile üstü mezunu idi. Sigara içen vaka grubunun %31,4'ü (n=16) ilkökul mezunu, %31,4'ü (n=16) ortaokul mezunu, %27,5'i (n=14) lise mezunu ve %9,8'i (n=5) üniversite ile üstü mezunu idi. KOAH vaka grubunun %15,7'si (n=8) okuryazar değil, %31,4'ü (n=16) ilkökul mezunu, %45,1'i (n=23) ortaokul mezunu ve %7,8'i (n=4) lise mezunu idi. Bu üç grup arasında eğitim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0,0001$).

Tablo 4.1: Grupların sosyodemografik özellikleri

Sosyodemografik Bulgular	Sağlıklı(a) (n=45)		Sigara(b) (n=51)		KOAHC(c) (n=51)		X ² /F	p
	Ort±SS		Ort±SS		Ort±SS			
	n	%	n	%	n	%		
Yaş*	44,84±8,71		44,01±10,47		56,92±7,51		32,329	0,001 a,c 0,001 b,c 0,001
Boy* (m)	1,66±0,07		1,73±0,08		1,68±0,07		9,507	0,001 a,b 0,001 b,c 0,012
Kilo* (kg)	81,37±17,00		80,58±13,24		78,47±18,02		0,422	0,657
VKİ* (kg/m ²)	29,35±5,39		26,93±4,17		27,55±5,92		2,752	0,067
Cinsiyet**								
Erkek	18	40,00	43	84,30	47	92,20	38,076	0,001
Kadın	27	60,00	8	15,70	4	7,80		
Medeni Durum**								
Evli	39	86,70	47	92,20	47	92,20	1,092	0,579
Bekar	6	13,30	4	7,80	4	7,80		
Meslek**								
Ev hanımı	13	28,90	5	9,80	4	7,80	37,827	0,0001
İşçi	6	13,30	17	33,30	14	27,50		
Esnaf	5	11,10	8	15,70	10	19,60		
Memur	18	40,00	15	29,40	4	7,80		
Emekli	3	6,70	6	11,80	19	37,30		
Eğitim Durumu**								
Okuryazar değil	0	0,00	0	0,00	8	15,70	62,023	0,0001
İlkokul	0	0,00	16	31,40	16	31,40		
Ortaokul	18	40,00	16	31,40	23	45,10		
Lise	9	20,00	14	27,50	4	7,80		
Üniversite	18	40,00	5	9,80	0	0,00		
Toplam	45	100,00	51	100,00	51	100,00		

*: Anova testi yapılmıştır.

**: Chi-Square testi yapılmıştır.

Çoklu Karşılaştırma: ANOVA için Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır.

Çalışmamıza katılan sigara içen vaka grubunun sigara içme özellikleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Sigara içen vaka grubunun günde içilen sigara sayısı ortalaması $22,45 \pm 7,89$ (min:10, max:40) idi. İçtikleri paket/yıl miktarı ortalaması $27,96 \pm 20,36$ (min:4, max:120) idi. Fagerström Bağımlılık Puanları (FBP) ortalaması $5,36 \pm 2,16$ (min:0, max:10) idi. CO ortalaması $16,23 \pm 4,37$ (min:8, max:26) idi. Sigara içme süresi (yıl) ortalaması $25,64 \pm 11,17$ (min:4, max:50) idi.

Tablo 4.2: Sigara içen vaka grubunun sigara içme özellikleri

Sigara içme özellikleri (n=51)	Ort±SS	Minimum	Maksimum	Median
Günde içilen sigara sayısı	22,45±7,89	10,00	40,00	20,00
Paket/yıl	27,96±20,36	4,00	120,00	21,00
FBP	5,36±2,16	0,00	10,00	5,00
CO (ppm)	16,23±4,37	8,00	26,00	16,00
Sigara içme süresi (yıl)	25,64±11,17	4,00	50,00	22,00

Çalışmamıza katılan KOAH vaka grubunun (n=51); %39,21’i (n=20) her gün aktif sigara içmekte idi. Sigara içen KOAH vaka grubunun sigara içme özellikleri Tablo 4.3’te gösterilmiştir. Sigara içen KOAH vaka grubunun günde içilen sigara sayısı ortalaması $22,75 \pm 6,58$ (min:10, max:35) idi. İçtikleri paket/yıl miktarı ortalaması $49,30 \pm 22,68$ (min:15, max:100) idi. Fagerström Bağımlılık Puanları (FBP) ortalaması $6,10 \pm 2,33$ (min:2, max:10) idi. CO ortalaması $17,95 \pm 3,36$ (min:10, max:24) idi. Sigara içme süresi (yıl) ortalaması $37,65 \pm 10,28$ (min:20, max:55) idi.

Tablo 4.3: Sigara içen KOAH vaka grubunun sigara içme özellikleri

Sigara içme özellikleri (n=20)	Ort±SS	Minimum	Maksimum	Median
Günde içilen sigara sayısı	22,75±6,58	10,00	35,00	20,00
Paket/yıl	49,30±22,68	15,00	100,00	47,50
FBP	6,10±2,33	2,00	10,00	6,00
CO (ppm)	17,95±3,36	10,00	24,00	18,00
Sigara içme süresi (yıl)	37,65±10,28	20,00	55,00	37,50

Çalışmamıza katılan sigara içen vaka grubu (n=51) ile aktif sigara içen KOAH vaka grubunun (n=20) sigara içme özellikleri Tablo 4.4’de gösterilmiştir. Sigara içen vaka grubunun günde içtiği sigara sayısı median değeri 20, sigara içen KOAH vaka grubunun günde içtiği sigara sayısı median değeri 20 olup iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,811$). Sigara içen vaka grubunun paket/yıl median değeri 21, sigara içen KOAH vaka grubunun paket/yıl median değeri 47,50 olarak bulundu. Sigara içen KOAH vaka grubunun paket/yıl sayısı sigara içen vaka grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,0001$) (Tablo 4.4). Sigara içen vaka grubunun Fagerström bağımlılık puanı ortalaması 5,36±2,16, sigara içen KOAH vaka grubunun Fagerström bağımlılık puanı ortalaması 6,10±2,33 olup iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,217$). Sigara içen vaka grubunun CO düzeyi median değeri 16, sigara içen KOAH vaka grubunun CO düzeyi median değeri 18 olarak bulundu. Sigara içen KOAH vaka grubunun CO düzeyi, sigara içen vaka grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,044$) (Tablo 4.4). Sigara içen vaka grubunun sigara içme süresi (yıl) median değeri 22, sigara içen KOAH vaka grubunun sigara içme süresi (yıl) median değeri 37,50 olarak bulundu. Sigara içen KOAH vaka grubunun sigara içme süresi (yıl), sigara içen vaka grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,0001$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Sigara içen vaka grubu ile sigara içen KOAH vaka grubunun sigara içme özelliklerinin karşılaştırılması

	Sigara (n=51) Ort±SS/Mdn	Sigara içen KOAH (n=20) Ort±SS/Mdn	Z/t	p
Günde içilen sigara sayısı*	20,00	20,00	-0,239	0,811
Paket/yıl*	21,00	47,50	-3,887	0,0001
FBP**	5,36±2,16	6,10±2,33	1,246	0,217
CO* (ppm)	16,00	18,00	-2,010	0,044
Sigara içme süresi* (yıl)	22,00	37,50	-3,763	0,0001

*: Mann-Whitney U testi yapılmıştır.

** : Student- t testi yapılmıştır.

Çalışmamıza katılan 147 bireyin vitamin A düzeyleri median değeri 0,71 mg/L (min:0,23, max:2,90) olarak bulundu. Kontrol grubunun (n=45) vitamin A düzeyleri median değeri 0,66 mg/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) vitamin A düzeyleri median değeri 0,74 mg/L, KOAH vaka grubunun (n=51) vitamin A düzeyleri median değeri 0,73 mg/L olarak bulundu. Sigara içen vaka grubunun vitamin A düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,041$).

Çalışmamıza katılan 147 bireyin vitamin E düzeyleri median değeri 11,20 mg/L (min:5,00, max:26,70) olarak bulundu. Kontrol grubunun (n=45) vitamin E düzeyleri median değeri 10,50 mg/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) vitamin E düzeyleri median değeri 12,68 mg/L, KOAH vaka grubunun (n=51) vitamin E düzeyleri median değeri 11,00 mg/L olup istatistiksel açıdan üç grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,092$).

Üretici firmanın vitamin A için vermiş olduğu referans aralıkları (0,36-1,2 mg/L) baz alınarak çalışmamıza katılan bireylerin serum vitamin A düzeyleri; düşük, normal ve yüksek olarak kategorize edildi. Kontrol grubunun (n=45) %95,6'sının (n=43) serum vitamin A düzeyleri normal aralıkta idi. %2,2'sinin (n=1) serum vitamin A düzeyleri yüksek idi. %2,2'sinin (n=1) serum vitamin A düzeyleri düşük idi. Sigara içen vaka grubunun (n=51), %92,2'sinin (n=47) serum vitamin A

düzeyleri normal aralıkta idi. %7,8'inin (n=4) serum vitamin A düzeyleri yüksek idi. KOAH vaka grubunun (n=51), %88,2'sinin (n=45) serum vitamin A düzeyleri normal aralıkta idi. %3,9'unun (n=2) serum vitamin A düzeyleri düşük idi. %7,8'inin (n=2) serum vitamin A düzeyleri yüksek idi (Tablo 4.5).

Üretici firmanın vitamin E için vermiş olduğu referans aralıkları (5,5-17,0 mg/L) baz alınarak çalışmamıza katılan bireylerin serum vitamin E düzeyleri; düşük, normal ve yüksek olarak kategorize edildi. Kontrol grubunun (n=45), %93,3'ünün (n=42) serum vitamin E düzeyleri normal aralıkta idi. %6,7'sinin (n=3) serum vitamin E düzeyleri yüksek idi. Sigara içen vaka grubunun (n=51), %88,2'sinin (n=45) serum vitamin E düzeyleri normal aralıkta idi. %9,8'inin (n=5) serum vitamin E düzeyleri yüksek idi. %2'sinin (n=1) serum vitamin E düzeyleri düşük idi. KOAH vaka grubunun (n=51), %88,2'sinin (n=45) serum vitamin E düzeyleri normal aralıkta idi. %11,8'inin (n=6) serum vitamin E düzeyleri yüksek idi (Tablo 4.5).

Çalışmamıza katılan 147 bireyin galektin-3 düzeyleri median değeri 12,86 ng/mL (min:5,00, max:26,70) olarak bulundu. Kontrol grubunun (n=45) galektin-3 düzeyleri median değeri 11,80 ng/mL, sigara içen vaka grubunun (n=51) galektin-3 düzeyleri median değeri 11,41 ng/mL, KOAH vaka grubunun (n=51) galektin-3 düzeyleri median değeri 15,40 ng/mL olarak bulundu. KOAH vaka grubunun galektin-3 düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,001$). KOAH vaka grubunun galektin-3 düzeyi, sigara içen vaka grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,001$). Kontrol grubu ile sigara içen vaka grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,713$) (Tablo 4.5).

Çalışmamıza katılan 147 bireyin İMA düzeyleri median değeri 1,00 absorbans ünite (min:0,02, max:1,85) olarak bulundu. Kontrol grubunun (n=45) İMA düzeyleri median değeri 1,01 absorbans ünite, sigara içen vaka grubunun (n=51) İMA düzeyleri median değeri 1,02 absorbans ünite, KOAH vaka grubunun (n=51) İMA düzeyleri median değeri 0,97 absorbans ünite olup istatistiksel açıdan üç grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,768$).

Çalışmamıza katılan 147 bireyin TAS düzeyleri ortalaması $1,38\pm0,20$ mmol/L (min:1,00, max:2,15) olarak bulundu. Kontrol grubunun (n=45) TAS düzeyleri ortalaması $1,32\pm0,16$ mmol/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) TAS düzeyleri ortalaması $1,37\pm0,18$ mmol/L, KOAH vaka grubunun (n=51) TAS düzeyleri ortalaması $1,46\pm0,23$ mmol/L olarak bulundu. KOAH vaka grubunun TAS

düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,001$). KOAH vaka grubunun TAS düzeyi, sigara içen vaka grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,043$). Kontrol grubu ile sigara içen vaka grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,439$) (Tablo 4.5).

Çalışmamıza katılan 147 bireyin TOS düzeyleri ortalaması $4,42\pm1,69$ $\mu\text{mol/L}$ (min:1,43, max:14,60) olarak bulundu. Kontrol grubunun ($n=45$) TOS düzeyleri ortalaması $4,16\pm1,53$ $\mu\text{mol/L}$, sigara içen vaka grubunun ($n=51$) TOS düzeyleri ortalaması $4,64\pm1,55$ $\mu\text{mol/L}$, KOAH vaka grubunun ($n=51$) TOS düzeyleri ortalaması $4,45\pm1,94$ $\mu\text{mol/L}$ olup istatistiksel açıdan üç grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,383$).

Tablo 4.5: Grupların kan parametrelerinin değerlendirilmesi

Kan parametreleri	Sağlıklı (a) (n=45) Ort±SS/Mdn		Sigara içen (b) (n=51) Ort±SS/Mdn		KOAİ (c) (n=51) Ort±SS/Mdn		X ² /F	p
Vitamin A* (mg/L)	0,66		0,74		0,73		6,379	0,041
								a,b 0,041
Kategorik Vitamin A (mg/L)	N	%	N	%	N	%		
Düşük (0-0,35 mg/L)	1	2,2	0	0	2	4,0		
Normal (0,36-1,2 mg/L)	43	95,6	47	92,2	45	88,2	3,684	0,450
Yüksek (>1,3 mg/L)	1	2,2	4	7,8	4	7,8		
Toplam	45	100	51	100	51	100		
Vitamin E* (mg/L)	10,50		12,68		11,00		4,770	0,092
Kategorik Vitamin E (mg/L)	N	%	N	%	N	%		
Düşük (0-5,54 mg/L)	0	0,0	1	2,0	0	0,0		
Normal (5,5-17,0 mg/L)	42	93,3	45	88,2	45	88,2	2,632	0,621
Yüksek (>17,1 mg/L)	3	6,7	5	9,8	6	11,8		
Toplam	45	100	51	100	51	100		
Galektin-3* (ng/mL)	11,80		11,41		15,40		24,067	<0,001
								a,c 0,001 b,c 0,001
İMA* (abs. ünite)	1,01		1,02		0,97		0,527	0,768
TAS** (mmol/L)	1,35±0,17		1,36±0,18		1,46±0,22		6,734	0,002
								a,c 0,001 b,c 0,043
TOS** (µmol/L)	4,16±1,53		4,64±1,55		4,45±1,94		0,965	0,383

*: Kruskal Wallis testi yapılmıştır.

**: Anova testi yapılmıştır.

Çoklu Karşılaştırma: One Way ANOVA için Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, Kruskal Wallis için Dunn çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen 51 KOAH hastası; birleşik KOAH değerlendirmesine göre grup A (Düşük Risk, Az Semptom), grup B (Düşük Risk, Çok Semptom), grup C (Yüksek Risk, Az semptom) ve grup D (Yüksek Risk, Çok Semptom) olmak üzere dört gruba ayrıldı. KOAH vaka grubunun (n=51); %25'i (n=13) grup A kategorisine, %43,3'ü (n=22) grup B kategorisine, %23,4'ü (n=12) grup C kategorisine ve %8,3'ü (n=4) grup D kategorisine girmekte idi.

Birleşik KOAH değerlendirmesine göre dört gruba ayrılan KOAH hastalarının alt grup analizleri kan parametreleri açısından yapıldı. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. Grup A (Düşük Risk, Az Semptom) ve Grup B (Düşük Risk, Çok Semptom) grupları birleştirilip bir grup olarak

değerlendirildi. Grup C (Yüksek Risk, Az semptom) ve Grup D (Yüksek Risk, Çok Semptom) grupları birleştirilip bir grup olarak değerlendirildi. Sonuç olarak çalışmamıza alınan bireyler; kontrol grubu, sigara içen vaka grubu, KOAH grup A-B vaka grubu ve KOAH grup C-D vaka grubu olarak dört gruba ayrıldı. Dört olgu grubunun kan parametreleri analizleri yapıldı.

Kontrol grubunun (n=45) vitamin A düzeyleri median değeri 0,66 mg/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) vitamin A düzeyleri median değeri 0,74 mg/L, KOAH grup A-B vaka grubunun (n=35) vitamin A düzeyleri median değeri 0,73 mg/L, KOAH grup C-D vaka grubunun (n=16) vitamin A düzeyleri median değeri 0,77 mg/L olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,144$).

Kontrol grubunun (n=45) vitamin E düzeyleri median değeri 10,50 mg/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) vitamin E düzeyleri median değeri 12,68 mg/L, KOAH grup A-B vaka grubunun (n=35) vitamin E düzeyleri median değeri 11,20 mg/L, KOAH grup C-D vaka grubunun (n=16) vitamin E düzeyleri median değeri 11,70 mg/L olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,144$).

Kontrol grubunun (n=45) galektin-3 düzeyleri median değeri 11,80 ng/mL, sigara içen vaka grubunun (n=51) galektin-3 düzeyleri median değeri 11,41 ng/mL, KOAH grup A-B vaka grubunun (n=35) galektin-3 düzeyleri median değeri 15,50 ng/mL, KOAH grup C-D vaka grubunun (n=16) galektin-3 düzeyleri median değeri 16,40 ng/mL olarak bulundu. KOAH grup C-D vaka grubunun galektin-3 düzeyi, sigara içen vaka grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,001$). KOAH grup C-D vaka grubunun galektin-3 düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,039$). KOAH grup A-B vaka grubunun galektin-3 düzeyi, sigara içen vaka grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,001$) (Tablo 4.6).

Kontrol grubunun (n=45) İMA düzeyleri ortalaması $0,95\pm0,37$ absorbans ünite, sigara içen vaka grubunun (n=51) İMA düzeyleri ortalaması $1,01\pm0,44$ absorbans ünite, KOAH grup A-B vaka grubunun (n=35) İMA düzeyleri ortalaması $0,98\pm0,34$ absorbans ünite, KOAH grup C-D vaka grubunun (n=16) İMA düzeyleri ortalaması $0,99\pm0,45$ absorbans ünite olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,779$).

Kontrol grubunun (n=45) TAS düzeyleri ortalaması $1,32\pm0,16$ mmol/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) TAS düzeyleri ortalaması $1,37\pm0,18$ mmol/L, KOAH grup A-B vaka grubunun (n=35) TAS düzeyleri ortalaması $1,46\pm0,18$ mmol/L, KOAH grup C-D vaka grubunun (n=16) TAS düzeyleri ortalaması $1,48\pm0,29$ olarak bulundu. KOAH grup A-B vaka grubunun TAS düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,033$) (Tablo 4.6).

Kontrol grubunun (n=45) TOS düzeyleri ortalaması $4,16\pm1,53$ μ mol/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) TOS düzeyleri ortalaması $4,64\pm1,55$ μ mol/L, KOAH grup A-B vaka grubunun (n=35) TOS düzeyleri ortalaması $4,60\pm2,08$ μ mol/L, KOAH grup C-D vaka grubunun (n=16) TOS düzeyleri ortalaması $3,94\pm1,41$ μ mol/L olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,118$).

Tablo 4.6: Birleşik KOAH değerlendirmesine göre gruplara ayrılan KOAH grubu ile diğer grupların kan parametrelerinin değerlendirilmesi

Kan parametreleri	(a) Sağlıklı (n=45) Ort±SS/Mdn	(b) Sigara içen (n=51) Ort±SS/Mdn	(c)KOAH Grup A-B (n=35) Ort±SS/Mdn	(d)KOAH Grup C-D (n=16) Ort±SS/Mdn	X^2/F	p
Vitamin A* (mg/L)	0,66	0,74	0,77	0,73	5,412	0,144
Vitamin E* (mg/L)	10,50	12,68	11,70	11,20	3,291	0,349
Gal-3* (ng/mL)	11,80	11,41	15,50	16,40	30,990	0,001 <i>a,d 0,039</i> <i>b,c 0,001</i> <i>b,d 0,001</i>
İMA** (abs. ünite)	0,95±0,37	1,01±0,44	0,98±0,34	0,99±0,45	0,363	0,779
TAS** (mmol/L)	1,32±0,16	1,37±0,18	1,46±0,18	1,48±0,29	4,252	0,006 <i>a,c 0,033</i>
TOS** (μ mol/L)	4,16±1,53	4,64±1,55	4,60±2,08	3,94±1,41	1,988	0,118

*: Kruskal Wallis testi yapılmıştır.

**: Anova testi yapılmıştır.

Çoklu Karşılaştırma: One Way ANOVA için Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, Kruskal Wallis için Dunn çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen 51 KOAH hastasına, KOAH değerlendirme testi (CAT) uygulandı. KOAH değerlendirme testinin kesim noktası 10'dur. CAT skorunun 10 ve 10'dan büyük olması hastanın "fazla semptomu" bulunduğu anlamına gelmektedir. CAT skorunun 10'nun altında olması hastanın "az semptomu" bulunduğu işaret etmektedir (GOLD 2017). KOAH olgu grubu; CAT skoru 10'un

altında olanlar (10 dahil değil) “az semptomlu”, CAT skoru 10 ve 10’un üstünde olanlar “fazla semptomlu” olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmamıza katılan 51 KOAH olgusunun %33,3’ü (n=17) az semptomlu gruba, %66,7’si (n=34) çok semptomlu gruba girmekte idi.

KOAH değerlendirme testine göre iki gruba ayrılan KOAH hastalarının alt grup analizleri kan parametreleri açısından yapıldı. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. CAT skoru 10’un altında olanlar (10 dahil değil) az semptomlu KOAH grubu, CAT skoru 10 ve 10’un üstünde olanlar fazla semptomlu KOAH grubu olarak değerlendirildi. Sonuç olarak çalışmamıza alınan bireyler; kontrol grubu (n=45), sigara içen vaka grubu (n=51), az semptomlu KOAH vaka grubu (n=17) ve çok semptomlu KOAH vaka grubu (n=34) olarak dört gruba ayrıldı. Dört olgu grubunun kan parametreleri analizleri yapıldı.

Kontrol grubunun (n=45) vitamin A düzeyleri median değeri 0,66 mg/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) vitamin A düzeyleri median değeri 0,74 mg/L, az semptomlu KOAH vaka grubunun (n=17) vitamin A düzeyleri median değeri 0,70 mg/L, çok semptomlu KOAH vaka grubunun (n=34) vitamin A düzeyleri median değeri 0,78 mg/L olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,092).

Kontrol grubunun (n=45) vitamin E düzeyleri median değeri 10,50 mg/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) vitamin E düzeyleri median değeri 12,68 mg/L, az semptomlu KOAH vaka grubunun (n=17) vitamin E düzeyleri median değeri 10,54 mg/L, çok semptomlu KOAH vaka grubunun (n=34) vitamin E düzeyleri median değeri 11,71 mg/L olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,094).

Kontrol grubunun (n=45) galektin-3 düzeyleri median değeri 11,80 ng/mL, sigara içen vaka grubunun (n=51) galektin-3 düzeyleri median değeri 11,41 ng/mL, az semptomlu KOAH vaka grubunun (n=17) galektin-3 düzeyleri median değeri 14,90 ng/mL, çok semptomlu KOAH vaka grubunun (n=34) galektin-3 düzeyleri median değeri 15,45 ng/mL olarak bulundu. Çok semptomlu KOAH vaka grubunun galektin-3 düzeyi, sigara içen vaka grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p=0,001**). Çok semptomlu KOAH vaka grubunun galektin-3 düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p=0,001**) (Tablo 4.7).

Kontrol grubunun (n=45) İMA düzeyleri ortalaması $0,95\pm0,37$ absorbans ünite, sigara içen vaka grubunun (n=51) İMA düzeyleri ortalaması $1,01\pm0,44$ absorbans ünite, az semptomlu KOAH vaka grubunun (n=17) İMA düzeyleri ortalaması $0,86\pm0,37$ absorbans ünite, çok semptomlu KOAH vaka grubunun (n=34) İMA düzeyleri ortalaması $1,05\pm0,34$ absorbans ünite olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,368$).

Kontrol grubunun (n=45) TAS düzeyleri ortalaması $1,32\pm0,16$ mmol/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) TAS düzeyleri ortalaması $1,37\pm0,18$ mmol/L, az semptomlu KOAH vaka grubunun (n=17) TAS düzeyleri ortalaması $1,42\pm0,12$ mmol/L, çok semptomlu KOAH vaka grubunun (n=34) TAS düzeyleri ortalaması $1,48\pm0,26$ mmol/L olarak bulundu. Çok semptomlu KOAH vaka grubunun TAS düzeyi, sigara içen vaka grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,037$). Çok semptomlu KOAH vaka grubunun TAS düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,001$) (Tablo 4.7).

Kontrol grubunun (n=45) TOS düzeyleri ortalaması $4,16\pm1,53$ $\mu\text{mol/L}$, sigara içen vaka grubunun (n=51) TOS düzeyleri ortalaması $4,64\pm1,55$ $\mu\text{mol/L}$, az semptomlu KOAH vaka grubunun (n=17) TOS düzeyleri ortalaması $4,38\pm1,16$ $\mu\text{mol/L}$, çok semptomlu KOAH vaka grubunun (n=34) TOS düzeyleri ortalaması $4,48\pm2,25$ $\mu\text{mol/L}$ olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,582$).

Tablo 4.7: CAT skorlamasına göre gruplara ayrılan KOAH grubu ile diğer grupların kan parametrelerinin değerlendirilmesi

Kan parametreleri	(a) Sağlıklı (n=45) Ort±SS/Mdn	(b) Sigara içen (n=51) Ort±SS/Mdn	(c) KOAH Az Semptomlu (n=17) Ort±SS/Mdn	(d) KOAH Çok Semptomlu (n=34) Ort±SS/Mdn	X ² /F	p
Vit. A* (mg/L)	0,66	0,74	0,70	0,78	6,430	0,092
Vit. E* (mg/L)	10,50	12,68	10,54	11,71	6,394	0,094
Galektin-3* (ng/mL)	11,80	11,41	14,90	15,45	26,535	<0,0001 a,d 0,001 b,d 0,001
İMA* (abs. ünite)	0,95±0,37	1,01±0,44	0,86±0,37	1,05±0,34	3,155	0,368
TAS** (mmol/L)	1,32±0,16	1,37±0,18	1,42±0,12	1,48±0,26	4,979	0,003 a,d 0,001 b,d 0,037
TOS** (µmol/L)	4,16±1,53	4,64±1,55	4,38±1,16	4,48±2,25	0,653	0,582

*: Kruskal Wallis testi yapılmıştır.

**: Anova testi yapılmıştır.

Çoklu Karşılaştırma: One Way ANOVA için Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, Kruskal Wallis için Dunn çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen 51 KOAH hastasına, mMRC nefes darlığı testi uygulandı. KOAH hastalarının nefes darlığının şiddetinin değerlendirilmesinde modifiye medical research council (mMRC) skalası kullanılmaktadır. mMRC nefes darlığı testinde kesim noktası ≥ 2 olarak kabul edilmektedir. mMRC nefes darlığı testinden 0-1 puan alanlar “az nefes darlığı”, 2-4 arası puan alanlar “çok nefes darlığı” olarak değerlendirilmektedir (GOLD 2017). Çalışmamıza katılan 51 KOAH olgusunun %9,8’i (n=5) az nefes darlığı bulunan gruba, %90,2’si (n=46) çok nefes darlığı bulunan gruba girmekte idi.

mMRC nefes darlığı testine göre iki gruba ayrılan KOAH hastalarının alt grup analizleri kan parametreleri açısından yapıldı. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. mMRC nefes darlığı testinden 0-1 puan alanlar az nefes darlığı olan KOAH grubu, 2-4 arası puan alanlar çok nefes darlığı olan KOAH grubu olarak değerlendirildi. Sonuç olarak çalışmamıza alınan bireyler; kontrol grubu (n=45), sigara içen vaka grubu (n=51), az nefes darlığı olan KOAH vaka grubu (n=5) ve çok nefes darlığı olan KOAH vaka grubu (n=46) olarak dört gruba ayrıldı. Dört olgu grubunun kan parametreleri analizleri yapıldı.

Kontrol grubunun (n=45) vitamin A düzeyleri median değeri 0,66 mg/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) vitamin A düzeyleri median değeri 0,74 mg/L, az nefes darlığı olan KOAH vaka grubunun (n=5) vitamin A düzeyleri median değeri 0,73 mg/L, çok nefes darlığı olan KOAH vaka grubunun (n=46) vitamin A düzeyleri median değeri 0,75 mg/L olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,078$).

Kontrol grubunun (n=45) vitamin E düzeyleri median değeri 10,50 mg/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) vitamin E düzeyleri median değeri 12,68 mg/L, az nefes darlığı olan KOAH vaka grubunun (n=5) vitamin E düzeyleri median değeri 10,54 mg/L, çok nefes darlığı olan KOAH vaka grubunun (n=46) vitamin E düzeyleri median değeri 11,22 mg/L olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,146$).

Kontrol grubunun (n=45) galektin-3 düzeyleri median değeri 11,80 ng/mL, sigara içen vaka grubunun (n=51) galektin-3 düzeyleri median değeri 11,41 ng/mL, az nefes darlığı olan KOAH vaka grubunun (n=5) galektin-3 düzeyleri median değeri 15,50 ng/mL, çok nefes darlığı olan KOAH vaka grubunun (n=46) galektin-3 düzeyleri median değeri 15,40 ng/mL olarak bulundu. Çok nefes darlığı olan KOAH vaka grubunun galektin-3 düzeyi, sigara içen vaka grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,001$). Çok nefes darlığı olan KOAH vaka grubunun galektin-3 düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,001$) (Tablo 4.8).

Kontrol grubunun (n=45) İMA düzeyleri median değeri 1,01 absorbans ünite, sigara içen vaka grubunun (n=51) İMA düzeyleri median değeri 1,02 absorbans ünite, az nefes darlığı olan KOAH vaka grubunun (n=5) İMA düzeyleri median değeri 0,68 absorbans ünite, çok nefes darlığı olan KOAH vaka grubunun (n=46) İMA düzeyleri median değeri 0,99 absorbans ünite olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,716$).

Kontrol grubunun (n=45) TAS düzeyleri ortalaması $1,32\pm0,16$ mmol/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) TAS düzeyleri ortalaması $1,37\pm0,18$ mmol/L, az nefes darlığı olan KOAH vaka grubunun (n=5) TAS düzeyleri ortalaması $1,37\pm0,12$ mmol/L, çok nefes darlığı olan KOAH vaka grubunun (n=46) TAS düzeyleri ortalaması $1,47\pm0,23$ mmol/L olarak bulundu. Çok nefes darlığı olan KOAH vaka grubunun TAS düzeyi, sigara içen vaka grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,049$). Çok nefes darlığı olan KOAH vaka grubunun

TAS düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,002$) (Tablo 4.8).

Kontrol grubunun (n=45) TOS düzeyleri ortalaması $4,16 \pm 1,53$ $\mu\text{mol/L}$, sigara içen vaka grubunun (n=51) TOS düzeyleri ortalaması $4,64 \pm 1,55$ $\mu\text{mol/L}$, az nefes darlığı olan KOAH vaka grubunun (n=5) TOS düzeyleri ortalaması $4,67 \pm 1,52$ $\mu\text{mol/L}$, çok nefes darlığı olan KOAH vaka grubunun (n=46) TOS düzeyleri ortalaması $4,42 \pm 1,99$ $\mu\text{mol/L}$ olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,572$).

Tablo 4.8: mMRC skorlamasına göre gruplara ayrılan KOAH grubu ile diğer grupların kan parametrelerinin değerlendirilmesi

Kan parametreleri	(a) Sağlıklı (n=45) Ort±SS/Mdn	(b) Sigara içen (n=51) Ort±SS/Mdn	(c) KOAH Az Nefes Darlığı (n=5) Ort±SS/Mdn	(d) KOAH Çok Nefes Darlığı (n=46) Ort±SS/Mdn	X^2/F	p
Vitamin A* (mg/L)	0,66	0,74	0,73	0,75	6,808	0,078
Vitamin E* (mg/L)	10,50	12,68	10,54	11,22	5,387	0,146
Gal-3* (ng/mL)	11,80	11,41	15,50	15,40	24,689	$<0,001$ a,d 0,001 b,d 0,001
İMA* (abs. ünite)	1,01	1,02	0,68	0,99	1,357	0,716
TAS** (mmol/L)	$1,32 \pm 0,16$	$1,37 \pm 0,18$	$1,37 \pm 0,12$	$1,47 \pm 0,23$	4,868	$0,003$ a,d 0,002 b,d 0,049
TOS** ($\mu\text{mol/L}$)	$4,16 \pm 1,53$	$4,64 \pm 1,55$	$4,67 \pm 1,52$	$4,42 \pm 1,99$	0,670	0,572

*: Kruskal Wallis testi yapılmıştır.

**: Anova testi yapılmıştır.

Çoklu Karşılaştırma: One Way ANOVA için Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, Kruskal Wallis için Dunn çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır.

Çalışmamıza katılan KOAH vaka grubu sigara içip içmeme özelliğine iki gruba ayrıldı. Çalışmamızda yer alan 51 KOAH hastasının %39,20'si (n=20) her gün sigara içiyor, %60,80'i (n=31) ise sigara içmiyor idi. Çalışmamıza katılan 147 birey; kontrol grubu (n=45), sigara içen vaka grubu (n=51), sigara içen KOAH vaka grubu (n=20) ve sigara içmeyen KOAH vaka grubu (n=31) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Dört olgu grubunun kan parametreleri analizleri yapıldı.

Kontrol grubunun (n=45) vitamin A düzeyleri median değeri 0,66 mg/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) vitamin A düzeyleri median değeri 0,74 mg/L, sigara içen KOAH vaka grubunun (n=20) vitamin A düzeyleri median değeri 0,75

mg/L, sigara içmeyen KOAH vaka grubunun (n=31) vitamin A düzeyleri median değeri 0,73 mg/L olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,081).

Kontrol grubunun (n=45) vitamin E düzeyleri median değeri 10,50 mg/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) vitamin E düzeyleri median değeri 12,68 mg/L, sigara içen KOAH vaka grubunun (n=20) vitamin E düzeyleri median değeri 10,80 mg/L, sigara içmeyen KOAH vaka grubunun (n=31) vitamin E düzeyleri median değeri 11,20 mg/L olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,171).

Kontrol grubunun (n=45) galektin-3 düzeyleri median değeri 11,80 ng/mL, sigara içen vaka grubunun (n=51) galektin-3 düzeyleri median değeri 11,41 ng/mL, sigara içen KOAH vaka grubunun (n=20) galektin-3 düzeyleri median değeri 15,30 ng/mL, sigara içmeyen KOAH vaka grubunun (n=31) galektin-3 düzeyleri median değeri 15,50 ng/mL olarak bulundu. Sigara içmeyen KOAH vaka grubunun galektin-3 düzeyi, sigara içen vaka grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p=0,001**). Sigara içmeyen KOAH vaka grubunun galektin-3 düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p=0,001**). Sigara içen KOAH vaka grubunun galektin-3 düzeyi, sigara içen vaka grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p=0,041**). Sigara içen KOAH vaka grubunun galektin-3 düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p=0,020**) (Tablo 4.9).

Kontrol grubunun (n=45) İMA düzeyleri median değeri 1,01 absorbans ünite, sigara içen vaka grubunun (n=51) İMA düzeyleri median değeri 1,02 absorbans ünite, sigara içen KOAH vaka grubunun (n=20) İMA düzeyleri median değeri 1,03 absorbans ünite, sigara içmeyen KOAH vaka grubunun (n=31) İMA düzeyleri median değeri 0,93 absorbans ünite olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,259).

Kontrol grubunun (n=45) TAS düzeyleri ortalaması $1,32 \pm 0,16$ mmol/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) TAS düzeyleri ortalaması $1,37 \pm 0,18$ mmol/L, sigara içen KOAH vaka grubunun (n=20) TAS düzeyleri ortalaması $1,40 \pm 0,14$ mmol/L, sigara içmeyen KOAH vaka grubunun (n=31) TAS düzeyleri ortalaması $1,50 \pm 0,26$ mmol/L olarak bulundu. Sigara içmeyen KOAH vaka grubunun TAS düzeyi, sigara içen vaka grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p=0,013**). Sigara içmeyen KOAH vaka grubunun TAS düzeyi, kontrol

grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,001$) (Tablo 4.9).

Kontrol grubunun (n=45) TOS düzeyleri ortalaması $4,16\pm1,53$ $\mu\text{mol/L}$, sigara içen vaka grubunun (n=51) TOS düzeyleri ortalaması $4,64\pm1,55$ $\mu\text{mol/L}$, sigara içen KOAH vaka grubunun (n=20) TOS düzeyleri ortalaması $4,58\pm1,27$ $\mu\text{mol/L}$, sigara içmeyen KOAH vaka grubunun (n=31) TOS düzeyleri ortalaması $4,37\pm2,29$ $\mu\text{mol/L}$ olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,552$).

Tablo 4.9: Sigara içme özelliğine göre gruplara ayrılan KOAH grubu ile diğer grupların kan parametrelerinin değerlendirilmesi

Kan parametreleri	(a) Sağlıklı (n=45) Ort $\pm$ SS/Mdn	(b) Sigara içen (n=51) Ort $\pm$ SS/Mdn	(c) KOAH Sigara içen (n=20) Ort $\pm$ SS/Mdn	(d) KOAH Sigara içmeyen (n=31) Ort $\pm$ SS/Mdn	X^2/F	p
Vitamin A* (mg/L)	0,66	0,74	0,75	0,73	6,732	0,081
Vitamin E* (mg/L)	10,50	12,68	10,80	11,20	5,005	0,171
Gal.-3* (ng/mL)	11,80	11,41	15,30	15,50	24,394	<0,0001 a,d 0,001 b,c 0,041 a,c 0,020 b,d 0,001
İMA* (abs. ünite)	1,01	1,02	1,04	0,92	4,026	0,259
TAS** (mmol/L)	1,32 $\pm$ 0,16	1,37 $\pm$ 0,18	1,40 $\pm$ 0,14	1,50 $\pm$ 0,26	5,814	0,001 a,d 0,001 b,d 0,013
TOS** ($\mu\text{mol/L}$)	4,16 $\pm$ 1,53	4,64 $\pm$ 1,55	4,34 $\pm$ 1,31	4,42 $\pm$ 2,23	0,703	0,552

*: Kruskal Wallis testi yapılmıştır.

**: Anova testi yapılmıştır.

Çoklu Karşılaştırma: One Way ANOVA için Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, Kruskal Wallis için Dunn çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır.

Çalışmamıza katılan KOAH vaka grubu ve sigara içen vaka grubu günlük içilen sigara sayısına göre 0-20 adet içenler, 21 ve üstü adet içenler olmak üzere toplam dört gruba ayrıldı. Sadece her gün sigara içmekte olan KOAH hastaları bu gruplandırmaya dahil edildi. Bu dört grup istatistiki yöntemlerle değerlendirildi fakat herhangi bir anlamlılık elde edilemedi. KOAH vaka grubu; günlük içilen sigara sayısına göre 0-20 adet içenler, 21 ve üstü adet içenler olarak iki gruba ayrılıp sigara içen vaka grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Çalışmamıza katılan sigara içmekte olan 20 KOAH hastasının %70'i (n=14) günlük 0-20 adet, %30'u (n=6) ise günlük 21 ve üstü adet sigara içiyor idi. Çalışmamıza katılan 147 birey; kontrol grubu (n=45), sigara içen vaka grubu (n=51),

0-20 adet sigara içen KOAH vaka grubu (n=14) ve 21 ve üstü adet sigara içen KOAH vaka grubu (n=6) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Dört olgu grubunun kan parametreleri analizleri yapıldı.

Kontrol grubunun (n=45) vitamin A düzeyleri median değeri 0,66 mg/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) vitamin A düzeyleri median değeri 0,74 mg/L, 0-20 adet sigara içen KOAH vaka grubunun (n=14) vitamin A düzeyleri median değeri 0,58 mg/L, 21 ve üstü adet sigara içen KOAH vaka grubunun (n=6) vitamin A düzeyleri median değeri 0,91 mg/L olarak bulundu. 21 ve üstü adet sigara içen KOAH vaka grubunun vitamin A düzeyi, 0-20 adet sigara içen KOAH vaka grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,032$). 21 ve üstü adet sigara içen KOAH vaka grubunun vitamin A düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,030$) (Tablo 4.10).

Kontrol grubunun (n=45) vitamin E düzeyleri median değeri 10,50 mg/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) vitamin E düzeyleri median değeri 12,68 mg/L, 0-20 adet sigara içen KOAH vaka grubunun (n=14) vitamin E düzeyleri median değeri 10,57 mg/L, 21 ve üstü adet sigara içen KOAH vaka grubunun (n=6) vitamin E düzeyleri median değeri 13,65 mg/L olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,108$).

Kontrol grubunun (n=45) galektin-3 düzeyleri ortalaması $11,93\pm3,18$ ng/mL, sigara içen vaka grubunun (n=51) galektin-3 düzeyleri ortalaması $12,22\pm2,87$ ng/mL, 0-20 adet sigara içen KOAH vaka grubunun (n=14) galektin-3 düzeyleri ortalaması $15,08\pm4,87$ ng/mL, 21 ve üstü adet sigara içen KOAH vaka grubunun (n=6) galektin-3 düzeyleri ortalaması $15,11\pm4,14$ ng/mL olarak bulundu. 0-20 adet sigara içen KOAH vaka grubunun galektin-3 düzeyi, sigara içen vaka grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,024$). 0-20 adet sigara içen KOAH vaka grubunun galektin-3 düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,010$) (Tablo 4.10).

Kontrol grubunun (n=45) İMA düzeyleri ortalaması $0,95\pm0,37$ absorbans ünite, sigara içen vaka grubunun (n=51) İMA düzeyleri ortalaması $1,01\pm0,44$ absorbans ünite, 0-20 adet sigara içen KOAH vaka grubunun (n=14) İMA düzeyleri ortalaması $1,16\pm0,33$ absorbans ünite, 21 ve üstü adet sigara içen KOAH vaka grubunun (n=6) İMA düzeyleri ortalaması $1,00\pm0,36$ absorbans ünite olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,417$).

Kontrol grubunun (n=45) TAS düzeyleri ortalaması $1,32 \pm 0,16$ mmol/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) TAS düzeyleri ortalaması $1,37 \pm 0,18$ mmol/L, 0-20 adet sigara içen KOAH vaka grubunun (n=14) TAS düzeyleri ortalaması $1,37 \pm 0,13$ mmol/L, 21 ve üstü adet sigara içen KOAH vaka grubunun (n=6) TAS düzeyleri ortalaması $1,46 \pm 0,15$ mmol/L olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,212$).

Kontrol grubunun (n=45) TOS düzeyleri ortalaması $4,16 \pm 1,53$ μ mol/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) TOS düzeyleri ortalaması $4,64 \pm 1,55$ μ mol/L, 0-20 adet sigara içen KOAH vaka grubunun (n=14) TOS düzeyleri ortalaması $4,69 \pm 1,44$ μ mol/L, 21 ve üstü adet sigara içen KOAH vaka grubunun (n=6) TOS düzeyleri ortalaması $4,31 \pm 0,80$ μ mol/L olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,412$).

Tablo 4.10: Günlük sigara içme sayısına göre gruplara ayrılan KOAH grubu ile diğer grupların kan parametrelerinin değerlendirilmesi

Kan parametreleri	(a) Sağlıklı (n=45) Ort $\pm$ SS/Mdn	(b) Sigara içen (n=51) Ort $\pm$ SS/Mdn	(c) KOAH 0-20 Adet (n=14) Ort $\pm$ SS/Mdn	(d) KOAH 21 ve üstü adet (n=6) Ort $\pm$ SS/Mdn	X^2/F	p
Vitamin A* (mg/L)	0,66	0,74	0,58	0,91	14,081	0,003 <i>c,d 0,032</i> <i>a,d 0,030</i>
Vitamin E* (mg/L)	10,50	12,68	10,57	13,65	6,078	0,108
Gal-3** (ng/mL)	11,93 $\pm$ 3,18	12,22 $\pm$ 2,87	15,08 $\pm$ 4,87	15,11 $\pm$ 4,14	9,328	0,025 <i>b,c 0,024</i> <i>a,c 0,010</i>
İMA** (abs. ünite)	0,95 $\pm$ 0,37	1,01 $\pm$ 0,44	1,16 $\pm$ 0,33	1,00 $\pm$ 0,36	2,838	0,417
TAS** (mmol/L)	1,32 $\pm$ 0,16	1,37 $\pm$ 0,18	1,37 $\pm$ 0,13	1,46 $\pm$ 0,15	1,526	0,212
TOS** (μ mol/L)	4,16 $\pm$ 1,53	4,64 $\pm$ 1,55	4,69 $\pm$ 1,44	4,31 $\pm$ 0,80	0,964	0,412

*: Kruskal Wallis testi yapılmıştır.

**: Anova testi yapılmıştır.

Çoklu Karşılaştırma: One Way ANOVA için Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, Kruskal Wallis için Dunn çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır.

Çalışmamıza katılan sigara içen vaka grubu ve KOAH vaka grubu sigara içme ve maruziyet (aktif içen ve içip bırakanlar) süresine göre 0-30 yıl içenler, 31 ve üstü yıl içenler olarak toplam dört gruba ayrıldı. Bu ayırım yapılırken şu anda aktif sigara içen KOAH hastaları ve şu anda sigara içmeyip daha önce sigara içip bırakan KOAH hastalarının sigara içme özgeçmişleri de hesaba katıldı. Bu dört grup istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi. Fakat herhangi bir anlamlılık elde edilemedi.

KOAH olgu grubu; sigara içme süresine göre 0-30 yıl içenler, 31 ve üstü yıl içenler olarak iki gruba ayrılıp sigara içen olgu grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Çalışmamızda yer alan sigara içen veya sigara içme özgeçmişi bulunan 40 KOAH hastasının %45'i (n=18) 0-30 yıl, %55'i (n=22) ise 31 ve üstü yıl süre sigara içiyor idi. Çalışmamıza katılan 147 birey; kontrol grubu (n=45), sigara içen vaka grubu (n=51), 0-30 yıl sigara içen KOAH vaka grubu (n=18) ve 31 ve üstü yıl sigara içen KOAH vaka grubu (n=22) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Dört olgu grubunun kan parametreleri analizleri yapıldı.

Kontrol grubunun (n=45) vitamin A düzeyleri median değeri 0,66 mg/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) vitamin A düzeyleri median değeri 0,74 mg/L, 0-30 yıl sigara içen KOAH vaka grubunun (n=18) vitamin A düzeyleri median değeri 0,65 mg/L, 31 ve üstü yıl sigara içen KOAH vaka grubunun (n=22) vitamin A düzeyleri median değeri 0,82 mg/L olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,075).

Kontrol grubunun (n=45) vitamin E düzeyleri median değeri 10,50 mg/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) vitamin E düzeyleri median değeri 12,68 mg/L, 0-30 yıl sigara içen KOAH vaka grubunun (n=18) vitamin E düzeyleri median değeri 9,74 mg/L, 31 ve üstü yıl sigara içen KOAH vaka grubunun (n=22) vitamin E düzeyleri median değeri 11,10 mg/L olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,085).

Kontrol grubunun (n=45) galektin-3 düzeyleri ortalaması $11,93 \pm 3,18$ ng/mL, sigara içen vaka grubunun (n=51) galektin-3 düzeyleri ortalaması $12,22 \pm 2,87$ ng/mL, 0-30 yıl sigara içen KOAH vaka grubunun (n=18) galektin-3 düzeyleri ortalaması $14,40 \pm 3,65$ ng/mL, 31 ve üstü yıl sigara içen KOAH vaka grubunun (n=22) galektin-3 düzeyleri ortalaması $16,66 \pm 6,72$ ng/mL olarak bulundu. 31 ve üstü yıl sigara içen KOAH vaka grubunun galektin-3 düzeyi, sigara içen vaka grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p=0,001**). 31 ve üstü yıl sigara içen KOAH vaka grubunun galektin-3 düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p=0,001**) (Tablo 4.11).

Kontrol grubunun (n=45) İMA düzeyleri ortalaması $0,95 \pm 0,37$ absorbans ünite, sigara içen vaka grubunun (n=51) İMA düzeyleri ortalaması $1,01 \pm 0,44$ absorbans ünite, 0-30 yıl sigara içen KOAH vaka grubunun (n=18) İMA düzeyleri ortalaması $0,99 \pm 0,47$ absorbans ünite, 31 ve üstü yıl sigara içen KOAH vaka

grubunun (n=22) İMA düzeyleri ortalaması $1,07 \pm 0,30$ absorbans ünite olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,709$).

Kontrol grubunun (n=45) TAS düzeyleri median değeri 1,33 mmol/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) TAS düzeyleri median değeri 1,36 mmol/L, 0-30 yıl sigara içen KOAH vaka grubunun (n=18) TAS düzeyleri median değeri 1,45 mmol/L, 31 ve üstü yıl sigara içen KOAH vaka grubunun (n=22) TAS düzeyleri median değeri 1,40 mmol/L olarak bulundu. 31 ve üstü yıl sigara içen KOAH vaka grubunun TAS düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,013$) (Tablo 4.11).

Kontrol grubunun (n=45) TOS düzeyleri median değeri 3,96 $\mu\text{mol/L}$, sigara içen vaka grubunun (n=51) TOS düzeyleri median değeri 4,73 $\mu\text{mol/L}$, 0-30 yıl sigara içen KOAH vaka grubunun (n=18) TOS düzeyleri median değeri 3,90 $\mu\text{mol/L}$, 31 ve üstü yıl sigara içen KOAH vaka grubunun (n=22) TOS düzeyleri median değeri 4,54 $\mu\text{mol/L}$ olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,443$).

Tablo 4.11: Sigara içme ve maruziyet yıl durumlarına göre gruplandırılan KOAH grubu ile diğer grupların kan parametrelerinin değerlendirilmesi

Kan parametreleri	(a) Sağlıklı (n=45) Ort $\pm$ SS/Mdn	(b) Sigara içen (n=51) Ort $\pm$ SS/Mdn	(c) KOAH 0-30 yıl (n=18) Ort $\pm$ SS/Mdn	(d) KOAH 31 ve üstü yıl (n=22) Ort $\pm$ SS/Mdn	X^2/F	p
Vitamin A* (mg/L)	0,66	0,74	0,65	0,82	6,913	0,075
Vitamin E* (mg/L)	10,50	12,68	9,74	11,10	6,624	0,085
Gal.-3** (ng/mL)	11,93 $\pm$ 3,18	12,22 $\pm$ 2,87	14,40 $\pm$ 3,65	16,66 $\pm$ 6,72	8,885	<0,001 a,d 0,001 b,d 0,001
İMA** (abs. ünite)	0,95 $\pm$ 0,37	1,01 $\pm$ 0,44	0,99 $\pm$ 0,47	1,07 $\pm$ 0,30	0,463	0,709
TAS* ($\mu\text{mol/L}$)	1,33	1,36	1,45	1,40	11,763	0,008 a,d 0,013
TOS* ($\mu\text{mol/L}$)	3,96	4,73	3,90	4,54	2,681	0,443

*: Kruskal Wallis testi yapılmıştır.

**: Anova testi yapılmıştır.

Çoklu Karşılaştırma: One Way ANOVA için Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, Kruskal Wallis için Dunn çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır.

Çalışmamıza katılan KOAH vaka grubu ve sigara içen vaka grubu sigara paket/yıl hesabına göre 0-30 paket/yıl içenler, 31 ve üstü paket/yıl içenler olarak toplam dört gruba ayrıldı. Bu ayırım yapılırken şu anda aktif sigara içen KOAH

hastaları ve şu anda sigara içmeyip daha önce sigara içen KOAH hastalarının sigara içme özgeçmişleri de hesaba katıldı. Bu dört grup istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi fakat herhangi bir anlamlılık elde edilemedi. KOAH vaka grubu; sigara paket/yıl hesabına göre 0-30 paket/yıl içenler, 31 ve üstü paket/yıl içenler olarak iki gruba ayrılıp sigara içen vaka grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Çalışmamızda yer alan sigara içen veya sigara içme özgeçmişli bulunan 40 KOAH hastasının %37,5'i (n=15) 0-30 paket/yıl, %62,5'i (n=25) ise 31 ve üstü paket/yıl süre sigara içiyor idi. Çalışmamıza katılan 147 birey; kontrol grubu (n=45), sigara içen vaka grubu (n=51), 0-30 paket/yıl sigara içen KOAH vaka grubu (n=15) ve 31 ve üstü paket/yıl sigara içen KOAH vaka grubu (n=25) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Dört olgu grubunun kan parametreleri analizleri yapıldı.

Kontrol grubunun (n=45) vitamin A düzeyleri median değeri 0,66 mg/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) vitamin A düzeyleri median değeri 0,74 mg/L, 0-30 paket/yıl sigara içen KOAH vaka grubunun (n=15) vitamin A düzeyleri median değeri 0,80 mg/L, 31 ve üstü paket/yıl sigara içen KOAH vaka grubunun (n=25) vitamin A düzeyleri median değeri 0,77 mg/L olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,064$).

Kontrol grubunun (n=45) vitamin E düzeyleri median değeri 10,50 mg/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) vitamin E düzeyleri median değeri 12,68 mg/L, 0-30 paket/yıl sigara içen KOAH vaka grubunun (n=15) vitamin E düzeyleri median değeri 9,72 mg/L, 31 ve üstü paket/yıl sigara içen KOAH vaka grubunun (n=25) vitamin E düzeyleri median değeri 11,20 mg/L olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,067$).

Kontrol grubunun (n=45) galektin-3 düzeyleri median değeri 11,80 ng/mL, sigara içen vaka grubunun (n=51) galektin-3 düzeyleri median değeri 11,41 ng/mL, 0-30 paket/yıl sigara içen KOAH vaka grubunun (n=15) galektin-3 düzeyleri median değeri 14,80 ng/mL, 31 ve üstü paket/yıl sigara içen KOAH vaka grubunun (n=25) galektin-3 düzeyleri median değeri 15,40 ng/mL olarak bulundu. 31 ve üstü paket/yıl sigara içen KOAH vaka grubunun galektin-3 düzeyi, sigara içen vaka grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,013$). 31 ve üstü paket/yıl sigara içen KOAH vaka grubunun galektin-3 düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,005$) (Tablo 4.12).

Kontrol grubunun (n=45) İMA düzeyleri ortalaması $0,95\pm0,37$ absorbans ünite, sigara içen vaka grubunun (n=51) İMA düzeyleri ortalaması $1,01\pm0,44$

absorbans ünite, 0-30 paket/yıl sigara içen KOAH vaka grubunun (n=15) İMA düzeyleri ortalaması $1,00 \pm 0,49$ absorbans ünite, 31 ve üstü paket/yıl sigara içen KOAH vaka grubunun (n=25) İMA düzeyleri ortalaması $1,05 \pm 0,31$ absorbans ünite olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,774$).

Kontrol grubunun (n=45) TAS düzeyleri median değeri 1,33 mmol/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) TAS düzeyleri median değeri 1,36 mmol/L, 0-30 paket/yıl sigara içen KOAH vaka grubunun (n=15) TAS düzeyleri median değeri 1,46 mmol/L, 31 ve üstü paket/yıl sigara içen KOAH vaka grubunun (n=25) TAS düzeyleri median değeri 1,38 mmol/L olarak bulundu. 31 ve üstü paket/yıl sigara içen KOAH vaka grubunun TAS düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,016$) (Tablo 4.12).

Kontrol grubunun (n=45) TOS düzeyleri ortalaması $4,16 \pm 1,53$ $\mu\text{mol/L}$, sigara içen vaka grubunun (n=51) TOS düzeyleri ortalaması $4,64 \pm 1,55$ $\mu\text{mol/L}$, 0-30 paket/yıl sigara içen KOAH vaka grubunun (n=15) TOS düzeyleri ortalaması $4,61 \pm 1,36$ $\mu\text{mol/L}$, 31 ve üstü paket/yıl sigara içen KOAH vaka grubunun (n=25) TOS düzeyleri ortalaması $4,67 \pm 2,41$ $\mu\text{mol/L}$ olup istatistiksel açıdan dört grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,495$).

Tablo 4.12: Sigara içme ve maruziyet paket/yıl'a göre gruplandırılan KOAH grubu ile diğer grupların kan parametrelerinin değerlendirilmesi

Kan Parametreleri	(a) Sağlıklı (n=45) Ort $\pm$ SS/Mdn	(b) Sigara içen (n=51) Ort $\pm$ SS/Mdn	(c) KOAH 0-30 Paket/Yıl (n=15) Ort $\pm$ SS/Mdn	(d) KOAH 31 ve üstü Paket/Yıl (n=25) Ort $\pm$ SS/Mdn	X^2/F	p
Vitamin A* (mg/L)	0,66	0,74	0,80	0,77	7,253	0,064
Vitamin E* (mg/L)	10,50	12,68	9,72	11,20	7,165	0,067
Gal-3* (ng/mL)	11,80	11,41	14,80	15,40	16,571	0,001 <i>a,d 0,005 b,d 0,013</i>
İMA** (abs. ünite)	0,95 $\pm$ 0,37	1,01 $\pm$ 0,44	1,00 $\pm$ 0,49	1,05 $\pm$ 0,31	0,371	0,774
TAS* (mmol/L)	1,33	1,36	1,46	1,38	11,583	0,009 <i>a,d 0,016</i>
TOS** ($\mu\text{mol/L}$)	4,16 $\pm$ 1,53	4,64 $\pm$ 1,55	4,61 $\pm$ 1,36	4,67 $\pm$ 2,41	0,802	0,495

*: Kruskal Wallis testi yapılmıştır.

**: Anova testi yapılmıştır.

Çoklu Karşılaştırma: One Way ANOVA için Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, Kruskal Wallis için Dunn çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan bireylerin (n=147) vitamin A düzeyi ile; yaş arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,009$, $p=0,916$), VKİ arasında negatif yönde zayıf ilişki ($r=-0,004$, $p=0,960$), FEV₁/FVC arasında negatif yönde zayıf ilişki ($r=-0,055$,

p=0,507), FBP arasında negatif yönde zayıf ilişki ($r=-0,029$, $p=0,811$), sigara içme süresi arasında negatif yönde zayıf ilişki ($r=-0,035$, $p=0,733$), günlük içilen sigara sayısı arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,176$, $p=0,142$), paket/yıl arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,048$, $p=0,645$), KOAH süresi arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,119$, $p=0,407$), CAT puanı arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,038$, $p=0,789$), mMRC skoru arasında negatif yönde zayıf ilişki ($r=-0,053$, $p=0,710$) saptandı. Fakat hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Vitamin A düzeyi ile CO arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,203$, **$p=0,014$**) saptandı ve istatistiksel olarak anlamlılık bulundu. Bu farklılık gruplar ayrı ayrı ele alındığında gözlenmedi (Tablo 4.13).

Çalışmaya katılan bireylerin ($n=147$) vitamin E düzeyi ile; yaş arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,043$, $p=0,608$), VKİ arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,129$, $p=0,119$), CO arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,145$, $p=0,079$), FEV₁/FVC arasında negatif yönde zayıf ilişki ($r=-0,051$, $p=0,541$), FBP arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,186$, $p=0,125$), sigara içme süresi arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,063$, $p=0,546$), günlük içilen sigara sayısı arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,214$, $p=0,073$), paket/yıl arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,094$, $p=0,360$), KOAH süresi arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,016$, $p=0,909$), CAT puanı arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,121$, $p=0,398$), mMRC skoru arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,142$, $p=0,319$) saptandı, fakat hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (Tablo 4.13).

Çalışmaya katılan bireylerin ($n=147$) galektin-3 düzeyi ile; VKİ arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,140$, $p=0,090$), CO arasında negatif yönde zayıf ilişki ($r=-0,032$, $p=0,700$), FBP arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,233$, $p=0,054$), günlük içilen sigara sayısı arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,047$, $p=0,699$), KOAH süresi arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,022$, $p=0,878$), CAT puanı arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,030$, $p=0,834$), mMRC skoru arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,066$, $p=0,645$) saptandı, fakat hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Galektin-3 düzeyi ile yaş arasında pozitif yönde orta kuvvette ilişki ($r=0,338$, **$p=0,001$**), FEV₁/FVC arasında negatif yönde orta kuvvette ilişki ($r=-0,332$, **$p=0,001$**), sigara içme süresi arasında pozitif yönde orta kuvvette ilişki ($r=0,266$, **$p=0,009$**), paket/yıl arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,227$, **$p=0,026$**) saptandı ve istatistiksel olarak anlamlılık bulundu. Bu farklılık gruplar ayrı ayrı ele alındığında gözlenmedi (Tablo 4.13).

Çalışmaya katılan bireylerin (n=147) İMA düzeyi ile; yaş arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,045$, $p=0,586$), VKİ arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,004$, $p=0,961$), FEV₁/FVC arasında negatif yönde zayıf ilişki ($r=-0,095$, $p=0,251$), FBP arasında negatif yönde zayıf ilişki ($r=-0,073$, $p=0,551$), sigara içme süresi arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,058$, $p=0,579$), günlük içilen sigara sayısı arasında negatif yönde zayıf ilişki ($r=0,026$, $p=0,833$), paket/yıl arasında negatif yönde zayıf ilişki ($r=-0,048$, $p=0,642$), KOAH süresi arasında negatif yönde zayıf ilişki ($r=-0,222$, $p=0,117$), CAT puanı arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,082$, $p=0,564$), mMRC skoru arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,110$, $p=0,441$) saptandı, fakat hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. İMA düzeyi ile CO arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,174$, **$p=0,035$**) saptandı ve istatistiksel olarak anlamlılık bulundu. Bu farklılık gruplar ayrı ayrı ele alındığında gözlenmedi (Tablo 4.13).

Çalışmaya katılan bireylerin (n=147) TAS düzeyi ile; VKİ arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,160$, $p=0,053$), CO arasında negatif yönde zayıf ilişki ($r=-0,015$, $p=0,853$), FBP arasında negatif yönde zayıf ilişki ($r=-0,101$, $p=0,411$), sigara içme süresi arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,031$, $p=0,768$), günlük içilen sigara sayısı arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,042$, $p=0,726$), paket/yıl arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,045$, $p=0,665$), KOAH süresi arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,202$, $p=0,155$), CAT puanı arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,114$, $p=0,428$), mMRC skoru arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,183$, $p=0,199$) saptandı, fakat hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. TAS düzeyi ile yaş arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,219$, **$p=0,008$**), FEV₁/FVC arasında negatif yönde orta kuvvette ilişki ($r=-0,264$, **$p=0,001$**) saptandı ve istatistiksel olarak anlamlılık bulundu. Bu farklılık gruplar ayrı ayrı ele alındığında gözlenmedi (Tablo 4.13).

Çalışmaya katılan bireylerin (n=147) TOS düzeyi ile; yaş arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,012$, $p=0,889$), VKİ arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,142$, $p=0,087$), CO arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,148$, $p=0,074$), FEV₁/FVC arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,046$, $p=0,580$), FBP arasında negatif yönde zayıf ilişki ($r=-0,029$, $p=0,814$), sigara içme süresi arasında negatif yönde zayıf ilişki ($r=-0,006$, $p=0,953$), günlük içilen sigara sayısı arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,054$, $p=0,665$), paket/yıl arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,001$, $p=0,998$), KOAH süresi arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,020$,

p=0,887), CAT puanı arasında negatif yönde zayıf ilişki ($r=-0,084$, $p=0,559$), mMRC skoru arasında negatif yönde zayıf ilişki ($r=-0,063$, $p=0,663$) saptandı. Fakat hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Kan Parametreleri ile sayısal değişkenlerin korelasyonu

Değişkenler	Korelasyon	Kan Parametreleri					
		Vit. A	Vit. E	Gal.-3	İMA	TAS	TOS
Yaş*	<i>r</i>	0,009	0,043	0,338	0,045	0,219	0,012
	<i>p</i>	0,916	0,608	0,001	0,586	0,008	0,889
VKİ**	<i>r</i>	-0,004	0,129	0,140	0,004	0,160	0,142
	<i>p</i>	0,960	0,119	0,090	0,961	0,053	0,087
CO*	<i>r</i>	0,203	0,145	-0,032	0,174	-0,015	0,148
	<i>p</i>	0,014	0,079	0,700	0,035	0,853	0,074
FEV ₁ /FVC*	<i>r</i>	-0,055	-0,051	-0,332	-0,095	-0,264	0,046
	<i>p</i>	0,507	0,541	0,001	0,251	0,001	0,580
FBP*	<i>r</i>	-0,029	0,186	0,233	-0,073	-0,101	-0,029
	<i>p</i>	0,811	0,125	0,054	0,551	0,411	0,814
Sigara içme süresi (yıl)**	<i>r</i>	-0,035	0,063	0,266	0,058	0,031	-0,006
	<i>p</i>	0,733	0,546	0,009	0,579	0,768	0,953
Sigara Adet**	<i>r</i>	0,176	0,214	0,047	-0,026	0,042	0,054
	<i>p</i>	0,142	0,073	0,699	0,833	0,726	0,655
Paket/Yıl**	<i>r</i>	0,048	0,094	0,227	-0,048	0,045	0,001
	<i>p</i>	0,645	0,360	0,026	0,642	0,665	0,998
KOAHA Süresi**	<i>r</i>	0,119	0,016	0,022	-0,222	0,202	0,020
	<i>p</i>	0,407	0,909	0,878	0,117	0,155	0,887
CAT*	<i>r</i>	0,038	0,121	0,030	0,082	0,114	-0,084
	<i>p</i>	0,789	0,398	0,834	0,564	0,428	0,559
mMRC**	<i>r</i>	-0,053	0,142	0,066	0,110	0,183	-0,063
	<i>p</i>	0,710	0,319	0,645	0,441	0,199	0,663

*: Pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

Vit. A: Vitamin A

Vit. E: Vitamin E

** : Spearman's rho korelasyon analizi yapılmıştır.

Gal.-3: Galektin-3

Çalışmamızda galektin-3 düzeyi ile diğer kan parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için korelasyon yapıldı. Çalışmaya katılan bireylerin (n=147) galektin-3 düzeyi ile vitamin A düzeyi arasında negatif yönde zayıf ilişki ($r=-0,002$, $p=0,980$), vitamin E düzeyi arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,065$, $p=0,432$),

İMA düzeyi arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,130$, $p=0,115$) saptandı fakat hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Çalışmaya katılan bireylerin ($n=147$) galektin-3 düzeyi ile TAS düzeyi arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,211$, $p=0,010$), TOS düzeyi arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,305$, $p=0,001$) saptandı ve istatistiksel olarak anlamlılık bulundu. Bu farklılık gruplar ayrı ayrı ele alındığında gözlenmedi (Tablo 4.14).

Tablo 4.14: Galektin-3 ile diğer kan parametrelerinin korelasyonu

	Korelasyon	Vitamin A*	Vitamin E**	İMA*	TAS*	TOS*
Galektin-3	<i>r</i>	-0,002	0,065	0,130	0,211	0,305
	<i>p</i>	0,980	0,432	0,115	0,010	0,001

*: Pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

** :Spearman's rho korelasyon analizi yapılmıştır.

5. TARTIŞMA

Sigara içiciliği ve KOAH, ülkemizde ve dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. KOAH; dünyada mortalite ve morbidite sebepleri arasında ön sıralarda bulunmaktadır. KOAH ölüme neden olan hastalıklar arasında dünyada dördüncü sırada, ülkemizde ise üçüncü sırada bulunmaktadır. Sigara içiciliğinin ve KOAH'ın neden olduğu sosyoekonomik yükler, KOAH ile ilgili çalışmaların artmasına ve hız kazanmasına neden olmuştur.

Yaptığımız çalışmada sigaranın ve çoğunlukla sigaraya bağlı gelişen KOAH'ın patofizyolojisinde galektin-3 molekülünün rol oynayabileceğini düşünerek sigara içmeyen sağlıklı bireylerin, sigara içen sağlıklı bireylerin ve KOAH tanısı almış olan hastaların serum örneklerinde galektin-3 düzeylerini karşılaştırdık. Bunun yanı sıra bu üç grubun vitamin A, vitamin E, İMA, TAS ve TOS düzeylerini karşılaştırdık.

Şahinli ve arkadaşları Haziran 2007 ile Nisan 2008 arasında Konya'da yapmış oldukları çalışmada; 30 sigara içen ve 60 sigara içmeyen gebenin kord kanında vitamin A, vitamin E, malondialdehit, TAS, İMA ve süperoksit dismutaz enzim düzeylerini karşılaştırmışlardır. Gebeliğinde sigara içen kadınların kordon kanında, gebeliğinde sigara içmeyen kadınların kordon kanına göre; vitamin A, vitamin E, süperoksit dismutaz, TAS düzeyleri azalmış, malondialdehit ve İMA düzeyleri artmış olarak bulunmuş (Şahinli ve ark., 2012). Yılmaz ve arkadaşları 2006 yılında Ankara'da yaptıkları bir çalışmada sigara dumanı maruziyeti ile vitamin A, vitamin C ve vitamin E'nin serum düzeylerini karşılaştırmışlardır. Yaşları 0-6 ay arasında olan 254 bebek çalışmaya alınmıştır. Sigara dumanına maruz kalan 124 bebek ve sigara dumanına maruz kalmayan 130 bebek ile yapılan bu çalışmada; sigara dumanına maruz kalan grubun serum vitamin A, vitamin E ve vitamin C düzeyleri sigara dumanına maruz kalmayan gruba göre azaldığını tespit etmişlerdir (Yılmaz, 2006). Song ve arkadaşları, sigara içen erişkinler ile sigara içmeyen erişkinlerde serum vitamin C, vitamin A, vitamin E ve plazma koenzim Q10 düzeylerini karşılaştırmışlardır. Sigara içen (n=21) ve sigara içmeyen (n=24) erişkinlerde yapılan bu çalışmada; sigara içen grubun serum vitamin C düzeyleri sigara içmeyen gruba göre düşük bulunmuştur. Fakat serum vitamin A, vitamin E ve plazma koenzim Q10 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Song ve ark., 2009). Öcal ve arkadaşları, 1998 yılında 17 sigara içmeyen sağlıklı birey ve 42 KOAH hastasında serum vitamin A ve vitamin C'nin düzeylerini karşılaştırmışlardır.

KOAH hastalarının serum vitamin A ve vitamin C düzeyleri sigara içmeyen sağlıklı gruba göre düşük bulunmuş (Öcal ve ark., 2001).

Bizim yaptığımız çalışmada kontrol grubunun (medianı 0,66 mg/L), sigara içen vaka grubunun (medianı 0,74 mg/L) ve KOAH vaka grubunun (medianı 0,73 mg/L) serum vitamin A düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı. KOAH vaka grubu (n=51) birleşik KOAH değerlendirmesine göre; KOAH grup A-B vaka grubu (n=35) ve KOAH grup C-D vaka grubu (n=16) olarak iki gruba ayrıldı. KOAH grup A-B vaka grubunun (0,85±0,48 mg/L) serum vitamin A düzeyleri, KOAH grup C-D vaka grubuna (0,78±0,21 mg/L) göre yüksek bulundu. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. KOAH grubu (n=51) mMRC nefes darlığı testine göre az nefes darlığı bulunan KOAH grubu (n=5) ve çok nefes darlığı bulunan gruba (n=46) olarak iki gruba ayrıldı. Az nefes darlığı bulunan KOAH grubunun (0,98±0,49 mg/L) serum vitamin A düzeyleri, çok nefes darlığı bulunan KOAH grubuna (0,76±0,28 mg/L) göre yüksek bulundu. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. KOAH'ta hastalık şiddeti arttıkça antioksidan özelliği bulunan vitamin A düzeyleri de buna paralel olarak düşmektedir. KOAH vaka grubunu sigara içen (n=20) ve sigara içmeyen (n=31) diye iki gruba ayırıp serum vitamin A düzeylerini incelediğimizde; sigara içmeyen KOAH'lıların serum vitamin A düzeyleri (0,81±0,30 mg/L) sigara içen KOAH'lılara (0,75±0,32 mg/L) göre yüksek bulundu. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yapmış olduğumuz çalışmada kontrol grubunun (medianı 10,50 mg/L), sigara içen vaka grubunun (medianı 12,68 mg/L) ve KOAH vaka grubunun (medianı 11,00 mg/L) serum vitamin E düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı. Çalışmamıza katılan bireyler üretici firmanın vermiş olduğu serum vitamin A ve E referans aralıklarına göre düşük, normal ve yüksek olarak kategorize edildi. Kontrol grubunun (n=45) %95,6'sının (n=43) serum vitamin A düzeyleri normal aralıkta, sigara içen vaka grubunun (n=51) %92,2'sinin (n=47) serum vitamin A düzeyleri normal aralıkta ve KOAH vaka grubunun (n=51) %88,2'sinin (n=45) serum vitamin A düzeyleri normal aralıkta idi. Kontrol grubunun (n=45) %93,3'ünün (n=42) serum vitamin E düzeyleri normal aralıkta, sigara içen vaka grubunun (n=51) %88,2'sinin (n=45) serum vitamin E düzeyleri normal aralıkta ve KOAH vaka grubunun (n=51) %88,2'sinin (n=45) serum vitamin E düzeyleri normal aralıkta idi. Üç grubun serum vitamin A ve E düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmasa da serum vitamin A ve E düzeyleri normal aralıkta olan kişi

sayısı kontrol grubunda, diğer gruplara göre daha fazla idi. Benzer şekilde serum vitamin A ve E düzeyleri normal aralıkta olan kişi sayısı sigara içen vaka grubunda, KOAH vaka grubuna göre daha fazla olarak saptandı. Gruplar yaş ve cinsiyet özellikleri açısından benzer tutulamadığından dolayı gruplar arasında vitamin A ve vitamin E düzeyi karşılaştırması yapmak sağlıklı sonuçlar elde edilmesini zorlaştırmaktadır.

Mueller ve arkadaşları 2015 yılında Avusturya’da yapmış oldukları bir çalışmada; 15 KOAH’lı hastanın ve 22 sağlıklı kişinin plazma örneklerinde galektin-3 düzeylerini karşılaştırmışlardır. KOAH grubunun plazma galektin-3 düzeyi ile sağlıklı grup arasında farklılık bulunmamış (Mueller ve ark., 2015). Pilette ve arkadaşlarının 2007 yılında yapmış oldukları bir çalışmada galektin-3’ün KOAH hastalarının küçük hava yolları epitelinde artmış olduğu bulunmuştur. Söz konusu bu çalışmada, dokuz sigara içmeyen bireyden, altı sigara içen bireyden ve sekiz KOAH hastasından alınan akciğer doku örneklerinin bronşiyal epitelinde galektin-3 ekspresyonu immünohistolojik olarak değerlendirilmiştir. KOAH hastalarının bronşiyal epitelindeki galektin-3 ekspresyonu diğer iki gruba göre artmıştır (Pilette ve ark., 2007).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada KOAH vaka grubunun serum galektin-3 düzeyleri ($16,32 \pm 6,31$ ng/mL), kontrol grubuna ($11,93 \pm 3,18$ ng/mL) göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Benzer şekilde KOAH vaka grubunun serum galektin-3 düzeyleri ($16,32 \pm 6,31$ ng/mL), sigara içen vaka grubuna ($12,22 \pm 2,87$ ng/mL) göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Sigara içen vaka grubunun serum galektin-3 düzeyleri ($12,22 \pm 2,87$ ng/mL), kontrol grubuna ($11,93 \pm 3,18$ ng/mL) göre yüksek bulundu. Fakat bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı değildi. KOAH vaka grubu (n=51) birleşik KOAH değerlendirmesine göre; KOAH grup A-B (n=35) ve KOAH grup C-D (n=16) olarak iki gruba ayrıldı. KOAH grup C-D grubunun serum galektin-3 düzeyleri (medianı 16,40 ng/mL), KOAH grup A-B grubuna (medianı 15,50 ng/mL) göre yüksek bulundu. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. KOAH vaka grubu (n=51) CAT testine göre; az semptomlu KOAH grubu (n=17) ve çok semptomlu KOAH grubu (n=34) olarak iki gruba ayrıldı. Çok semptomlu KOAH grubunun ($17,20 \pm 6,66$ ng/mL) serum galektin-3 düzeyleri, az semptomlu KOAH grubuna ($14,55 \pm 5,26$ ng/mL) göre yüksek bulundu. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. KOAH vaka grubu (n=51) mMRC nefes darlığı testine göre az nefes darlığı bulunan KOAH grubu

(n=5) ve çok nefes darlığı bulunan KOAH grubu (n=46) olarak iki gruba ayrıldı. Çok nefes darlığı bulunan KOAH grubunun ($16,51 \pm 6,44$ ng/mL) serum galektin-3 düzeyleri, az nefes darlığı bulunan KOAH grubuna ($14,58 \pm 5,08$ ng/mL) göre yüksek bulundu. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. KOAH vaka grubunu sigara içme ve maruziyet (aktif içen ve içip bırakanlar) süresine göre 0-30 yıl içenler (n=18), 31 ve üstü yıl içenler (n=22) diye iki gruba ayırıp serum galektin-3 düzeylerini incelediğimizde; 31 ve üstü yıl içen KOAH grubunun ($16,66 \pm 6,72$ ng/mL) serum galektin-3 düzeyleri, 0-30 yıl içen KOAH grubuna ($14,40 \pm 3,65$ ng/mL) göre yüksek bulundu. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca galektin-3 düzeyi ile sigara içme süresi arasında orta kuvvette pozitif yönde korelasyon olduğunu bulduk ($r=0,266$, $p=0,009$). Galektin-3 düzeyi ile sigara paket/yıl süresi arasında orta kuvvette pozitif yönde korelasyon olduğunu bulduk ($r=0,227$, $p=0,026$).

KOAH hastalık değerlendirme testleri ile galektin-3 düzeyleri arasında bir paralellik söz konusudur. KOAH'ın şiddeti arttıkça serum galektin-3 düzeyleri de artmaktadır. Geniş literatür taramalarımıza rağmen galektin-3 düzeyleri ile KOAH hastalık değerlendirme testlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlayamadık. KOAH ve galektin-3 ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapılmış olan çalışmalar daha çok doku düzeyinde yapılmış olup immünohistokimyasal yöntemlerle galektin-3 ekspresyonu değerlendirilmiştir. Bu bakımdan yaptığımız çalışma bir ilk olma özelliği taşımaktadır. KOAH vaka grubunun serum galektin-3 düzeyinin, sigara içen vaka grubuna ve kontrol grubuna göre yüksek olmasının nedeninin, KOAH'ın vücutta sebep olduğu kronik inflamasyon, fibrozis ve hipoksi ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Nitekim galektin-3'ün KOAH'ta arttığı daha önce yapılan bazı immünohistopatolojik çalışmalarda ortaya konmuştur (de Boer ve ark., 2009, Henderson ve ark., 2008, Pilette ve ark., 2007, Henderson ve ark., 2006). Yapmış olduğumuz çalışmada KOAH hastalarının serum galektin-3 düzeyleri diğer iki gruba göre yüksek bulundu. Sigara içen vaka grubunun serum galektin-3 düzeyleri, kontrol grubuna göre yüksek bulunmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık. Bunun yanı sıra galektin-3 düzeyi ile sigara paket/yıl süresi ve sigara içme süresi arasında orta kuvvette pozitif yönde korelasyon olduğunu bulduk. Sigaraya maruz kalma süresi arttıkça vücutta oluşan inflamasyona sekonder olarak galektin-3 düzeylerinin arttığını düşünmekteyiz. Bu bağlamda sigara ve galektin-3

ilişkisinin daha net değerlendirilebilmesi için gelecekte yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Can ve arkadaşları Kasım 2012 ile Eylül 2013 yılları arasında Konya’da yapmış oldukları çalışmada 51 KOAH’lı hastanın ve 45 sağlıklı erişkin hastanın serum örneklerinde İMA, TAS, TOS ve okside-LDL düzeylerini karşılaştırmışlardır. KOAH grubunun serum İMA, TOS ve okside-LDL düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuş. KOAH grubunun serum TAS düzeyleri ile kontrol grubunun serum TAS düzeyleri arasında ise farklılık bulunmamış (Can ve ark., 2015). Şahinli ve arkadaşları Haziran 2007 ile Nisan 2008 arasında 30 sigara içen ve 60 sigara içmeyen gebenin kord kanında; serum vitamin A, vitamin E, malondialdehit, TAS, İMA ve süperoksit dismutaz düzeylerini karşılaştırmışlardır. Gebeliğinde sigara içen kadınların kordon kanında serum İMA düzeyleri artmış olarak bulunmuştur (Şahinli ve ark., 2012). Akgöl ve arkadaşları 2008 yılında İzmir’de yapmış oldukları bir çalışmada sigaranın akut koroner sendrom tanılı 63 hastada ve sağlıklı 61 bireyde serum İMA düzeylerini etkileyip etkilemediğini araştırmışlardır. Kontrol ve vaka grubunu sigara içen ve sigara içmeyen diye gruplayıp serum İMA düzeyleri hakkında kıyaslama yapılmıştır. Kontrol grubunda ve vaka grubunda sigara içenlerin İMA düzeyleri sigara içmeyenlere göre yüksek bulunmuş fakat istatistiksel bir anlamlılık elde edilememiştir (Akgöl ve ark., 2014).

Bizim yaptığımız çalışmada kontrol grubunun (medianı 0,95 absorbans ünite), sigara içen vaka grubunun (medianı 1,01 absorbans ünite) ve KOAH vaka grubunun (medianı 0,97 absorbans ünite) serum İMA düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Serum İMA düzeyinin aktif sigara içiciliği ile yakın ilişkisi olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü sigara içen grubun serum İMA düzeyleri (medianı 1,01 absorbans ünite), sağlıklı gruba (medianı 0,95 absorbans ünite) göre yüksek bulundu. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Benzer şekilde KOAH vaka grubunu sigara içen (n=20) ve sigara içmeyen (n=31) diye iki gruba ayırıp serum İMA düzeylerini incelediğimizde; sigara içen KOAH’lıların serum İMA düzeyleri (medianı 1,12 absorbans ünite) sigara içmeyen KOAH’lılara (medianı 0,91 absorbans ünite) göre yüksek bulundu. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. KOAH vaka grubunu (n=51) sigara içme ve maruziyet (aktif içen ve içip bırakanlar) süresine göre 0-30 yıl içenler (n=18), 31 ve üstü yıl içenler (n=22) diye iki gruba ayırıp serum İMA düzeylerini incelediğimizde; 31 ve üstü yıl içen KOAH grubunun

serum İMA düzeyleri ($1,07 \pm 0,30$ absorbans ünite), 0-30 yıl için KOAH grubuna ($0,99 \pm 0,47$ absorbans ünite) göre yüksek bulundu. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. KOAH vaka grubu ($n=51$) CAT testine göre; az semptomlu KOAH grubu ($n=17$) ve çok semptomlu KOAH grubu ($n=34$) olarak iki gruba ayrıldı. Çok semptomlu KOAH grubunun serum İMA düzeyleri ($1,05 \pm 0,34$ absorbans ünite), az semptomlu KOAH grubuna ($0,86 \pm 0,37$ absorbans ünite) göre yüksek bulundu. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. KOAH vaka grubu ($n=51$) mMRC nefes darlığı testine göre az nefes darlığı bulunan KOAH grubu ($n=5$) ve çok nefes darlığı bulunan KOAH grubu ($n=46$) olarak iki gruba ayrıldı. Çok nefes darlığı bulunan grubun serum İMA düzeyleri ($1,00 \pm 0,36$ absorbans ünite), az nefes darlığı bulunan KOAH grubuna ($0,85 \pm 0,38$ absorbans ünite) göre yüksek bulundu. KOAH'ın şiddeti arttıkça iskeminin bir belirteci olan İMA düzeylerinin de buna paralel olarak arttığını düşünmekteyiz. Bulduğumuz bu sonuçlar literatürde yer alan diğer çalışmalarla uyumluluk göstermektedir (Can ve ark., 2015). Gruplar yaş ve cinsiyet özellikleri açısından benzer tutulamadığından ötürü ana grupların (kontrol grubu, sigara içen grup ve KOAH grubu) serum İMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilemediğini düşünmekteyiz.

Ben Anes ve arkadaşları 2014 yılında Tunus'ta yapmış oldukları çalışmada KOAH'lı bulunan 153 hastanın ve KOAH'lı bulunmayan 229 sağlıklı erişkinin plazma örneklerinde TAS düzeyini değerlendirmişlerdir. KOAH grubunun plazma TAS düzeyi sağlıklı gruba göre düşük bulunmuştur (Ben Anes ve ark., 2014). Can ve arkadaşları Kasım 2012 ile Eylül 2013 yılları arasında Konya'da yapmış oldukları çalışmada 51 KOAH'lı hastanın ve 45 sağlıklı erişkin hastanın serum örneklerinde İMA, TAS, TOS ve okside-LDL düzeylerini karşılaştırmışlardır. KOAH grubunun serum TOS düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş. KOAH grubunun serum TAS düzeyleri ile kontrol grubunun serum TAS düzeyleri arasında ise farklılık bulunmamış (Can ve ark., 2015). Şahinli ve arkadaşları Haziran 2007 ile Nisan 2008 arasında yapmış oldukları çalışmada; 30 sigara içen ve 60 sigara içmeyen gebenin kord kanında TAS düzeyini değerlendirmişlerdir. Gebeliğinde sigara içen kadınların kordon kanında TAS düzeyleri azalmış olarak bulunmuştur (Şahinli ve ark., 2012). Altuntaş ve arkadaşları 2003 yılında Elazığ'da yapmış oldukları çalışmada 20 KOAH'lı, 20 sigara içen ve 20 sigara içmeyen sağlıklı erkekte plazma malonildialdehid (MDA), eritrosit redükte glutatyon (GSH) ve katalaz düzeylerini araştırmışlardır. Her üç parametrede de KOAH grubu ile sigara içen grup arasında

fark saptanmamıştır. Sigara içmeyen sağlıklı grubun katalaz ve eritrosit redükte glutasyon düzeyleri KOAH grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yukarıdaki çalışmaların aksine, Toth ve arkadaşları 1986 yılında Colarado’da yapmış oldukları bir çalışmada sağlıklı sigara içen grubun eritrosit katalaz düzeylerini sigara içmeyen gruba göre yüksek bulmuşlardır (Toth ve ark., 1986).

Bizim yaptığımız çalışmada KOAH vaka grubunun serum TAS düzeyleri ($1,46 \pm 0,23$ mmol/L), kontrol grubuna ($1,32 \pm 0,16$ mmol/L) göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Benzer şekilde KOAH vaka grubunun serum TAS düzeyleri ($1,46 \pm 0,23$ mmol/L), sigara içen vaka grubuna ($1,37 \pm 0,18$ mmol/L) göre istatistiksel açıdan anlamlı oranda yüksek bulundu. KOAH vaka grubunu sigara içen ($n=20$) ve sigara içmeyen ($n=31$) diye iki gruba ayırıp serum TAS düzeylerini incelediğimizde; sigara içmeyen KOAH’lıların serum TAS düzeyleri ($1,50 \pm 0,26$ mmol/L) sigara içen KOAH’lılara ($1,40 \pm 0,14$ mmol/L) göre yüksek bulundu. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde sigaranın TAS düzeylerini azalttığı yönünde daha önce yapılmış olan birçok çalışma mevcuttur (Karademirci, 2016).

Yapmış olduğumuz çalışmada kontrol grubunun serum TOS düzeyleri ($4,16 \pm 1,53$ μ mol/L), sigara içen vaka grubunun serum TOS düzeyleri ($4,64 \pm 1,55$ μ mol/L) ve KOAH vaka grubunun serum TOS düzeyleri ($4,45 \pm 1,94$ μ mol/L) olup üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı. Her ne kadar grupların serum TOS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamasa da sigara içen grubun serum TOS düzeyleri ($4,64 \pm 1,55$ μ mol/L), kontrol grubuna ($4,16 \pm 1,53$ μ mol/L) göre yüksek bulundu. Benzer şekilde KOAH grubunun serum TOS düzeyleri ($4,45 \pm 1,94$ μ mol/L), kontrol grubuna ($4,16 \pm 1,53$ μ mol/L) göre yüksek bulundu. KOAH vaka grubunu sigara içme ve maruziyet (aktif içen ve içip bırakanlar) süresine göre 0-30 yıl içenler ($n=18$), 31 ve üstü yıl içenler ($n=22$) diye iki gruba ayırıp serum TOS düzeylerini incelediğimizde; 31 ve üstü yıl içen KOAH grubunun serum TOS düzeyleri ($4,84 \pm 2,53$ μ mol/L), 0-30 yıl içen KOAH grubuna ($4,41 \pm 1,32$ μ mol/L) göre yüksek bulundu. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sigara içme süresi arttıkça vücuttaki TOS düzeyleri de yükselmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Yaptığımız çalışmada gruplar yaş ve cinsiyet özellikleri açısından benzer tutulmadığı için literatürde yer alan çalışmaların aksine KOAH’lı hastaların TAS düzeyleri sigara içen gruba ve sağlıklı gruba göre yüksek bulunmuştur.

Vücudumuzdaki oksidan-antioksidan denge birçok faktörden etkilenmektedir. Çalışmamızda serum TAS ve TOS düzeylerini etkileyen diğer faktörler dikkate alınmış olsa da çalışma esnasında tanı konulmamış hastalığı olanlar veya beslenme faktörü gibi dış etkenler çalışmamızın sonuçlarını etkilemiş olabilir. Bunlardan bazıları; stres, iskemi, hemoraji, travma, enfeksiyonlar, radyoaktivite, ilaçlar, uzun süreli metabolik hastalıklar, güneş ışını ve yaşlanma süreci olarak sayılabilir (Çavdar, 1997, Dziegielewska-Gesiak ve ark., 2014).

Çalışmamızın Kısıtlılıkları; yapmış olduğumuz çalışmada gruplar yaş ve cinsiyet özellikleri açısından benzer tutulamadı. Bundan dolayı yaş ve cinsiyet ile doğrudan ilişkili olan oksidan-antioksidan denge hakkında tatmin edici sonuçlar elde edilemedi. Çalışmamıza sadece stabil KOAH vakaları dahil edilmiş olup akut atak ile gelen KOAH vakaları çalışma dışı bırakılmıştır. Galektin-3 ile KOAH arasındaki ilişkinin daha net gösterilebilmesi için stabil KOAH vakaları ile akut atakla seyreden KOAH vakalarının karşılaştırılması gerekmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

45 sigara içmeyen sağlıklı bireyde, 51 sigara içen bireyde ve 51 KOAH tanısı almış olan bireyde yaptığımız çalışmadan elde edilen bulgular sonucunda;

1. Kontrol grubunun (n=45) vitamin A düzeyleri median değeri 0,66 mg/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) vitamin A düzeyleri median değeri 0,74 mg/L, KOAH vaka grubunun (n=51) vitamin A düzeyleri median değeri 0,73 mg/L olarak bulundu. Sigara içen vaka grubunun vitamin A düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,041$). KOAH vaka grubu sigara içen ve sigara içmeyen diye iki gruba ayrılıp serum vitamin A düzeyleri açısından incelendiğinde; sigara içmeyen KOAH'lıların serum vitamin A düzeyleri ($0,81\pm0,30$ mg/L) sigara içen KOAH'lılara ($0,75\pm0,32$ mg/L) göre yüksek bulundu. KOAH vaka grubu (n=51) birleşik KOAH değerlendirmesine göre; grup A-B KOAH grubu (n=35) ve grup C-D KOAH grubu (n=16) diye ikiye ayrılıp serum vitamin A düzeyleri açısından incelendiğinde; grup A-B KOAH grubunun ($0,85\pm0,48$ mg/L) serum vitamin A düzeyleri, grup C-D KOAH grubuna ($0,78\pm0,21$ mg/L) göre yüksek bulundu. KOAH vaka grubu (n=51) mMRC nefes darlığı testine göre az nefes darlığı bulunan KOAH grubu (n=5) ve çok nefes darlığı bulunan grubu (n=46) diye ikiye ayrılıp serum vitamin A düzeyleri açısından incelendiğinde; az nefes darlığı bulunan KOAH grubunun ($0,98\pm0,49$ mg/L) serum vitamin A düzeyleri, çok nefes darlığı bulunan KOAH grubuna ($0,76\pm0,28$ mg/L) göre yüksek bulundu.

2. Kontrol grubunun (n=45) vitamin E düzeyleri median değeri 10,50 mg/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) vitamin E düzeyleri median değeri 12,68 mg/L, KOAH vaka grubunun (n=51) vitamin E düzeyleri median değeri 11,00 mg/L olup istatistiksel açıdan üç grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,092$).

3. Kontrol grubunun (n=45) galektin-3 düzeyleri median değeri 11,80 ng/mL, sigara içen vaka grubunun (n=51) galektin-3 düzeyleri median değeri 11,41 ng/mL, KOAH vaka grubunun (n=51) galektin-3 düzeyleri median değeri 15,40 ng/mL olarak bulundu. KOAH vaka grubunun galektin-3 düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,001$). KOAH vaka grubunun galektin-3 düzeyi, sigara içen vaka grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,001$). Kontrol grubu ile sigara içen vaka grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,713$). KOAH vaka grubu

sigara içme ve maruziyet (aktif içen ve içip bırakanlar) süresine göre 0-30 yıl içenler (n=18), 31 ve üstü yıl içenler (n=22) diye iki gruba ayrılıp serum galektin-3 düzeyleri açısından incelendiğinde; 31 ve üstü yıl içen KOAH grubunun serum galektin-3 düzeyleri (16,66±6,72 ng/mL), 0-30 yıl içen KOAH grubuna (14,40±3,65 ng/mL) göre yüksek bulundu. KOAH vaka grubu (n=51) birleşik KOAH değerlendirmesine göre; grup A-B KOAH grubu (n=35) ve grup C-D KOAH grubu (n=16) diye ikiye ayrılıp serum galektin-3 düzeyleri açısından incelendiğinde; grup C-D KOAH grubunun serum galektin-3 düzeyleri (medianı 16,40 ng/mL), grup A-B KOAH grubuna (medianı 15,50 ng/mL) göre yüksek bulundu. KOAH vaka grubu (n=51) CAT testine göre; az semptomlu KOAH grubu (n=17) ve çok semptomlu KOAH grubu (n=34) diye iki gruba ayrılıp serum galektin-3 düzeyleri açısından incelendiğinde; çok semptomlu KOAH grubunun serum galektin-3 düzeyleri (17,20±6,66 ng/mL), az semptomlu KOAH grubuna (14,55±5,26 ng/mL) göre yüksek bulundu. KOAH vaka grubu (n=51) mMRC nefes darlığı testine göre az nefes darlığı bulunan KOAH grubu (n=5) ve çok nefes darlığı bulunan KOAH grubu (n=46) diye iki gruba ayrılıp serum galektin-3 düzeyleri açısından incelendiğinde; çok nefes darlığı bulunan KOAH grubunun serum galektin-3 düzeyleri (16,51±6,44 ng/mL), az nefes darlığı bulunan KOAH grubuna (14,58±5,08 ng/mL) göre yüksek bulundu.

4. Kontrol grubunun (n=45) İMA düzeyleri median değeri 0,95 absorbans ünite, sigara içen vaka grubunun (n=51) İMA düzeyleri median değeri 1,01 absorbans ünite, KOAH vaka grubunun (n=51) İMA düzeyleri median değeri 0,97 absorbans ünite olup istatistiksel açıdan üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunamadı (p=0,768). KOAH vaka grubu sigara içen (n=20) ve sigara içmeyen (n=31) diye iki gruba ayrılıp serum İMA düzeyleri açısından incelendiğinde; sigara içen KOAH'lıların serum İMA düzeyleri (medianı 1,12 absorbans ünite) sigara içmeyen KOAH'lılara (medianı 0,91 absorbans ünite) göre yüksek bulundu. KOAH vaka grubu (n=51) sigara içme ve maruziyet (aktif içen ve içip bırakanlar) süresine göre 0-30 yıl içenler (n=18), 31 ve üstü yıl içenler (n=22) diye iki gruba ayrılıp serum İMA düzeyleri açısından incelendiğinde; 31 ve üstü yıl içen KOAH grubunun (1,07±0,30 absorbans ünite) serum İMA düzeyleri, 0-30 yıl içen KOAH grubuna (0,99±0,47 absorbans ünite) göre yüksek bulundu. KOAH vaka grubu (n=51) CAT testine göre az semptomlu KOAH grubu (n=17) ve çok semptomlu KOAH grubu (n=34) diye iki gruba ayrılıp serum İMA düzeyleri

açısından incelendiğinde; çok semptomlu KOAH grubunun serum İMA düzeyleri ($1,05\pm0,34$ absorbans ünite), az semptomlu KOAH grubuna ($0,86\pm0,37$ absorbans ünite) göre yüksek bulundu. KOAH vaka grubu ($n=51$) mMRC nefes darlığı testine göre az nefes darlığı bulunan KOAH grubu ($n=5$) ve çok nefes darlığı bulunan KOAH grubu ($n=46$) diye iki gruba ayrılıp serum İMA düzeyleri açısından incelendiğinde; çok nefes darlığı bulunan grubun serum İMA düzeyleri ($1,00\pm0,36$ absorbans ünite), az nefes darlığı bulunan KOAH grubuna ($0,85\pm0,38$ absorbans ünite) göre yüksek bulundu.

5. Kontrol grubunun ($n=45$) TAS düzeyleri ortalaması $1,32\pm0,16$ mmol/L, sigara içen vaka grubunun ($n=51$) TAS düzeyleri ortalaması $1,37\pm0,18$ mmol/L, KOAH vaka grubunun ($n=51$) TAS düzeyleri ortalaması $1,46\pm0,23$ mmol/L olarak bulundu. KOAH vaka grubunun TAS düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,001$). KOAH vaka grubunun TAS düzeyi, sigara içen vaka grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,043$). Kontrol grubu ile sigara içen vaka grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,439$). KOAH vaka grubu ($n=51$) sigara içen ve sigara içmeyen diye iki gruba ayrılıp serum TAS düzeyleri açısından incelendiğinde; sigara içmeyen KOAH'lıların serum TAS düzeyleri ($1,50\pm0,26$ mmol/L) sigara içen KOAH'lılara ($1,40\pm0,14$ mmol/L) göre yüksek bulundu.

6. Kontrol grubunun ($n=45$) TOS düzeyleri ortalaması $4,16\pm1,53$ $\mu\text{mol/L}$, sigara içen vaka grubunun ($n=51$) TOS düzeyleri ortalaması $4,64\pm1,55$ $\mu\text{mol/L}$, KOAH vaka grubunun ($n=51$) TOS düzeyleri ortalaması $4,45\pm1,94$ $\mu\text{mol/L}$ olup istatistiksel açıdan üç grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,383$). Sigara içen vaka grubunun ($n=51$) TOS düzeyleri ($4,64\pm1,55$ $\mu\text{mol/L}$), kontrol grubuna ($n=45$) göre ($4,16\pm1,53$ $\mu\text{mol/L}$) yüksek bulundu. Benzer şekilde KOAH vaka grubunun serum TOS düzeyleri ($4,39\pm1,90$ $\mu\text{mol/L}$), kontrol grubuna ($4,16\pm1,53$ $\mu\text{mol/L}$) göre yüksek bulundu. KOAH vaka grubu sigara içme ve maruziyet (aktif içen ve içip bırakanlar) süresine göre 0-30 yıl içenler ($n=18$), 31 ve üstü yıl içenler ($n=22$) diye iki gruba ayrılıp serum TOS düzeyleri açısından incelendiğinde; 31 ve üstü yıl içen KOAH grubunun serum TOS düzeyleri ($4,84\pm2,53$ $\mu\text{mol/L}$), 0-30 yıl içen KOAH grubuna ($4,41\pm1,32$ $\mu\text{mol/L}$) göre yüksek bulundu.

7. Vitamin A düzeyi ile CO arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,203$, $p=0,014$) saptandı ve istatistiksel olarak anlamlılık bulundu. Bu farklılık gruplar ayrı ayrı ele alındığında gözlenmedi. Galektin-3 düzeyi ile yaş arasında pozitif yönde orta

kuvvette ilişki ($r=0,338$, $p=0,001$), FEV1/FVC arasında negatif yönde orta kuvvette ilişki ($r=-0,332$, $p=0,001$), sigara içme süresi arasında pozitif yönde orta kuvvette ilişki ($r=0,266$, $p=0,009$), paket/yıl arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,227$, $p=0,026$) saptandı ve istatistiksel olarak anlamlılık bulundu. Bu farklılık gruplar ayrı ayrı ele alındığında gözlenmedi. Galektin-3 düzeyi ile TAS arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,211$, $p=0,010$) saptandı ve istatistiksel olarak anlamlılık bulundu. Bu farklılık gruplar ayrı ayrı ele alındığında gözlenmedi. Galektin-3 düzeyi ile TOS arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,305$, $p=0,001$) saptandı ve istatistiksel olarak anlamlılık bulundu. Bu farklılık gruplar ayrı ayrı ele alındığında gözlenmedi. İMA düzeyi ile CO arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,174$, $p=0,035$) saptandı ve istatistiksel olarak anlamlılık bulundu. Bu farklılık gruplar ayrı ayrı ele alındığında gözlenmedi. TAS düzeyi ile yaş arasında pozitif yönde zayıf ilişki ($r=0,219$, $p=0,008$), FEV1/FVC arasında negatif yönde orta kuvvette ilişki ($r=-0,264$, $p=0,001$) saptandı ve istatistiksel olarak anlamlılık bulundu. Bu farklılık gruplar ayrı ayrı ele alındığında gözlenmedi.

6.2. Öneriler

1. Sigara ve KOAH mortalite ile morbidite sıklıkları nedeniyle dünya ölçeğinde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Sigaraya bağlı gelişen komplikasyonların ve bu komplikasyonlara bağlı ortaya çıkan sosyoekonomik yükün azaltılması için sigara bıraktırmaya yönelik kampanyaların daha etkin yapılması, sigarayı özendirici reklam, kampanya, broşür vb. faaliyetlerin engellenmesi ve daha sıkı denetlenmesi gerekmektedir. Sigara ile mücadele ülke çapında bir devlet politikası olarak benimsenmeli, sigaranın neden olabileceği hastalıklar konusunda insanlar bilinçlendirilmeli ve bu alanda gerekli kanunlar ve yönetmelikler çıkartılarak sigara içme oranları azaltılmaya çalışılmalıdır.

2. Biz aile hekimleri olarak birinci basamak sağlık hizmeti sunarken koruyucu hekimlik görevlerimizi de yerine getirmeliyiz. Hastaların özelliklerine göre risklerini değerlendirmeli ve kişiye özgü uygun takip ve tedavi programlarını uygulamalıyız. Sigaranın ve KOAH'ın beraberinde birçok hastalığa sebep olacağını hastalarımıza anlatmalı ve koruyucu hekimlik çerçevesinde sigara kullanan hastalarımızı sigarayı bırakması konusunda teşvik etmeli ve eğer isterlerse hastalarımıza sigara bırakma destek tedavilerini uygulamalıyız.

3. Sigara içen kişilerde ve KOAH hastalarında antioksidan özellikli vitaminlerin (vitamin A, vitamin E, vitamin C vb.) düşük olabileceğini göz önünde bulundurmalıyız ve gerekirse destek tedavileri planlamalıyız.

4. KOAH'ta meydana gelen kronik inflamasyon ve fibrozisin önlenmesinde galektin-3 molekülü ile ilgili yapılacak olan çalışmalar çerçevesinde yeni tedavi süreçlerinin başlayabileceğinin öngörmekteyiz. Galektin-3 molekülünün; KOAH oluşumunda, hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde ve hastalığın seyrinde önemli fonksiyonlarının bulunabileceğini düşünmekteyiz.

5. Ülkemizde ve dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olan KOAH hakkında toplumda ve sağlık çalışanlarında maalesef yeteri kadar duyarlılık bulunmamaktadır. KOAH gelişiminin en önemli ve sık sebebinin sigara olduğu toplum tarafından yeterince bilinmemektedir. Birinci basamak sağlık hizmeti sunmakta olan aile hekimleri olarak sigara-KOAH ilişkisini hastalarımıza anlatmalı ve bu konuda yeterli bilincin oluşmasına katkı sunmalıyız.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. The History of Tobacco. <http://www.who.int/tobacco/en/atlas2.pdf> (Erişim tarihi 18.03.2017).
2. Yılmaz F. Tütünün macerası. *Lombok Dergisi* 2000; 33: 83-7.
3. Hughes JR, Fiester S, Goldstein MG. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with nicotine dependence. *Am. J. Psychiatry* 1996; 153 suppl 1: 1-31.
4. West R, Mc Neill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000; 55: 987-99.
5. Barış Yİ. Tütün Kullanımının Tarihçesi http://www.toraks.org.tr/userfiles/file/TuTuN_KULLANIMININ_TARİHÇESİ-I_Barış.pdf (Erişim Tarihi: 20.03.2017).
6. The Monitor Protect Offer Warn Enforce Raise (M-POWER) Package. WHO Report on The Global Tobacco Epidemic, 2008. www.who.int/tobacco/mpower/2008/en/ (Erişim tarihi: 28.03.2015).
7. Pekel Ö. Nikotin Bağımlılık Düzeyinin Yeniden Başlamaya Etkisi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi. İzmir, 2012, Uzmanlık Tezi.
8. Akan H, Hayran O, Özcan M, Acar U. Üniversite Öğrencileri Arasında Sigara İçme Sıklığı: Kesitsel Bir Çalışma. *Türk Aile Hek Dergisi*, 2010;14(2):71-76.
9. Bilir N. Türkiye’de Tütün Kontrolünün Dünyü-Bugünü Ve Yarını Ertem Ve Ark. Halk Sağlığı Uzmanları Derneği Türkiye Halk Sağlığı Raporu, 2012.
10. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye Raporu 2010.
11. Global Adult Tobacco Survey Atlas (GATS), 2015) <http://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/gatstlas/en/> (Erişim Tarihi: 21.03.2017).
12. Behr J, Nowak D. Tobacco smoke and respiratory disease. In: D’Amato G, Holgate ST (Eds.). *The impact of Air Pollution on Respiratory Health*. 1.st. Sheffield: ERS Journal Ltd. Eur Respir Monography; 2002: p. 161-79.
13. International Agency for Research on Cancer. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 2003. Vol 88, Lyon, France.
14. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke; radicals, hydrogen peroxide, peroxynitrate and peroxynitrite. *Ann NY Acad Sci* 1993; 686: 12-28.
15. Ambrose JA, Barua RS. The Pathophysiology of Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1731- 37.
16. Zevin S, Saunders S, Gourlay SG, Jacob P, Benowitz NL. Cardiovascular Effects of Carbon Monoxide and Cigarette Smoking. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1633-38.
17. Ridker PM, Genest J, Libby P. Risk Factors Atherosclerotic Disease. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P (Eds.). *Heart Disease*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001: p. 1010-40.
18. Shapiro SD. The macrophage in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 29-32.
19. Tudor RM, Voelkel NF. The pathobiology of chronic bronchitis and emphysema. In: Voelkel NF, MacNee W (Eds.) *Chronic Obstructive Lung Disease*. 3. ed. London: BC Decker Inc; 2002: p. 90-113.
20. Cooper DN. Galectinomics: finding themes in complexity. *Biochim. Biophys Acta* 2002; 1572: 209-231.
21. Baum LG, Pang M, Perillo NL, Wu T, Delegeane A, Uittenbogaart CH et al. Human thymic epithelial cells express an endogenous lectin, galectin-1, which binds to core 2 Oglycans on thymocytes and T lymphoblastoid cells. *J Exp Med* 1995; 181: 877-887.

22. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Kipari T, Haslett C, Iredale JP, et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am J Pathol* 2008; 172: 288-298.
23. Villa-Verde DM, Silva-Monteiro E, Jasiulionis MG, Farias-De-Oliveira DA, Brentani RR et al. Galectin-3 modulates carbohydrate dependent thymocyte interactions with the thymic microenvironment. *Eur J Immunol* 2002; 32: 1434-1444.
24. Sato S, Ouellet N, Pelletier I, Simard M, Rancourt A, Bergeron MG. Role of galectin-3 as an adhesion molecule for neutrophil extravasation during streptococcal pneumonia. *J Immunol* 2002; 168: 1813-1822.
25. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Poirier F, Russo FP, Iredale JP, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 5060-5065.
26. Sano H, Hsu DK, Yu L, Apgar JR, Kuwabara I, Yamanaka T, et al. Human galectin-3 is a novel chemoattractant for monocytes and macrophages. *J Immunol* 2000; 165: 2156-2164.
27. Nangia-Makker P, Honjo Y, Sarvis R, Akahani S, Hogan V, Pienta KJ, et al. Galectin-3 induces endothelial cell morphogenesis and angiogenesis. *Am. J Pathol* 2000; 156: 899-909.
28. Yang RY, Hsu DK, Liu FT. Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 6737-6742.
29. Moutsatsos IK, Wade M, Schindler M, Wang JL: Endogenous lectins from cultured cells: nuclear localization of carbohydrate-binding protein 35 in proliferating 3T3 fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 6452–6456.
30. Akahani S, Nangia-Makker P, Inohara H, Kim HR, Raz A. Galectin-3: a novel antiapoptotic molecule with a functional BH1 (NWGR) domain of Bcl-2 family. *Cancer Res* 1997; 57: 5272-5276.
31. Fukumori T, Takenaka Y, Yoshii , Kim HR, Hogan V, Inohara HT, et al. CD29 and CD7 mediate galectin-3-induced type II T-cell apoptosis. *Cancer Res* 2003; 63: 8302–8311.
32. Colnot C, Ripoché MA, Milon G, Montagutelli X, Crocker PR, Poirier F. Maintenance of granulocyte numbers during acute peritonitis is defective in galectin-3-null mutant mice. *Immunology* 1998; 94: 290–296.
33. Harjacek M, Diaz-Cano S, De Miguel M, Wolfe H, Maldonado C, Rabinovich GA. Expression of galectins-1 and -3 correlates with defective mononuclear cell apoptosis in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1914–1922.
34. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
35. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: updated 2017. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
36. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assesment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224-60.
37. 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.
38. 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.
39. WHO. Global surveillance, prevention and control of Chronic Respiratory Diseases. A comprehensive approach. Geneva 2007.
40. Decramer M, Janssen W, Miravitlis M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2012;379:1341-51.

41. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and cost of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:188-207.
42. Waatevik M, Skorge TD, Omenaas E, et al. Increased prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a general population. *Respir Med* 2013;107:1037-45.
43. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması 2012. TÜİK Haber Bülteni 2012; Sayı 13142.
44. İstatistiklerle Yaşlılar, 2012. TÜİK Haber Bülteni 2013; Sayı: 13466.
45. Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, et al. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006;3:543.
46. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2010, 2011, 2012. TÜİK Haber Bülteni 2013; Sayı: 15847.
47. TÜİK, Türkiye Sağlık Araştırması 2012.
48. Hooper R, Burney P, Vollmer WM, et al. Risk factors for COPD spirometrically defined from the lower limit of normal in the BOLD Project. *Eur Respir J* 2012;39:1343-53.
49. Foreman MG, Campos M, Celedón JC. Genes and chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 2012;96:699-711.
50. Kamil F, Pinzon I, Foreman MG. Sex and race factors in early onset COPD. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:140-4.
51. Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. COPD and gender differences: an update. *Trans Res* 2013, May 15.
52. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971- 2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1-16.
53. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733-43.
54. Lopez AD, Mathers CD, Ezatti M. Global burden of disease and risk factors. Washington, DC: World Bank, 2006.
55. Buist AS, McBurnia MA, Vollmer WM, et al. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): A population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-50.
56. Miravitles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of underdiagnosis COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009;64:863-8.
57. Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması 2013.
58. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014; 35: 17-27.
59. Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur respir J* 2008; 31: 1334-56.
60. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease; cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 2005;43(1):167-88.
61. Hogg JC, Chu F, Utokaprach S et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645- 53.
62. O'Donnell DE, Hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 180-4.
63. Karadağ M, Bilgiç H. Tütün ve tütün kontrolü. Türk Toraks Derneği kitabı, 2010.
64. Dağlı E. Türkiye’de ve Dünyada Sigara Mücadelesi. Erişim adresi: www.toraks.org.tr/userfiles/file/sigara-web5.ppt (Erişim tarihi:20.03.2017).

65. World Health Organisation. The Tobacco Atlas, Erişim adresi: <http://www.who.int/tobacco/en/atlas10.pdf> (Erişim tarihi: 20.03.2017).
66. Raw M, McNeill A, West R. Smoking cessation guidelines for health professionals. *Thorax* 1998; 53 (1 Suppl 5): 1-19.
67. Kocyigit A, Selek S, Celik H, Dikilitas M. 2011. Mononuclear Leukocyte DNA Damage and Oxidative Stress: The Association with Smoking of Hand-rolled and Filter-Cigarettes *Mut Res.* 721: 136-141.
68. Kayaalp SO, Guven H. Nikotin ve diğer ganglion stimule ediciler, sigara ve sağlık, ganglion bloke edici ilaçlar: Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönerinden Tıbbi Farmakoloji. 2.Cilt s:106-1016. Onbirinci baskı; Kayaalp SO. ed, Hacettepe-Taş, Ankara, 2005.
69. Prochaska JO, Goldstein MG. Process of smoking cessation; implications for physicians. *Clinics in Chest Med.* 1991;12:727-736
70. Fagerstrom KO, Heatherton TE, Kozlowski LT. Nicotine addiction and its assessment. *Ear Nose Throat J* 1992; 69:763-767.
71. Türkcan A, akmak D. Nikotin bağımlılarında nikotin yerine koyma tedavisinin sigara bırakma programını sürdürme üzerine etkisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004; 14(4):198-203.
72. Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med* 2008; 13: e17-e39.
73. Wijesundera KK, Juniantito V, Golbar HM, Fujisawa K, Tanaka M, Ichikawa C, Izawa T, Kuwamura M, Yamate J. Expressions of Iba1 and galectin-3 (Gal-3) in thioacetamide (TAA)-induced acute rat liver lesions. *Exp. Toxicol Pathol* 2012; 65: 799-808.
74. Krzeslak A, Lipinska A. Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cell Mol Biol Lett* 2004;9(2):305-328.
75. Pilette C, Colinet B, Kiss R, André S, Kaltner H, Gabius HJ et al. Increased galectin-3 expression and intra-epithelial neutrophils in small airways in severe COPD; *Eur Respir J* 2007;29:914-922.
76. Kasper M, Hughes RC. Immunocytochemical evidence for a modulation of galectin 3 (Mac-2), a carbohydrate binding protein, in pulmonary fibrosis. *J Pathol* 1996; 179: 309-336.
77. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218.
78. Henderson NC, Sethi T. The regulation of inflammation by galectin-3. *Immunol Rev* 2009; 230: 160-71.
79. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 811-7.
80. Nangia-Makker P, Balan V, Raz A. Regulation of Tumor Progression by Extracellular Galectin-3. *Cancer Microenviron* 2008; 1: 43-51.
81. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *J Clin Biochem* 2004; 37: 112-119.
82. Dziegielewska-Gesiak S, Wysocka E, Michalak S, Nowakowska-Zajdel E, Kokot T, Muc-Wierzgón M (2014). Role of lipid peroxidation products, plasma total antioxidant status, and Cu-, Zn-superoxide dismutase activity as biomarkers of oxidative stress in elderly prediabetics. 2014:987303.
83. Özdem S, Çete Y, Dönmez L, Başarı I, Baktır A, Akbaş H ve ark. Sağlıklı yetişkinlerde ve akut koroner sendromlu hastalarda serum iskemi modifiye albümin düzeyleri. *Turk J Emergency Med* 2005; 5: 169-174.
84. Bhagavan Nadhipuram V. , Ernest M. Lai, Patricia A. Rios, Jinsheng Yang, Anna M. Ortega-Lopez, Hiroko Shinoda, Stacey A.A. Honda, Carlos N. Rios, Cheryl E. Sugiyama, Chung-Eun Ha. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003;49(4):581-585.

85. Kopani M, Celec P, Danisovic L, Michalka P, Biro C. Oxidative stress and electron spin resonance. Clin Chim Acta 2006;364:61-66.
86. Aksoy Y. Antioksidan mekanizmada glutatyonun rolü. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 2002;22:442-48.
87. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. J Clin Pathol 2001;54:176-86.
88. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 1997; 3-4: 92-95.
89. Akpoyraz M, Durak İ. Serbest radikallerin biyolojik etkileri. Ankara Tıp Mecmuası (The Journal Of The Faculty Of Medicine) 1995;48:253-62.
90. Tekcan M. Oksidatif stres-antioksidan sistemler ve testis. Androloji bülteni 2009;37:131-36.
91. Gümüştas KM, Atukeren P. Oksidatif ve nitrozatif stresin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi 2008;62:329-40.
92. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. AmJ Med 2000;108:652-59.
93. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? Journal of Neurochemistry 2006;97:1634-58.
94. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. European Beckman Conference. Clin Chem 1995;41(12):1819-28.
95. Memisogulları R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2005;3:30-39.
96. Vincent AM, Russel JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stres in pathogenesis of diyabetic neuropathy. Endocrine Reviews 2004;25:612-28.
97. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Yayınları. Sağlık Dizisi. Konya, 1995.
98. Antunes F, Cadenas E. Estimation of H₂O₂ gradients across biomembranes. FEBS Lett 2000;475:121-26.
99. Pasaoglu H, Bulduk G, Ogus E, Pasaoglu A, Onalan G. Nitric oxide lipid peroxides and uric acid levels in preeclampsia and eclampsia. Tohoku J Exp Med 2004; 202: 87-92.
100. Delibaş N, Özcankaya R. Serbest radikaller. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 1995;2(3): 11-17.
101. Kalff JC, Carlos TM, Schraut WH, Billiar TR, Simmons RL, Bauer AJ. Surgically induced leukocytic infiltrates within the rat intestinal muscularis mediate postoperative ileus. Gastroenterology 1999; 117: 378-87.
102. Eiserich JP, Patel RP, O'Donnell VB. Pathophysiology of nitric oxide and related species: free radical reactions and modification of biomolecules. Mol Aspects Med 1998; 19: 221-57.
103. Erdal N, Altunkaynak Y, Altunkaynak E, Öztürk M, Mutluay B, Köksal A ve ark. Migrenli hastalarda oksidatif stresin göstergesi olarak lipid peroksidasyonunun incelenmesi. Düşünen Adam 2005;18(3): 129-35.
104. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. J Biochem 1992; 286:607-11.
105. Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. BioEssays 2004;26:533-42.
106. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. Turkish Journal of Biochemistry 2006;31(2):51-56.
107. Gökpınar Ş, Koray T, Akçiçek E, Göksan T, Durmaz Y. Algal antioksidanlar. E.U. Journal of Fisheries & Aquatic Sciences 2006;23(1):85-89.

108. Koca N, Karadeniz F. Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. *Gıda Mühendisliği Dergisi* 2005;16:32-37.
109. Fridovich I. Oxygen toxicity: a radical explanation. *The Journal of Experimental Biology* 1998;201:1203-09.
110. Rencüzoğulları N. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan kadmiyum toksikasyonu üzerine likopenin etkilerinin araştırılması. Hatay, Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya (Vet) Anabilim Dalı, 2006.
111. Akkuş I, Kalak S, Vural H, Çağlayan O, Menekşe E, Can G, Durmuş B. Leukocyte lipid peroxidation, süperoxide dismutase, glutathione peroxidase and serum and leucocyte vitamin c levels of patients with type II diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 1996; 244: 221-222.
112. Van Haaften RI, Evelo CT, Penders J. Inhibition of human glutathione S-transferase by tocopherols and alpha tocopherol derivatives. *Biochim Biophys Acta* 2001;1548:23-28.
113. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997; 336: 186–195.
114. Karataş F, Aşkın U, Halifeoğlu İ, Dündar E. Guatr'lı hastalarda antioksidan vitaminler, selenyum ve glutatyon peroksidaz düzeylerinin araştırılması. *F.Ü SBD* 2006; 20: 277-280.
115. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutr Rev* 1994; 52: 253-265.
116. Bendich A. Antioxidant micronutrients and immune responses. (ed) Bendich A, Chandra RK. *Micronutrients and Immune Functions*. New York Academy of Sciences, 1990: 168-180.
117. Gök Ü, Tazegül A. Larenks epidermoid kanserinde vitamin A düzeyi. *Fırat Tıp Dergisi* 2005; 10: 45-47.
118. Evcil E, Hilal, Malas MA. Gebelikte beslenmenin fetal büyüme üzerine etkileri. *S. Ü Tıp Dergisi* 2008; 24: 49-57.
119. Özmert E. Erken çocukluk gelişiminin desteklenmesi-I: Beslenme. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 179-195.
120. Erdem F, Tanyeri P. Ülkemizde vitamin ve mineral eklentilerinin akılcı kullanımı. *STED Dergisi* 2004; 13: 411-414.
121. Chao JC, Huang CH, Wu SJ, Yang SC, Chang NC, Shieh MJ, Lo PN. Effects of beta carotene, vitamin C and E on antioxidant status in hyperlipidemic smokers. *J Nutr Biochem* 2002; 13: 427-434.
122. Sütçü R, Doğuç D, Aktürk O, Altuntaş O, Delibaş N. Subkronik nikotin uygulamasının, ratlarda lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim aktivitelere etkisi. *S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2006;13: 17-20.
123. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Hacettepe Taş Yayınevi, 1998; 2: 289-290.
124. Meram İ, Köylüoğlu O, Tarakçıoğlu M. E vitamini ve klinik önemi. *İbni Sina Tıp dergisi* 2001; 6: 1-5.
125. Mac Kinnon KL, Molnar Z, Lowe D, Watson ID, Shearer E. Measures of total free radical activity in critically ill patients. *Clin Biochem* 1999; 32: 263–268.
126. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37:277-85.
127. Rabinovich GA, Baum LG, Tinari N, Paganelli R, Natoli C, Liu FT, Iacobelli S. Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response. *Trends Immunol* 2002; 23: 313-320.
128. Song SM, Park YS, Lee A, Cho YG, Kim DS, Lee HS, et al. Concentrations of blood vitamin A, C, E, coenzyme Q10 and urine cotinine related to cigarette smoking exposure. *Korean J Lab Med* 2009; 29: 10-16.

129. Yılmaz G. Sigara İçilmesinin Anne Sütü Alan ve Almayan Bebeklerin Büyümelerine, Enfeksiyon Sıklıklarına ve Bazı Antioksidan Özellikli Vitaminlerin (Vitamin A, E, C) Serum Düzeyleri Üzerine Etkisi. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2006.
130. Şahinli AS, Marakoğlu K, Kızılcı A. Evaluation of the levels of oxidative stress factors and ischemia modified albumin in the cord blood of smoker and non-smoker pregnant women. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 2012, 25:7, 1064-1068.
131. Öcal A, Çakan A, Özsöz A, Dereli Ş, Gülerçe G, Erciyes F. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında C ve E Vitaminlerinin Serum Düzeyleri. Solunum Hastalıkları 2001;12:184-189.
132. Can U, Yerlikaya FH, Yosunkaya S Role of oxidative stress and serum lipid levels in stable chronic obstructive pulmonary disease. Journal of the Chinese Medical Association 2015.
133. Akgöl E, Abuşoğlu S, F, Karbek Akarca F, Ellidağ HY, Arslan B, Üstüner F. Smoking is not Associated with Increased Ischemia-Modified Albumin Levels in Acute Coronary Syndrome. Journal of Clinical and Analytical Medicine 2014.
134. Toth KM, Berger EM, Beehler CJ, Repine JE. Erythrocytes from cigarette smokers contain more glutathione and catalase and protect endothelial cells from hydrogen peroxide better than do erythrocytes from non smokers. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 281-4.
135. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 1997; 3-4: 92-95.
136. Ben Anes A, Fetoui H, Bchir S et al. Increased Oxidative Stress and Altered Levels of Nitric Oxide and Peroxynitrite in Tunisian Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Correlation with Disease Severity and Airflow Obstruction. Biological Trace Element Research October 2014; Volume 161, Issue 1, pp 20-31.
137. Thomas Mueller, Isabella Leitner, Margot Egger, Meinhard Haltmayer, Benjamin Dieplinger. Association of the biomarkers soluble ST2, galectin-3 and growth-differentiation factor-15 with heart failure and other non-cardiac diseases. Clinica Chimica Acta, Volume 445, 20 May 2015, 155-160.
138. Karademirci MM. Sigara içen ve içmeyen erkeklerde vitamin e, vitamin c ve total antioksidan status (tas), total oksidan status (TOS) düzeylerinin değerlendirilmesi. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi. Konya, 2016, Uzmanlık Tezi.

8. ÖZET

Hazırlayan: Dr Abdurrahman ALTUN

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi - Konya, 2017

Amaç: Sigaranın ve KOAH'ın vitamin A, vitamin E, galektin-3, İMA, TAS ve TOS üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 01.11.2016 ile 15.02.2017 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Sigara Bıraktırma polikliniğine başvuran sigara içen 51 kişi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran KOAH tanısı almış olan 51 hasta, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Periyodik Muayene polikliniğine başvuran sigara içmeyen ve ek bir hastalığı olmayan 45 kişi alındı. Katılımcıların sosyodemografik özelliklerini, KOAH risk faktörlerini ve sigara içme özelliklerini içeren 25 sorudan oluşan bir anket formu yüz yüze görüşme yöntemi ile uygulandı. Hastalara ATS kriterlerine uygun olarak Jaeger marka spirometri cihazı ile Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı solunum fonksiyon laboratuvarında solunum fonksiyon testi uygulandı. Tüm veriler SPSS 21.0 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama, standart sapma ve median kullanıldı. Chi-square testi, Student-t testi, Mann-Whitney U testi, One Way Anova testi, Kruskal wallis testi, Pearson ve Spearman's rho korelasyon analizleri kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamıza katılan kontrol grubunun (n=45) vitamin A düzeyleri median değeri 0,66 mg/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) vitamin A düzeyleri median değeri 0,74 mg/L, KOAH vaka grubunun (n=51) vitamin A düzeyleri median değeri 0,73 mg/L olarak bulundu. Sigara içen vaka grubunun vitamin A düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p=0,041**). Kontrol grubunun (n=45) vitamin E düzeyleri median değeri 10,50 mg/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) vitamin E düzeyleri median değeri 12,68 mg/L, KOAH vaka grubunun (n=51) vitamin E düzeyleri median değeri 11,00 mg/L olup istatistiksel açıdan üç grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı (p=0,092). Kontrol grubunun (n=45) galektin-3 düzeyleri median değeri 11,80 ng/mL, sigara içen vaka grubunun (n=51) galektin-3 düzeyleri median değeri 11,41 ng/mL, KOAH vaka grubunun (n=51) galektin-3 düzeyleri median değeri 15,40 ng/mL olarak bulundu. KOAH vaka grubunun galektin-3 düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p=0,001**). KOAH vaka grubunun galektin-3 düzeyi, sigara içen vaka grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p=0,001**). Kontrol grubu ile sigara içen vaka grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunamadı (p=0,713). Kontrol grubunun (n=45) İMA düzeyleri median değeri 1,01 absorbans ünite, sigara içen vaka grubunun (n=51) İMA düzeyleri median değeri 1,02 absorbans ünite, KOAH vaka grubunun (n=51) İMA düzeyleri median değeri 0,97 absorbans ünite olup istatistiksel açıdan üç grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı (p=0,768). Kontrol grubunun (n=45) TAS düzeyleri ortalaması 1,32±0,16 mmol/L, sigara içen vaka grubunun (n=51) TAS düzeyleri ortalaması 1,37±0,18 mmol/L, KOAH vaka grubunun (n=51) TAS düzeyleri ortalaması 1,46±0,23 mmol/L olarak bulundu. KOAH vaka grubunun TAS düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p=0,001**). KOAH vaka grubunun TAS

düzeyi, sigara içen vaka grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,043$). Kontrol grubu ile sigara içen vaka grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,439$). Kontrol grubunun ($n=45$) TOS düzeyleri ortalaması $4,16\pm1,53$ $\mu\text{mol/L}$, sigara içen vaka grubunun ($n=51$) TOS düzeyleri ortalaması $4,64\pm1,55$ $\mu\text{mol/L}$, KOAH vaka grubunun ($n=51$) TOS düzeyleri ortalaması $4,45\pm1,94$ $\mu\text{mol/L}$ olup istatistiksel açıdan üç grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,383$).

Sonuçlar: Sigara ve KOAH mortalite-morbidite sıklıkları nedeniyle dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. KOAH patofizyolojisinin daha iyi bilinmesi daha erken önlem almada ve mevcut hastaları tedavi etmede bize yardımcı olacaktır. Çalışmamız sonucunda serum galektin-3 seviyesinin KOAH'lılarda, sağlıklı kişilere ve sigara içen kişilere göre daha yüksek olduğunu gösterdik. Ayrıca sigara içicilerinin serum galektin-3 düzeyinin, sigara içmeyenlere göre yüksek olduğunu gösterdik. KOAH hastalarının serum galektin-3 seviyesinin daha yüksek olduğu göstererek, galektin-3 proteininin KOAH oluşumunda, hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde ve hastalığın seyrinde önemli fonksiyonlarının bulunabileceğini düşünmekteyiz. Galektin-3'ün fibrozis ve kronik inflamasyondaki rolü göz önünde bulundurularak, KOAH'ta gelişen kronik inflamasyon ve fibrozisin engellenmesi ile ilgili yeni tedavi süreçlerinin başlayabileceğinin öngörmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Sigara; KOAH; Vitamin A; Vitamin E; Galektin-3; İMA; TAS; TOS.

9. ABSTRACT

Prepared by: Dr Abdurrahman ALTUN

Department of Family Medicine

Specialization thesis in medicine - Konya, 2017

Objective: It is aimed to evaluate the effects of smoking and COPD on vitamin A, vitamin E, galectin-3, IMA, TAS and TOS.

Materials and Methods: This study was carried out between the dates of 01.11.2016 and 15.02.2017 in Selçuk University Faculty of Medicine Family Medicine 51 patients who applied to the polyclinic of smoking cessation and 51 patients who were referred to Selçuk University Chest Diseases polyclinic of Selçuk University Medical Faculty, Selçuk University Faculty of Medicine Department of Family Physician Periodic Examination polyclinic 45 persons were enrolled who did not smoke and had no additional disease. A questionnaire consisting of 25 questions including participants' sociodemographic characteristics, COPD risk factors and smoking characteristics was administered by face-to-face interview method. Jaeger brand spirometry device was applied in accordance with the criteria of the patient ATS and respiratory function test was performed in respiratory function laboratory of Selçuk University Faculty of Medicine Chest Diseases Department. SPSS for Windows 21.0 statistical software was used in the analysis of all the data. Percentage, mean, standard deviation and median were used to evaluate the data. Chi-square test, Student's t-test, Mann-Whitney U test, One Way Anova test, Kruskal-Wallis test, Pearson and Spearman's rho correlation analysis were used.

Results: Vitamin A levels of the participant control group (n=45) median value of 0,66 mg/l, vitamin A levels of the smoker group (n=51) median value of 0,74 mg/l, COPD case group (n=51) vitamin A levels were found to be median value 0,73 mg/l. Vitamin A levels of the smoker group were statistically higher than control group ($p = 0.041$). Vitamin E levels of the participant control group (n=45) median value of 10,50 mg/l, vitamin E levels of the smoker group (n=51) median value of 12,68 mg/l, COPD case group (n=51) vitamin E levels were found to be median value 11,00 mg/l and statistically no significant difference was found between the three groups ($p=0,092$). In the control group (n = 45), galectin-3 levels were median 11,80 ng / mL, galectin-3 levels were 11,41 ng / mL in the smoker group (n = 51) Galectin-3 levels were found to be median 15,40 ng / mL. The galectin-3 level of the COPD case group was statistically significantly higher than the control group ($p = 0.001$). The galectin-3 level of the COPD case group was statistically significantly higher than the smoking case group ($p = 0.001$). No statistically significant difference was found between the control group and the smoking case group ($p = 0,713$). The IMA levels of the control group (n = 45) were 1.01 for the median value, and the IMA levels for the smoker group (n = 51) were 1.02 for the median value and 1.02 for the absorbance unit. There were 97 absorbance units and statistically no significant difference was found between the three groups ($p = 0,768$). The mean TAS levels of the control group (n = 45) were 1.32 ± 0.16 mmol / L, the TAS levels of the smoker group (n = 51) were 1.37 ± 0.18 mmol / L, 51) The mean TAS levels were found to be $1,46 \pm 0,23$ mmol / L. The TAS level of the COPD case group was statistically significantly higher than the control group ($p = 0.001$). The TAS level of the COPD case group was statistically significantly higher than that of the smoking case group ($p = 0.043$). There was no statistically significant difference between the control group and the smoking case group ($p = 0.439$). The mean TOS levels of the control group (n = 45) were $4,16 \pm 1,53$ μ mol / L, the TOS levels of the smoker group (n = 51) were $4,64 \pm 1,55$ μ mol / L, 51) The mean TOS levels were $4,45 \pm 1,94$ μ mol / L and statistically there was no significant difference between the three groups ($p=0,383$).

Conclusions: Smoking and COPD continue to be an important public health problem worldwide due to the frequent mortality and morbidity. A better understanding of the pathophysiology of COPD will help us to take earlier measures and treat existing patients. Our study showed that serum galectin-3 levels were higher in COPD patients than healthy and non-smokers. We also showed that the level of serum galectin-3 was higher in smokers than in non-smokers. We think that galectin-3 protein may have important functions in COPD formation, evaluation of disease severity and course of disease by showing that serum galectin-3 level is higher in COPD patients. Considering the role of galectin-3 in fibrosis and chronic inflammation, we anticipate that new treatments for chronic inflammation and fibrosis in COPD may begin.

Keywords: Smoking; COPD; Vitamin A; Vitamin E; Galectin-3; IMA; TAS; TOS.

10. EKLER

Ek-1: Bilgilendirilmiş Onam Formu

I.BİLGİLENDİRME

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı bünyesinde yapılan “**sigara, KOAH, vitamin a, vitamin e, galektin-3, İMA, TAS ve TOS ilişkisinin değerlendirilmesi**” isimli çalışmada KOAH hastalığı olan ve sigara içen hastaların sosyodemografik özellikleri, klinik özellikleri ve serum galektin-3, İMA, TAS, TOS, vitamin A ve vitamin E düzeyleri araştırılacaktır. Bu araştırma Mayıs 2016 ile Mayıs 2017 tarihleri arasında yaklaşık 12 ay sürecek olup toplam 180 kişinin katılımı planlanmaktadır.

Çalışmamızda, elde edeceğimiz bulguların, daha sonraki çalışmalarda araştırmacılara yön vereceğini, KOAH ve sigaraya bağlı oluşabilecek komplikasyonların gelişimi ve prognozunda önemli yer tutacağını ve hastaların yaşam kalitelerinin ve yaşam sürelerinin daha iyi bir duruma geleceğini ve bu hastalıklarda yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalara polikliniğe başvuru nedenlerinin gerektirdiğinin haricinde hiçbir ek muayene uygulanmayacaktır. Bu incelemeler için hastalarımız hiçbir parasal yük altına girmeyeceklerdir.

Eğer bu araştırmaya katılırsanız size ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında büyük özen ve saygı ile yaklaşılacaktır. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz ihtimamla korunacaktır.

Çalışmaya dahil olmayı kabul eden ve etmeyen tüm hastalar mevcut sağlık problemleri ve başvuru nedenleri ile ilgili tüm sağlık hizmetlerinden faydalanacaklar ve tanı-tetkik ve tedavi süreçleri aksamayacaktır.

II. GÖNÜLLÜ BEYANI:

Sayın Dr. Abdurrahman ALTUN tarafından Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı’nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin itina ile korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; bu sağlık kuruluşuna her zaman başvurabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde

“katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

İmza:

Tel:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

İmza:

Tel:

Ek-2: Anket

SİĞARA, KOAH, VİTAMİN A, VİTAMİN E, GALEKTİN-3, İMA, TAS VE TOS İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Anketi yapan: S.Ü.T.F. Aile Hekimliği A.D. - Dr.Abdurrahman ALTUN

1-)Adı Soyadı:

Tarih:

2-) Cinsiyet:

Anket No:

3-) Yaş:

Fager:

4-) Boy:

5-) Kilo:

6-) Tel:

7-) Meslek:

8-) Eğitim durumunuz

☐ Okur yazar değil

☐ İlkokul

☐ Ortaokul

☐ Lise

☐ Üniversite ve üstü

9-) Halen sigara içiyor musunuz ?

1- Evet, her gün

2- Hayır, hiç içmedim

3- İçmiyorum bıraktım

4- Her gün olmamakla birlikte ara sıra içiyorum

10-) Günde kaç sigara içiyorsunuz ?

☐ 10 veya daha az sigara

☐ 11-20 adet sigara

☐ 21-30 adet sigara

☐ 31 ve üzeri

11-) Sabah ilk sigaranızı uyandıktan ne kadar sonra içersiniz ?

☐ İlk 5 dakika içerisinde

☐ 6-30 dakika içerisinde

☐ 31-60 dakika içerisinde

☐ 61 dakika ve üstü

12-) Sigara içmenin yasak olduğu yerlerde içmeden durmakta zorlanıyor musunuz ?

1-Evet

2-Hayır

13-) Uyanmayı izleyen ilk saatlerde günün diğer saatlerine göre daha sık mı sigara içersiniz ?

1-Evet

2-Hayır

14-) Günün çoğunu yatakta geçirecek kadar hasta olsanız da yine de sigara içer misiniz?

1-Evet

2-Hayır

15-) Gün boyunca içtiğiniz sigaralardan vazgeçilmesi en zor olanı hangisi ?

1-Sabahın ilk sigarası

2- Diğerleri

16-) Kaç yıldır sigara içiyorsunuz:..... Paket/yıl:.....

17-) KOAH hastalığınız var mı ?

Yok []

Var []

18-) Kaç yıldır KOAH hastalığınız var ?

19-) Kullandığınız KOAH ilaçları nelerdir ?

20-) KOAH ilaçlarınızı düzenli kullanıyor musunuz ?

Evet []

Hayır []

21-) Cevabınız Hayır ise;

[] Haftada bir kullanıyorum

[] Ayda bir kullanıyorum

[] Hiç kullanmıyorum

22-) KOAH nedeniyle hastanede yatarak tedavi aldınız mı?

Hayır []

Evet, Yılda 1 kez []

Evet ,Yılda 1 den fazla []

23-) Ailenizde (1. Derece akraba) KOAH hastası var mı ?

Hayır []

Evet []

24-) Nefes darlığı durumunuza uyan seçeneği işaretleyiniz.

Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor []

Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor. []

Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşıtılarına göre daha yavaş yürümek ya

da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum. []

Düz yolda 100 metre ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor

ve duruyorum. []

Nefes darlığım yüzünden evden çıkmıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor. []

25-) Aşağıda sağlık durumunuzla ilgili size uyan seçeneği 0-5 puan arasında değerlendiriniz.

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

Ek-3: Etik Kurul Onayı



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2016/9

Toplantı Tarihi : 18.05.2016

Karar Sayısı 2016/146 S.Ü. Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Kamile MARAKOĞLU'nun, "Sigara, KOAH, Galectin-3, İMA, TAK, TOS, Vitamin E ve Vitamin A ilişkisinin Değerlendirilmesi" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 03.05.2016 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Prof.Dr. Kamile MARAKOĞLU'nun, "Sigara, KOAH, Galectin-3, İMA, TAK, TOS, Vitamin E ve Vitamin A ilişkisinin Değerlendirilmesi" adlı araştırmanın kabulüne, BAP desteği alındıktan sonra protokolün dosyaya ilave edilmek üzere Etik Kurul sekreteryasına teslim edilmesine oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR
18/05/2016
Mahmut KESİK
Sekreteryas

11.ÖZGEÇMİŞ

1986 tarihinde Elazığ'da doğdum. İlköğrenimimi İsmet Paşa İlkokulu'nda tamamladım. Liseyi Ahmet Kabaklı Anadolu Öğretmen Lisesi'nde okudum. 2004 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım. 2010 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. 2 yıl Bingöl Devlet Hastanesi Acil Servisi'nde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 1 yıl Bingöl 112 Komuta Kontrol Merkezi'nde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2014 Ocak ayında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu görevime devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk babasıyım.