

**T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ)  
TEDAVİSİNİN NİTRİK OKSİT (NO) VE ASİMETRİK  
DİMETİL ARGİNİN (ADMA) DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Kübra TANBOĞA**

**Enstitü Anabilim Dalı: Tıbbi Biyokimya**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet AKDOĞAN**

**MART-2019**


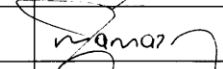

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAH)  
TEDAVİSİNİN NİTRİK OKSİT (NO) VE ASİMETRİK  
DİMETİL ARGİNİN (ADMA) DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Kübra TANBOĞA**

Enstitü Anabilim Dalı: Tıbbi Biyokimya

“Bu tez 26.03/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oy birliği / ~~Oy çokluğu~~ ile kabul edilmiştir.”

JÜRİ ÜYESİ	KANAATI	İMZA
Prof. Dr. Mehmet Aludoğan	Başarılı	
Prof. Dr. M. Karahan Tekeçin	Başarılı	
Dr. Öğr. Ü. İsmail HASKILLI	Başarılı	

## **BEYAN**

Yapılan tez çalışması T.C. Sakarya Üniversitesi 71522473/050.01.04/99 sayılı Etik Kurulu'ndan 01/06/2016 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

26/03/2019

Adı-Soyadı:

Kübra TANBOĞA

## TEŞEKKÜR

SAÜ Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında devam eden yüksek lisans eğitim sürem içerisinde çalışmalarım boyunca, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, ilgisini, desteğini hiç esirgemiyen danışman hocam Mehmet AKDOğAN'ave Doç. Dr. Cahit BİLGİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Deneyisel çalışmalarım süresince değerli zamanını, desteğini ve bilgisini esirgemiyen büyük bir özveriyle ilgilenen arkadaşlarım Arş. Gör. Asuman DEVECİ ÖZKAN, Arş Gör Ayşe ERDOğAN ÇAKAR'a ve Arş. Gör. Fatıma Betül TUNCER'e teşekkür ederim.

Beni bugünlere kadar getiren, maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemiyen değerli annem H.Nurten TUNÇSİPER'e ve arkadaşlarım Ceren ORHAN, N. Çiğdem ÖZCAN ve Fatma KAHRAMAN'a sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

**Kübra TANBOğA**

**SAKARYA, 2019**

# İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER VE KISLATMLAR.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii
SUMMARY .....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. KRONİK OBSTÜRİKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ) .....	3
2.1.1. KOAH'ın Tarihçesi.....	3
2.1.2. KOAH'ın Tanımı.....	3
2.2. DÜNYADA VE TÜRKİYEDE KOAH'IN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	4
2.3. KOAH'IN RİSK FAKTÖRLERİ .....	6
2.3.1. Kalıtsal Etmenler .....	7
2.3.2. Sigara Kullanımı .....	7
2.3.3. Çevresel ve Mesleki Maruziyet .....	8
2.3.4. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği .....	8
2.3.5. Akciğer Gelişimine Etkili Faktörler .....	9
2.3.6. Hava Yolu Hiperaktivitesi ve Astım.....	9
2.4. KOAH'IN OLASI RİSK FAKTÖRLERİ .....	10
2.4.1. Solunum Sistemi Enfeksiyonları .....	10
2.4.2. Sosyoekonomik Durum .....	10
2.4.3. Kişisel Faktörler.....	11
2.4.4. Beslenme Şekilleri .....	11
2.5. KOAH'IN PATOLOJİSİ.....	11
2.6. KOAH'IN PATOGENEZİ .....	13
2.6.1. İnflamatuvar ve Yapısal Hücreler ve Etkileri .....	14
2.6.2. Oksidan Antioksidan Dengesizliği .....	16

2.6.3. Proteaz Antiproteaz Dengesizliği .....	16
2.7. KOAH FİZYOPATOLOJİSİ .....	17
2.7.1. Hava Akımı Kısıtlanması ve Hava Hapsi .....	17
2.7.2. Gaz Değişimi Anomalileri .....	19
2.7.3. Mukus Hipersekresyonu .....	20
2.7.4. Pulmoner Hipertansiyon ve Kor Pulmonale .....	20
2.7.5. Alevlenmeler .....	20
2.7.6. Sistemik Etkiler .....	21
2.8. KOAH'IN KLİNİK ÖZELLİKLERİ .....	21
2.8.1. KOAH'ın Belirtileri .....	21
2.8.1.1. Kronik Öksürük .....	22
2.8.1.2. Balgam Çıkartma .....	22
2.8.1.3. Nefes Darlığı .....	22
2.8.1.4. Hışıltılı Solunum ve Göğüste Sıkışma Hissi .....	22
2.8.1.5. Diğer Şikayetler .....	22
2.8.2. KOAH'ın Tanısı .....	23
2.8.3. KOAH'ın Ayırıcı Tanısı .....	25
2.8.4. KOAH'ın Tedavisi .....	25
2.8.4.1. Risk Faktörlerinin Azaltılması .....	26
2.8.4.2. Farmakolojik Tedavi .....	26
2.8.4.3. Non-Farmakolojik Tedavi .....	27
2.8.4.4. Alevlenmenin Tedavisi .....	27
2.9. NİTRİK OKSİT .....	27
2.9.1. Nitrik Oksit'in Tarihçesi .....	27
2.9.2. Nitrik Oksit Yapısı ve Özellikleri .....	28
2.10. NİTRİK OKSİT BİYOSENTEZİ .....	29
2.10.1 NOS Yapısı ve Özellikleri .....	30
2.10.1.1. Yapısal Nitrik Oksit Sentaz (cNOS) .....	31
2.10.1.2. Uyarılabilir (İndüklenebilir) Nitrik Oksit Sentaz (iNOS) .....	34
2.10.2. NOS İnhibitörleri .....	36
2.11. NİTRİK OKSİT'İN SALINIM MEKANİZMALARI .....	37
2.12. NİTRİK OKSİT'İN ETKİ MEKANİZMALARI .....	39

2.13. NİTRİK OKSİT'İN BİYOLOJİK ETKİLERİ .....	41
2.14. ASİMETRİK DİMETİL ARGİNİN (ADMA) .....	42
2.14.1. ADMA'nın Tanımı .....	42
2.14.2. ADMA'nın Tarihçesi .....	43
2.15. ADMA METABOLİZMASI .....	43
2.15.1. ADMA'nın Biyosentezi .....	43
2.15.2. ADMA'nın Taşınması .....	46
2.15.3. ADMA'nın Vücuttan Uzaklaştırılması .....	46
2.16. HÜCRESEL ADMA VE NO İLE İLİŞKİSİ .....	48
2.17. ADMA'NIN BİYOLOJİK ETKİLERİ .....	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	52
3.1. GEREÇ .....	52
3.1.1. Hasta Seçimi .....	52
3.1.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması .....	52
3.1.3. Çalışmada Kullanılan Cihazlar .....	52
3.2. YÖNTEM .....	53
3.2.1. Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA) Tayini .....	53
3.2.1.1. ADMA Standartlarının Hazırlanması .....	53
3.2.1.2. Deneyin Yapılışı .....	53
3.2.2. Nitrik Oksit Tayini .....	54
3.2.2.1. Kullanılan Reaktiflerin Hazırlanması .....	54
3.2.2.2. Deneyin Yapılışı .....	55
3.2.3. C-Reaktif Protein Düzeyleri Tayini .....	56
3.2.4. Alanin Amino Transferaz (ALT), Aspartat Amino Transferaz (AST), Alkalen fosfataz (ALP), Gama-glutamil transferaz (GGT) Düzeyleri Tayini ....	56
3.2.5. Total IgE Tayini .....	56
3.2.6. Total Kan Sayımı .....	57
4. BULGULAR .....	58
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	62
EKLER .....	66
KAYNAKÇA .....	67
ÖZGEÇMİŞ .....	78

## SİMGELER VE KISLATMLAR

- KOAH** : Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
- GOLD** : Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim
- PH** : Pulmoner Hipertansiyon
- NO** : Nitrik Oksit
- NOS** : Nitrik Oksit Sentaz
- ADMA** : Asimetrik Dimetil Arjinin (N<sup>G</sup>-dimetil-L-arginin )
- PRMT1** : Protein Arjinin Metil Transferaz 1
- DDAH** : Dimetil Amino Hidrolaz
- SFT** : Solunum Fonksiyon Testi
- IgE** : İmmunoglobulin E
- ATS** : Amerikan Toraks Derneği
- ERS** : Avrupa Solunum Derneği
- WHO** : Dünya Sağlık Örgütü
- TÜİK** : Türkiye İstatistik Kurumu
- AAT** : Alfa -1- Antitripsin
- FEV** : Zorlu Ekspiratuvar Volüm
- FEV<sub>1</sub>** : Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm
- FVC** : Zorlu Vital Kapasitesi
- IL-8** : İnterlökin-8
- IL-2** : İnterlökin-2
- EGF** : Epidermal Büyüme Faktörü



<b>IL-6</b>	: İnterlölin-6
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>AKG</b>	: Arter Kan Gazı
<b>EDRF</b>	: Endotel Kaynaklı Gevşeme Faktörü
<b>N</b>	: Azot
<b>O</b>	: Oksijen
<b>NO<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	: Nitrit
<b>NO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	: Nitrat
<b>NADPH</b>	: Nikotinamit Adenin Dinükleotit Fosfat
<b>FMN</b>	: Flavin Mononükleotid
<b>FAD</b>	: Flavin Adenin Dinükleotid
<b>BH<sub>4</sub></b>	: Tetrahidrobiyopterin
<b>nNOS</b>	: Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
<b>eNOS</b>	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
<b>iNOS</b>	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
<b>Fe<sup>+2</sup></b>	: Demir
<b>Ca<sup>++</sup></b>	: Kalsiyum
<b>CAM</b>	: Kalmodulin
<b>PMNL</b>	: Polimorfonükleer Lökosit
<b>IL-1</b>	: İnterlökin-1
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekroz Faktör
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	: İnterferon

<b>MIF</b>	: Migrasyon İnhibitör Faktör
<b>IL-3</b>	: İnterlökin-3
<b>IL-4</b>	: İnterlökin-4
<b>IL-10</b>	: İnterlökin-10
<b>L-NMMA</b>	: L-N <sup>G</sup> -Monometil Arjinin
<b>L-NA</b>	: L-N <sup>G</sup> -Nitro Arjinin
<b>L-NAA</b>	: L-N <sup>G</sup> -Amino Arjinin
<b>L-NAME</b>	: L-N <sup>G</sup> -Nitro Arjinin Metil Esteri
<b>7-NI</b>	: 7-Nitroindazol
<b>AGM</b>	: Aminoguanidin
<b>L-NIO</b>	: İminoetil-L-Ornitin
<b>cAMP</b>	: Siklik Adenozin Monofosfat
<b>cGMP</b>	: Siklik Guanozin Monofosfat
<b>ONOO<sup>-</sup></b>	: Peroksinitrit
<b>NO<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	: Nitrojen Dioksit
<b>OH</b>	: Hidroksil
<b>GC</b>	: Guanilat Siklaz
<b>GTP</b>	: Guanozin Trifosfat
<b>GIS</b>	: Gastrointestinal Sistem
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asit
<b>SDMA</b>	: Simetrik Dimetil Arjinin

<b>PRMT</b>	: Protein Arjinin Metil Transferaz
<b>SAM</b>	: S-Adenozil Metiyonin
<b>ATP</b>	: Adenozin Tri Fosfat
<b>SAH</b>	: S-Adenozil Homosistein
<b>Y<sup>+</sup> Taşıyıcısı</b>	: Katyonik Aminoasit Taşıyıcısı
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>M</b>	: Molar
<b>mM</b>	: Milimolar
<b>µL</b>	: Mikrolitre
<b>HCl</b>	: Hidroklorik Asit
<b>L</b>	: Litre
<b>dL</b>	: Desilitre
<b>mL</b>	: Mililitre
<b>HB</b>	: Hemoglobin
<b>HTC</b>	: Hemotokrit
<b>WBC</b>	: Lökosit
<b>PLT</b>	: Trombosit
<b>LYM</b>	: Lenfosit
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>ALP</b>	: Alkalen Fosfataz
<b>GGT</b>	: Gama Glutamil Transferaz

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Sigara kullanımının akciğer fonksiyonları ve yaş ile ilişkisi.....	7
Şekil 2. KOAH Patogenezi .....	13
Şekil 3. KOAH patogenezinde katkıda bulunan enflamatuvar ve immün hücrelerinin etkileşimi ve salınan mediyatörler .....	14
Şekil 4. KOAH patogenezinde rol oynayan hücre ve mediyatörler.....	15
Şekil 5. KOAH'tahava akımının kısıtlanma nedenleri .....	18
Şekil 6. KOAH'ta hava akımının kısıtlanmasının sonuçları.....	19
Şekil 7. L-Arjinin'den NO sentezi .....	29
Şekil 8. Nitrik oksit sentezi ve enzimin yapısı.....	30
Şekil 9. NOS enzimlerinin sınıflandırılması.....	31
Şekil 10. NOS izoformlarını uyarıcı mediyatörler .....	32
Şekil 11. cNOS izoenzimlerinin uyarılması.....	32
Şekil 12. nNOS enziminin etkisiyle NO sentezi.....	33
Şekil 13. eNOS enziminin etkisiyle NO sentezi.....	34
Şekil 14. iNOS enziminin etkisiyle NO sentezi.....	35
Şekil 15. iNOS aracılığıyla sentezlenen NO'nun etkileri.....	38
Şekil 16. nNOS aracılığıyla sentezlenen NO ve etkileri.....	38
Şekil 17. cGMP bağımlı mekanizma ile NO sentezi .....	40
Şekil 18. cGMP bağımsız mekanizma ile NO sentezi .....	40
Şekil 19. Arjinin ve metillenmiş arjinin formları.....	43
Şekil 20. SAM'in homosisteine dönüşmesi.....	44
Şekil 21. Metilarjininlerin üretilmesi ve metabolizması.....	45
Şekil 22. ADMA oluşumu ve metabolizması .....	47
Şekil 23. ADMA metabolizmasının no tarafından düzenlenmesi .....	48
Şekil 24. ADMA'nın nos inhibisyonu .....	49
Şekil 25. ADMA sentezi, yıkımı ve fizyolojik etkileri.....	50
Şekil 26. Standart solüsyon dilüsyon oranları.....	53
Şekil 27. Absorbans sonuçları grafiği.....	54
Şekil 28. Nitrat standartlarının hazırlık aşamaları .....	55
Şekil 29. Absorbans sonuçları grafiği.....	56

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> KOAH risk faktörleri .....	6
<b>Tablo 2.</b> KOAH olası risk faktörleri.....	10
<b>Tablo 3.</b> KOAH patolojisinde temel değişiklikler.....	12
<b>Tablo 4.</b> KOAH patogenezinde rol oynayan mekanizmalar .....	13
<b>Tablo 5.</b> KOAH'nın fizyopatolojik değişimleri.....	17
<b>Tablo 6.</b> KOAH'ta sistemik etkiler .....	21
<b>Tablo 7.</b> KOAH'nın belirtileri.....	21
<b>Tablo 8.</b> FEV1'E göre hava akım kısıtlanmasının derecelendirilmesi.....	24
<b>Tablo 9.</b> KOAH tanısı için uygulanan diğer tetkikler .....	24
<b>Tablo 10.</b> KOAH ayırıcı tanısında ele alınması gereken diğer hastalıklar.....	25
<b>Tablo 11.</b> KOAH tedavisinde temel yaklaşım şeması.....	26
<b>Tablo 12.</b> NO ve okside başlıca metabolitleri .....	29
<b>Tablo 13.</b> NOS izoformları özellikleri .....	36
<b>Tablo 14.</b> NO'nun fonksiyonları .....	42
<b>Tablo 15.</b> ADMA düzeylerinin yüksek olarak saptandığı klinik durumlar .....	51
<b>Tablo 16.</b> KOAH Hastalarında serum ADMA, NO, CRP, TIGE düzeyleri.....	58
<b>Tablo 17.</b> KOAH hastalarında solunum fonksiyon testi FEV, FEV%, FEV1/FVC PEF25-75, PEF25-75% düzeyleri .....	59
<b>Tablo 18.</b> KOAH hastalarının kan HB, HTC, WBC, PLT, LYM düzeyleri .....	60
<b>Tablo 19.</b> KOAH hastaları serum AST, ALT, ALP, GGT aktivite düzeyleri.....	61

## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Çalışmamız Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı(KOAH) tedavisinin serum ADMA, NO, CRP düzeylerine, Hemogram ve Total IgE düzeylerine etkisine bakmayı amaçlamıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu çalışmada 54 Erkek/Kadın kullanıldı. Kontrol grubu olarak 24 Erkek/Kadın ile KOAH tanısı konmuş 30 Erkek/Kadın hasta çalışmaya dâhil edildi. KOAH'lı hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplardan alınan kan örneklerinden serum ADMA, NO, Total IgE, Hemogram, düzeylerine bakılmıştır.

**BULGULAR:** Tedavi öncesi serum ADMAdüzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken ( $p<0.05$ ), tedavi sonrasında kontrol grubu ile anlamlı fark yoktu ( $p<0.05$ ). Yine tedavi öncesi ile tedavi sonrası ADMA düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Kontrol grubu ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupların NO düzeyleri arasındaki fark anlamlı olarak düşük bulunurken ( $p<0.001$ ), tedavi öncesi ile tedavi sonrası NO düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupların total IgE düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Tedavi öncesi ile tedavi sonrası total IgE düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Yine tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupların CRP düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek bulunurken ( $p<0.001$ ), tedavi öncesi ile tedavi sonrası gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Ayrıca Tedavi öncesi ve tedavi sonrası KOAH gruplarında serum ADMA veNO değerleri arasında negatif korelasyon gösterilmiştir. ( $t = - 0,542, p< 0,01, t = - 0,532, p< 0,01$ )

**SONUÇ:** Tedavi öncesi ve tedavi sonrası KOAH hastalarında ADMA düzeylerinin yüksek, NO düzeylerinin düşük olduğu ve her ikisinin de hava akımı sınırlaması derecesi ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur. ADMA, KOAH tedavisinde yeni bir potansiyel tedavi hedefi olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Asimetrik Dimetil Arjinin, Nitrik Oksit, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

## SUMMARY

### **The Effect of Chronic Obstructive Lung Disease (COPD) Treatment on Nitric Oxide (NO) and Asymmetric Dimethyl Arginine (ADMA) Levels**

**OBJECTIVES:** Asymmetric Dimethyl Arginine and Nitric Oxide show their effect mechanism mutual. The aim of this thesis was to investigate, serum Asymmetric Dimethyl Arginine (ADMA) and Nitric Oxide (NO) levels, variations on respiration function tests (RFT), hemogram and Total IgE levels effects on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) treatment.

**MATERIAL AND METHODS:** Serum ADMA, NO, Total IgE and Hemogram levels were investigated from the blood sample. ELISA method was used to determine serum ADMA levels, colorimetric method by using as an indicator of NO was used to detect serum NO levels and Hemogram and Total IgE values were determined by automatic blood counter auto analyzer equipment.

**RESULTS:** While there was detected a significant difference ( $p < 0.05$ ) on serum ADMA levels between control group and patients before the treatment, there was not detected a significant difference ( $p > 0.05$ ) on serum ADMA levels between patients after the treatment. The treatment on COPD patients was reduced the level of ADMA compared to control group. While there was observed a significant difference on NO concentration between the control group and patients before and after the treatment ( $p < 0.001$ ), there was not a considerable difference on NO concentrations between patients before and after the treatment ( $p > 0.05$ ). Whereas there was observed a statistically significant difference on Total IgE concentration between the control group and patients before and after the treatment ( $p < 0.001$ ), there was not a significant difference on Total IgE concentrations between patients before and after the treatment ( $p > 0.05$ ). COPD indicated significant negative correlation between serum ADMA and NO values before and after the treatment.

**CONCLUSION:** As a result of this study we found that ADMA levels were high, while NO levels were low in COPD patients and both of them showed strong correlation with degree of air current restraint. ADMA could be a potential new indicator of COPD prognosis and potential a new target at COPD treatment.

**Key Words:** Asymmetric Dimetil Arginin,ELISA, Nitric Oxide, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Respiration Function Tests.



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tüm dünya ülkelerinde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmakla birlikte hastalık tam olarak geri dönüşü olmayan hava akımı sınırlanması ile karakterize bir solunum sistemi hastalığı olarak tanımlanmaktadır (Erdem, Kanat ve Ünlü 2008).

Akciğer hastalığında geri dönüşümü olmayan hava akımı sınırlanmasıyla karakterize olup, genellikle ilerleyici olduğu bilinmekle birlikte zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Tatlıcıoğlu 2007). Bu hastalık, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan inflamatuvar bir sürecin sonucu gelişir (Astım ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Tanı ve Tedavisinde Eğitimci Rehberi 2010).

GOLD 2017 raporuna göre, KOAH'ı hava yolu ve alveoler anormalliklere bağlı kalıcı solunumsal belirti ve hava akımı yetersizliği ile karakterize bir hastalık olarak değerlendirmektedir (<http://goldcopd.org> Erişim tarihi:19.05.2019). KOAH'ın erken ve en önemli semptomları öksürük, balgam çıkartma ve nefes darlığıdır (Başyigit 2010b). Bunun yanı sıra hiperkapni, hipoksemi, kronik kor pulmonale ve kilo kaybı KOAH'ın zamana bağlı periyotta uzun zaman içerisinde ortaya çıkan etkileri olup hastalığın tedaviye verdiği yanıt ile pozitif korelasyon gösterirler (Erdem ve ark. 2008). KOAH'ın bilinen bir komplikasyonu da pulmoner hipertansiyon (PH) gelişimidir (Chaouat, Naeije and Weitzenblum 2008). Pulmoner arter basınç artışının nedeni güçlü vazodilatör etkili nitrik oksit (NO) etkinliğinin azalması olarak kabul edilmektedir. Kronik hipokside ikincil pulmoner hipertansiyon, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimlerinin artmış pulmoner ekspresyonu ile birlikte. Buna rağmen bu hastalıkta nitrik oksit pulmoner üretiminin azalması olduğu gösterilmiştir. NO sentezini regüle eden NOS aktivitesi ise endojen bir inhibitör olan asimetrik dimetil arjinin molekülü ile düzenlenmektedir (Erdem ve ark. 2008). ADMA'nın NO oluşum hızını düzenlediği bilinmektedir (Buğdaycı ve Serin 2005). ADMA'nın NO'nun endojen inhibitör olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

ADMA, proteinlerde yer alan arjinin kalıntılarına protein arjinin metil transferaz 1 (PRMT1) aracılığıyla metil grubunun eklenmesine bağlı olarak oluşan metillenmiş bu proteinlerin yıkılması sonucunda meydana gelen arjininamino asitinin bir turevidir (Akyol ve ark. 2015). ADMA'nın başlıca sentez yolağı Dimetilarjinin Dimetil Amino Hidrolaz (DDAH) enzimiyle sitrölin ve dimetilamine yıkılması sonucu oluşan metabolik yoldur (Erdem ve ark. 2008).

Çalışmamız Kronik Obströktif Akciğer Hastalığı (KOAH) tedavisinin serum Nitrik Oksit (NO), Asimetrik Dimetil Arginin (ADMA) düzeylerine, solunum fonksiyon testlerindeki (SFT) değişimlerine, Hemogram ve Total IgE düzeylerine etkisine bakmayı amaçlamıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. KRONİK OBSTÜRİKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ)

#### 2.1.1. KOAH'ın Tarihçesi

Kronik Obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ), ilk kez 1995 yılında yayınlanan Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Toraks Derneği (ERS) rehberlerinde “Kronik bronşit ve amfizeme bağlı hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlaması genellikle ilerleyici ve kısmen geri dönüşümlü olabilir” şeklinde tanımlanmıştır (Standarts for the diagnosis and çare of the patients with chronic obstructive pulmonary disease 1995, Siafakas et al 1995, Kocabaş ve ark. 2017). Tarihsel sürece bakıldığında ilk kez 2001 yılında GOLD rehberinde yayınlanan “ tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir hastalık durumudur. Hava akımı sınırlanması genellikle ilerleyicidir ve zararlı parçacık ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir” şeklinde tanımlandığı görülmektedir (Kocabaş ve ark. 2017).

GOLD 2006 rehberinde yapılan tanıma göre hastalığın önlenabilir ve tedavi edilebilir hastalık olduğu eklenmiştir (Kocabaş ve ark. 2017,<http://www.who.int> Erişim tarihi:18.02.2019). GOLD 2011 raporunda yapılan tanıma göre hastalığı artmış inflamatuvar cevapt ile ilişkili, çoğunlukla ilerleyici kalıcı hava akımı yetersizliği olarak değerlendirmiş ve son olarak GOLD 2017 raporuna göre; hastalığı hava yolu ve alveollerdeki anormalliklere bağlı kalıcı solunumsal belirtiler ve hava akımı yetersizlik ile karakterize hastalık olarak değerlendirmiştir (<http://goldcopd.org> Erişim tarihi:19.05.2019,Kocabaş ve ark. 2017,<http://www.who.int> Erişim Tarihi:18.02.2019).

#### 2.1.2. KOAH'ın Tanımı

Günümüzde çok yaygın bir hastalık olmasına rağmen KOAH'ın herkes tarafından kabul gören tam bir tanımı yapılmamıştır. Hakkında farklı birçok tanım yapılan KOAH'ın bilinen ve en yaygın tanımları Amerikan Toraks Derneği (ATS), Avrupa Solunum Derneği (ERS) ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim (GOLD) örgütlerinin yapmış olduğu tanımlardır (Akman 2016).

Amerikan Toraks Derneği (ATS)'ne göre KOAH, kronik bronşit veya nefes darlığına bağlı ekspiratuar hava akımında meydana gelen kısıtlanmadır. Hava akımındaki bu kısıtlanma genellikle ilerleyici olup, hava yolu hassaslığı ile birlikte seyrederek ve az da olsa geri dönüşümlü olabilir (Standarts for the diagnosis and care of the patients with chronic obstructive pulmonary disease 1995,Celli et al 2004).

Avrupa Solunum Derneği (ERS)'ne göre KOAH, azalmış hava akımı ve akciğerlerin zorlu ekspirasyonunun yavaşlamasıdır. Bu durumun sonucunda KOAH yavaş ve zamanla orantılı şekilde ilerleyicidir. Bu tanıma bağlı olarak hastalığın tıbbi tedavisi mümkün olmadığından büyük oranda geri dönüşsüzdür (Siafakas et al 1995,Celli et al 2004). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim (GOLD) örgütüne göre KOAH, hava yolu ve alveoler farklılaşmalara bağlı kalıcı solunumsal belirti ve hava akımı yetersizliği ile karakterize hastalık olarak tanımlanmaktadır (<http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019). Akciğer alveollerinde geri dönüşümü olmayan hava akımı sınırlanmasıyla belirlenebilir olduğu düşünülen hastalığın genel olarak ilerleyici olduğu bilinmekle birlikte zararlı parçacık ve gazlara karşı akciğerde meydana gelen anormal inflamatuvar cevapla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Tatlıcıoğlu 2007). Günümüzde ise KOAH için kullanılan yaygın tanım ise,“tam olarak geri dönüşü olmayan zararlı gaz ve partiküllere karşı havayolları ve akciğerin artmış kronik inflamatuvar yanıtı ile ilişkili ve genellikle ilerleyici özellikteki kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize olmakla birlikte yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir solunum sistemi hastalığıdır” şeklindedir (Tatlıcıoğlu 2007,Astım ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Tanı ve Tedavisinde Eğitimci Rehberi 2010, Kocabaş ve ark. 2014, <http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019 ).

## **2.2. DÜNYADA VE TÜRKİYEDE KOAH'IN EPİDEMİYOLOJİSİ**

Bütün ülkelerde önemli bir mortalite nedeni olan KOAH' ın insanlarda görülme sıklığı günden güne artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tahminlerine göre, dünya genelinde 65 milyon ağır KOAH'lı hasta bulunmakta ve her yıl 3 milyon insanın KOAH nedeni ile hayatını kaybettiği bildirmektedir (<http://www.who.int> Erişim tarihi: 18.02.2019). Dünyada 600 milyondan fazla KOAH'a sahip olan kişiler bulunmakta ve her yıl 3 milyonundan fazla kişi bu hastalıktan ölmektedir.

Türkiyede kesin veriler olmamakla birlikte 2,5-3 milyon KOAH'lı hasta olduğu, her yıl 26 binden fazla insanın bu hastalığa bağlı olarak öldüğü tahmin edilmektedir (Tel, Demirkol, Kara ve Aydın 2012). Bu çalışmalar ışığında KOAH'ın günümüzde tüm dünya ülkelerinde 3. ölüm nedeni haline geldiği ve tüm ölümlerin de %5,5'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Aldağ 2014). KOAH'ın görülme ve yayılma sıklığı ülkeler ve farklı gruplar arasında değişkenlik göstermektedir. Araştırmacıların yaptığı epidemiyolojik çalışmalarda diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi KOAH epidemiyolojisinin de gelir düzeyine bağlı olarak ülkelerde farklı özellikler gösterdiği ve farklı risk gruplarına sahip olduğu görülmektedir (Kocabaş ve ark. 2017). Bu çalışmalar ile görülmüştür ki KOAH genellikle sosyo-ekonomik durumu düşük fakir ülkelerde daha fazla görülmektedir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde KOAH ölümlerinin yaklaşık % 90'a çıktığı bilinmektedir. KOAH'ın görülme sıklığı giderek artmaktadır. Bu artışın nedenleri arasında en önemli olanlarının toplumdaki sigara içme alışkanlığındaki ve yaşlı nüfus oranındaki artış olduğu düşünülmektedir. Bunların yanı sıra geçmiş yıllarda cinsiyet açısından bakıldığında KOAH erkek bireylerde daha fazla görülmekteydi. Bunun nedeni ise erkeklerin kadınlara göre daha fazla sigara içmeleri ve KOAH için risk faktörü taşıyan mesleklerde kadınlara göre daha çok çalışmaları rol oynamaktaydı. Bunun yanısıra günümüzde kadınlar arasında sigara içiciliğinin gün geçtikçe yaygınlaşması ve meslek hayatında erkeler kadar aktif rol almaları sonucunda KOAH kadınlarda da giderek yaygınlaşan bir hastalık olma yolundadır (Erdinç 2005,Aldağ 2014, Kocabaş ve ark. 2014). KOAH geçmişte yeterince epidemiyolojik verinin bulunamadığı hastalık olarak tanımlanmaktadır (Kocabaş ve ark. 2010). Türkiye'de mevcut bilgiler sonucunda 3 milyon kadar KOAH hastası bulunduğu bilinmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine bakıldığında, Türkiye'de 2010, 2011 ve 2012 yıllarında en sık görülen ölüm nedenleri içerisinde solunum sistemi hastalıkları en sık görülen 3. ölüm nedenidir. 2012 yılında meydana gelen toplam 320,967 ölümden 31,026'si solunum sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleşmiştir ve bu ölümlerin de 19,087'si (%61,5) KOAH nedeniyledir (Kocabaş ve ark. 2014). Bunun sonucunda KOAH görülme sıklığı ve ölüme neden olma oranı yüksek olan ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen hastalıklardan biridir (Tel ve ark. 2012).

Türkiye’de; KOAH’ın neden olduğu hastalık yükü, hastalığın prevalans, mortalite ve risk faktörleri ile ilgili ulusal seviyede yeterli bilgiye hala sahip olmamız nedeni ile klinik pratikte hastalığın tanısı ve tedavisi ile ilgili sorunların çözümlenmesi için güvenilir bilgiye sahip olmamızı engellemektedir. Türkiye Kronik Hava Yolu Hastalıklarını Önleme ve Kontrol Programının henüz bu bilgilere ulaşmamış olması, hem uygulanan kontrol programının etkinliğinin değerlendirilmesini zorlaştırmakta aynı zamanda uygun ve etkili bir kontrol programının uygulanmasını zorlaştırmaktadır. Bunun yanısıra Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Çalışmasında spirometri uygulamalarında tespit edilen önemli kalite sorununun bulunması düzenli uygulanan hizmetlerden yola çıkılarak KOAH hakkındaki bulguların güvenilirliğini de sorgulamaya imkân sağlamaktadır (Kocabaş ve ark. 2014,Aldağ 2014).

### 2.3. KOAH’IN RİSK FAKTÖRLERİ

KOAH, kalıtsal hassasiyetle, çevresel uyarıcılara maruz kalma arasında karşılıklı etkileşim sonucu ortaya çıkan hastalık olmasına rağmen bazı faktörlerin hastalık gelişimi üzerine etkileri hâlâ tam olarak bilinmemektedir. KOAH’ın meydana gelmesinde rol oynadığı bilinen risk faktörleri; genetik etmenler, sigara içimi, çevresel ve mesleki maruziyet, iç ve dış ortam hava kirliliği, akciğer gelişimine etkili faktörler, hava yolu hiperreaktivitesi ve astımdır (Tablo 1.)(<http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019).

**Tablo 1.** KOAH Risk Faktörleri

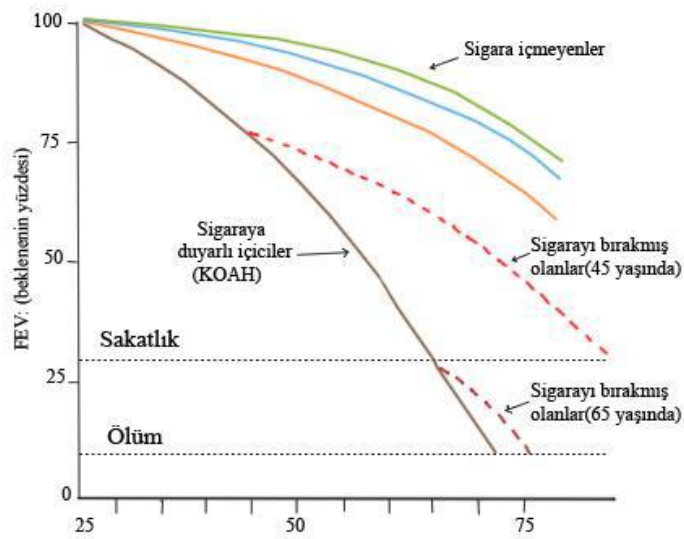
<b>KOAH RİSK FAKTÖRLERİ</b>
1. Kalıtsal Etmenler
2. Sigara Kullanımı a) Aktif Sigara Kullanımı b) Pasif Sigara Kullanımı
3. Çevresel ve Mesleki Maruziyet
4. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği
5. Akciğer Gelişimine Etkili Faktörler
6. Hava Yolu Hiperaktivitesi ve Astım

### 2.3.1. Kalıtsal Etmenler

Yapılan çalışmalarda bazı genetik faktörlerin KOAH gelişimine yatkınlığı arttırabileceği gözlemlenmiştir. KOAH gelişimine neden olduğubilinen en önemli genetik etmen bir proteaz enzim inhibitörü olan Alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. KOAH poligenetik bir hastalık olmasından dolayı gen ve çevre etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle AAT haricinde tanımlanan diğer kalıtsal bozukluklar tek başına KOAH'a neden olmazlar. AAT eksikliği dışında kalıtsal bir bozukluğu olan kişilerde KOAH gözlemlenebilmesi için bu durumun yanında başta sigara dumanı olmak üzere çevresel ve mesleki maruziyet gibi risk etmenlerininde olması gereklidir (Astım ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Tanı ve Tedavisinde Eğitimci Rehberi 2010, <http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019).

### 2.3.2. Sigara Kullanımı

Günümüzde KOAH ortaya çıkmasında bilinen en büyük risk faktörü sigara kullanımınıdır. KOAH'ın ortaya çıkmasında, sigara kullanma yaşı, sigara içme süresi, tüketilen sigara sayısı oldukça önemlidir. Bununla beraber her sigara içen kişide KOAH ortaya çıkmaz. Genel anlamda sigara kullananlarda hastalığın gözlemlenme riski %20 civarında olup, yaşa bağlı olarak bu oranın gözle görülür şekilde yükseldiği gözlemlenir (Kocabaş 2010b, Aldağ 2014).



Şekil 1. Sigara Kullanımının Akciğer Fonksiyonları ve Yaş ile İlişkisi (Aldağ 2014).

Sigara içmeyen kişilerde 35 yaştan sonra yıllık FEV<sub>1</sub> kaybı 30 ml/yıldır. Sigara içen kişilerde yaklaşık 2 katına çıkan kayıp hızı duyarlı içici olarak tanımlanan kişilerde 120-150 ml/yıl gibi yüksek değerlere çıkabildiği bilinmektedir (Şekil 1.). Sigara dumanına pasif olarak maruz kalmak ve hamilelik dönemlerinde annenin sigara içimi de KOAH için risklidir. Sigara kullanmadığı halde sigara dumanına maruz kalan kişilerde hastalığın ortaya çıkma riskinin, sigara dumanına maruz kalmamış kişilere göre gözle görünür oranda arttığı gözlemlenmektedir. Haftada 40 saatten fazla ve 5 yıldan fazla süreli sigara dumanına maruz kalmanın KOAH gelişme riskini %50 oranında yükselttiği saptanmıştır. Bu nedenle kişilerin aktif olarak sigara kullanmasalar bile yüksek oranda sigara dumanına maruz kalmaktan kaçınacak önlemler almaları büyük önem arz eder (Kocabaş ve ark. 2010).

### **2.3.3. Çevresel ve Mesleki Maruziyet**

Farklı birçok çalışma alanında (fabrikalar, açık veya kapalı üretim tesisleri, çiftlikler vb.) akciğerlerde hasar meydana gelmesine neden olan çeşitli organik-inorganik toz, duman ve gazlarla karşılaşılması ve bu etmenlere solunum yoluyla uzun süre maruz kalınmasına bağlı olarak KOAH gelişebildiği düşünülmektedir (Kocabaş 2010b, <http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019). KOAH gelişmesi açısından riskli olan mesleklere örnek olarak; maden işçiliği, metal işçiliği, odun işçiliği, inşaat işçiliği, çimento işçiliği, pamuk işçiliği ve çiftçilik verilebilir. Sigara içicilerdeki KOAH'ın %15-19,2'si mesleki maruziyetle ilişkilendirilirken sigara öyküsü olmayanlardaki KOAH'ın %31,1'inin mesleki maruziyetle ilişkili olduğu bildirilmektedir (Kocabaş ve ark. 2010, Aldağ 2014, <http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019).

### **2.3.4. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği**

İç ve dış ortam hava kirliliğinin KOAH'ın ortaya çıkması üzerinde oynadığı rol sigara kullanımının hastalığın oluşması üzerinde oynadığı role göre oldukça azdır. Şehirlerdeki hava kirliliğinin kalp ve akciğer hastalıklarının ilerleyişine negatif doğrultuda etkilediği gözlemlenmiştir. İç ortam hava kirliliğinin başlıca nedenini oluşturan biomas maruziyeti kısaca kapalı ortamlarda çeşitli amaçlar için yakıt olarak kullanılan bitkisel ve hayvansal kaynakların neden olduğu iç ortam hava kirliliğini ifade eder.



Biyomas yakıtlarının ev içi ortamlarda kullanılması sonucu ev içi hava kirliliğini artırması ve bunun sonucunda artan kirliliğe bağlı KOAH'ın görülme riskinin arttığı bilinmektedir. Biyomas yakıtlarının yakılması sonucu oluşan son ürün olarak ortama amonyum, aldehit, akrolein, nitrojen oksit gibi gazlar ve parçacıklar çıkar ve yayılır. Oluşan bu yanma ürünlerinin solunum sistemine zararlı etkileri vardır. Bu bilgiler ışığında hayatında hiç sigara içmemiş ev kadınlarında hastalığın gelişim nedeni ev içi hava kirliliği olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, farklı çalışma ortamlarında akciğerlerde hasara neden olabilecek tozlara ve çeşitli gazlara solunum yolu ile uzun süre maruziyetinin sonucuna bağlı olarak da hastalığın gelişebildiği bildirilmektedir. Dış ortam hava kirliliği hastalığın ortaya çıkma sebeplerinden olarak düşünüldüğü için birçok araştırmaya konu olmakla beraber, yalnızca kendi etkisiyle hastalığın oluşumuna sebep olup olmadığı hakkında tatmin edici bilgi elde edilememiştir. Bunların yanında dış ortam hava kirliliğinin kalp ve solunum hastalıklarının oluşmasını tetiklediği, hastalığın negatif yönde ilerlemesine neden olduğu görülmektedir (Erdinç 2005, Kocabaş ve ark. 2010, Aldağ 2014, Akman 2016).

### **2.3.5. Akciğer Gelişimine Etkili Faktörler**

Akciğer büyümesi, doğum öncesi, doğum ve çocukluk dönemi ile bağlantılıdır. Bu süreç hamilelik döneminde başlayan, doğumdan sonra devam eden, doğum öncesi ve çocukluk dönemlerinde maruz kalmalardan etkilenir. Hamilelik ve çocukluk dönemlerinde akciğer büyümesi üzerinde rol oynayan genetik veya çevresel faktörler (anne sigara kullanımı, çocukluk döneminde sigara dumanına aktif veya pasif olarak maruz kalınması, çocukluk dönemi solunum enfeksiyonları vb.), hastalığın bireyde ortaya çıkma oranının yükseltmesini sağlayacak etkiye sahiptir. Ulaşılan tam kapasite akciğer fonksiyonunda meydana gelen azalma hastalığın meydana gelme riski artmış bireyleri belirlemede yardımcı olabilir (Kocabaş ve ark. 2014, <http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019).

### **2.3.6. Hava Yolu Hiperaktivitesi ve Astım**

Astım KOAH'ın ortaya çıkmasına neden olabilecek bir faktör olarak düşünülmekle birlikte mevcut kanıtlar bu iki hastalık arasındaki ilişkiyi kesinleştirmiş değildir.

Çocukluk döneminden itibaren bronş aşırı duyarlılığı hikâyesi olan veya astım hastalığına bağlı tedavi görenlerde KOAH görülme riskinin de artmış olduğu yönünde görüşler bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan kapsamlı çalışmaların verilerine göre, yukarıda bahsedilen risk faktörleri bulunan kişilerde, bulunmayan kişilere göre KOAH görülme olasılığı 12,5 kat artmaktadır (Kocabaş ve ark. 2014).

## **2.4. KOAH'IN OLASI RİSK FAKTÖRLERİ**

KOAH'ın risk faktörleri dışında solunum sistemi enfeksiyonları, sosyoekonomik faktörler, kişisel faktörler, beslenme gibi olası bazı risk faktörlerinin hastalığın gelişiminde rol oynayabileceği tahmin edilmektedir (Tablo 2.)(Kocabaş ve ark. 2014, Akman 2016).

**Tablo 2.** KOAH Olası Risk Faktörleri

<b>KOAH OLASI RİSK FAKTÖRLERİ</b>
Solunum Sistemi Enfeksiyonları
Sosyoekonomik Durum
Kişisel Faktörler
Beslenme Şekilleri

### **2.4.1. Solunum Sistemi Enfeksiyonları**

Solunum sistemi enfeksiyonlarının, hastalığın ortaya çıkması ve ilerlemesi üzerindeki etkisi belirsizdir. Eldeki bilgiler, çocukluk döneminde (özellikle 0-1 yaş) atlatılan viral enfeksiyonların yetişkinlik döneminde kronik solunumsal belirtilerin ve akciğer fonksiyonlarında bozulmaların ortaya çıkmasına sebep teşkil edeceğini göstermektedir (Kocabaş 2008).

### **2.4.2. Sosyoekonomik Durum**

Sosyoekonomik durumun düşüklüğü hastalığın ortaya çıkma oranıyla bağlantılıdır. Bu bağlantıya rağmen bu durumun yoksulluğun hangi bölümü ile ilişkili olduğu günümüzde net bir şekilde bilinmemektedir.

Ancak sosyoekonomik durumun yetersiz olması iç ve dış ortam hava kirliliği, kalabalık ve gürültülü yaşam, yetersiz ve dengesiz beslenme, enfeksiyonlar ile ilişkisi olup olmadığı bilinmemektedir (<http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019).

#### **2.4.3. Kişisel Faktörler**

KOAH'a etki eden kişisel faktörler yaş ve cinsiyettir. Yaş, KOAH'ın ortaya çıkması üzerine etkili bir risk faktörü olarak görülmemekle birlikte yaşlanma döneminde sağlıklı olmanın hastalığa neden olup olmadığı veya yaşın hayat boyunca etkilenilen maruz kalınan etmenlerin tamamını belirttiği günümüzde tam olarak bilinmemektedir.

Cinsiyetin KOAH'ın üzerindeki etkisine bakıldığında geçmişte yapılan birçok çalışmada KOAH'ın görülme riskinin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu gözlemlenmişken, günümüzde özellikle gelişmiş ülkelerde yapılan araştırmalarda kadınlardaki sigara kullanma oranındaki artış nedeniyle her iki cinsiyette eşit hale geldiği gözlemlenmiştir. Bununla birlikte yapılan bazı araştırmalarda kadınların sigara dumanına erkeklere göre daha duyarlı olduğu ve her iki cinsiyetinde eşit oranda sigara içmelerine rağmen erkeklere göre kadınlarda hastalık şiddetinin daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (<http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019).

#### **2.4.4. Beslenme Şekilleri**

Yetersiz ve dengesiz beslenme ve düşük sosyoekonomik durum ile hastalığın meydana gelmesi arasında ilişkinin var olduğu bilinmesine rağmen, bu ilişkinin boyutu bilinmemektedir. Bunun yanında yapılan çalışmalara bakıldığında diyetle alınan A, C ve E vitamini gibi antioksidan vitaminlerin ve doymamış yağ asitlerinin yetersiz alınması, bunların yanına tuzun ise fazla alınmasının KOAH'ın ortaya çıkması ile ilişkili olduğu, balık yağı açısından zengin bir diyetin ise KOAH'ın ortaya çıkmasını önlediğine dair kanıtlar bulunmuştur (Kocabaş ve ark. 2014).

### **2.5. KOAH'IN PATOLOJİSİ**

Solunum yoluyla alınan zararlı gazlar ile birlikte solunum yolağında ve akciğer parankim hücrelerinde meydana gelen normal olmayan inflamatuvar cevabın, KOAH patogenezinde etkinliği yüksek olan en temel faktör olduğu kabul edilmektedir.

Oluşan kronik inflamatuvar cevabın, akciğerin olması gereken savunma ve onarım mekanizmalarını bozarak akciğerin doğru şekilde kendini onaramamasına bağlı olarak doku hasarlarına neden olur. Sonuç olarak patolojik farklılaşmalar hastalığın en önemli karakteristik özelliği olan kronik hava akımı obstrüksiyonu ve buna bağlı olarak diğer fizyolojik değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur (Celli et al 2004, Kocabaş ve ark. 2014, <http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019).

KOAH'a özgü patolojik değişiklikler solunumyollarında, akciğerin parankim hücrelerinde ve pulmoner damarlarda görülür (Tablo 3.).

**Tablo 3.** KOAH Patolojisinde Temel Değişiklikler

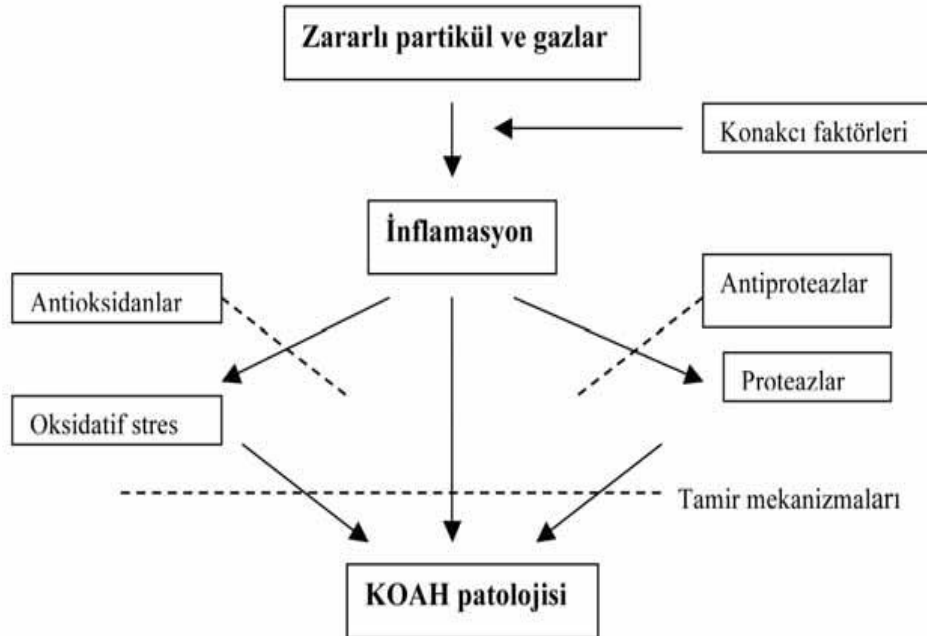
	Hücre İnfilyasyon	Yapısal Değişiklikler
<b>Büyük Hava Yolu</b> (Trakea ve iç çapı >2 mm olan bronşlar)	Makrofaj CD <sub>8</sub> T lenfosit Nötrofil Eozinofil	Goblet hücre hiperplazisi Submukozal bezlerde mukus artışı Epitelde skuamöz metaplazi
<b>Küçük Hava Yolu</b> (İç çapı <2 mm olan bronşiyoller)	Makrofaj CD <sub>8</sub> T lenfosit B lenfosit Fibroblast Nötrofil Eozinofil	Hava yolu duvarında kalınlaşma Peribronşiyal fibrozis Hava yolu lümeninde daralma Alveoler tutamak kaybı
<b>Akciğer Parankimi</b> (Solunumsal bronşiyoller ve alveol)	Makrofaj CD <sub>8</sub> T lenfosit	Alveol duvar hasarı Alveol Epitel apoptozis Sentrilobüler amfizem Panasiner amfizem
<b>Pulmoner Damarlar</b>	Makrofaj CD <sub>8</sub> T lenfosit	Endotelial disfonksiyon İntimal kalınlaşma Mediyal hipertrofi Adventisyal enflamasyon

## 2.6. KOAH'IN PATOGENEZİ

KOAH'ın patogenezi solunum yolağının, parankimin ve pulmoner damarların kronik inflamasyonu ve hava akımı kısıtlanması ile karakterizedir (Erdoğan 2005). Akciğerlerde hastalığın ortaya çıkma sürecinde rol oynadığı düşünülen mekanizmalar Tablo 4.de gösterilmiştir. Bu mekanizmaların etkileşimleri ise Şekil 2.de gösterilmektedir.

**Tablo 4.** KOAH Patogenezinde Rol Oynayan Mekanizmalar

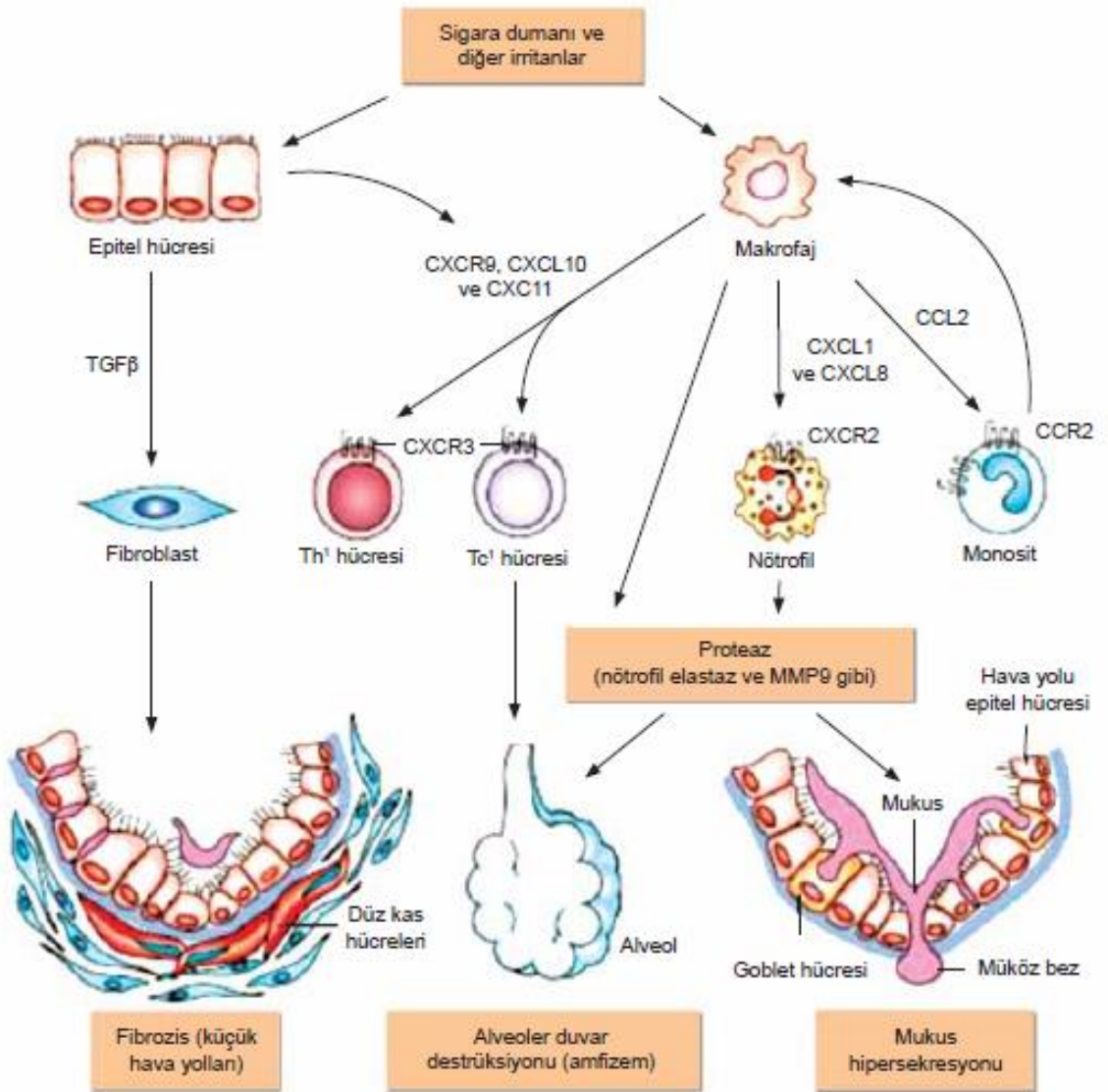
KOAH PATOGENEZİNDE ETKİLİ MEKANİZMALAR
• İnflamatuvar Hücreler
• Yapısal Hücreler
• Oksidan Antioksidan Dengesizliği
• Proteaz Antiproteaz Dengesizliği



**Şekil 2.** KOAH Patogenezi(Başığit 2010a).

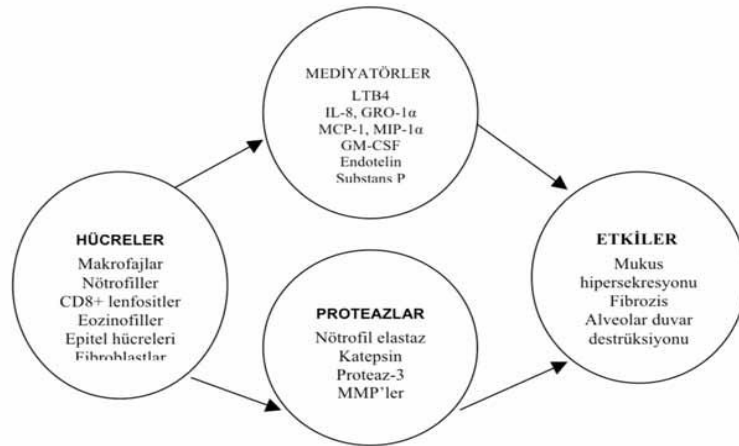
### 2.6.1. İnflamatuvar ve Yapısal Hücreler ve Etkileri

KOAH'ın patogeneğinde başlıca etken inflamatuvar hücreler olarak düşünülür. Bu inflamatuvar hücreler akciğerin değişik yapısal ve anatomik bölgelerinde oransal olarak farklı miktarlarda bulunur. İnflamatuvar hücreler salgıladıkları haberleşme sinyalleri yardımıyla kendi aralarında ve yapısal hücreler ile etkileşim halinde bulunarak hastalığın ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (Şekil3.)(Kocabaş ve ark. 2014).



Şekil 3. KOAH Patogeneğine Katkıda Bulunan İnflamatuvar ve İmmün Hücrelerin Etkileşimi ve Salınan Mediyatörler (MacNee 2005, Kocabaş ve ark. 2010).

KOAH'ta santral ve periferik hava yollarının tamamında başlıca makrofaj, nötrofil ve T-lenfositlerden özellikle CD8<sup>+</sup> bulunduğu karakteristik bir inflamasyon bulunmaktadır. Nötrofiller genellikle soluk yolu lümeninde, makrofajlar lümeninde, bronş duvarında ve parankimde, lenfositler ise parankimde ve bronş duvarında yoğunlaşmış şekilde bulunmaktadır (Kocabaş ve ark. 2010, <http://www.who.int> Erişim tarihi: 18.02.2019). Makrofajların, hem nötrofil kemotaktik faktörler ve interlokin-8 (IL-8), tümör nekroz faktör-alfa, lokotrien-B4 gibi mediyatörler, hemde matriks metalloproteinazlar gibi proteolitik enzimler salgılayarak, hastalıkdaki inflamatuvar süreci kontrol altında tuttuğu düşünülmektedir. Kemotaktik faktörlerle solunum yolağına çekilen nötrofiller, nötrofil elastaz ve diğer proteazları salgılayarak parankim tahribatınaneden olmakta, çeşitli sitokinlerin salınımını yükseltmek ile birlikte mukus salgılanmasının artmasına sebep olmaktadır. T lenfositlerin salgıladıkları perforin, garanzim, tümör nekroz faktör-alfa gibi enzimler ve sitokinler ile hücre hasarına neden oldukları ve inflamasyonun devamlı bir şekilde sürdürülmesinden sorumlu oldukları düşünülmektedir. Hastalıkta bunların yanı sıra solunum yolundaki epitel hücrelerinin de nitrik oksit ve prostasiklin E2 gibi doğal bronkodilatör salgılarının azaldığı, solunum yoluna inflamatuvar hücre göçünü sağlamakla görevli interlokin-2 (IL-2) ve IL-8 gibi sitokinleri serbestleştirerek hava akımı yetersizleşmesine ve hücrelerde hasarlara neden oldukları düşünülmektedir (Şekil 4.)(MacNee 2005, Kocabaş ve ark. 2010).



**Şekil 4.** KOAH Patogenezinde Rol Oynayan Hücre ve Mediyatörler (Başyigit 2010a).

### **2.6.2. Oksidan Antioksidan Dengesizliği**

KOAH'ta oksidan-antioksidan dengesi oksidanların tarafında dengesizleşmektedir. Bu durumun gerek oksidan miktarındaki artışlar, gerekse antioksidan miktarlarındaki azalmalardan kaynaklanabileceği düşünölmektedir. Hastalıktaki artmış oksidan aktivitelerin kaynağı sigara dumanı, aktifleşmiş nötrofiller ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerden salgılanan oksidan maddelerdir (Kocabaş ve ark. 2010, <http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019). Oksidanlar sigara dumanından dış kaynaklı olarak ya da fagositlerden ve diğer hücrelerden iç kaynaklı olarak alınmaktadır. Oksidanlar, lipid ve nükleik asit gibi çeşitli biyolojik moleküller ile reaksiyona girerek hücrelerde hasara ve bu hasarlara bağlı olarak hücrelerde fonksiyon bozulmasına neden olurlar (Başyiğit 2010a). Bunlarla birlikte oksidanlar;

- 1) Akciğer hücrelerini doğrudan hasara uğratarak,
- 2) Mukus hipersekresyonunu sağlayarak,
- 3) Antiproteazları inaktive ederek,
- 4) Proteaz enzimlerinin etki etme özelliklerini arttırarak,
- 5) Plazma eksudasyonuna neden olarak,
- 6) Redoks tepkimlerine duyarlı gen değişimini sağlayan faktörler üzerinden akciğer enflamasyonunu arttırarak,
- 7) Histon deasetilaz aktivitesini azaltarak da inflamatuvar genlerin ekspresyonunu arttırarak akciğer patogenezinde katkıda bulunurlar (Owen 2005, Kocabaş ve ark. 2010).

### **2.6.3. Proteaz Antiproteaz Dengesizliği**

KOAH'ta proteaz-antiproteaz dengesizliği üzerine etkili iki temel neden bulunur. Bu nedenler; antiproteaz enzim aktivitelerinin azalması veya bu enzim aktivitelerinin durması ve proteaz enzimlerinin aşırı üretimi ya da enzim aktivitelerinin artışıdır. KOAH'ta inflamasyonun ve oksidatif stresin etkisi ile aktive olmuş inflamatuvar hücrelerden salgılanan proteolitik etkili enzimler proteaz aktivitesinin artmasına neden olur. Proteazların miktarca artması sonucu alveol duvarlarındaki elastinin ve kollajeni yıkıma uğratar.



Proteazların bu yıkım aktivitesi anfizeme oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Bununla beraber artmış proteazlar mukus salgısının artışına da neden olmaktadır (Kocabaş ve ark. 2010).

## 2.7. KOAH FİZYOPATOLOJİSİ

KOAH hastalarında meydana gelen fizyopatolojik değişiklikler Tablo 5.de görülen şekilde sınıflandırılabilir. Bu fizyopatolojik değişiklikler hastalarda hastalığın belirtileri olan nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkartma, egzersiz performansında azalma, oksijen yetersizliği, kanda fazla karbondioksit birikmesi, kilo kaybı ve depresyon belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur (<http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019).

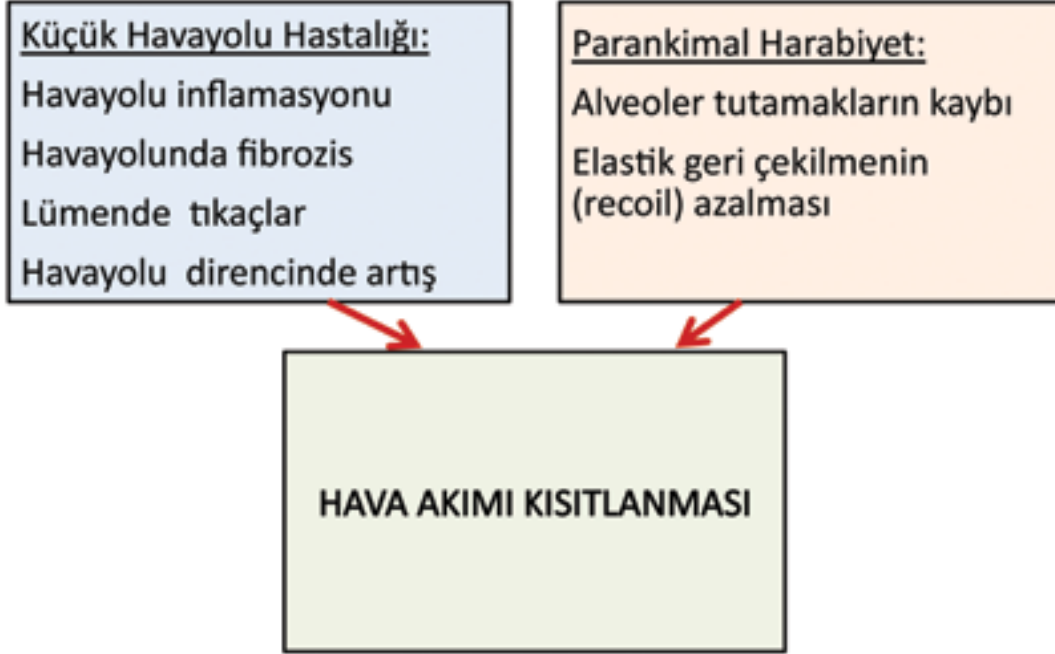
**Tablo 5.** KOAH'ın Fizyopatolojik Değişimleri

<b>KOAH'IN FİZYOPATOLOJİK DEĞİŞİMLERİ</b>
• Hava Akımı Kısıtlanması ve Hava Hapsi
• Gaz Değişim Anomalileri
• Aşırı Mukus Sekresyonu
• Pulmolar Hipertansiyon ve Kor Pulmonale
• Sistemik Etkiler
• Alevlenmeler

### 2.7.1. Hava Akımı Kısıtlanması ve Hava Hapsi

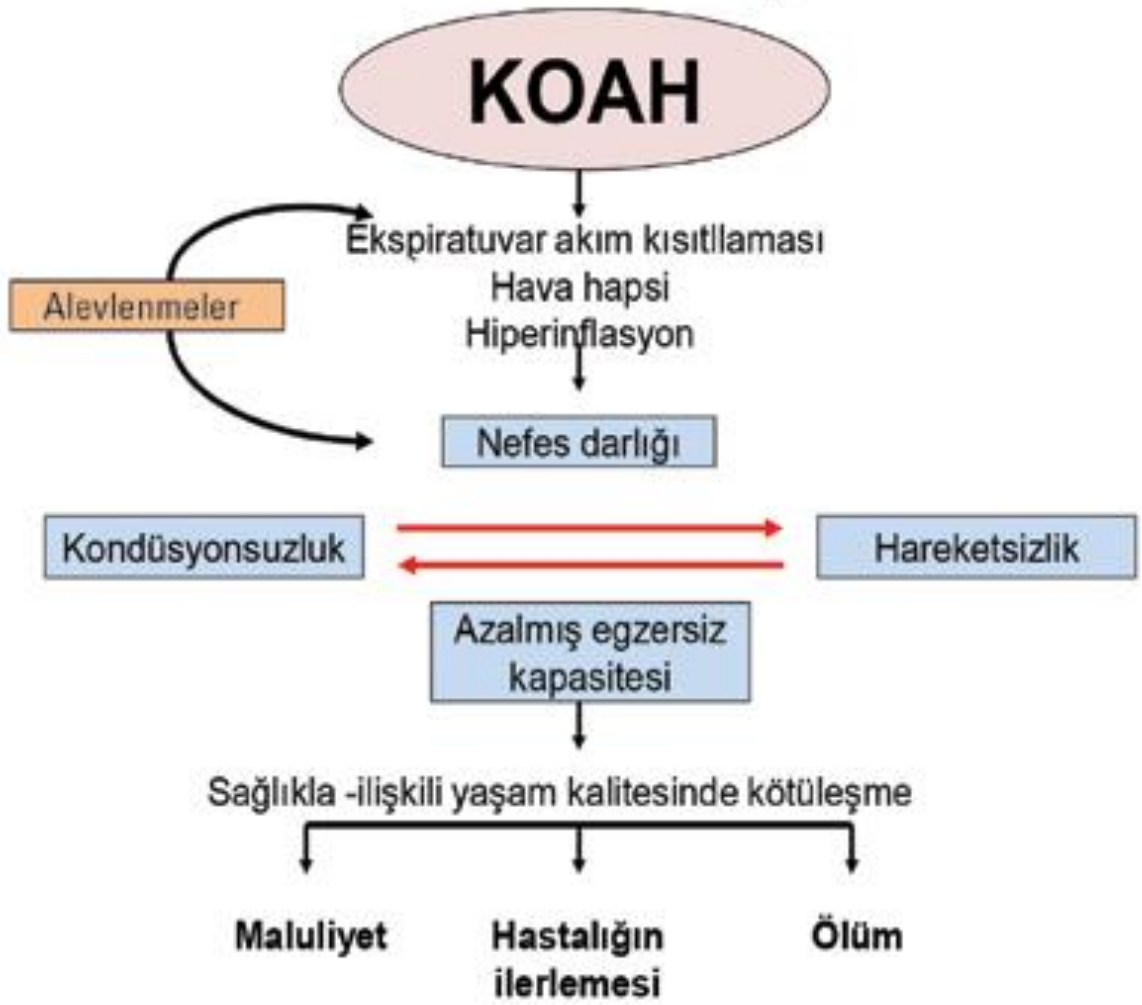
KOAH'ta gözle görülen başlıca fizyopatolojik değişiklik, geri dönüşümü olmayan ve ilerlemeye devam eden hava akımının kısıtlanmasıdır. Solunum yolağı içindeki inflamasyon, ödem, fibrozis, parankim tahribatına bağlı olarak hava yolu açıklığının korunamaması ve ekspiratuar itme gücünün azalmasına bağlı olarak hava akımının yetersizleşmesine neden olur (Şekil 5.) (Başyigit 2010a, Kocabaş ve ark. 2014, <http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019).

## KOAH'ta Hava Akımı Kısıtlanmasının Mekanizmaları



**Şekil 5.** KOAH'ta Hava Akımının Kısıtlanma Nedenleri (Kocabaş ve ark. 2014).

Solunum fonksiyon testinde KOAH hastalarının FEV1 ve FEV1/FVC değerlerinde azalma gözlemlenir. Hastalığın erken evrelerinde hastalarda FVC'nin korunduğu bilinmektedir. Hava akımının kısıtlanması sonucu alveollerin solunum yolağına uyguladıkları elastik geri çekim basıncında ve ekspiratuvar itme gücünde azalma solunum yoluyla alınan havanın soluk verme ile tamamının dışarı atılamamasına ve buna bağlı olarak hava hapsine neden olur. Hava hapsi, egzersiz yapma vb. gibi durumlarda solunum sıklığının artmasına bağlı olarak daha belirgin hale gelir. Buna dinamik hiperenflasyon adı verilir. Hava hapsinin KOAH'lı hastalarda hastalığın erken evresinde geliştiği ve egzersiz dispnesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Başyigit 2010a, Akman 2016, <http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019). KOAH'lı hastaların ekspiratuvar akım hızlarında azalma ve pulmoner hiperinflasyon, dispne, aktivite kapasitesinde kısıtlanma yaşam kalitelerinin azalmasına neden olmaktadır (Şekil 6.) (Kocabaş ve ark. 2014).



**Şekil 6.** KOAH'ta Hava Akımının Kısıtlanmasının Sonuçları (Kocabaş ve ark. 2014).

### 2.7.2. Gaz Değişimi Anomalileri

KOAH bulgularında oksijen yetersizliğinin en önemli nedeni ventilasyon perfüzyon (V/Q) dengesizliğidir. Bu dengesizlik; solunum mekanizmasında değişme, pulmoner hiperinflasyon, hızlı ve yüzeysel soluk alıp vermeye, gaz alış verişinde bozulmaya ve solunum yetmezliğine sebep olabilmektedir.

Gaz değişimi anormallikleri oksijen yetersizliği ve karbondioksit seviyesinin gerekenden fazla yükselmesiyle sonuçlanır. Periferik hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle azalmış soluk alıp verme, damar yatağında destrüksiyon, aşırı şişkin alveollerin mekanik basısı ve oksijen yetersizliği nedeniyle azalmış perfüzyon V/Q dengesizliğinin başlıca nedenleri olarak sayılabilir (Başyigit 2010a, Kocabaş ve ark. 2014).

### **2.7.3. Mukus Hipersekresyonu**

Sigara dumanı ve diğler tahriş edici uyarıcılara bağılı olarak submukozal bezlerde hacim artmasına bağılı genişleme ve bu genişlemeye bağılı goblet hücre sayısındaki artış mukus salgısının artmasına neden olur. Hastalarda kronik öksürük ve balgam çıkarma şikayetlerinin gözleendiğı kronik bronşit ile ilişkilidir ancak her zaman hava akımı kısıtlanması ile birlikte olmayabilir. KOAH patogeneğinde rol oynayan birçok mediyatörler, proteazlar ve epidermal büyüme faktörü (EGF) mukus salgılanması artışı üzerinde önemli rol oynamaktadır (<http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019).

### **2.7.4. Pulmoner Hipertansiyon ve Kor Pulmonale**

KOAH'lı hastalarda pulmoner arterlerdeki basıncın artışına sebep olan birçok faktör bulunmaktadır, ancak bu faktörlerden en önemlisi oksijen yetersizliğine bağılı gelişen pulmoner vazokonstrüksiyondur. KOAH'ta inflamasyonun sadece solunum yolları ile sınırlı olmadığı, damar yatağında var olan lenfosit açısından zengin inflamasyonun endotelin fonksiyon kaybetmesine ve intimada fibroze yol açarak damar çeperlerinde daralmaya ve sonuç olarak pulmoner yüksek tansiyona neden olduğu gözlemlenmiştir. Bunların dışında, amfizemde oluşan parankimal destruksiyon, damar yataklarında tahribata neden olarak; oksijen yetersizliğine bağılı polisitemi, kanın akışkanlığını arttırarak; adezyon moleküllerinin artışı, mikroembolileri ve trombüs gelişimini kolaylaştırarak; kanda karbondioksit miktarının artması ve kanda ait birikmesine bağılı asidoza, damar düz kasında kontraksiyona neden olarak pulmoner hipertansiyon oluşumuna katkıda bulunur. Pulmoner arter basıncının artması, hastalığın ileri evrelerinde sağ ventrikul hipertrofisine ve sağ kalp yetersizliğine (kor pulmonale) neden olur (Başyığıt 2010a, <http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019).

### **2.7.5. Alevlenmeler**

KOAH'ta solunumsal belirtilerin tekrarlanması sık karşılaşılan bir durumdur. Alevlenmelerin başlıca nedenleri arasında bakteriyel veya viral enfeksiyonlar, çevresel kirlenmeler gösterilmektedir. Pnömoni, tromboemboli ve kalp yetmezliği gibi rahatsızlıklar, solunumsal belirtilerin alevlenmesine benzer bir durum meydana getirebilecekleri gibi var olan bir alevlenmeyi şiddetlendirebilirler.

Alevlenme sırasında hiperinflasyonda artış ve ekspiratuvar akımlarda azalma olur. Bu durum hastada dispne artışı açar. Ventilasyon/perfüzyon dengesindeki bozulmalar da oksijen yetersizliğine neden olmaktadır (Kocabaş ve ark. 2010, <http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019).

### 2.7.6.Sistemik Etkiler

Günümüzde, genel olarak ağır vakalarda ölüm oranını belirgin bir şekilde etkileyen sistemik bulgular yapılan çalışmalarla tanımlanmaya başlanmıştır (Tablo 6). Bu etkiler TNF-alfa, İnterlölin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar mediyatörlerin ve zehirli oksijen radikallerden kaynaklandığı düşünülmektedir. KOAH sistemik etkilerinden kardiyovasküler hastalık riskinde artışın kanda artan C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Başyigit 2010a, Kocabaş ve ark. 2010, <http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019).

**Tablo 6.** KOAH'ta Sistemik Etkiler

<b>KOAH'TA SİSTEMİK ETKİLER</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kaşeksi, yağsız beden kitlesi kaybı</li><li>• İskelet kas güçsüzlüğü: apopitoz, atrofi</li><li>• Osteoporoz</li><li>• Depresyon</li><li>• Normokrom anemi</li><li>• Kardiyovasküler hastalık riskinde artış</li></ul>

## 2.8. KOAH'IN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

### 2.8.1. KOAH'ın Belirtileri

KOAH'ın belirtileri Tablo 7. de kısaca özetlenmiştir.

**Tablo 7.** KOAH'ın Belirtileri

<b>KOAH'IN BELİRTİLERİ</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kronik Öksürük</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Balgam Çıkartma</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Nefer Darlığı</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hışıltılı Solunum ve Göğüste Sıkıntı Hissi</li></ul>

### **2.8.1.1. Kronik Öksürük**

KOAH oluşumuna neden olan zararlı gaz ve partiküllere solunum yolunun öncelikli cevabı öksürüktür. KOAH'ın temel belirtisi kronik öksürük olmasına rağmen hastalar tarafından sigara kullanımına bağlı bir öksürük olarak düşünülür ve önemsenmez. Başlangıçta aralıklarla ve non-produktif iken, daha sonra kronik kuru öksürük haline gelebilir. Kronik kuru öksürük haline gelen öksürük sıklıkla produktiftir (Kocabaş ve ark. 2014, <http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019)

### **2.8.1.2. Balgam Çıkartma**

KOAH hastalarında hava akım kısıtlamasına bağlı olarak balgam genellikle beyazgri, yapışkan, çıkartılması zor ve koyu kıvamlı (mukoid) niteliktedir. Balgam çıkartma özellikle bronşektazi gibi ek hastalığı olan hastalarda fazla miktarda da olabilir (Kocabaş ve ark. 2014, <http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019).

### **2.8.1.3. Nefes Darlığı**

Kronik ve ilerleyici nefes daralması hastanın hastaneye gitmesini sağlayan en önemli belirtidir. Hastalarda günlük yaşam aktivitelerinin engellenmesinin ve yaşam kalitesinin düşmesinin en sık nedenidir. Hastalar nefes darlığını “tıkanma, hava açlığı, nefes almada zorluk, çabuk yorulma, bacak yorgunluğu” gibi şikayetlerle tanımlayabilir(Kocabaş ve ark. 2014, <http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019).

### **2.8.1.4. Hışıltılı Solunum ve Göğüste Sıkışma Hissi**

Hışıltılı solunum ve göğüste sıkıntı hissi günden güne veya gün içinde değişebilen non-spesifik semptomlardır. Hışıltılı solunum genellikle üst solunum yollarından kaynaklanır. Göğüste sıkışma hissi genellikle güç gerektiren aktiviteler sonrası ortaya çıkar ancak hasta bu sıkışma hissin yerini tam olarak tanımlayamayabilir (Kocabaş ve ark. 2014, <http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019).

### **2.8.1.5. Diğer Şikayetler**

Hastalığın ileriki aşamalarında Yorgunluk, iştahsızlık ve kilo kaybı görülebilir. Ayrıca bunların yanında depresyon ve anksiyete bozukluğu da KOAH'lı hastalarda sıkça rastlanan belirtilerdendir (Kocabaş ve ark. 2014, <http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019).

### 2.8.2. KOAH'ın Tanısı

Öksürük, balgam çıkartma ve nefes darlığı şikâyeti olan bireylerde hastalıkla ilgili risk faktörlerine (sigara dumanı, biyomass yakıtların kullanımı, mesleki toz ve kimyasallar) maruziyet bireylerde mevcut ise KOAH açısından değerlendirilmelidir (Soydaş 2009, Aldağ 2014).

KOAH'ta değerlendirme; hastalığın şiddetini, hastalığın sağlık durumu üzerine etkilerini, gelecekteki riskleri (alevlenmeler, hastaneye yatış, ölüm) belirlemeyi amaçlamaktadır. Yapılan değerlendirmenin sonucuna göre hastaya uygulanacak tedaviye karar verilmelidir. Bu nedenle değerlendirme; bulguların mevcut düzeyi, spirometrik olarak hastalık ağırlığı, alevlenme riski ve komorbiditelerin varlığının belirlenmesini içermelidir (Kocabaş ve ark. 2014, <http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019). Hastalığın değerlendirilmesinde ilk olarak fiziki muayene kullanılsa da bu değerlendirme yönteminin tanısal değeri düşüktür. Hastaların soluk alıp veme fonksiyonlarında belirgin bozulma oluncaya kadar, hava akım kısıtlanmasına ait fizik muayene bulguları ortaya çıkmaz. Fizik muayenede hastalığın erken evresinde göğüs muayenesinde ekspiryum uzunluğu saptanabilir ve zorlu ekspirasyonda hışırtılı solunum duyulabilir. Obstrüksiyon ilerledikçe dinlenme durumunda solunumunda hışırtılı solunum, solunum seslerinde azalma ve zorlu ekspirasyon zamanı uzar. Soluk alıp verme sırasında içeriye aşırı hava giriş çıkışına bağlı olarak göğüs ön-arka çapı artar (Kocabaş ve ark. 2014, Aldağ 2014).

KOAH tanısı koymada en önemli tetkik olan solunum fonksiyonlarının ölçüldüğü Spirometri testinin yapılması gereklidir. Spirometri erişimi kolay ve gerektiğinde tekrar edilebilen akciğer SFT'si olduğu için, hava akımı kısıtlanmasının ölçümü için en iyi yöntemdir. Hava akım kısıtlanmasına göre KOAH fonksiyonel evrenmesinde FEV1 değerleri ve FEV1/FVC oranları kullanılmaktadır. Spirometri ölçümleri yaş, boy, cinsiyet ve ırka uygun referans değerleriyle karşılaştırılmalıdır (Tablo 8.) (Kocabaş ve ark. 2014, Akman 2016, <http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019).

**Tablo 8.** Bronkodilatör Sonrası FEV<sub>1</sub>'e Göre Hava Akımı Kısıtlanmasının Derecelendirilmesi(<http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019).

<b>GOLD 1: Hafif</b>	FEV <sub>1</sub> /FVC'nin <0.70 olduğu hastalarda: FEV <sub>1</sub> (beklenenin) ≥ %80'i
<b>GOLD 2: Orta</b>	FEV <sub>1</sub> /FVC'nin <0.70 olduğu hastalarda: %50 ≤ FEV <sub>1</sub> (beklenenin) <% 80
<b>GOLD 3: Ağır</b>	FEV <sub>1</sub> /FVC<0,70 olduğu hastalarda: %30 ≤ FEV <sub>1</sub> (beklenenin)<% 50
<b>GOLD 4: Çok Ağır</b>	FEV <sub>1</sub> /FVC<0,70 olduğu hastalarda: FEV <sub>1</sub> (beklenenin) <% 30yada FEV <sub>1</sub> (beklenenin)<% 50 ve kronik solunum yetmezliği

KOAH tanı konulma aşamasında SFT'lerinin dışında uygulanabilecek diğer tanı koyma ve değerlendirme uygulamaları Tablo 9.da kısaca özetlenmiştir.

**Tablo 9.** KOAH Tanısı İçin Uygulanan Diğer Tetkikler

<b>KOAH TANISI İÇİN UYGULANAN DİĞER TETKİKLER</b>
Radyolojik İnceleme <ul style="list-style-type: none"><li>• Akciğer Grafileri</li><li>• Ekokardiyografi</li><li>• Akciğer Bilgisayarlı Tomografisi</li></ul>
Akciğer Volümleri ve Difüzyon Kapasitesi
Egzersiz Testleri
Alfa-1 Antitripsin Testleri
Arter Kan Gazı (AKG) ve Oksijen Satürasyonu



Bu tetkiklerden akciğer grafisi tetkiği tanı koydurucu olmamakla birlikte alternatif tanıların dışlanmaması ve kalp yetmezliği gibi ek hastalıkların tanınması açısından faydalı olmasından dolayı KOAH değerlendirilmesi yapılırken başvurulmaktadır. Bununla beraber ilerlemiş KOAH'ta FEV1 < % 35 olan sabit hastalarda veya solunum yetmezliği olan hastalarda özel durumlarda yapılacak tetkiklerden olan kan gazı ölçümü de yapılabilmektedir (Kocabaş ve ark. 2014, Kocabaş ve ark. 2017, <http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019).

### 2.8.3. KOAH'ın Ayırıcı Tanısı

KOAH ayırıcı tanısı hava kısıtlanması ile karakterize olan hastalıklar arasında yapılmalıdır. Bu hastalıkların başında astım gelmektedir. Bazı durumlarda bu iki hastalığı birbirinden ayrılması gerekmektedir. Bir hastada hem astım hem de KOAH birlikte gözlemlenebilir. KOAH ile astım ayrımındaki en belirgin özellik astımın hava kısıtlanmasının geri dönüşümlü olmasının yanında KOAH'ta hava kısıtlanması geri dönüşümsüz olmasıdır (Kocabaş ve ark. 2017, <http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019). Astım dışında KOAH ile benzer belirtileri gösteren ve ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalıklar Tablo 10.da gösterilmiştir.

**Tablo 10.** KOAH Ayırıcı Tanısında Ele Alınması Gereken Diğer Hastalıklar

• Bronşektazi
• Tüberküloz
• Kalp Yetersizliği
• Obliteratif Bronşiyolit
• Diffüz Panbronşiyolit

### 2.8.4. KOAH'ın Tedavisi

Yıllarca geri dönüşümsüz hava yolu kısıtlanması olarak tanımlanan KOAH'ın son yıllarda yapılan çalışmalara bağlı olarak hastalığın patogenezinin aydınlatılması ve güncel bilgi birikimi sayesinde KOAH tedavisindeki başarı oranının artması sağlamış; erken tanı ve uygun tedaviyle hastalığın ilerleyişinin düzeltilebileceği anlaşılmıştır. Bu bilgiler ışığında günümüzde KOAH tedavi edilebilir ve önlenebilir bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Kocabaş ve ark. 2010).

KOAH tedavisinin amaçları; hastalığın ilerlemesini engellemek, bulgularını iyileştirmek, egzersiz toleransını arttırmak, akut atakları önlemek ve tedavi etmek, yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir (Akman 2016). KOAH tedavisinde temel yaklaşım şeması Tablo 11.de gösterilmiştir (Kocabaş ve ark. 2017,<http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019).

**Tablo 11.** KOAH Tedavisinde Temel Yaklaşım Şeması

<b>KOAH TEDAVİSİNDE TEMEL YAKLAŞIMLAR</b>
• Risk Faktörlerinin Azaltılması
• Farmakolojik Tedavi
• Non-Farmakolojik Tedavi
• Alevlenmenin Tedavisi

#### **2.8.4.1. Risk Faktörlerinin Azaltılması**

KOAH'ın oluşması ve oluşum sürecini belirleyen en yaygın ve önemli faktör sigara içilmesidir. Kolayca belirlenebilen risk faktörü olarak sigara içiminin bırakılması sürekli teşvik edilmelidir. Buna ek olarak mesleki toz, duman ve gazlara ve iç/dış ortam hava kirleticilerine kişisel toplam maruziyeti azaltmak hastalığın oluşmamasını olumlu yönde etkiler. Bu nedenle KOAH oluşumuna etkili olabilecek risk faktörlerine maruziyetin minimumize edilebilmesi için gerekli tedbirler alınmalıdır (Kocabaş ve ark. 2017, <http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019).

#### **2.8.4.2. Farmakolojik Tedavi**

KOAH tedavisinde farmakolojik tedavinin kullanım amacı hastalığın belirtilerini en aza indirmek, alevlenmelerin sıklığını ve şiddetini azaltmak, yaşam kalitesi ve egzersiz toleransını arttırmaktır. Bu amaçla  $\beta$ 2-agonistler, antikolinerjikler, fosfodiesteraz inhibitörleri, inhale steroidler ve bunların kombinasyonları kullanılmaktadır. İlaçlar hastalara genel olarak tercihen solunumyoluyla verilirler (Kocabaş ve ark. 2014, Kocabaş ve ark. 2017, <http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019).

### **2.8.4.3. Non-Farmakolojik Tedavi**

Non-Farmakolojik KOAH tedavisi hastaların hastalıkları hakkında eğitilmesi ve öz yönetimle başlamalıdır. İlk olarak hastaya sağlık çalışanları tarafından KOAH'ın tedavi edilebilir bir hastalık olduğu mutlaka anlatılmalıdır. Sağlık çalışanları hastayı ayrıca hastalığın özellikleri, hastalığın tedavisinde kullanılacak ilaçların etkileri ve yan etkileri, cihazların kullanılışı, hasta hekim iletişiminin önemi, atak tablosunun özellikleri, hastanın kendi başına yapması gerekenler, doktora başvurması gereken durumlar, egzersizin hasta için önemi ve hastalık süresince oluşabilecek olumsuz durumlar hakkında bilgilendirilmelidir. Bunların yanında KOAH'lı hastalarda hastalığa bağlı olarak fiziksel aktivite zamanla düşmektedir. Fiziksel aktivitenin düşmesine bağlı olarak hastaların yaşam kalitesi bozulmakta, hastaneye yatış ve hastalıktan ölüm oranları arttırmaktadır. Bu durumun önüne geçilebilmesi için hastalara fiziksel aktiviteyi artırmak için pulmoner rehabilitasyon programları önerilir. Bu programlar kişiye özeldir ve düzenli uygulamalar sonucunda hastalarda kas direncini artmasına ve günlük yaşamda daha rahat ve bağımsız yaşayabilmesine olanak sağlar (Kocabaş ve ark. 2014, Kocabaş ve ark. 2017, <http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019).

### **2.8.4.4. Alevlenmenin Tedavisi**

KOAH'ta alevlenmenin tanımı GOLD 2017 raporunda "hastanın solunum yolu semptomlarında ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanacak şekilde akut bir kötüleşme" olarak yapılmıştır. Alevlenme tedavisinde ortaya çıkan belirtiler göre tedavi şekilleri değişmektedir. Başlıca tedavi uygulaması olarak şiddetli olan ancak hayatı tehdit etmeyen alevlenmelerde oral kortikosteroid önerilmiştir. Bunun yanında antibiyotik kullanımı ve oksijen tedavisinde alevlenmenin tedavisini hızlandırıp hastanın hastanede kalacağı süreyi kısaltmaktadır (Kocabaş ve ark. 2014, Kocabaş ve ark. 2017, <http://goldcopd.org> Erişim tarihi: 19.05.2019).

## **2.9. NİTRİK OKSİT**

### **2.9.1. Nitrik Oksit'in Tarihçesi**

Nitrik oksit, ilk kez 1979'da siklik guanilat monofosfat (cGMP) üzerinden etki gösteren vasküler bir düz kas gevşetici olarak tanımlanmıştır.

1987 yılında yapılan bir çalışmada damar endotelinden endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF) izolasyonu sırasında nitrik oksit sentaz (NOS) keşfedilmiştir. Bunun üzerine daha kapsamlı devam eden çalışmalar sonucu ilerleyen yıllarda EDRF'nin aslında NO olduğu keşfedilmiştir (Ignarro, Buga, Wood, Byrns and Chaudhuri 1987, Türközü ve Özerol 1997, Bülbül 2014). Bunların ışığında insan ve hayvanların NO üretebildikleri ortaya konması sonucunda NO'nun vücutta bulunma nedenine olan ilgi giderek artmış, yapılan çalışmalar çoğalmış ve 1992 yılında NO'nun fizyolojik ve patolojik rolü anlaşılmış ve NO yılın molekülü seçilmiştir.

1998 yılında NO'nun biyolojik bir molekül olduğunu ve vücutta önemli biyolojik olaylara katkı sağladığını bulan Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro ve Ferid Murad'a NOBEL tıp/fizyoloji ödülü verilmiştir (Büyükaşar 2005, Bülbül 2014).

### **2.9.2. Nitrik Oksit Yapısı ve Özellikleri**

NO, oksijen ve nitrojenin yanması sonucu oluşan, yapısında bir oksijen (O) ve bir azot (N) molekülü içeren oda sıcaklığı ve atmosferik basınçta gaz halinde bulunan bir moleküldür (Eroğlu 1999, Altınışık 2010).

NO, suda ve yağda çözünürlüğü yüksek olması, üzerinde yük taşımaması ve çiftleşmemiş elektron bulundurması nedeniyle reseptörlerden bağımsız hücre zarlarından kolaylıkla geçebilir. Serbest radikal olmasından dolayı 3-5 saniye arasında değişen bir süre ile oldukça kısa bir yarı ömre sahip, reaksiyon yeteneği oldukça yüksek renksiz, yüksüz, küçük ve zehirli bir gaz olarak bilinmektedir. Bunların yanı sıra çoğu canlı hücrede enzimatik reaksiyonlar sonucu sentezlenen NO, hücre içinde plazmamembran proteinlerini aktive ederek ikincil haberci olarak davranan, hücreler arasında bilgi taşınmasına yardımcı olan nörotransmitter madde özelliği de gösterir (Altınışık 2010, Sürmeli 2013, Atakişi ve ark. 2014).

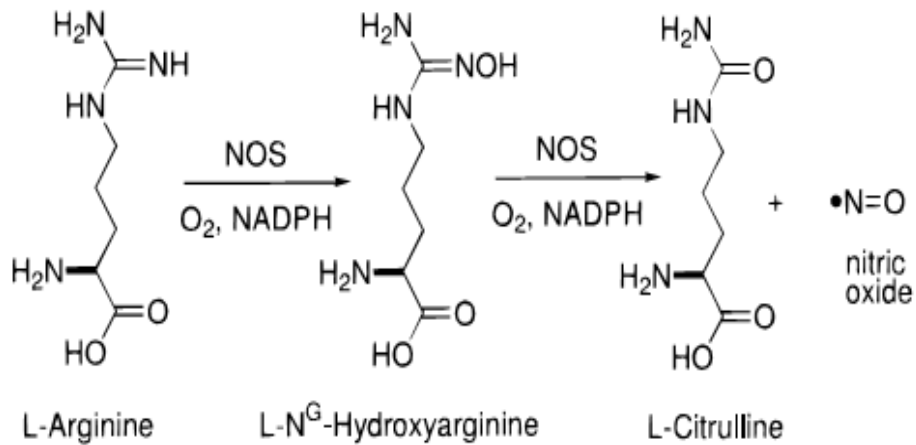
NO su ve oksijen varlığında kolayca okside olabilmeye özelliğine sahiptir. NO'nun oksidasyonu sonucunda nitrit ( $\text{NO}_2^-$ ) ve nitrat ( $\text{NO}_3^-$ ) gibi bazı moleküller oluşmaktadır (İnan 2015). NO ve başlıca okside metabolitleri Tablo 12.de etkileriyle birlikte gösterilmiştir.

**Tablo 12.** NO ve Okside Başlıca Metabolitleri (Tütköz ve ark. 2001).

SEMBOL	İSİM	ETKİ
NO	Nitrik Oksit	Serbest Radikal
NO <sub>2</sub>	Nitrojen Dioksit	Serbest Radikal
N <sub>2</sub> O	Nitröz Oksit	Nitröze Edici Ajan
N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Dinitrojen Trioksit	Anestezik
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Nitrit	Orta Derece Stabil Anyon Asidik Ortamda NO Oluşturur
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Nitrat	Stabil Anyon

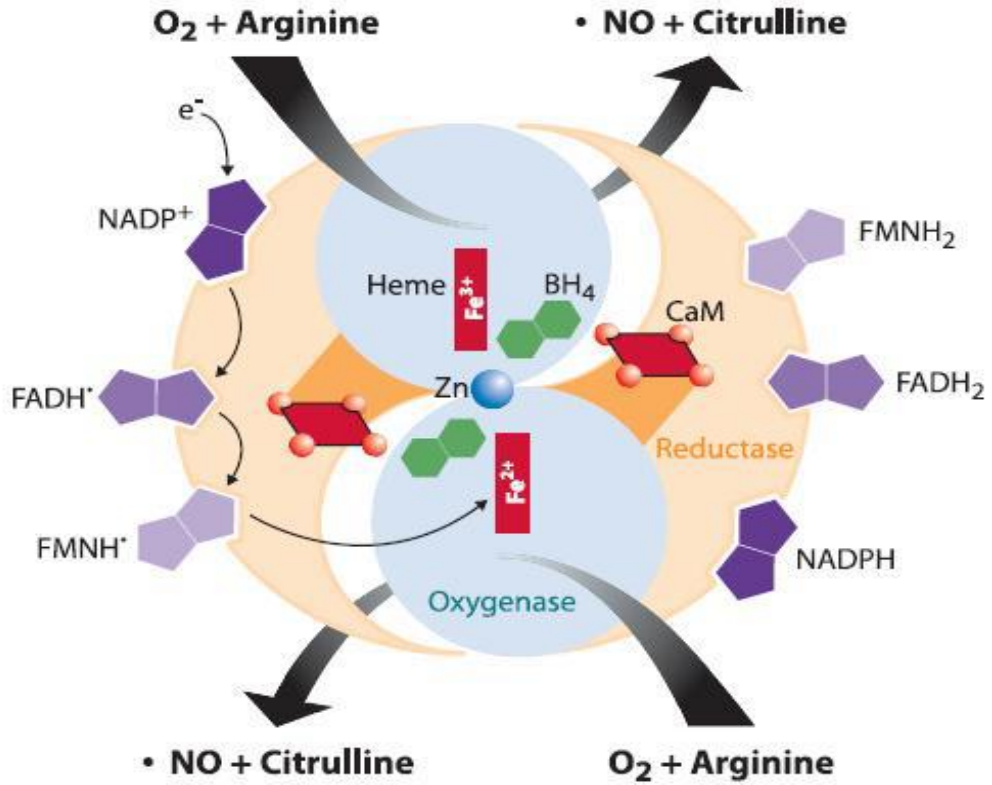
## 2.10. NİTRİK OKSİT BİYOSENTEZİ

NO'nun depolanma özelliği olmayıp isteme yanıt olarak sentezlenmektedir. Birbirinden bağımsız iki monooksijenizasyon reaksiyonu ile O varlığında bir aminoasit olan L-argininden, sitokrom p-450 redüktaz enziminin homologu olan, NOS enzimi aracılığıyla sentezlenir. Sentez iki basamakta gerçekleşir. Birinci basamakta L-argininin bir molekülü ara ürün olan N<sup>G</sup>-hidroksil-L-arginin oluşumunu sağlamak için oksitlendirilir. Bu reaksiyonun gerçekleşmesi için nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) ve oksijen kullanılması gereklidir. İkinci basamakta N<sup>G</sup>-hidroksil-L-arginin bir basamak daha oksitlenerek bir molekül L-sitrülin ve NO oluşturmaktadır (Şekil 7.) (Eroğlu 1999, Sürmeli 2013, Bülbül 2014).



**Şekil 7.** L-Arjinin'den NO Sentezi

NO'nun sentez reaksiyonunda NADPH ve O<sub>2</sub> yanında kalmodulin, hem, flavin mononükleotid (FMN), flavin adenin dinükleotid (FAD), tetrahidrobiopterin (BH<sub>4</sub>) kofaktörleri görev almaktadır (Şekil 8.)(Sürmeli 2013, Bülbül 2014).



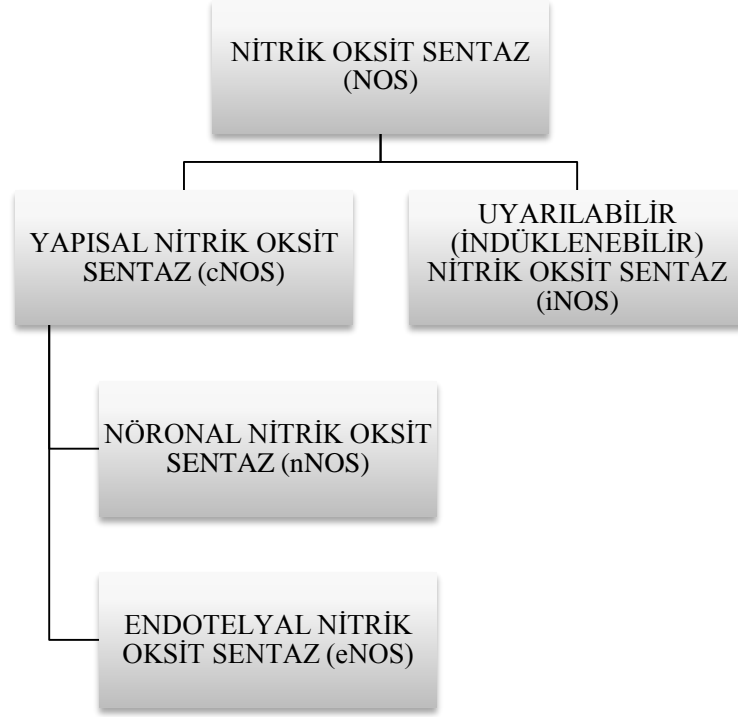
Şekil 7. Nitrik Oksit Sentezi ve Enzimin Yapısı (Nergiz 2011).

### 2.10.1 NOS Yapısı ve Özellikleri

NO biyosentezini katalize eden bu enzim ilk kez 1989 yılında tanımlanmış, 1990 yılında izole edilmiş ve 1991 yılında klonlanmıştır. NOS; sitokrom p-450 redüktaz enziminin homologudur. Bu nedenle NOS'da demir (Fe) içeren protoporfirin 9'a sahiptir (Eroğlu 1999, Türköz, Aygün, Gözükara, Turgut ve Çekmen 2001).

NOS insan vücudunun çok farklı organlarından izole edilerek fizikokimyasal ve kinetik özellikleri incelenmiştir. Bu incelemeler sonucunda NOS enziminin 3 izoformu bulunmuştur. Bunlar nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS, tip I NOS), endotel hücrelerinde bulunan endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS, tip III NOS) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS, tip II NOS)'dur.

Bu izoformlardan, nNOS ve eNOS fizyolojik koşullarda devamlı, az miktarda NO üretimi gerçekleştirdikleri için yapısal nitrik oksit sentaz (cNOS) olarak da anılırlar. NOS enzimleri son olarak yapısal nitrik oksit sentaz (cNOS) ve uyarılabilir (indüklenebilir) nitrik oksit sentaz (iNOS) olmak üzere temel olarak iki gruba ayrılmıştır (şekil 9) (Soylu 2006, Sürmeli 2013).



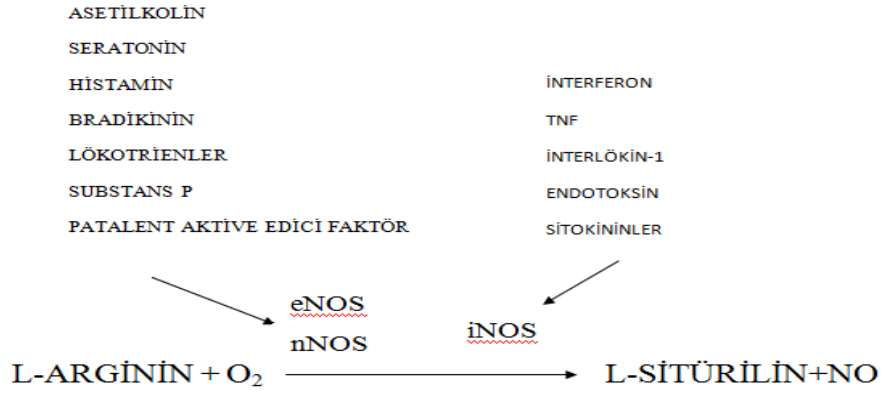
**şekil 8.** NOS Enzimlerinin Sınıflandırılması

#### **2.10.1.1. Yapısal Nitrik Oksit Sentaz (cNOS)**

NOS enziminin cNOS izoformu özellikle damar endoteli, ürogenital sistem dokuları, periferik ve santral sinir sistemi, adrenal korteks ve medulla hücreleri, trombositler, uterus ve bağırsak interstiyumunda bulunmaktadır. cNOS bulunduğu yapılarda sürekli olarak bulunur ancak aktif değildir. cNOS'un aktifleşmesi için hücre içi sitosolik kalsiyum ( $Ca^{++}$ ) ve kalmoduline (CAM) ihtiyaç vardır. Hücrelerde iyonize  $Ca^{++}$  herhangi bir yolla artması sonucu  $Ca^{++}$  ya da CAM cNOS'a bağlanarak aktifleşmesini sağlar. Bu aktifleşme sonucunda NO sentezi başlar (Türküzü ve Özerol 1997).

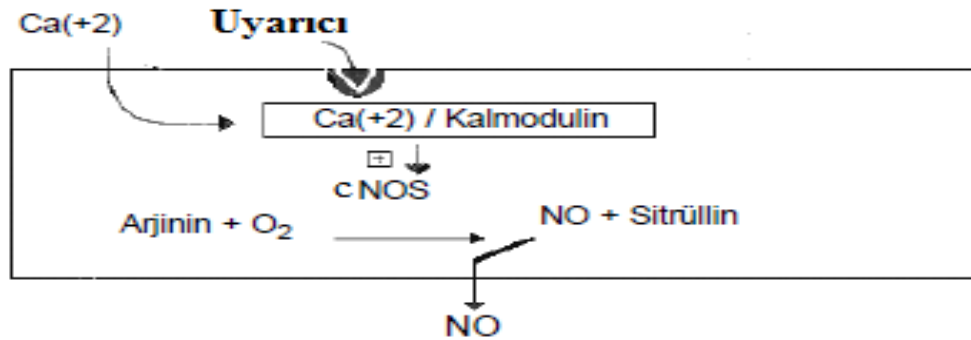
Sentez sırasında  $Ca^{++}$  miktarını artıran bileşiklerin (asetilkolin, histamin, bradikinin, serotonin, glutamat, insülin gibi) uyarısının kesilmesi durumunda hücre içi  $Ca^{++}$  miktarında azalma gerçekleşir. Bu azalmaya bağlı olarak enzim aktivitesi ortadan kalkar ve NO sentezi durur (Türköz ve Özerol 1997, Tütköz ve ark. 2001).

cNOS grubunda bulunan izoenzimlerin uyarılması izoform uyarıcı mediyatörler tarafından başlatılır (Şekil 10). (Karakaya, Barış ve Tür2000).



Şekil 9. NOS İzofomlarını Uyarın Mediyatörler (Karakaya ve ark. 2000).

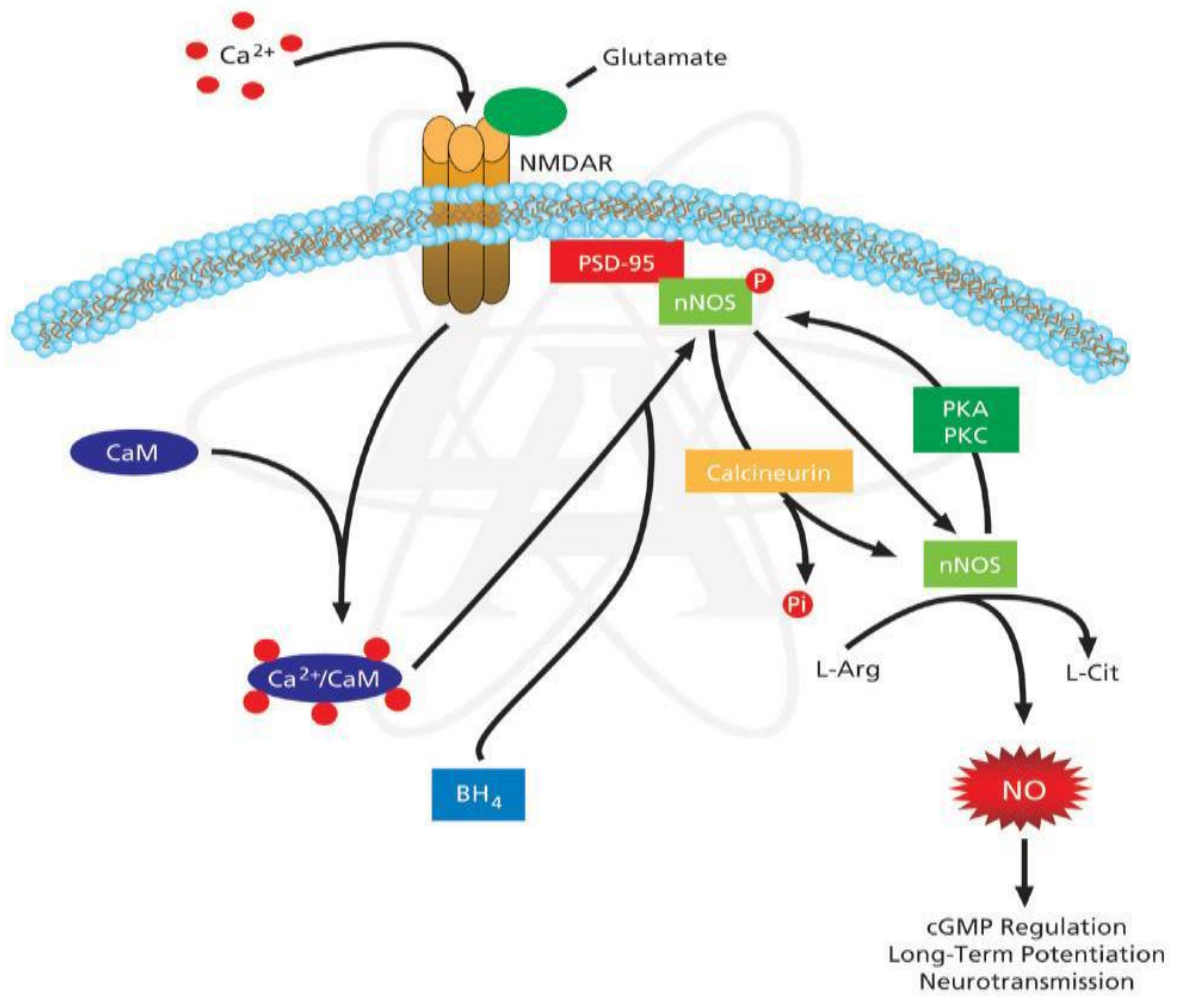
İzoform uyarıcı mediyatörler uyarılan hücre üzerindeki reseptörlerine bağlanır ve bu bağlanma sonucu bir implus oluşur. Oluşan bu implus sonucunda  $Ca^{++}$  iyon kanalları açılır ve hücrenin  $Ca^{++}$  düzeyi yükselir. Hücre içerisinde düzeyleri artan  $Ca^{++}$  kalmoduline bağlanarak  $Ca^{++}/CAM$  kompleksini oluşturur. Oluşan bu kompleks, cNOS grubundaki izoenzimleri uyarır ve L-arginin'den NO sentezini başlatır (Şekil 11.) (Tütköz ve ark. 2001)



Şekil 10. cNOS İzoenzimlerin Uyarılması (Tütköz ve ark. 2001).

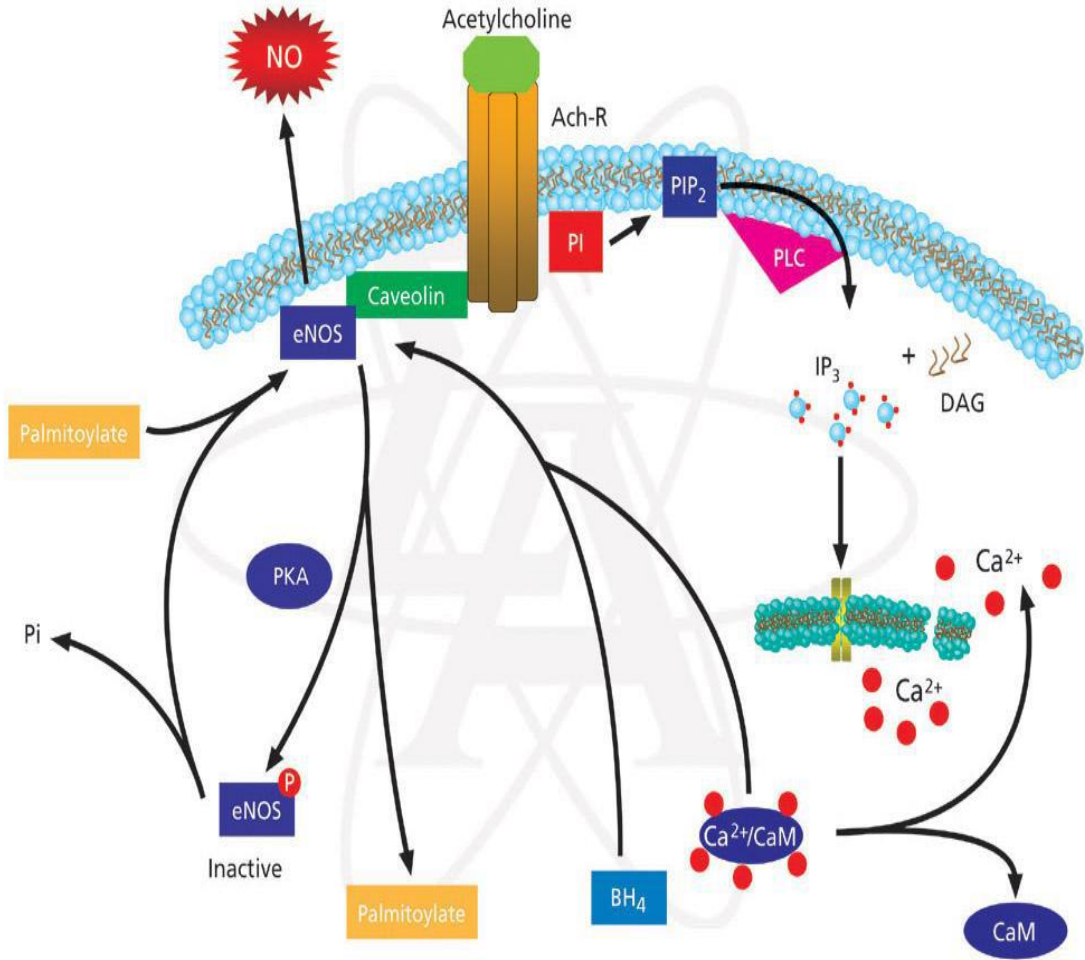


cNOS'un nöronal NOS (nNOS) ve endotelial NOS (eNOS) olarak adlandırılan iki alt izoforma ayrılmaktadır. Bu izoformlardan nNOS; merkezi sinir sistemi nöronlarında, iskelet ve kalp kasında, pankreas adacıklarında ve epitel hücrelerinde bulunmaktadır. Aralıklı ve az miktarda salgılanan bu izoenzim impuls iletiminde görevli NO'nun salgılanmasından sorumludur (Şekil 12.) (Tütköz ve ark. 2001, Soylu 2006).



Şekil 11. nNOS Enziminin Enziminin Etkisiyle NO Sentezi (Nergiz 2011).

eNOS ise damar endotel hücrelerinde, kalp kası hücrelerinde ve kan pulcuklarında bulunmaktadır. eNOS tarafından sentezlenen NO endotel hücrelerinden sürekli salınarak damar duvarı gerginliğinin belli bir düzeyde tutulmasını sağlamakta ve düz kasların gevşemesine yardımcı olarak kan basıncını, kan akış hızını ve bunlara bağlı olarak kalp kasılmasını kontrol eder (Şekil 13.) (Tütköz ve ark. 2001, Soylu 2006).



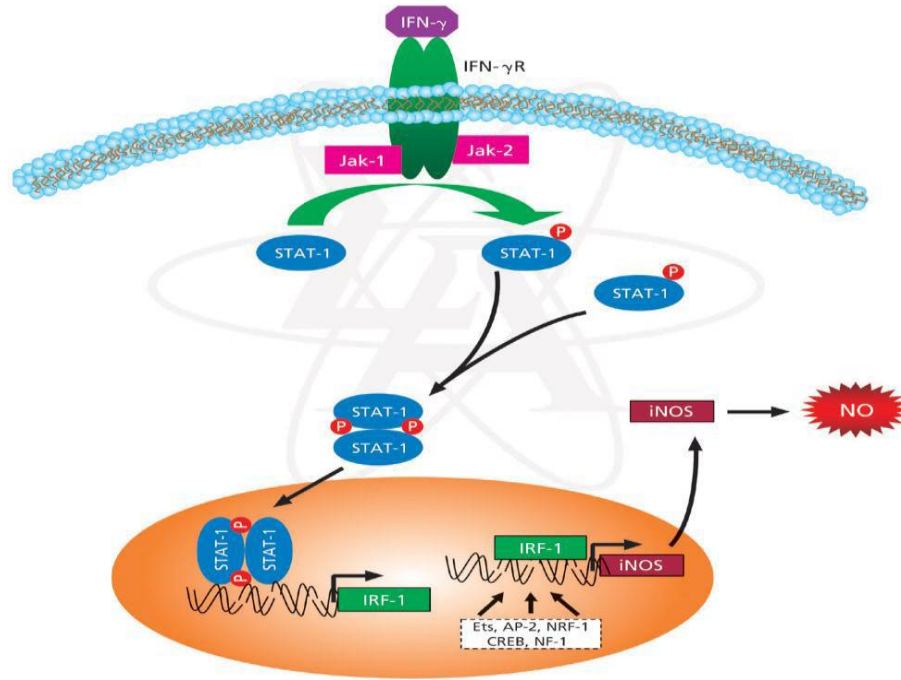
Şekil 12. eNOS Enziminin Etkisiyle NO Sentezi (Nergiz 2011).

### 2.10.1.2. Uyarılabilir (İndüklenebilir) Nitrik Oksit Sentaz (iNOS)

NOS enziminin diğer bir izoformu olan iNOS, cNOS izoenzimleri gibi hücrenin genel yapısında bulunmaz ve aktifleşmesi için Ca<sup>++</sup> iyonuna ihtiyaç duymaz.

Bunun nedeni CAM'a sıkıca bağlanmış olmasıdır. iNOS temelde makrofajlar (monosit, histiyosit, kupfer hücreleri vs.) olmak üzere, polimorfonükleer lökosit(PMNL), hepatositler, damar düz kasları, damar endoteli, kalp kası hücreleri ve endokard hücrelerinde üretilmektedir. iNOS aracılığı ile L-arjininden NO sentezi endotoksin, interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktör (TNF $\alpha$ ), interferon (IFN $\gamma$ ) ve migrasyon inhibitör faktör (MIF) gibi sitokinler, mikrobiyel ürünler ve oksidatif stres aracılığıyla iNOS gen ekspresyonunu uyarılmasıyla başlar. NO sentezini başlatan enzimin uyarılmasıyla NO üretimi, cNOS izoformunun üretimi gibi kısa sürmez, uzun zaman boyunca üretim gerçekleştirebilir. Bununla beraber, fazla miktarda NO üretimi patolojik damar genişlemesi ve oksidatif stresin artması ile şekillenen makrofajlarda ve diğer doku hücrelerinde doku harabiyeti gibi istenmeyen sonuçlara da neden olmaktadır (Tütköz ve ark. 2001, Soylu 2006, Sürmeli 2013, Derici ve Demirel-Yılmaz 2017).

iNOS enziminin indüksiyonu glukokortikoidler, L-Arjinin analogları ve interlökin 3-4-10 (IL-3, IL-4, IL-10) gibi sitokinler tarafından gerçekleştirilir (Şekil 14.) (Türküzü ve Özerol 1997, Sürmeli 2013).



Şekil 13. iNOS Enziminin Etkisiyle NO Sentezi (Nergiz 2011).

NOS izoformları ve bu izoformların genel özellikleri Tablo13.de özetlenmektedir (Moncada, Higgs and Furchgott 1997, Aladağ, Türköz ve Özerol 2000, Tütköz ve ark. 2001).

**Tablo 13.** NOS İzoformları Özellikleri

ÖZELLİKLER	eNOS	nNOS	iNOS
• Kromozom	7	12	17
• Yapı	Homodimer	Homodimer	Homodimer
• Molekül Ağırlığı	135 Kda	155 Kda	130 Kda
• Düzenleme	Ca/Kalmodulin	Ca/Kalmodulin	Gen
• NO Üretimi	Düşük (Pm)	Düşük(Pm)	Yüksek (µM)
• Uyarana Yanıt	Kısa Süre	Kısa Süre	Geç
• NO Üretim Süresi	Kısa	Kısa	Uzun
• Glukokortikoidlerin Etkisi	Etkilenmez	Etkilenmez	Uyarılması Durur

### 2.10.2. NOS İnhibitörleri

NOS inhibitörleri biyolojik sistemlerde NO'nun rollerini anlaşılması için yapılan çalışmalarda çok yararlı olmuş maddelerdir. NO biyosentezinde L-arginin özgül bir şekilde NO'ya dönüşmektedir. Bu dönüşüm sırasında bazı kompetitif inhibitörlerin sentezi engellediği bilinmektedir. Bu inhibitörler temel olarak L- arjinin analogu olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrılmaktadır.

L-Arjinin analogu olan inhibitörler; L-N<sup>G</sup>-Monometil Arjinin(L-NMMA), L-N<sup>G</sup>-Nitro Arjinin(L-NA), L-N<sup>G</sup>-Amino Arjinin(L-NAA), L-N<sup>G</sup>-Nitro Arjinin Metil Esteri(L-NAME)'dir. L-Arjinin analogu olan bu inhibitörler arasında L-NMMA ilk bulunan kompetitif (yarışmacı) NOS inhibitörüdür. L-Arjinin analogu inhibitörlerin NO sentezini engelleme mekanizmaları L-arjinin enzim bağlanma kısmına benzer bir kısım bulundurmalarıyla açıklanır.

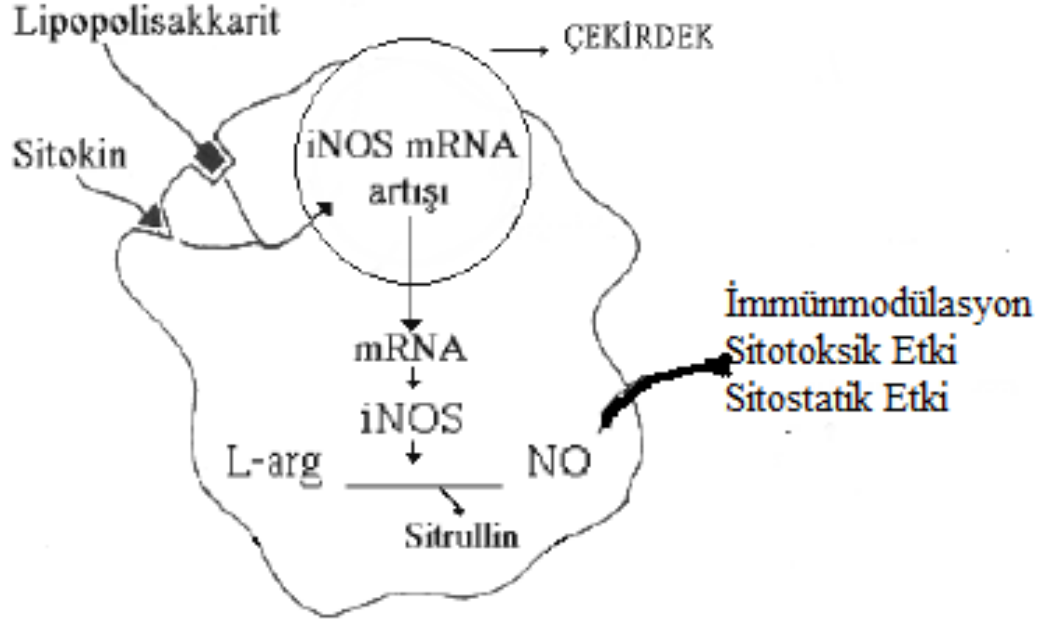
L-Arjinin analogu olmayan inhibitörler ise; 7-nitroindazol (7-NI), Aminoguanidin (AGM), İminoetil-L-ornitin (L-NIO), Merkптоetil Guanidin ve Glukokortikoid grubu maddelerdir.

L-Arjinin analogu olmayan bu inhibitörlerden AGM etkisini NOS enziminin tüm izoformları üzerinde gösterirken 7-NI etkisini daha çok nNOS üzerinde ve glukokortikoid grubu ise etkisini iNOS üzerinde göstermektedir (Kaputlu 1996, Moncada et al. 1997, Aladağ ve ark. 2000, Büyükafşar 2005, Sürmeli 2013).

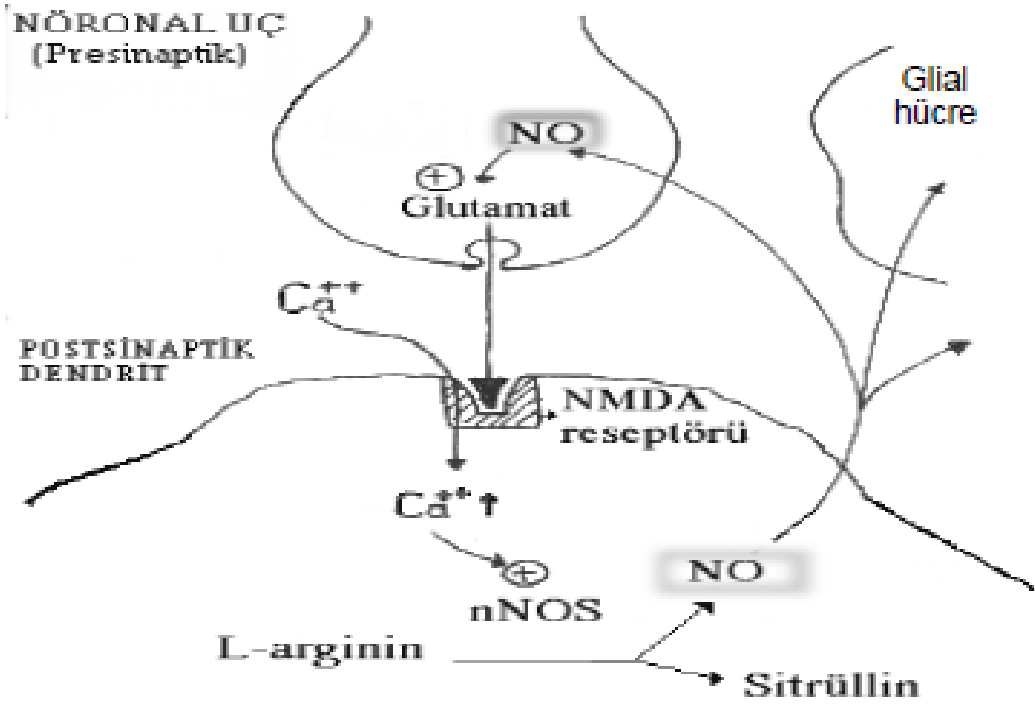
Vallance ve arkadaşları 1992 yılında insan plazması ve idrarda yaptıkları çalışmalarda NO sentezini durduran bir madde olduğunu gösterdikten sonra araştırılmaya başlanan bu maddenin ADMA olduğu ve NOS'un aktivitesini bazı patolojik durumlarda durdurduğunu gösterilmiştir (Moncada et al. 1997).

## **2.11. NİTRİK OKSİT'İN SALINIM MEKANİZMALARI**

NO salınımı organizmada birçok mekanizma ile tetiklenmektedir. NO sentezi damarlarda kalbin her kasılmasında kanı damarlara pompalamasına bağlı olarak damarın endoteli yüzeyinde meydana gelen mekanik etki olarak tanımlanan shear stres ile tetiklenir. Endotel hücreleri bu mekanik etki ile şekil değişikliğine zorlanırken hücre içine sinyaller gönderir. Gönderilen bu sinyallere bağlı olarak Protein kinaz B aktive olur ve eNOS'u fosforile eder. Fosforilasyon işlemi protein kinaz B enzimin aktivasyonuna neden olur. Bu aktivasyon sonucunda endotel hücresinde NO sentezi ve salınımı başlar. Shear stres mekanizmasının tetiklemeyle ortaya çıkan NO salınım mekanizmasında  $Ca^{++}$  iyonuna ihtiyaç duyulmaz. NO salınımı için eNOS'un fosforile edilmesi yeterlidir. NO salınımını tetikleyen bir başka mekanizma da hücre içerisindeki  $Ca^{++}$  düzeylerini arttıran asetilkolin, histamin, bradikinin, glutamat, P maddesi, serotonin, noradrenalin, ATP gibi mediyatörler endotel hücrelerinde  $Ca^{++}$ 'ya bağımlı olan eNOS enzimini uyarmasıyla başlar. Bu uyarılma sonucunda enzim aktif hale geçerek NO sentez ve salınımını gerçekleştirir. NO salınım mekanizmasını tetikleyen bu etmenler dışında hücrelerin bakteri lipopolisakkaritleri ve spesifik sitokininlerle aktivasyonu sonucu kalsiyumdan bağımsız olarak immün sistem hücrelerinde üretimi uyarılır. Bu uyarılma sonucunda hücrelerin selektif olmayan sitotoksik etkilerine yardımcı olur (Şekil 15.). Son olarak NO esas olarak nöronlarda olmak üzere, epitel hücrelerde ve çizgili kaslarda  $Ca^{++}$ 'ya bağımlı bir şekilde nNOS yardımıyla sentezlenip bir nörotransmitter olarak salgılanır (Şekil 16.) (Tütköz ve ark. 2001, Büyükafşar 2005).



Şekil 14. iNOS Aracılığıyla Sentezlen NO' in Etkileri (Tütköz ve ark. 2001)



Şekil 15. nNOS Aracılığıyla Sentezlen NO ve Etkileri (Tütköz ve ark. 2001).

## 2.12. NİTRİK OKSİT'İN ETKİ MEKANİZMALARI

Hücreler arası iletişimi sağlayan hormonlar, nörotransmitterler, büyüme faktörleri vb. moleküller bu iletişimi genellikle hücre zarındaki spesifik proteinlere bağlanıp, hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) miktarını artırarak gerçekleştirirler. Buna karşın NO yağda eriyen bir molekül olduğundanve hücre zarlarının yapısı yağ moleküllerinden oluştuğundan kolayca hücre zarlarını geçer ve hedef hücrelere yönelir. Bu yönelme sonucunda hedef molekülüne bağlanarak doğrudan etkiyle veya enzim aktivitesini değiştirerek oluşması beklenen etkiyi ortaya koyar. NO biyolojik aktivitesini temel olarak iki mekanizmaya gösterir; bu mekanizmalardan ilki NO aracılı cGMP bağımlı mekanizma, İkincisi ise cGMP bağımsız mekanizmalardır. Günümüzde NO'nun etkilerini farklı üç kimyasal tepkime yolu aracılığıyla gösterdiği kabul edilmektedir (Tütköz ve ark. 2001, Derici ve Demirel-Yılmaz 2017).

### 1. Nitrozilasyon

NO'nun hücrelerde bulunan bazı proteinlerin metal çekirdeklerine bağlanmasıdır. Birçok proteinin yapısında bulunan demir, bakır, çinko gibi metallerle tepkimeye girerek, onların işlevlerini değiştirebilmektedir (Derici ve Demirel-Yılmaz 2017).

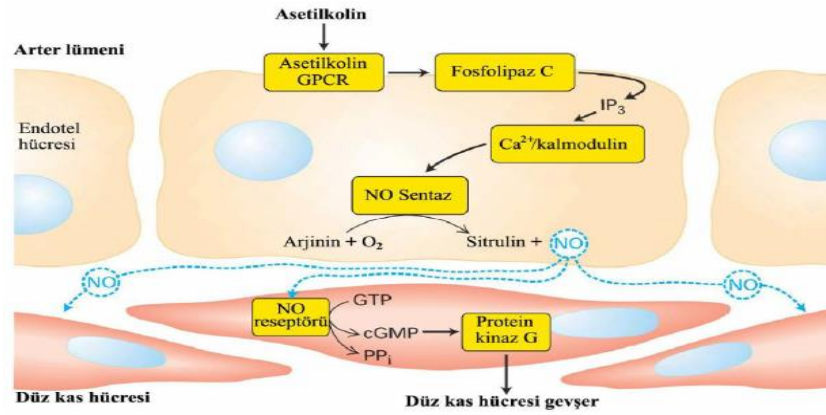
### 2. Nitrozasyon

NO'nun proteinlerin tiyol gruplarına (-S-H) bağlandığı kimyasal tepkimedir. Tiyol grupları ile reaksiyona girerek S- nitrozilasyon yapabilir ve plazminojen aktivatörü gibi bazı enzimlerin katalitik fonksiyonlarını artırabilir (Tütköz ve ark. 2001, Derici ve Demirel-Yılmaz 2017).

### 3. Nitrasyon ile Oksidasyon

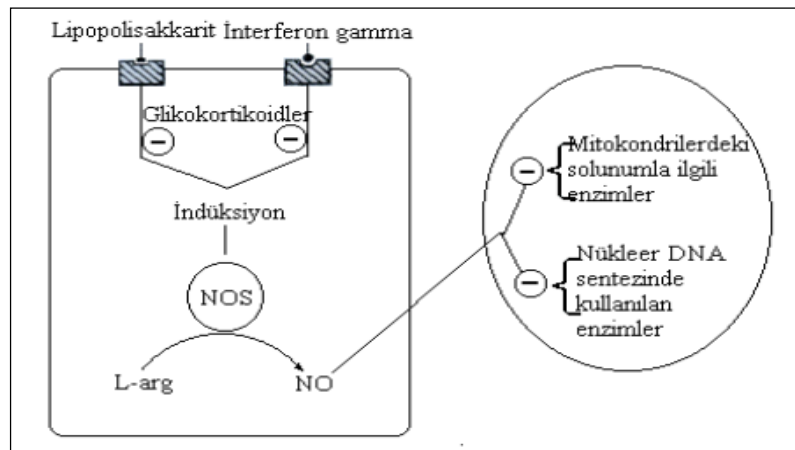
Ortamın oksijen, karbondioksit ve pH düzeyine bağlı olarak; NO ve süperoksit ( $O_2^-$ ) radikalinin arttığı durumlarda, ortaya çıkan tepkimelerdir. Nitrozatif stres olarak adlandırılan bu durumda, bu iki molekülün tepkimesiyle oluşan peroksinitrit ( $ONOO^-$ )-den, nitrojen dioksit ( $NO_2^-$ ) ile hidroksil (OH) radikali oluşabilir. Bunun yanında NO lipidler üzerine olan etkisiyle lipid peroksidasyonu başlatabilir. NO nitrozilasyon tepkimesini cGMP bağımlı etki mekanizmasını gerçekleştirirken kullanırken nitrozasyon ve nitrasyon ile oksidasyon tepkimelerini cGMP bağımsız mekanizmalarını gerçekleştirirken kullanır.

NO'nun hangi kimyasal tepkimeyi tercih edeceği, ortamın redoks dengesine ve NO derişimine bağlıdır. cGMP bağımlı yolak, NO'nun etkilerini göstermesinde kullandığı temel kimyasal tepkime olup bu yolakda NO, Guanilat Siklaz (GC) enziminin "hem" çekirdeği içerisindeki  $Fe^{2+}$ 'ye bağlanmasına bağı olarak guanozin trifosfattan (GTP) cGMP sentezlenmesi sağlanır. Bu sentezden sonra cGMP, cGMP-bağımlı protein kinazabağlanarak hücre içi etkilerini gösterir. Bu yolak genellikle eNOS ve nNOS aracılığı ile NO sentezlenirken kullanılır (Şekil 17.).(Tütköz ve ark. 2001, Altınışik 2010, Derici ve Demirel-Yılmaz 2017).



Şekil 16. cGMP Bağımlı Mekanizma ile NO Sentezi (Nergiz 2011).

cGMP bağımsız yolakta ise NO'nun etkilerini GC ve cGMP'den bağımsız olarak göstermektedir. Bu yolak genellikle iNOS aracılığı ile NO sentezlenirken kullanılır (Şekil 18.) (Tütköz ve ark. 2001, Altınışik 2010, Derici ve Demirel-Yılmaz 2017).



Şekil 17. cGMP Bağımsız Mekanizma ile NO Sentezi (Türközü ve Özerol 1997).



### 2.13. NİTRİK OKSİT'İN BİYOLOJİK ETKİLERİ

NO'nun tüm vücutta birçok farklı etkisi vardır. Temel haberci maddelerden biri olan NO hücre zarını geçerek demir veya sülfür içeren proteinlere bağlanarak hücrel etkilerini gerçekleştirir. Özellikle nöronlarda ve damar düz kas hücre zarlarında bulunan GS aktive ederek damar genişlemesini sağlamak, sinirlerden uyarı geçişini sağlamak gibi fonksiyonları gerçekleştirir. Bu molekül özellikle sistemik dolaşımda ve lokal olarak kalp, beyin, karaciğerde damar düz kaslarında cGMP aktivasyonu ile gevşeme ve damar direncinde azalmaya neden olur. Bunun sonucunda kan basıncının düşer. Kan basıncının düşmesi ise kan akışının ayarlanmasına yardımcı olur. eNOS tarafından sentezlenen endotel kaynaklı NO kalp, karaciğer, beyin gibi organların dolaşımlarının düzenlenmesine de katkıda bulunur. Bu molekülün eksikliği yüksek tansiyona neden olur. Endotel kaynaklı NO' in damar bütünlüğünün korunması, lökositlerin endotel hücrelerine yapışmasının ve düz kas hücre çoğalmasının önlenmesi gibi etkilerine ilaveten trombosit adezyonu ve agregasyonunu baskılama gibi etkileri de vardır. Endotel kaynaklı NO bütün bu biyolojik etkileri nedeniyle kardiyovasküler sistemde son derece önemli bir moleküldür.

nNOS sinir sisteminde görev alan en önemli NOS izoenzimidir. nNOS tarafından sentezlenen nöral kaynaklı NO merkezi ve çevresel sinir sisteminde aracı madde olarak görev yapar ve bu nörokimyasal sistemin önemli bir tamamlayıcısıdır. Nöral kaynaklı NO sinir sisteminde nörotransmitter madde olarak görev yapar. Merkezi sinir sisteminde hafıza oluşumu, serebral kan akımının sinirsel kontrolü, nöroendokrin düzenlemeler, sinirsel aktivitenin kontrolü, dengenin sağlanması, uyarı geçişi, koku alma ve beslenme davranışı gibi yaşamsal birçok fonksiyon üzerinde etkilidir. Çevresel sinir sisteminde ise nonadrenerjik ve nonkolinerjik sinirler üzerinden etki göstererek damar genişlemesi, solunum, ürogenital ve gastrointestinal sistem (GİS) fonksiyonlarının düzenlenmesine yardımcı olmaktadır. iNOS tarafından sentezlenen makrofaj kaynaklı NO bakteri, parazit ve tümör hücreleri üzerine sitotoksik etki yaparken, Deoksiribo nükleik asit (DNA) ve Ribonükleik asit (RNA) virüslerinin yayılmasını önler (Aladağ ve ark. 2000, Nergiz 2011, Bülbül 2014).

Makrofaj kaynaklı NO ise İmmunomodülatör, antimikrobiyel ve tümorisidal etkisi sayesinde immün sisteminin düzenlenmesine katkıda bulunur. Hücrelerin doğrudan öldürülmesini sağlayan ve hücre içi viral replikasyonu inhibe edebilen önemli bir aracı madde olması nedeniyle doğrudan birincil savunma sistemi olarak görev yapar (Aladağ ve ark. 2000, Nergiz 2011, Bülbül 2014). NO'nun genel fonksiyonları Tablo 14.de özetlenmiştir(Safçi 2014).

**Tablo 14.** NO'nun Fonksiyonları

SİSTEM	NİTRİK OKSİT'İN FONKSİYONLARI
<b>KALP DAMAR SİSTEMİ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tonik Vazadilasyon</li> <li>• Damar Duvarında Hücre Adezyonunun Engellenmesi</li> <li>• Trombosit Aktivasyonunun İnhibisyonu</li> <li>• Angiogenez Stimülasyonu</li> <li>• Ateroskleroz Oluşumunun Gecikmesi</li> </ul>
<b>BEYİN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nörotransmisyon</li> </ul>
<b>PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ağrı Oluşumunun Regülasyonu</li> <li>• Bağırsak, Genitoüriner Sistem ve Damarardaki Nonadrejenik, Nonkolinerjik,Nörotransmisyon</li> </ul>
<b>İMMÜN SİSTEM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sitotoksiste</li> <li>• İmmün Hücrefonksiyonunun Regülasyonu</li> </ul>

## 2.14. ASİMETRİK DİMETİL ARGİNİN (ADMA)

### 2.14.1.ADMA'nın Tanımı

ADMA L-Arjinine yapısal olarak oldukça benzeyen moleküldür. NO sentezi için endojen bir inhibitör olarak görev yapar. ADMA, genellikle hücre çekirdeğinde bulunan, metilenmiş arjinin reziduleri içeren polipeptidlerin veya proteinlerin yıkılması sonucunda oluşan ve proteinlerin hidrolizi sonucu serbestleşen endojen bir moleküldür (İnce 2008, Karakılıç 2011, Ekim 2012, Safçi 2014).

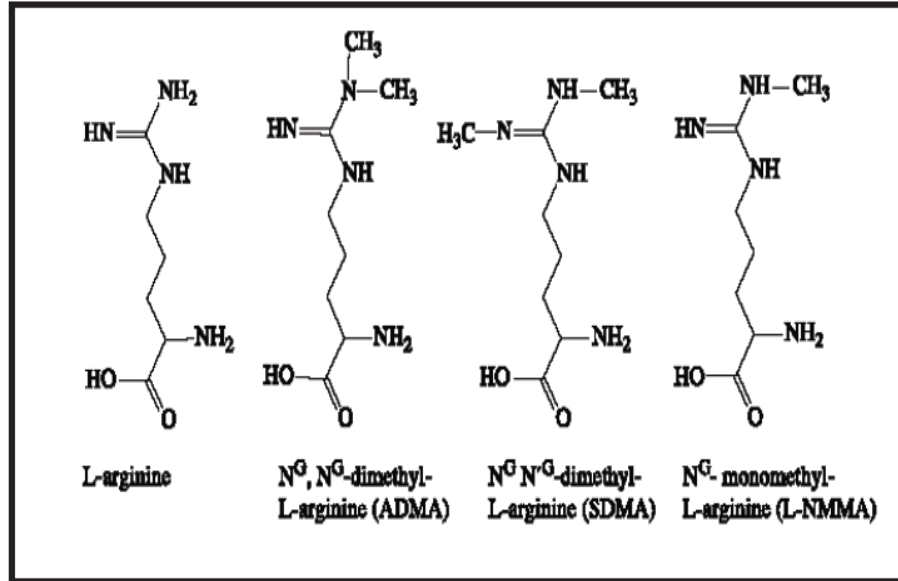
## 2.14.2. ADMA'nın Tarihi

ADMA pek çok dokuda doğal protein döngüsü sırasında arjinin kalıntılarında oluşan ve plazmada, idrarda ve dokularda bulunan, arginine benzeyen bir aminoasittir. ADMA ilk olarak 1970 yılında, idrarla atılan metillenmiş argininler olarak tanımlanmıştır. Daha sonraki süreçlerde metillenmiş argininler, hayvanların immün sistemlerindeki hücrelerde ve nöronlarında, insanların ise endotel hücrelerinde saptanmıştır. 1992 yılında Vallance ve arkadaşları insan plazma ve eNOS'un endojen inhibitörü olarak, enzime bağlanmak için L-arjinin ile yarışan ADMA'nın varlığını tanımlamışlardır (Böger 2004, Işıklar ve Mutaf 2010, Ekim 2012, Safçi 2014).

## 2.15. ADMA METABOLİZMASI

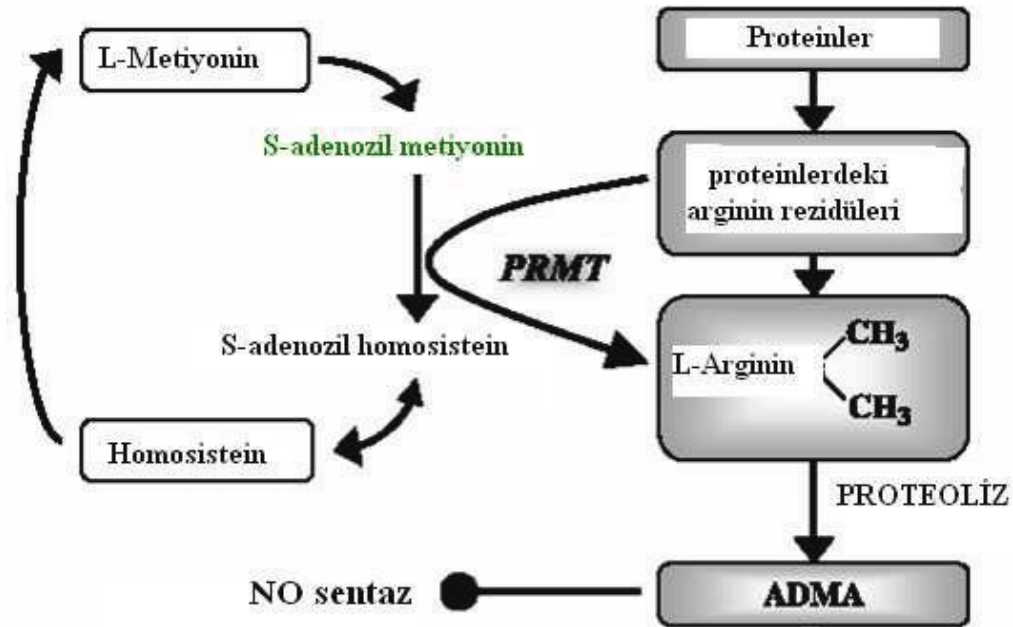
### 2.15.1. ADMA'nın Biyosentezi

ADMA metilarjininler grubunda yer alan bir moleküldür. Metil arjinin türevleri N<sup>G</sup>-dimetil-L-arginin (Asimetrik dimetil-arginin, ADMA), L-NMMA ve simetrik dimetil arjinin (SDMA)'dir (Şekil 19). Metil arjininler proteinlerdeki arjinin kalıntılarının metillenmesi sonucunda oluşan türevlerdir. Bu metilarjinin türevlerinden sadece iki tanesi NOS inhibitörüdür. Bunlar; ADMA ve L-NMMA'dır. Diğer bir metilarjinin türevi olan SDMA, NOS enzimine inhibitör değildir (Yiğit 2015).



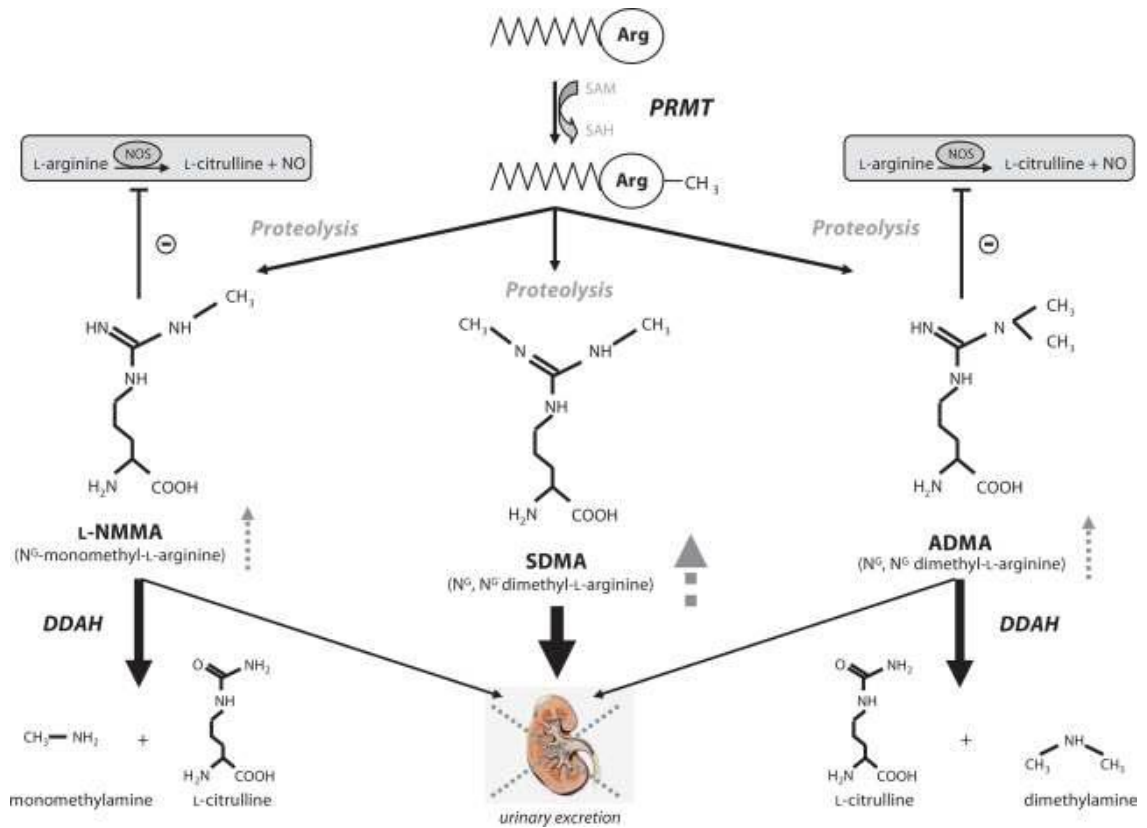
Şekil 18. Arjinin ve Metillenmiş Arjinin Formları (Işıklar 2008).

ADMA insan vücudunda L-NMMA'ne göre çok daha fazla bulunur ve NO sentezinin en önemli inhibitörü olarak görülür. Serbest ADMA oluşumu için hücrelerde iki karmaşık olayın gerçekleşmesi gerekmektedir (Işıklar ve Mutaf 2010). Bunlardan ilki proteinlerdeki arjinin kalıntılarının metillenmesi, ikincisi ise bu metillenmiş proteinlerin yıkımı yoluyla serbest aminoasitlere kadar parçalanmasıdır. Bu parçalanma sonucunda serbest ADMA ortaya çıkmaktadır. Proteinlerdeki arjinin kalıntılarında metil gruplarının eklenmesini, protein arjinin metil transferaz (PRMT) enzimleri katalizler bunun sonucunda proteinlerin içindeki arjininin guanido azotuna 1 veya 2 metil grubunun aktarılması gerçekleşir. Bu reaksiyonlar sırasında PRMT grubu enzimler S-adenozil metiyonini (SAM) metil vericisi olarak kullanırlar. SAM, adenzin tri fosfattan (ATP) ve metiyoninden sentezlenir. SAM, metil grubunun transferini gerçekleştirdikten sonra S-adenozilhomosisteine (SAH) dönüşür. Bunun sonucunda oluşan SAH, enzimatik reaksiyonlarla homosisteine çevrilir. Dönüşüm sonucunda ortaya çıkan homosistein ya trans-sülfürasyon yolu ile metabolize edilir ya da tekrar metillenerek metiyonine dönüşür (Şekil 20.) (Erbil ve ark. 2012,Aydın, Erdoğan, Armutçu ve Yiğitoğlu 2013).



Şekil 19. SAM'in Homosisteine Dönüşmesi (Işıklar 2008)

Proteinlerdeki arjinin kalıntılarına metil gruplarının eklenmesini sağlayan PRMT grubu enzimlerinin Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki alt grubu tanımlanmıştır. Tip 1 PRMT hücrede daha çok çekirdekte bulunurken, Tip 2 PRMT daha çok sitozolde bulunmaktadır. Tip 1 PRMT enzimi başlıca histon ve histon dışı nukleer proteinleri metillerken, Tip 2 PRMT ise sadece miyelin bazik proteini metillemektedir. Bu enzimler proteinlerin yapısında bulunan arjininlerin guanidino grubundaki azotlara metil grubu eklemektedirler. Tip I guanidino grubundaki azotlardan sadece birini metillerken, Tip II ise 2 azotu dametilmektedir. Metilleme geri dönüşümsüz olup metillenen proteinler çekirdekte bulunur. Bu proteinler RNA'nın işlenmesi ve transkripsiyonel kontrolünde rol oynar. PRMT reaksiyonları sonucu monometilasyon ya da dimetilasyon oluşur. Dimetilasyon olarak, Tip 1 PRMT reaksiyonu sonucu ADMA oluşurken, Tip 2 PRMT reaksiyonu sonucu SDMA oluşur (Şekil 21.). Her iki tip PRMT'nin birkaç izoformu bulunmaktadır. Bu izoformların monometilasyon sonucunda ise L-NMMA oluşumu gerçekleşebilir (Erdem ve Ünlü 2009, Ekim 2012).



Şekil 20. Metilarjininlerin Üretilmesi Ve Metabolizması (Ekim 2012).

Proteinlerdeki arjinin kalıntılarında metil gruplarının eklenmesini sağlayan PRMT grubu enzimlerinin en çok rastlanan şekli Tip 1 PRMT'dir. Bu tipin kardiyovasküler sistemde kalp, düz kas hücreleri ve endotel hücrelerde bulunduğu gösterilmiştir. Tip 1 PRMT aktivitesi sonucu oluşan ürünlerin NOS'un aktivitesini durdurabilme özelliği vardır. Tip 2 PRMT, SDMA oluşumunda rol oynar ve SDMA'nın NOS'un aktivitesini durdurabilme özelliği yoktur. PRMT'lerin akciğerlerde fonksiyonel olduğu ve hipoksinin akciğerde PRMT 2 ekspresyonu ve akciğer ADMA düzeylerinde düzenleyici olduğu gösterilmiştir (Erdem ve Ünlü 2009, Ekim 2012).

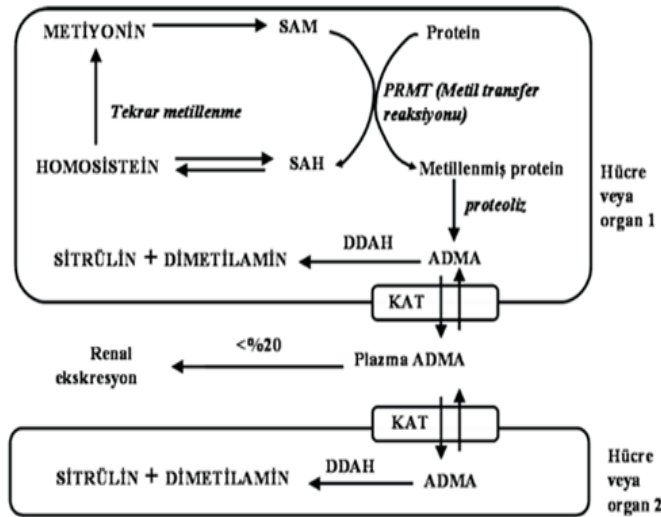
### **2.15.2. ADMA'nın Taşınması**

Metil arjininler (ADMA, SDMA ve L-NMMA) endotel hücrelerine katyonik aminoasit taşıyıcısı olarak bilinen Y<sup>+</sup> taşıyıcı sistemi ile taşınmaktadır. Y<sup>+</sup> taşıyıcısı aktivitesini kaveoline bağlı NOS ile aynı yerde göstermektedir. Y<sup>+</sup> taşıyıcısı aktivitesi metil arjininlerin lokal konsantrasyonlarının belirlenmesinde önemli bir rol oynar. L-arjinin de metil arjininler gibi hücreye bu yolla taşınmaktadır. Metil arjininler hücre içine giriş sürecinde birbirleriyle ve L-arjinin ile yarışa girerler. Y<sup>+</sup> taşıyıcı sistemindeki herhangi bir bozulma durumu dolaşımdaki ADMA düzeyinde artışa neden olur. ADMA'nın yüksek konsantrasyonu L-arjininin hücre içine taşınmasını engeller ve bu durum NO sentezinde azalma ile sonuçlanır (Ekim 2012, Aydın ve ark. 2013).

### **2.15.3. ADMA'nın Vücuttan Uzaklaştırılması**

Proteoliz sonucu hücrede oluşan serbest ADMA'nın katabolizmasında 3 önemli yolak bulunmaktadır. ADMA katabolizmasında etkili olan yollardan ilki ADMA'nın DDAH enzimi tarafından enzimi tarafından sitrülün ve dimetilaminlere yıkılmasıdır. Bu yol ADMA katabolizmasında en önemli yoldur. Vücuttaki ADMA'nın %90'dan fazlası, DDAH tarafından sitrülün ve dimetilaminlere metabolize olur. DDAH, böbrek, karaciğer, pankreas ve kan damarlarında eksprese olmaktadır. DDAH enzimi sitoplazmik lokalizasyonludur ve iki izoformu vardır. Bu izoformlar farklı dokularda yer almalarına rağmen benzer gen yapısı ve enzim aktivitesine sahiptirler. Tip I DDAH aktivitesini beyin, karaciğer, adrenal bez, testis ve böbrekte yüksek olarak gösterirken, Tip II DDAH aktivitesini kalp, aort ve plesantada oldukça fazla göstermektedir.

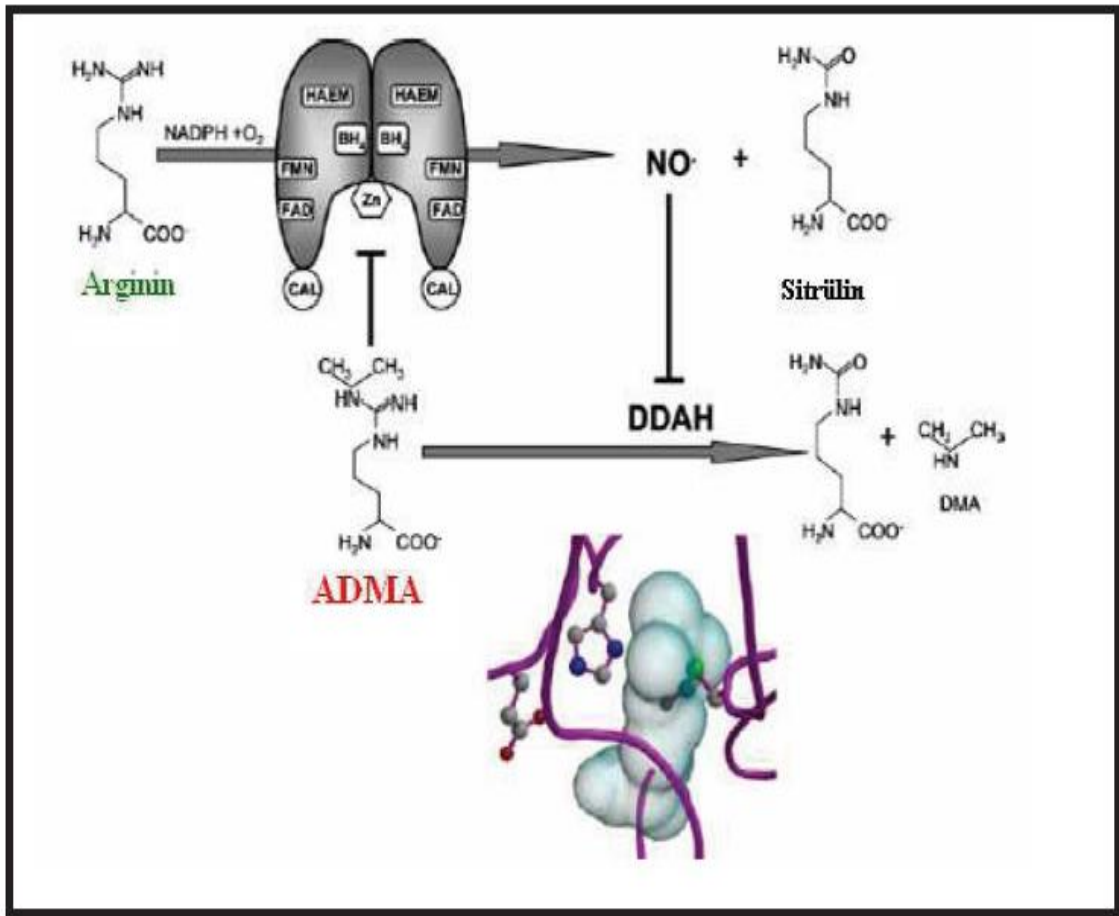
Sonuç olarak DDAH-I enzimi nNOS'un olduğu dokularda bulunurken, DDAH-II enzimi ise eNOS ve iNOS'un olduğu dokularda bulunmaktadır. DDAH enzimi için ADMA substratken, SDMA substrat değildir. Bu nedenle DDAH enzimi SDMA'yı etkilemez. DDAH aktivitesi oksidatif strese aşırı duyarlıdır. İnflamasyon ve oksidatif stres DDAH aktivitesini düşürür. Bunun yanında DDAH aktivitesi TNF- $\alpha$  veya okside LDL ile indüklenen oksidatif stres ile de azalmaktadır. Kısacası herhangi bir nedenle DDAH enzimi inaktivasyonu ADMA eliminasyonu bozulmasına ve ADMA seviyelerinin artmasına ve NO üretiminin azalmasına sebep olur (Şekil 22.) (Işıklar ve Mutaf 2010, Ekim 2012, Aydın ve ark. 2013). ADMA katabolizmasında etkili olan ikinci yolak ise; proteinlerin yıkılması sonucu hücrede meydana gelen serbest ADMA'nın DDAH enzimi ile parçalanmadan kana geçen küçük bir kısmının değiştirilmeden böbreklerden dışarı atılmasıdır (Şekil 22.) (Bozkurk Zincir ve Zincir 2014, Safçi 2014). ADMA katabolizmasında etkili olan son yolak ise; proteinlerin yıkılması sonucu hücrede oluşan serbest ADMA'nın DDAH enzimi ile parçalanmadan kana geçen küçük bir kısmının değiştirilmeden böbreklerden dışarı atılmamasına bağlı olarak başta karaciğer ve böbrekte olmak üzere yeniden hücre içine alınarak dimetilargininin pürivat aminotransferaz enzimi tarafından  $\alpha$ -ketoasitlere dönüştürülmesidir (Şekil 22.) (Ekim 2012, Safçi 2014).



Şekil 21. ADMA Oluşumu ve Metabolizması (Safçi 2014).

## 2.16. HÜCRESEL ADMA VE NO İLE İLİŞKİSİ

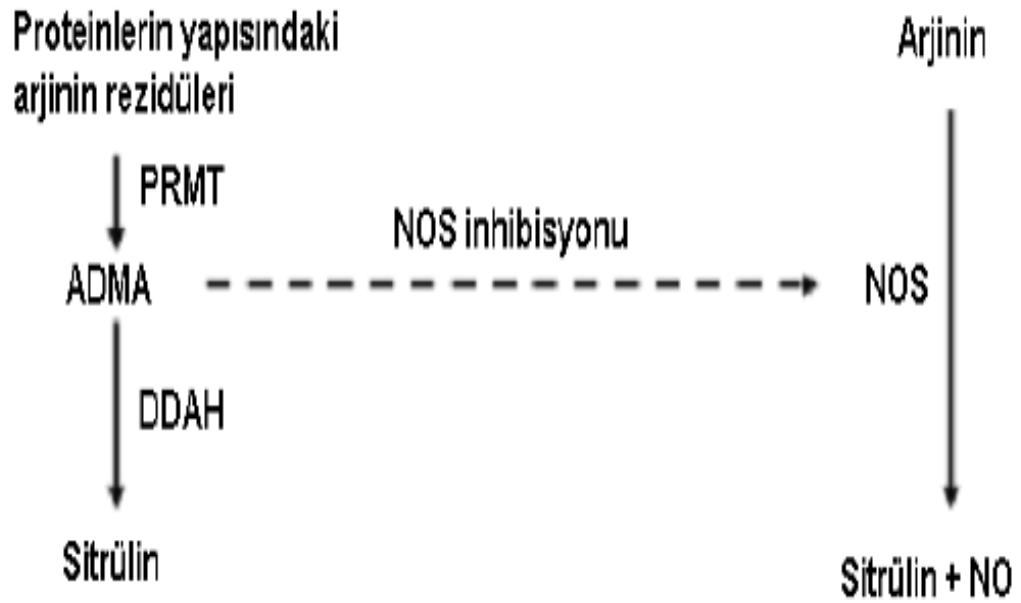
ADMA hücrelerin içinde oluşur. Endotel hücrelerinde PRMT ve DDAH'nın her ikisi de eksprese olur. ADMA birikimi, DDAH inhibisyonuna yol açar. Hücre içinde üretilmiş ADMA'nın miktarı proteinlerde arjinin metilasyonunun büyüklüğüne ve hızına bağlıdır. Vasküler sistemde DDAH inhibisyonu, ADMA'nın yüksek düzeyleri ile ilişkili endotel fonksiyon değişikliklerini oluşturur. Endotel hücrelerinden ADMA'nın dolaşıma verilmesi; Arginin metilasyon hızı, metillenmiş arginin içeren proteinlerin hidroliz hızı, DDAH tarafından ADMA'nın metabolize edilme hızı ve hücrelerden aktif çıkış hızı arasında dengeye bağlıdır. ADMA, NO oluşumunu engellemesi yanında süperoksit anyonlarının oluşumuna da yol açar. Milimolar düzeylerinde metilargininler,  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPaz'ı inhibe edebilirler (Şekil 23) (Sürmeli 2013).



Şekil 22. ADMA Metabolizmasının NO Tarafından Düzenlenmesi (Işıklar 2008).



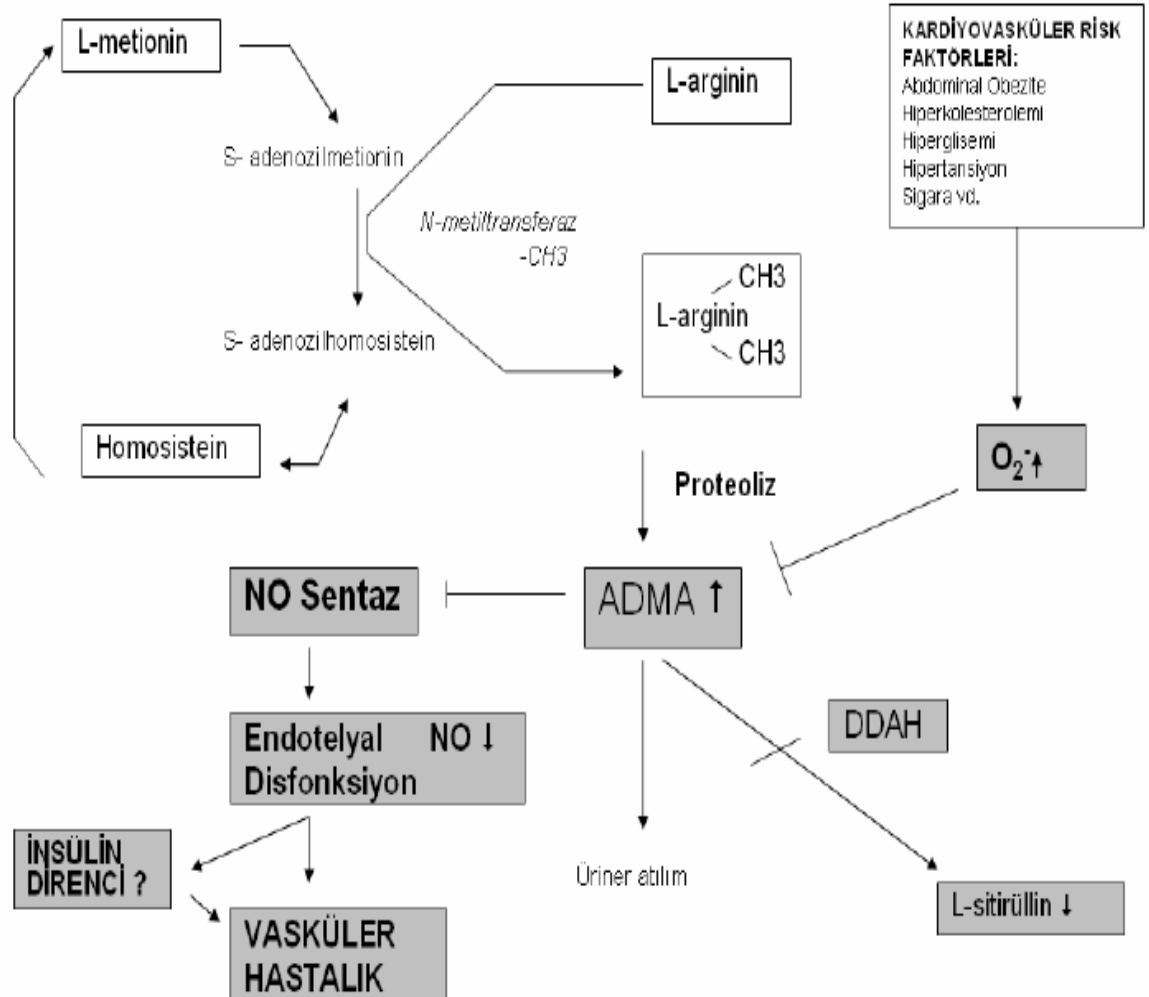
ADMA, L-Arjininin analogudur ve hücre içinde sentezlenir ancak oldukça stabil bir moleküldür ve hücreler arasında rahatça dolaşabilir. Bu nedenle de etkisini serbest olarak gösterebilmektedir. Bir hücre tipinde sentezlenen ADMA diğer bir hücre tipindeki NOS'ı inhibe edebilir. ADMA, NOS enziminin tüm izoformlarını inhibe edebilmektedir. Ancak bu inhibasyon hücredeki arjinin miktarına bağlıdır. ADMA ile birlikte L-NMMA, NOS'un hücre içi inhibitörüdür. SDMA NOS enzimini inhibe edici etki göstermez ancak arjinin ve ADMA ile hücre giriş yolunu etkileyerek NO üretim hızının düşmesinde dolaylı yoldan etkisi vardır. ADMA, SDMA ve L-NMMA, Y<sup>+</sup> taşıyıcı protein adı verilen katyonik aminoasit taşıyıcıları aracılığıyla endotelial hücrelerin içine girerlerken metilarjininler birbirleriyle ve arjinin aminoasidi ile yarışır. Yüksek düzeylerdeki ADMA, NOS inhibasyonu yanı sıra L-Arjininin hücre içine girişini de engelleyerek NO sentezi azaltır (Şekil24.) (Erdem ve Ünlü 2009, Ekim 2012).



Şekil 23. ADMA'nın NOS İnhibasyonu (Sürmeli 2013).

## 2.17.ADMA'NIN BİYOLOJİK ETKİLERİ

ADMA metabolizmasındaki herhangi bir basamakta meydana gelen sorun serum düzeyini etkiler. Bu basamaklardan herhangi birinde bir sorun meydana getirebilecek başlıca sebepler; PRMT enzimi aktivitesindeki artış ile proteinlerin metillenmesinde artış, metillenmiş proteinlerin yıkımının artması, böbrek yetmezliği sonucu atılımın azalması ve DDAH enzim aktivitesindeki azalmadır. Bu gibi sebepler sonucunda hücre içi ADMA düzeylerinin artmasına sebep olur. Bu artışta çeşitli patolojik durumlarla sonuçlanabilir (Şekil 25.) (Işıklar ve Mutaf 2010,Aydın ve ark. 2013).



Şekil 24. ADMA Sentezi, Yıkımı ve Fizyolojik Etkileri

Plazma ADMA düzeylerinin yüksek olarak saptandığı klinik durumlar Tablo 15.de özetlenmektedir.

**Tablo 15.**ADMA Düzeylerinin Yüksek Olarak Saptandığı Klinik Durumlar

• Hiperkolesterolemi
• Hipertrigliseridemi
• Hiperhomosistinemi
• Endotel Disfonksiyonu
• Ateroskleroz
• İnsülin Direnci
• Tip II Diabetes Mellitus
• Hipertansiyon
• Preeklamsi
• Pulmoner Hipertansiyon
• Kroner Arter Hastalığı
• Konjestif Kalp Yetmezliği
• Periferik Arter Hastalığı
• Trombotrik Mikroanjyopati
• Konjestif Böbrek Yetmezliği
• Şizofreni
• İnme

## 3.GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. GEREÇ

#### 3.1.1. Hasta Seçimi

Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi (SEAH) Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran GOLD raporuna göre KOAH tanısı konmuş 30 Erkek/Kadın hastanın (40-60 yaş) kan örneklerinden gerçekleştirildi. Hasta grubundan tedavi öncesi ve sonrası kan örnekleri alındı. Bu nedenle hasta grubu tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu ise hasta grubuna benzer yaş grubunda bilinen herhangi bir hastalığı olmayan gönüllü 24 Erkek/Kadın arasından seçildi. KOAH'lı hastaların tedavi süreçleri yaklaşık 20 gün olarak planlanmıştır.

#### 3.1.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası hasta ve kontrol gruplarından aç karnına ADMA, NO ve Total IgE tahlillerini gerçekleştirmek amacıyla hastalardan oturur pozisyonda iken iki ayrı antikoagülsüz biyokimya tüpüne ve antikoagülanlı tüpe kan numuneleri alındı. ADMA ve arjinin numuneleri soğuk zincir kurallarına uyularak soğutmalı santrifüj ile +4 °C'de 2000 x g devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar sülfosalisilik asit ile uygulanan deproteinizasyon işleminden sonra ADMA ve arjinin çalışmaları için ependorf tüplere aktarılıp – 80 °C'de çalışma gününe kadar muhafaza edildi. NO örnekleri 2000 x g devirde 5 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri –80 °C'de çalışma gününe kadar muhafaza edildi ve serumdan ölçüm işlemleri yapıldı.

#### 3.1.3. Çalışmada Kullanılan Cihazlar

Derin dondurucu: Nüve MD 294

Santrifüj cihazı: Nüve NF 800

Vorteks: Benchmarck/ Benchmixer

Mikropipetler: Transferpette S variable 10µl, 50µl, 100µl, 1000µl

Mikrodozerler: Socorex manual 5-50µl

ELİSA (Yıkayıcı): BiotekELX50

ELISA(Okuyucu): Biotek E

### 3. 2. YÖNTEM

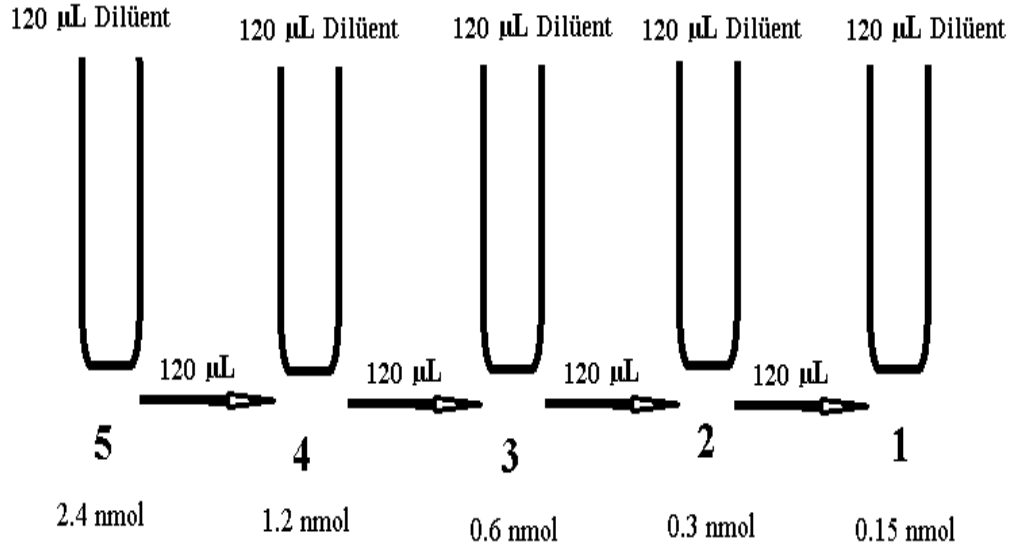
#### 3.2.1. Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA) Tayini

Yapılan çalışmada Asimetrik Dimetil Arjinin tayini gerçekleştirmek için ELİSA kiti (immunodiagnostik AG) enzim bağlı yarışmalı immünölçüm yöntemi kullanılarak ADMA düzeyleri 450 nm’de ELİSA yöntemiyle değerlendirildi.

##### 3.2.1.1. ADMA Standartlarının Hazırlanması

ADMA stok solüsyonundan(0,5mM) 200µl alınarak 0.1 M HCl ile 1000µl’yetamamlanarak 1/5 dilüsyon oranıyla standart solüsyon hazırlandı. Hazırlanan standart solüsyon sırasıyla Şekil 26.deki gibi 0,1M HCl ile dilüsyonlara tabi tutularak standart çözeltileri hazırlandı.

120 µL 2.4 nmol standart

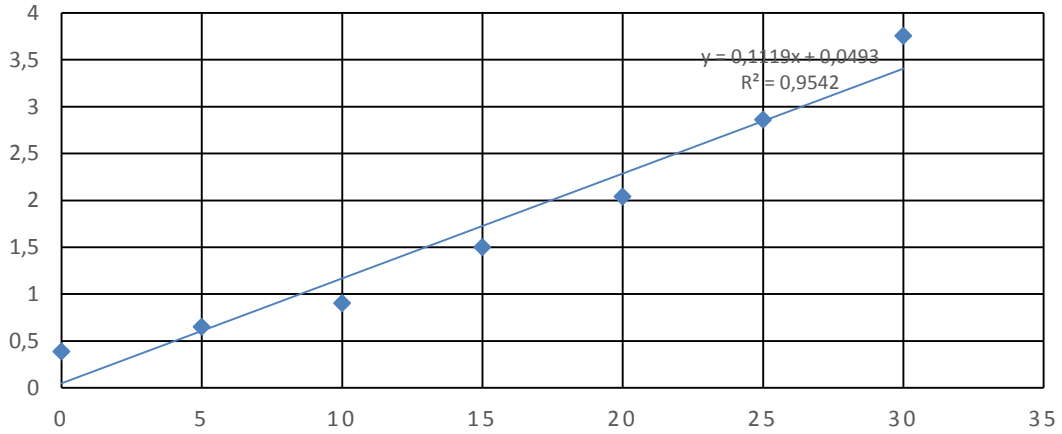


Şekil 26. Standart Solüsyon Dilüsyon Oranları

##### 3.2.1.2. Deneyin Yapılışı

Dilüsyonu yapılmış standart solüsyondan 50 µl plate üzerinde standart için ayrılmış kuyucuklara eklendi. Bu aşamadan sonra numuneler için ayrılmış kuyulara 40 µl numune ve üzerine 10 µl ADMA anti body eklendi.

Deneyin bu aşamalarında kör için ayrılan kuyulara herhangi bir reaktif eklenmedi. Bu işlemten sonra standart ve numunelere 50 µl Streptavidin-HRP eklendi, çalkalayıcı yardımıyla karıştırıldı ve 60 dakika 37 °C’de inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında 30X yıkama solüsyonu (30 kere distile su ile seyreltilmiş) ile mikro plate 5 kere yıkandı. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra kör için ayrılmış olan kuyularda dahil olmak üzere kör, standart ve numunelere 50 µl Chromogensolution A, 50 µl Chromogensolution B eklendi, 10 dakika 37 °C’de inkübe edildi. İnkübasyon süresinin sonunda tüm kuyucuklara 50 µl Stop solution eklendi, çalkalayıcı yardımıyla karıştırıldı ve 15dakikalık zaman diliminde 450 nm’de köre karşı okudu. Şekil 27.de ADMA için oluşturulan kalibrasyon eğrisi gösterilmiştir.



Şekil 27. ADMA Kalibrasyon Eğrisi

### 3.2.2. Nitrik Oksit Tayini

Nitrit /Nitrat Cayman marka ticari kit kullanılarak ELISA yöntemle 540–550 nm’de ölçüldü.

#### 3.2.2.1. Kullanılan Reaktiflerin Hazırlanması

**Nitrit /Nitrat Deney Tamponu(Assay Buffer):** Assay Buffer distile su ile 100 ml’ye seyreltilir. Hazırlanan bu tampon örnekleri seyreltmek için kullanılmıştır.

**Nitrat Redüktaz Enziminin Hazırlanması:** 1,2 ml Assay Buffer ile çözülerek hazırlanmıştır.

**Nitrat Redüktaz Kofaktör Hazırlanması:** 1,2 ml Assay Buffer ile çözülerek hazırlanmıştır.

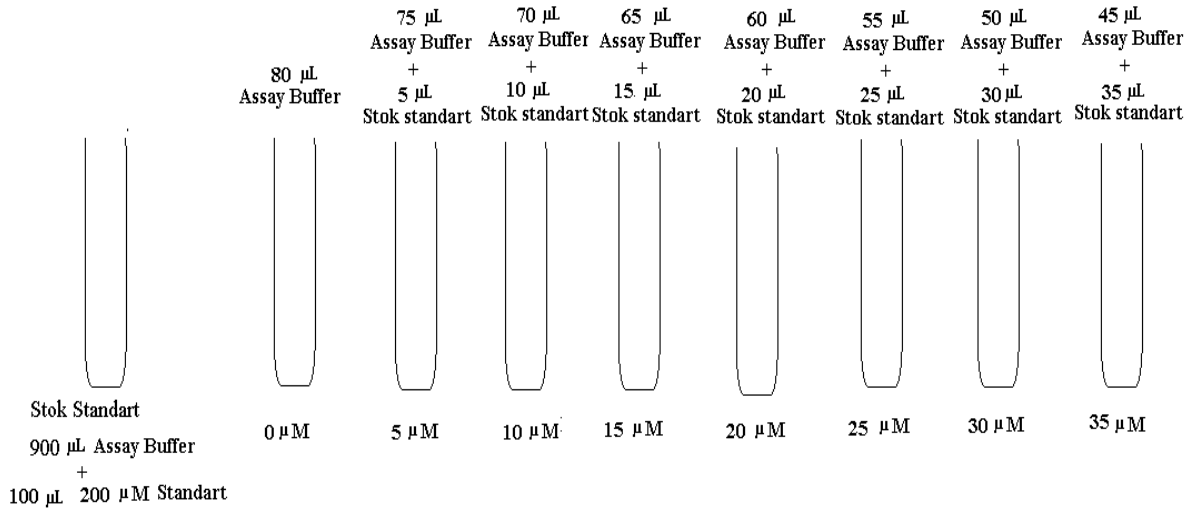
**Nitrat Standart Hazırlanması:** Dondurularak kurutulmuş liyofilize toz karışımı 1 ml AssayBuffer ile çözülerek hazırlanmıştır.

**Nitrit Standart Hazırlanması:** : Dondurularak kurutulmuş liyofilize toz karışımı 1 ml AssayBuffer ile çözülerek hazırlanmıştır.

**Griess Reagent R<sub>1</sub> ve R<sub>2</sub>:** Bu reaktiflere Assay Buffer ya da distile su eklenmemiştir. Bu reaktifler kullanıma hazırdır.

### 3.2.2.2. Deneyin Yapılışı

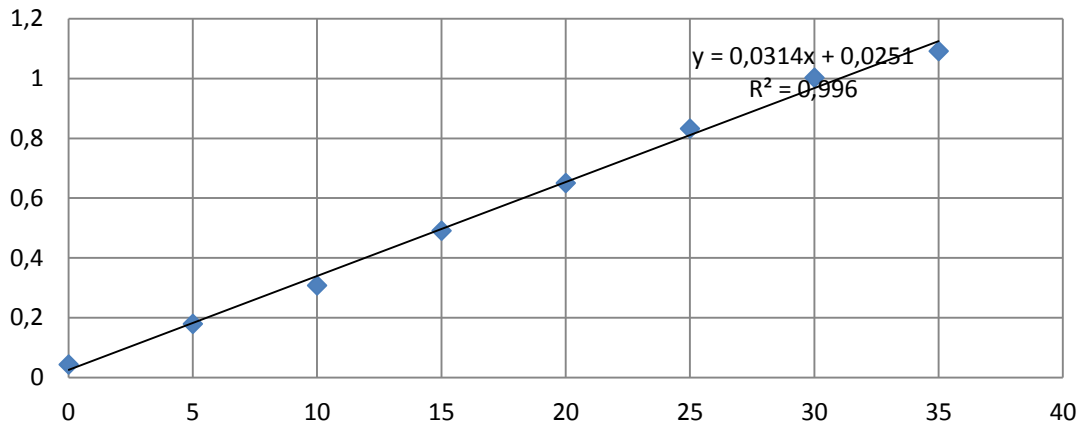
Deneye başlarken ilk olarak kör kuyularına 200 µl distile su eklenmiştir. Bunun dışında bu kuyulara başka bir reaktif eklenmemiştir. Deneyde (Nitrit + Nitrat) ölçümü için nitrat standardı hazırlanılmış ve kullanılmıştır. Bu işlemten sonra deneyde kullanılacak nitrat standartları Şekil 28.deki hazırlık aşamalarından geçirilerek hazırlanmış ve kuyucuklara yüklenmiştir.



**Şekil 28.** Nitrat Standartlarının Hazırlık Aşamaları

Bu işlemlerden sonra örnekler 1/5 oranında dilüe edilerek toplam hacim 80 µl (16 µl serum + 64 µl AssayBuffer) olacak şekilde kuyucuklara yüklenmiştir. Bu işlemin ardından standart ve numunelerin üzerine 10 µl nitrat redüktaz kofaktör karışımı ve 10 µl nitrat redüktaz enzimi eklenmiştir.

Bütün bu aşamalardan sonra hazırlanan örnekler kuyucuk üzeri parafilm ile kapatılarak 1 saat oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Bir saatlik inkübasyon süresi sonunda kör kuyucukları dışında kalan standart ve numune kuyucuklarına 50 µl Griess Reagent 1 ilave edilmiş ve ardından aynı kuyucuklara 50 µl Griess Reagent 2 eklenmiştir. Hazırlanan plate oda sıcaklığında karıştırılarak 10 dakika inkübe edilmiştir. Bu 10 dakikalık süreç plate bulunan örneklerin renk değiştirmesi için yeterli olmuştur. Platte renk değişimi gözlemlendikten sonra 540 nm absorbansta okunmuştur NO için oluşturulan kalibrasyon eğrisi Şekil 29’da gösterilmiştir.



Şekil 29.NO kalibrasyon eğrisi

### 3.2.3. C-Reaktif Protein Düzeyleri Tayini

Turbidimetrik yöntemle Beckman Coulter marka ticari kit kullanılarak Beckman Coulter AU680 (Japonya) otoanalizöründe gerçekleştirildi.

### 3.2.4. Alanin Amino Transferaz (ALT), Aspartat Amino Transferaz (AST), Alkalen fosfataz (ALP), Gama-glutamil transferaz (GGT) Düzeyleri Tayini

Enzimatik kolorimetrik yöntemle Beckman marka ticari kit kullanılarak Beckman Coulter AU680 (Japonya) otoanalizöründe gerçekleştirildi.

### 3.2.5. Total IgE Tayini

ELISA yöntemiyle BN IISystem Siemens Healthineers USA marka kiti ve BN II System Siemens Healthineers USA marka otoanalizöründe gerçekleştirildi.



### **3.2.6. Total Kan Sayımı**

Cell DYN kiti ile Cell DYN 3700 (USA) otomatik kan sayım cihazı ile gerçekleştirildi.

### **3. 3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

İstatistiksel değerlendirme çalışmamız “SPSS 9.00 for Windows” programının yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Genel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığını saptamak amacıyla Kruskal-Wallis varyans analiz testi kullanılmıştır. Grupların ikişerli karşılaştırılması, normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılması Student’s t testi, normal dağılım göstermeyenler ise MannWhitney U testi ile yapılmıştır.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edilmiştir. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SD olarak verildi. Korelasyon testleri için Pearson ve Spearman’s korelasyon çalışmaları yapıldı. Anlamlılık seviyesi  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya alınangruplarınADMA, NO, CRP, Total IgE düzeylerinin aritmetik ortalama ve standart sapmaları Tablo 16.daverilmiştir.

GRUPLAR	Yaş (Yıl)	Cinsiyet (K/E)	ADMA (ng/mL)	NO (µM)	CRP (mg/L)	Total IgE (IU/mL)
<b>Kontrol Grubu (Grup I) (n=24)</b>	44,63±16,49	0,49±1,38	39,24±11,19	4,53±0,82	4,77±3,78	20,72±9,86
<b>Tedavi Öncesi (Grup II) (n=30)</b>	61,20±9,77	0,45±1,73	48,46±13,98 <sup>b</sup>	3,14±0,73 <sup>a</sup>	20,05±27,41 <sup>a</sup>	40,58±17,03 <sup>a</sup>
<b>Tedavi Sonrası (Grup III) (n=30)</b>	61,20±9,77	0,45±1,73	46,46±8,63	3,46±0,83 <sup>a</sup>	19,41±27,29 <sup>a</sup>	37,28±9,43 <sup>a</sup>

**Tablo 16.**Kontrol grubu, Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı (KOA) hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum ADMA, NO, CRP, Total IgE düzeylerinin Aritmetik ortalama ve standart sapmaları

<sup>a</sup>:K grubuna göre anlamlı fark (p<0.001) <sup>b</sup>: K grubuna göre anlamlı fark (p<0.05)

Kontrol grubu ile tedavi öncesi ADMA düzeyleri arasında anlamlı fark bulunurken (p<0,05) tedavi sonrasındaki grupla anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). KOA'lı hastalara yapılan tedavi kontrol grubu düzeyi ile olan ADMA farkını azaltmıştır. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası ADMA düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Kontrol grubu ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupların NO düzeyleri arasında fark anlamlı bulunurken (p<0,001), tedavi öncesi ile tedavi sonrası NO düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Kontrol grubu ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupların CRP düzeyleri arasında önemli fark bulunurken (p<0,001), tedavi öncesi ile tedavi sonrası CRP düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Kontrol grubu ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupların total IgE düzeyleri arasında fark istatistiksel olarak önemli fark

bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Tedavi öncesi ile tedavi sonrası total IgE düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Hastalarında Solunum Fonksiyon Testlerinden FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>%, FEV<sub>1</sub>/FVC, PEF<sub>25-75</sub>, PEF<sub>25-75</sub>% düzeylerinin aritmetik ortalama ve standart sapmaları Tablo 17.de verilmiştir.

**Tablo 17.** Kontrol grubu, Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH) hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası solunum fonksiyon testlerinden FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>%, FEV<sub>1</sub>/FVC, PEF<sub>25-75</sub>, PEF<sub>25-75</sub>% Düzeylerinin Aritmetik ortalama ve standart sapmaları

GRUPLAR	FEV <sub>1</sub> (mL)	FEV <sub>1</sub> (%)	FVC (L)	FVC (%)	FEV <sub>1</sub> /FVC (%)
<b>Kontrol Grubu (Grup I) (n=24)</b>	2,71±0,78	77,25±19,29	2,22±0,73	83,46±17,57	91,21±11,34
<b>Tedavi Öncesi (Grup II) (n=30)</b>	1,62±0,54 <sup>a</sup>	53,43±15,06 <sup>a</sup>	2,45±0,87	67,80±17,78 <sup>a</sup>	65,77±10,64 <sup>a</sup>
<b>Tedavi Sonrası (Grup III) (n=30)</b>	1,75±0,64 <sup>ad</sup>	61,37±16,29 <sup>d</sup>	2,64±0,88	73,73±16,24 <sup>d</sup>	67,87±7,82 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:K grubuna göre anlamlı fark ( $p<0,001$ )

<sup>b</sup>: K grubuna göre anlamlı fark ( $p<0,05$ )

<sup>c</sup>:Tedavi öncesi grubuna göre anlamlı fark ( $p<0,001$ )

<sup>d</sup>:Tedavi öncesi grubuna göre anlamlı fark ( $p<0,05$ )

Kontrol grubu ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupların FEV<sub>1</sub> düzeyleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Tedavi öncesi ile tedavi sonrası total FEV<sub>1</sub> düzeyleri arasındaki fark oldukça anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ) KOAH ile yapılan tedavi FEV<sub>1</sub> düzeylerini artırmıştır. Kontrol grubu ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası FVC düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p >0,05$ ). Tedavi öncesi ile tedavi sonrası total FVC düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p >0,05$ ). Kontrol grubu ile tedavi öncesi FVC% düzeyleri arasında anlamlı fark bulunurken ( $p<0,01$ ) tedavi sonrası arasındaki fark anlamlı

bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Tedavi öncesi ile tedavi sonrası FVC% düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

Kontrol grubu ile tedavi öncesi FEV1/FVC% düzeyleri arasında anlamlı fark bulunurken ( $p<0,001$ ) tedavi sonrası arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Tedavi öncesi ile tedavi sonrası FEV1/FVC% düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Kontrol grubu ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası PEF25-75 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Tedavi öncesi ile tedavi sonrası PEF25-75 düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Kontrol grubu ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası PEF25-75% düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Tedavi öncesi ile tedavi sonrası PEF25-75% düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Hastaların kan Hb, Htc, WBC, PLT, LYM (%) düzeylerinin aritmetik ortalama ve standart sapmaları Tablo 18.de verilmiştir.

**Tablo 18.** Kontrol grubu, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan HB, HTC, WBC, PLT, LYM (%) Düzeylerinin aritmetik ortalama ve standart sapmaları

GRUPLAR	HB (g/dL)	HTC (%)	WBC ( $10^3/\mu\text{L}$ )	PLT (k/ $\mu\text{L}$ )	LYM (k/ $\mu\text{L}$ )
<b>Kontrol Grubu (Grup I) (n=24)</b>	13,60±1,26	40,50±3,64	7,6±2,85	263±52	27,52±7,74
<b>Tedavi Öncesi (Grup II) (n=30)</b>	13,98±2,11	41,67±5,32	8,1±2,92 <sup>b</sup>	250±71	17,02±15,78 <sup>b</sup>
<b>Tedavi Sonrası (Grup III) (n=30)</b>	13,92±2,10	41,56±5,37	8,1±2,92 <sup>b</sup>	247±72,08	16,78±15,68 <sup>b</sup>

<sup>b</sup>:K Grubuna göre anlamlı fark ( $p<0,05$ )

<sup>d</sup>:Tedavi öncesi grubunda göre anlamlı fark ( $p<0,05$ )

Kontrol grubu ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası HB, HTC, Trombosit düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ( $p>0,05$ ), WBC düzeyleri

arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Tedavi öncesi ile tedavi sonrası HB, HTC, Trombosit düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Hastalarında serum AST, ALT, ALP, GGT aktivite düzeylerinin aritmetik ortalama ve standart sapmaları Tablo 19.de verilmiştir.

**Tablo 19.**Kontrol grubu, Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH) hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası serumda AST, ALT, ALP, GGT Aktivite Düzeylerinin aritmetik ortalama ve standart sapmaları

<b>GRUPLAR</b>	<b>AST (U/L)</b>	<b>ALT (U/L)</b>	<b>ALP (U/L)</b>	<b>GGT (U/L)</b>
<b>Kontrol Grubu (Grup I) (n=24)</b>	21,87±6,8	24,79±10,15	95,29±27,13	23,04±10,35
<b>Tedavi Öncesi (Grup II) (n=30)</b>	22,86±7,29	27,66±10,55	85,46±19,78	29,33±12,83
<b>Tedavi Sonrası (Grup III) (n=30)</b>	24,33±27	29,90±13,70	92,20±23,60	30,03±15,21

Kontrol grubu ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum AST, ALT, ALP, GGT aktivite düzeylerinin arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Tedavi öncesi ile tedavi sonrası serum AST, ALT, ALP, GGT aktivite düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, artmakta olan ve dünya çapında büyük önem arz eden küresel sağlık problemlerinden birdir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, KOAH, çağımız insanının ateroskleroz ve kalp hastalıkları olmak üzere ölümün üçüncü ana nedeni 2020 yılına kadar dünyanın özürüllüğünün beşinci ana nedeni olacaktır. Artan farkındalığa rağmen, KOAH patogenezi klinisyenler, araştırmacılar ve ilaç endüstrisinden nispeten az ilgi görmüştür. Bunun nedeni KOAH kendiliğinden zarar görmüş (sigara içilerek) görülüyor ve altta yatan hastalık süreci genellikle geri döndürülemez olarak düşünülmektedir. Sonuçta bu konuda önemli bir bilgi eksikliği vardır. Bu patolojinin hücresel, moleküler ve genetik mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. KOAH, baskın olarak küçük hava yollarında ve akciğer parankiminde, aktive edilmiş nötrofiller ve makrofajların artması ve solunum yollarındaki artmış inflamatuvar mediatörler sayısıyla karakterize kronik inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir (Keatings and Barnes 1997, Lopez and Murray 1998, Bhowmik, Seemungal, Sapsford and Wedzicha 2000, Barnes and Kleinert 2004).

Bizim çalışmamız diğer çalışmalardan farklı olarak KOAH tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum ADMA ve NO, CRP, Total IgE düzeylerine, SFT değişimlerine, Hemogram düzeylerine etkisine bakmayı amaçlamıştır. Biz bu çalışmada tedavi öncesi grubunun ADMA düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli şekilde yüksek olduğunu gözlemledik. Yaptığımız deneysel çalışma sonucunda ulaşılan verilerin araştırmacılar tarafından yapılmış olan deneysel çalışmalarda elde edilen ADMA bulguları ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızın temel bulgusu, ADMA'nın serum düzeylerinin artmasına karşın, sabit KOAH hastalarında sağlıklı kontrollere göre NO'nun azalması ve serum ADMA ve NO'nun hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti ile FEV1 ile ölçülen korelasyona sahip olmasıdır. KOAH hastaların hem tedavi öncesi hemde tedavi sonrası ADMA, NO düzeyleri arasında anlamlı negatif bir korelasyon bulundu ( $p < 0,01$ ). Kan dolaşımındaki ADMA anormal havayolu fiziyojisi ve pulmoner fonksiyonlara katkıda bulunur. Astım ve kistikfibrozisli hastalarda artmış ADMA ekspresyonu bildirilmiştir (Maarsingh, Leusink, Bos, Zaagsma and Meurs 2006, Li et al 2006, Grasemann et al 2012).

KOAH'lı hastalarda oksidatif stres ve ADMA arasında ortak bir bağlantı vardır. İnflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanan KOAH oksidatif stres, KOAH patogenezinde zemin hazırlayan büyük bir faktör olarak tanınmaktadır (Donaldson et al. 2005, Kirkham and Barnes 2013). Bu nedenle ADMA ve KOAH, oksidatif stresle ilişkili olarak ortak bir bağ ile bağlanabilir. Bu hipotez, son bulgular tarafından desteklenmektedir; ADMA inkübasyonunun, insan serumunda ROS üretiminde bir artış olan aşağı akış NO sinyal yolunun inhibisyonuna yol açtığıdır (Sydow and Meunzel 2003, Klein, Weigel, Buford, Holian and Wells 2010, Scott and Grasemann 2013). KOAH hastalarında SFT ve kan gazı analizleri sonucu tespit edilen oksijen yetersizliğinin de ADMA düzeyleri üzerine artırıcı etkisi olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (Anemon et al 1994, Milat et al 2003, Yıldırım et al. 2006). Millat ve ark.(2003), 7 günlük çalışma periyodunda yetersiz oksijene maruz bırakılan ratlarda eNOS ekspresyonundaki artışa rağmen ADMA düzeylerinin arttırdığını göstermişlerdir. Yaptığımız çalışmada tedavi öncesi grubun ADMA düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli şekilde yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Yaptığımız deneysel çalışma sonucunda ulaşılan verilerin araştırmacılar tarafından yapılmış olan deneysel çalışmalarda elde edilen ADMA bulguları ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir. ADMA'nın yalnızca KOAH hastalarında belirli ölçülerde ortaya çıkan pulmoner hipertansiyonda değil, bu hastalarda oluşmuş olan kronik hipoksi sonucunda da artmış olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda tedavi öncesi hasta grubunun NO düzeyleri kontrol grubundan düşük olarak tespit edilmiştir. NO fazlasıyla değişken bir molekül olup gerçek düzeylerin tespiti oldukça zor olmaktadır. Azalan NO seviyelerinin artmış hasara neden olabileceği araştırmacılar tarafından yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (Scott et al 2011, Scott and Grasemann 2013). Hem bizim yaptığımız çalışma da hem de literatürlerdeki diğer çalışmalarda ADMA'nın önemli bir hedef molekül olabileceği ve düzeyinin düşürülmesinin hastalığın ilerlemesi üzerinde önemli etkisi olabileceği görülmektedir. Bunların yanı sıra yaptığımız çalışmada ADMA düzeyinin gerkenden fazla yüksek olmasının KOAH hastaları için kötü bir prognostik belirteç olabileceği görülmektedir. ADMA konsantrasyonunu azaltmak için izlenecek yolların hastalığın hem tedavisinde hem de bulgularının azaltılmasında yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Rekabet eden enzimlerin disregülasyonunun astım ve kistikfibrozlu hastalarda hava yolu obstrüksiyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Grasemann et al. 2011, Scott and Grasemann 2013).(Aydın ve ark. 2015). KOAH'lı hastalarda alevlenme ve sabit dönem olan farklı iki grubu kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Hasta ve kontrol grupları arasında serum total IgE düzeyinin KOAH alevlenmesinde yüksek olduğu belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda, tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupların kontrol grubuna göre serum total IgE düzeyleri yüksek bulunmuştur. Vücudun herhangi bir bölgesindeki enfeksiyon varlığını ve şiddetini gösterebilen, kanda ölçülebilir bir takım belirteçler tanımlanmıştır. Bunlar infektif tabloyu belirlemede erken ve hassas gösterge olarak kullanılabilir. Serum CRP düzeyi, sedimentasyon değeri, lökosit sayısı, lökosit formülündeki nötrofil hakimiyeti gibi parametreler klinik pratikte enfeksiyon takibinde oldukça sık kullanılan parametrelerdir (Göçmen ve ark. 2007). Kaynaklandığı sebep enfeksiyon travma, romatizmal hastalıklar, malignite vb. gibi nedenlerden hangisi olursa olsun vücutta inflamasyonu ve şiddetini en iyi gösteren testlerdir. Beslenme durumundan, diürenal varyasyonlardan ve kullanılan ilaçlardan etkilenmediği için KOAH'daki inflamasyonu iyi yansıtır. KOAH akut atakta artan CRP düzeyleri atağın ağır gerçekleştiğinin belirtisi olmakla birlikte, artmış CRP düzeyi de solunum fonksiyonları ile ters orantılıdır.

FEV1 değeri düşük olan ağır KOAH'lı hastalarda CRP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (Broekhuizen, Wouters, Creutzberg and Schols 2006). Pinto-Plata ve ark.(2006), yaptıkları deneysel çalışmaların ışığında KOAH'lı hastalarda serum CRP düzeyinin kontrol grubuna göre oldukça yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin FEV1 değerleri ile ters ilişkide olduğunu göstermişlerdir. Bunun yanı sıra akut atakta daha da yükselen CRP düzeyinin mortalite göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. FEV1 değerinin %50'nin altındaki ağır KOAH hastalarında daha sık atak nedenidir (Miravitlles, Espinosa and Fernandez Laso 1999). Bu durumlarda gelişen ataklar genellikle solunum yetmezliği ile sonuçlanmaktadır. Hastalarda solunumsal asidoz gelişimi gözlemlenirken mekanik ventilasyon ihtiyacı belirmektedir.

Yaptığımız çalışmada bu veriyi destekler tarzda serum CRP düzeylerinin kontrol grubu ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupların istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Enfeksiyonun diğer bir belirtisi serum lökosit sayısıdır.



Enfeksiyon oluşmasına bağlı mevcut durumun kontrol altında tutulmasını sağlamak amacıyla bir denge mekanizması olarak enfeksiyona yol açan mikroorganizmalarla ilk karşılaşan savunma sistemi elemanı makrofajlar tarafından salınan LI-8 gibi birtakım sitokinler, kan oluşumunu uyarır ve serum lökosit değerinde artışa neden olur (Ekim 1998).Sin ve ark. (2000),tarafından KOAH akut atakta serumda lökosit değerlerinin yükselmesinin, atağın şiddetine bağlı olarak doğru orantılı şekilde yükseldiği gösterilmiştir. Gan ve ark.(2004) ise artmış lökosit değerinin KOAH akut atakta sistemik inflamasyonun artışını gösterdiğini ve atağın ağırlığını yansıttığını belirtmişlerdir. Sonuç olarak; KOAH'lı hastalarda serum ADMA'nın arttığı ve NO'nun azaldığı ve FEV1 ile ölçülen ADMA ve NO'nun hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti ile kuvvetli ve bağımsız bir şekilde ilişki gösterdiği gözlemlenmiştir.

## EKLER

### Ek 1. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulundan etik kurulu onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 01/06/2016-E.7444



T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 71522473/050.01.04/99  
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul  
Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Prof. Dr. Mehmet AKDOĞAN  
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

İlgi : 26.05.2016 tarihli 112 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Tedavisinin Nitrik Oksit (NO) ve Asimetrik Dimetil Arginin (ADMA) Düzeylerine Etkisi" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekeçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Doç.Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER  
Etik Kurulu Başkanı

Güvenli Elektronik  
İmzalı Aslı ile Aynıdır.  
01.06.2016

Zeynep CFRI

Evrak Doğrulamak için : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BE6L3NS6U>

Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya  
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629  
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

## KAYNAKÇA

Abuşoğlu S. (2012). Koroner Kalp Hastalarında Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA) Düzeyleri Ve Dimetilarjinin Dimetilamino Hidrolaz (DDAH, EC 3.5.3.18) Enziminin Genetik Varyasyonunun İncelenmesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Konya, (Danışman: Prof. Dr. Ali ÜNLÜ )

Akman N. (2016). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarının Hastalığa Psikososyal Uyumlarının ve Bakım Verenlerin Yaşadığı Güçlükleri Belirlenmesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Zonguldak, (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Hülya KULAKÇI ALTINTAŞ)

Akyol S, Alıcı Ö, Altuntaş A, Pehlivan S, Kurşunlu SF, Alaçam H. (2015). Asimetrik dimetil arjinin (ADMA) Ratlarda Tübüler Nekroza Neden Olur; *Yeni Tıp Dergisi*; 32: 13-16

Aladağ A, Türköz Y, Özerol H. (2000). Nitrik oksit ve nörofizyopatolojik etkileri. *T Klin Tıp Bilimleri*, 20: 107-111

Aldağ Y.(2014). Ayaktan Takip Edilen Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı(KOAH) Olgularında Farklı Tiplerde İnhaler Cihaz Kullanımının Değerlendirilmesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara (Danışman: Prof. Dr. Can ÖZTÜRK)

Altınışık T.(2010). Nitrik Oksit'in Fizyolojik Önemi Ve Çeşitli Hastalıklardaki Rolü,Eczacılık Fakültesi Lisans Bitirme Tezi, Kayseri, (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Behzat ÇİMEN)

American Thoracic Society (1995). Standarts for the diagnosis and çare of the patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am JRespir Crit Çare Med.* 152: 77-12.

Anemon A, Backman V, Snygg J, VonBothmer C, Fandriks L, Petterson A. (1994). Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis during graded hemorrhagic shock. *CircShock*; 44(3): 111-4.

Atakişi E, Ögün M, Maraşlı Ş, Çelebi Ö, Büyük F, Kırmızıgül AH, Atakişi O, Özcan A, Karapehlivan M, Karadağ Sarı E.(2014).Leptospirozlu Sığırlarda Plazma Nitrik Oksit (NO) ve Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) Düzeyleri ile Adenozin Deaminaz (ADA), Gama Glutamil Transferaz (GGT) Aktiviteleri ve Perifer Kan Lökositlerinde Alfa Naftil Asetat Esteraz (ANAE) Yöntemiyle Lenfosit Oranlarının Belirlenmesi. *Kafkas Uni. Vet Fak Dergisi*, 20 (3): 451-455

Aydın M, Altintas N, Cem Mutlu L, Bilir B, Oran M, Tülübaş F.(2015). Asymmetric dimethyl arginine contributes to airway nitric oxide deficiency in patients with COPD. *ClinRespir J*. doi: 10.1111/crj.12337

Aydın M, Erdoğan F, Armutçu F, Yiğitoğlu RM.(2013). Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA) Metabolizması. *Int J Basic Clin Med*, 1(1):61-66

Barnes PJ, Kleinert S. (2004).COPD-A Neglected Disease. *Lancet*; 364:564–5. PMID: 15313342

Başığit İ. (2010). KOAH Patogenezi ve Fizyopatolojisi. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni*, 1(2):114-118

Başığit İ. (2010). KOAH Tanımı ve Klinik Özellikleri.*TTD Toraks Cerrahisi Bülteni* 1(2): 102-104

Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. (2000). Relation of Sputum Inflammatory Markers to Symptom Sand Lung Function Changes In COPD Exacerbations. *Thorax*; 55:114–20. PMID: 10639527

Bozkurk Zincir S, Zincir S.(2014). Psikiyatrik Bozukluklarda Asimetrik Dimetilarjininin Rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 6(4): 355-362

Böger HR. (2004).Asymmetric Dimethylarginine, an Endogenous Inhibitor of Nitric Oxide Synthase, Explains the “L-Arginine Paradox” and Acts as a Novel Cardiovascular Risk Factor. *The Journal Of Nutrition*, 134: 2842–2847

Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC, ScholsAM. (2006). Raised CRP Levels Mark Metabolic And Functional Impairment in Advanced COPD. *Thorax*; 61:17-22.

Buğdaycı G, Serin E.(2005). Asimetrik dimetil arjinin (ADMA); *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*; 2: 36-41

Bülbül T. (2014). Nitrik Oksitin Hayvanlarda Beslenme Davranışı ve Bağırsak Motilitesi Üzerine Etkisi. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 11(1): 69-75

Büyükaşar K.(2005). Nitrik oksidin fizyolojik ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Eğitim Sempozyumları Programı Nitrik Oksidin Farmakolojisi Mersin Üniversitesi, Mersin; s:2-9

Celli BR, MacNee W and committee members (A. Agusti, A. Anzueto, B. Berg, A.S. Buist, P.M.A. Calverley, N. Chavannes, T. Dillard, B. Fahy, A. Fein, J. Heffner,S. Lareau, P. Meek, F. Martinez, W. McNicholas, J. Muris, E. Austegard, R. Pauwels, S. Rennard, A. Rossi, N. Siafakas, B. Tiej, J. Vestbo, E. Wouters, R. ZuWallack).(2004). Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 23: 932–946

CHAOUAT A, NAEÏJE R, WEITZENBLUM E. (2008). KOAH’da Pulmoner Hipertansiyon; *European Respiratory Journal*, 4(1): 44-58

Derici KM, Demirel-Yılmaz E.(2017). Nitrik oksitin kanser gelişimi ve metastaz üzerine etkileri. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 74(2): 161-174

Donaldson GC, Seemungal TAR, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TMA, Hurst JR, MacCallum PK, Wedzicha JA. (2005). Airway and Systemic Inflammation and Decline in Lung Function In Patients with COPD. *Chest*; 128: 1995–2004

Ekim M. (2012). Derin Ven Trombozunda Asimetrik Dimetilarjinin ve Oksidatif Stresin Önemi, Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Van, (Danışman: Prof. Dr. M. Ramazan SEKEROĞLU)

Ekim N. (1998). Pnömoniler Toraks Derneği, Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Derneği. *Toraks Bülteni*; 1:2-3.

Erbil MK, Kurt GY, Yaman H, Çakır E, Akgül ÖE, Çaycı T.(2012). Asimetrik Dimetilarjininin Metabolizması Ve Klinik Önemi. *Türk Biyokimya Dergisi*, 37 (1) ; 99–105.

Erdem SS, Kanat F, Ünlü A. (2008). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarında Serum ADMA ve NO Düzeyleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 6(3): 87-93

Erdem SS, Ünlü A.(2009). Asimetrik Dimetilarjininin ve Klinik Önemi. *Selçuk Tıp Dergisi*, 25 (2):107-115

Eroğlu L.(1999). Nitrik Oksit: Genel Özellikleri. *ANAKEM Dergi*, 13(3): s:370-373

Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin Don D. (2004). Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Systemic Inflammation: A Systematic Review and A Meta Analysis. *Thorax*; 59:574-80.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(2006). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Erişim Adresi: [http://www.who.int/respiratory/copd/GOLD\\_WR\\_06.pdf](http://www.who.int/respiratory/copd/GOLD_WR_06.pdf)

GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Erişim Adresi:<http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>

Göçmen H, Hikmet Çoban H, Yıldız A, Ursavaş A, Coşkun F, Ediger D, Gözü O. (2007). KOAH Akut Atakta Serum CRP Düzeyi ve Hematolojik Parametreler ile Hastalık Şiddeti Arasında Korelasyon var mı? *Solunum Hastalıkları*; 18: 141-147.

Grasemann H, Al-Saleh S, Scott JA, Shehnaz D, Mehl A, Amin R. (2011). Asymmetric Dimethyl Arginin Contributes to Airway Nitric Oxide Deficiency in Patients with Cystic Fibrosis. *Am J RespirCritCareMed*; 183:1363–8. doi: 10.1164/rccm.201012-1995OC PMID: 21278301

Grasemann H, Shehnaz D, Enomoto M, Leadley M, Belik J, Ratjen F.( 2012). L-Ornithine Derived Polyamines in Cystic Fibrosis Airways. *PLoSOne*; 7: e46618.

Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. (1987). Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide.*Proc Natl Acad Sci*, 84: 9265-9.

Işıklar ÖÖ. (2008). Homosistein Ve Asimetrik Dimetil Arjinin İlişkisinde Diğer Değişkenlerin Rolü, Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir, (Danışman: Prof. Dr. M. Işıl Mutaf)

Işıklar ÖÖ, Mutaf I. (2010).Asimetrik Dimetilarginin ve Klinik Önemi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 8(2): 75-89

İnan S.(2015).Diyabetik Retinopati ve Nitrik Oksit. *Kocatepe Tıp Dergisi* 16: 57-66

İnce İ.(2008). Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Plazma Asimetrik Dimetil Arginin (ADMA) Düzeylerinin Mortalite Üzerine Etkisi,İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul, (Şef: Doç. Dr. A.Baki KUMBASAR)

Kaputlu İ. (1996). Gastrointestinal sistemde non-adrenerjik non-kolinerjik nörotransmisyonunda nitrik oksit'in mediatör rolü. *T Klin Tıp Bilimleri*, 16:338-342

Karadağ F, Polatlı M, Cildağ O, Aydın N. (2000).Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Serum Kompleman Ve İmmunglobulin Düzeyleri. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*; 1:13-6.

Karakaya D, Barış S, Tür A. (2000). Nitrik Oksit. *O.M.Ü. Tıp Dergisi* 17(3): 139-148.

Karakılıç E. (2011). Yaşlı Populasyonda Asimetrik Dimetilarjinin Dağılımı Ve Asimetrik Dimetilarjinin Geleneksel Kardiyovasküler Risk Faktörleri İle Arasındaki İlişki, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul, (Danışman: Doç. Dr. Sim KUTLAY)

Keatings VM, Barnes PJ. (1997). Granulocyte Activation Markers in Induced Sputum: Comparison between Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Asthma, and Normal Subjects. *Am J Respir CritCareMed*; 155:449–53. PMID: 9032177

Kirkham PA, Barnes PJ. ( 2013). Oxidative stress in COPD. *Chest*; 144: 266–73

Klein E, Weigel J, Buford MC, Holian A, Wells SM. (2010). Asymmetric Dimethyl Arginin Potentiates Lung Inflammation In A Mouse Model Of Allergic Asthma. *Am J PhysiolLung Cell MolPhysio*; 299: 816–25.

Kocabaş A. (2008). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı epidemiyolojisi ve risk faktörleri. Toraks Kitapları

Kocabaş A. (2010). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi Ve Risk Faktorleri. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni*, 1(2): 106-113



Kocabaş A, Atış S, Çöplü L, Erdiñç E, Ergan B, Gürgün A, Köktürk N, Polatlı M, Şen E, Naycı SA, Elmas F, Tellioglu E.(2017). Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2017 KOAH Raporuna Bakışı.

Kocabaş A, Atış S, Çöplü L, Erdiñç E, Ergan B, Gürgün A, Köktürk N, Polatlı M, Şen E, Yıldırım N. (2014). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Koruma, Tanı Ve Tedavi Raporu. *Türk Toraks Dergisi*, 15 (Suppl 2).

Kocabaş A, Atış S, Çöplü L, Erdiñç E, Ergan B, Gürgün A, Köktürk N, Polatlı M, Şen E, Yıldırım N, Saryal S, Yarkın T, Kınay E, Kunt Uzaslan E, Sevinç C, Saymer A, Günen H, Karakurt S, Ergün P, Erdiñç M, Umut S, Yılmaz V, Hikmet Çımrın A, Demir T. (2010). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi*. 11(Suppl 1). Erişim Adresi:

[http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/2672011105754-koah2010\\_tum-rehhber.pdf](http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/2672011105754-koah2010_tum-rehhber.pdf)

Köktürk N, Ergan Arsava B, Ergün P, Kılıñç O, Öztürk D, Yıldırım H.(2013). Türk Toraks Derneği Eğitim Kitapları Serisi. Sentez Yayıncılık, Ankara.

Li H, Romieu I, Sienra-Monge J-J, et al.(2006) Genetic Polymorphisms in Arginase I And II And Childhood Asthma and Atopy. *J. Allergy Clin Immunol*; 117: 119–26.

Lopez AD, Murray CC. (1998). The Global Burden of Disease, 1990–2020. *Nat Med*; 4: 1241–3. PMID: 9809543

Maarsingh H, Leusink J, Bos IST, Zaagsma J, Meurs H. (2006).Arginase Strongly Impairs Neuronal Nitric Oxide-Mediated Airway Smooth Muscle Relaxation in Allergic Asthma. *Respir Res*; 7: 6.

MacNee W. (2005). Pulmonary and systemic oxidant/antioksidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2: 50-60.

Metineren R. (2011). İnvaziv Mekanik Ventilasyon Tedavisi Uygulanan KOAH Hastalarında Weaning Başarısını Etkileyen Faktörler, Göğüs Hastalıkları Ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Konya, (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Turgut TEKE)

Milat LJ, Whitley J, Leiper JM, Jeimes LD, Siragy MH, Carey RM, Johns RA. (2003). Evidence for Dysregulation Of Dimethyl Arginine, Dimethylamino Hydrolase I In Chronic Hypoxia-Ünduced Pulmonary Hypertension. *Circulation*; 108: 1493-8.

Miravititles M, Espinosa C, Fernandez Laso E.(1999). Relationship between Bacterial Flora in Sputum And Functional Impairment in Patients With A Cute exacerbations of COPD. *Chest*; 116:40-6.

Moncada S, Higgs A, Furchgott R. (1997). International union of pharmacology nomenclature in nitric oxide research. *Pharmacological Reviews The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 49(2).

Nergiz S.(2011). Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalarda Ve Sağlıklı Kontrollerde Endotelial Nitrik Oksit Sentaz (eNOS) Ve Metilentetrahidrofolat Redüktaz (Mthfr) Gen Polimorfizmleri Ve Bu Polimorfizmlerin Nitrik Oksit (NO), Okside Ldl (Ox-Ldl) Ve Homosistein Düzeyleri İle Olan İlişkilerinin Araştırılması,Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Konya, (Danışman: Prof. Dr. İdris MEHMETOĞLU)

Owen CA. (2005). Proteinases and Oxidants as Targets in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2: 373-85.

Özer EK.(2013). Deneysel Septik Şok Modelinde Endotelin Ve Nitrik Oksit'in Kalp Kası Fonksiyonlarına Etkisi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, (Danışman: Prof. Dr. Alper B. İSKİT)

Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, Celli BR. (2006). C - reactive protein in Patients with COPD, Control Smokers and Non-smokers. *Thorax*; 61:23-8.

Safçi S.(2014). Serum Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA) Düzeyi İle Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Ağırlığı Arasındaki İlişki, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Düzce, (Danışman: Doç. Dr. Leyla Yılmaz AYDIN)

Scott JA, Grasemann H. (2013). Asymmetric Dimethyl Arginine: A Disease Marker for Asthma? *Chest*; 144: 367–368.

Scott JA, North ML, Rafii M, Huang H, Pencharz P, Subbarao P, et al. (2011). Asymmetric Dimethyl Arginine is Increased In Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*; 184:779–85. doi: 10.1164/rccm.201011-1810OC PMID: 21719758

Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, Yernault JC, Decramer M, Higenbottam T, Postma DS, Rees J. (1995). Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J*. 8: 1398–1420.

Sin Don D, Man SF. (2000). Why are Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases? *Circulation*; 107:1511-9.

Soydaş N.(2009). KOAH' lı Hastalarda Komorbidite ve Metabolik Sendrom Sıklığı, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Adana, (Danışman: Prof. Dr. Ali KOCABAŞ)

Soylu MS.(2006). Kobaylarda Amigdalinin Elektrokardiyogram Ve Kan Nitrik Oksit Düzeyine Etkisi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Ankara, (Danışman Prof. Dr. Meltem ŞİRELİ)

Sürmeli E. (2013). Deneysel Diyabet Oluşturulan Ratlarda Asimetrik Dimetilarginin, Nitrik Oksit ve Total Antioksidan Kapasite Düzeylerinin Ölçülmesi. Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, (Danışman: Prof. Dr. Funda KIRAL)

Sydow K, Meunzel T. (2003). ADMA and Oxidative Stress. *Atheroscler Suppl*; 4: 41–51.

T.C Sağlık Bakanlığı. (2010). Astım ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Tanı ve Tedavisinde Eğitimci Rehberi.

Tatlıcıoğlu T. (2007). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) ve Geleceği. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 55(3): 303-318

Tel H, Demirkol D, Kara S, Aydın D. (2012). KOA'lı hastaların bakım vericilerinde bakım yükü ve yaşam kalitesi. *Türk Toraks Dergisi*, 13, 87-92

Türközü Y, Aygün DA, Gözükara ME, Turgut M, Çekmen BE. (2001). Nitrik Oksit (NO) Ve Nitrik Oksit Sentaz (NOS)' in Fizyolojik ve Patolojik Özellikleri. *T Klin Pediatri*, 10: 226-236

Türközü Y, Özerol E. (1997). Nitrik Oksit'in Etkileri ve Patolojik Roller. *Turgut Özal Tıp Dergisi* 4(4).

Umut, S. (2008). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarında Atak. I.Ü. Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar, Sempozyum Dizisi No:61: s.117-128

Yıldırım AO, Bulau P, Zakrzewicz D, Kitowska KE, Weissmann N, Grimminger F, Morty RE, Eickelberg O. (2006). Increased Protein Arginine Methylation in Chronic Hypoxia; Role of Protein Arginine Methyl Transferases. *Am J Respir Cell Mol Biol*; 35: 436-43

Yiğit K.(2015). Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Plazma Asimetrik Dimetil Arginin (ADMA) Düzeylerinin Mortalite Üzerine Etkisi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Konya, (Danışman: Yard. Doç. Dr. Sedat ABUŞOĞLU)  
World Health Organization, Global Burden Disease. KOAH. Erişim adresi:  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>.

# ÖZGEÇMİŞ

## 1. Bireysel Bilgiler

**Adı:** Kübra

**Soyadı:** TANBOĞA

**Doğum Yeri:** Çankaya/ ANKARA

**Doğum Tarihi:** 05.11.1991

**Uyruğu:** T.C

**Medeni Durumu:** Bekar

**İletişim Adresi:** Balgat Mahallesi 1408. Cad. 11/9 Çankaya/ANKARA

**Yabancı Dili:** İngilizce

## 2. Eğitim

2017-....:Eskişehir Anadolu Üniversitesi-Açık Öğretim Fakültesi-Sağlık Yönetimi Bölümü

2015-... : Sakarya Üniversitesi-Tıp Fakültesi-Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı (Yüksek Lisans)

2015-2016: Eskişehir Anadolu Üniversitesi- Eğitim Fakültesi -Pedagojik Formasyon Sertifikası

2009-2014: Eskişehir Anadolu Üniversitesi-Fen Bilimleri Fakültesi-Biyoloji Bölümü (Lisans)

2005-2009: Ankara Ömer Seyfettin Lisesi (Lise)

## 3.Unvanları

#### **4. Mesleki Deneyim**

08.2013 – 09.2013 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi

Biyokimya Anabilim Dalında Gönüllü Staj

08.2013 – 09.2013 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi

Farmakoloji Anabilim Dalında Gönüllü Staj

07.2013 – 08.2013 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında Patoloji Bölümünde Gönüllü Staj

07.2013 – 08.2013 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında Sitoloji Bölümünde Gönüllü Staj

#### **5. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar**

#### **6. Bilimsel İlgi Alanları**

#### **7. Bilimsel Etkinlikleri**

#### **8. Diğer Bilgiler**

2017- Çankaya Halk Eğitim Merkezi ve Akşam Sanat Okulu- Bilgisayar İşletmenliği

2018-C Sınıfı İş Sağlığı ve Güvenliği Uzmanlığı Sertifikası