

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN
OLGULARDA SERUM ISI ŞOK PROTEİN DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ramazan ÜNVER

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Figen DEVECİ

**ELAZIĞ
2013**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Mehmet Hamdi MUZ

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr.Figen DEVECİ _____

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Figen DEVECİ'ye, asistanlığım süresince birlikte çalıştığım üzerimde emekleri olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Hamdi MUZ'a, Anabilim Dalımızın değerli hocaları Doç.Dr. Teyfik TURGUT'a, Doç. Dr. Gamze KIRKIL'a, Yrd. Doç. Dr. Erdal İN'e, Biyokimya hocamız Doç. Dr. Dilara KAMAN'a, her zaman destek ve sevgilerini yanımda hissettiğim aileme ve beraber çalıştığımız tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) stabil dönemde olan hastalarda hava yollarında kronik inflamatuvar bir durum mevcuttur. Hem sigara içenlerde hem de KOAH'lı olgularda oksidatif yük artmıştır ve oksidan-antioksidan dengesizliği KOAH patogenezinde rol oynamaktadır. Bu çalışmanın amacı; KOAH'da; çeşitli stres durumlarında salgılanan stres proteinlerinin [HSP27, HSP70, HSP60, HSP90, CyPA] düzeylerinin saptanması ve çeşitli parametrelerle (inflamatuvar, oksidatif, fonksiyonel durum, yaşam kalitesi) olan ilişkisinin belirlenmesidir.

Çalışmaya kontrol grubu olarak 16'sı sigara içmeyen sağlıklı (Grup I), 14'ü sigara içen sağlıklı (Grup II) ve 50 stabil KOAH hastası (Grup III) alındı.

Çalışma sonucunda ortalama HSP70 ($p=0.113$), HSP90 ($p=0.833$), HSP60 ($p=0.133$) ve CyPA ($p=0.699$) düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ortalama HSP27 düzeyleri açısından ise grup I ile grup II arasında istatistiksel olarak fark saptanmazken ortalama HSP27 düzeylerinin grup III'de hem grup I hem de grup II ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek olduğu saptandı (her ikisi için $p<0.001$). Ortalama serum IL-6 düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.437$). Grup I ile grup II arasında ortalama CRP düzeyleri açısından anlamlı fark izlenmez iken ($p=0.737$) ortalama serum CRP düzeyleri grup III'de hem grup II ($p<0.001$) hem de grup I'e ($p<0.001$) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Ortalama MDA düzeyleri açısından grup I ile grup II ($p=0.306$) arasında anlamlı fark saptanmazken ortalama MDA düzeyleri grup III'de grup I ile ($p<0.001$) ve grup II ile ($p<0.01$) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek saptandı.

Sonuç olarak KOAH'da artmış HSP27 düzeyleri HSP27'nin inflamasyon ve hipoksi ile ilişkili olarak KOAH patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak HSP27 hastanın fonksiyonel durum, yaşam kalitesi ve hastalığın süresiyle ilişkili bir gösterge olabilir.

Anahtar Kelimeler: KOAH, HSP, CyPA, oksidatif stres.

ABSTRACT

SERUM HEAT SHOCK PROTEIN LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Chronic inflammation is present on airways of patients with stable COPD. Oxidative load is increased in both smokers and patients with COPD and oxidant-antioxidant imbalance plays a role in the pathogenesis of COPD. The aim of this study was determining the level of stress proteins secreted by various stress conditions [HSP27, HSP70, HSP60, HSP90, CyPA] and the relationship of stress proteins with various parameters (inflammatory, oxidative, functional status, quality of life) in COPD.

Eighty persons included into the study; 16 healthy non-smokers (Group I), 14 healthy smokers (Group II) and 50 patients with stable COPD (Group III).

The levels of HSP70 ($p = 0.113$), HSP90 ($p = 0.833$), HSP60 ($p = 0.133$), and CyPA ($p = 0.699$) did not show any statistically significant difference between the groups. While the level of HSP27 showed no statistically significant difference between group I and group II, it was significantly higher in group III when compared with both group I and group II (for both, $p < 0.001$). There was no statistically significant difference in the serum IL-6 levels between the groups ($p = 0.437$). While there was no significant difference in the CRP levels between group I and group II ($p = 0.737$), it was significantly higher in group III when compared with group II ($p < 0.001$) and group I ($p < 0.001$). While there was no significant difference in the MDA levels between group I and group II ($p = 0.306$), it was statistically higher in group III compared with group I ($p < 0.001$) and group II ($p < 0.001$).

As a conclusion, determining the increased HSP27 levels in COPD patients suggests that HSP27 may have a role in the pathogenesis of COPD associated with inflammation and hypoxia. In addition, HSP27 may be an indicator associated with patient's functional status, quality of life and duration of illness.

Keywords: COPD, HSP, CyPA, oxidative stress.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	2
1.1.1.1. Tanım	2
1.1.1.2. Epidemiyoloji	3
1.1.1.3. Risk Faktörleri	3
1.1.1.4. Patoloji	4
1.1.1.5. Patogenez	5
1.1.1.5.1. İnflamasyon	5
1.1.1.5.2. Oksidatif Stres	10
1.1.1.5.3. Proteaz/Antiproteaz Dengesizliği	11
1.1.1.6. Fiziopatoloji	12
1.1.1.7. Tanı	13
1.1.1.7.1. Solunum Fonksiyon Testleri	13
1.1.1.7.2. Postero-Anterior Akciğer Grafisi	14
1.1.1.7.3. Arter Kan Gazları	14
1.1.1.7.4. Yaşam Kalitesi Anketi	14
1.1.1.7.5. Egzersiz Testleri	15
1.1.1.8. Hastalığın Değerlendirilmesi	15
1.1.1.8.1. Semptomların Değerlendirilmesi	16
1.1.1.8.2. Spirometrik Değerlendirme	16
1.1.1.8.3. Alevlenme Riskinin Değerlendirilmesi	16

1.1.1.8.4. Komorbiditelerin Değerlendirilmesi	17
1.1.1.8.5. Birleşik KOAH Değerlendirilmesi	17
1.1.1.9. Tedavi	18
1.1.1.10. Komorbidite	20
1.1.2. Isı Şok Proteinleri	21
1.1.2.1. Isı Şok Protein Ailesi, Yapısı ve Fonksiyonları	22
1.1.2.1.1. Şaperon Fonksiyonu	23
1.1.2.1.2. Termotolerans	24
1.1.2.1.3. Protein İndirgenmesi	24
1.1.2.1.4. Endoplazmik Retikulumda Kalite Kontrolü	25
1.1.2.1.5. Antiapoptotik Etki	25
1.1.2.1.6. Isı Şok Proteinleri ve İmmünite	26
1.1.2.1.7. Hücrel Stres Cevabı	27
1.1.3. Isı Şok Proteinleri ve Oksidatif Stres	29
2. GEREÇ VE YÖNTEM	31
2.1. Hasta Seçimi	31
2.2. İstatistiksel Değerlendirme	33
3. BULGULAR	34
4. TARTIŞMA	38
5. KAYNAKLAR	47
6. ÖZGEÇMİŞ	68

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. KOAH’da risk faktörleri	4
Tablo 2. KOAH’da hava akımı kısıtlanmasının şiddeti	16
Tablo 3. Non-Farmakolojik KOAH tedavisi	19
Tablo 4. Stabil KOAH tedavisi	20
Tablo 5. HSP’nin hücre içi lokalizasyonları ve fonksiyonları	22
Tablo 6. Çalışma gruplarının demografik özellikleri	34
Tablo 7. Grupların solunum fonksiyon testi parametreleri, ısı şok protein düzeyleri, interlökin-6, CRP ve MDA düzeyleri	36
Tablo 8. KOAH’lı olgularda 6 dakika yürüme testi, arteryel kan gazı ve yaşam kalitesi anketi değerleri	36
Tablo 9. KOAH’lı olgularda korelasyon analizlerinde saptanan r değerleri	37

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Obstrüktif hastalarda volüm-zaman eğrisinde FEV₁ ve FVC'deki azalma 13
- Şekil 2.** KOAH'ta akım volüm halkasının ekspirasyon bölümünün akım hızı 14
- Şekil 3.** Semptomlar, spirometrik evreleme ve gelecekteki alevlenme riski arasındaki ilişki 18

KISALTMALAR LİSTESİ

AAT	: Alfa 1 Antitripsin
6DYT	: Altı dakika yürüme testi
AKG	: Arteriyel kan gazı
ATS	: American Thoracic Society
BHR	: Bronşial Hiperreaktivite
CD4	: Cluster of differentiation 4
CD8	: Cluster of differentiation 8
CRP	: C-reaktif protein
CyPA	: Siklofilin A
DALY	: Disability- Adjusted Life Year
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECM	: Ekstraselüler matriks
EDTA	: Etilendiamid tetra asetik asit
FEF25	: Zorlu expiratuvar volümün %25'indeki akım hızı
FEF25-75	: Zorlu expiratuvar volümün %25-75'indeki akım hızı
FEF50	: Zorlu expiratuvar volümün %50'sindeki akım hızı
FEF75	: Zorlu expiratuvar volümün %75'indeki akım hızı
FEV₁	: 1. saniye zorlu expirasyon volümü
FRC	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
FVC	: Zorlu vital kapasite
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HSE	: Isı Şok Elementi
HSF	: Isı şoku faktörü (Heat Shock Factor)
HSP	: Isı şok proteinleri (Heat Shock Proteins)
IFN-γ	: Interferon-gamma
IL-1	: İnterlökin-1
IL-1β	: İnterlökin-1 beta
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
kDa	: Kilodalton

KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
kPa	: Kilo Pascal
LPL	: Lipoprotein lipaz
LTB4	: Lökotrien B4
MMP	: Matriks metalloproteinazlar
MDA	: Malondialdehid
NF-Kb	: Nuclear factor kappa-B
PaCO₂	: Parsiyel arteryel karbondioksit basıncı
PaO₂	: Parsiyel arteryel oksijen basıncı
PEFR	: Tepe expiratuvar akım hızı
ROT	: Reaktif oksijen türevleri
RV	: Rezidüel volüm
SaO₂	: Arteryel oksijen saturasyon değeri
SFT	: Solunum fonksiyon testi
SGRQ	: St. George's Respiratory Questionnaire
TGF- β	: Transforming growth factor beta
TLC	: Total akciğer kapasitesi
TLR	: Toll-like-reseptörler
TNF-α	: Tümör nekroze edici faktör alfa
VC	: Vital Kapasite
VKİ	: Vücut kitle indeksi

1. GİRİŞ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA), tam reverzibilite göstermeyen hava akımı kısıtlamasıyla karakterize bir hastalıktır. Bu kısıtlanma genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partikül ve gazlara karşı geliştirdiği anormal inflamatuvar cevapla ilişkilidir. Kronik inflamasyon hava yollarında “remodeling” ve daralmaya yol açar. İnflamatuvar süreç sonunda gelişen akciğer parankim harabiyeti, küçük hava yolları ve alveollerde yıkıma yol açarak akciğerin “elastic recoil” ini azaltır. KOA’daki kronik hava akımı kısıtlamasının sebebi, küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiolit) ile parankim yıkımının (amfizem) bir karışımı olup hangisinin daha baskın olduğu kişiden kişiye değişmektedir (1).

Türkiye’de yaklaşık 3 milyon KOA’lı hasta olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde, sigara içenlerdeki prevalansı ortalama %13, İstanbul’da %10, Elazığ’da 45 yaş üstü yetişkinlerde ise prevalans %11.5 olarak saptanmıştır (2, 3).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gelişiminde en önemli risk faktörü olan sigaranın etkisi ile inflamasyon, periferik solunum yollarında başlamakta ve santral solunum yollarında devam etmektedir (4). Sigaranın etkisi ile bronş epitel hücreleri uyarılmakta ve bu hücrelerden interlökin-1 β (IL-1 β), İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-8 (IL-8), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi çok sayıda inflamatuvar mediatör sentezlenmektedir (5). Bronş epitel hücreleri gibi makrofajlar da temelde organizmanın bariyer hücreleridir ve uyarıldıklarında elastin, matriks metalloproteinazlar (MMP), oksidanlar ve sitokinler sentezleyerek parankim destrüksiyonuna, lenfosit, nötrofil göçüne ve aktivasyonuna sebep olmaktadır (6).

Stabil KOA’lı hastalarda hava yollarında kronik inflamatuvar bir durum mevcuttur. KOA CD8 lenfositler, makrofajlar ve nötrofil sayısındaki artış ile karakterizedir (7).

Biyoloji ve tıpta önemli bir araştırma konusu olan ısı şok proteinlerinin (HSP) yapısının evrim boyunca büyük bir özenle korunduğu ve ısı şok cevabının insandan bakteriye kadar tüm canlılarda bulunduğu artık bilinmektedir. Hücreler ani ısı artışı, anoksi, reaktif oksijen bileşikleri ve glukoz düzey değişikliğine maruz kaldıklarında HSP olarak adlandırılan proteinler sentezlerler (8). HSP’ler hücrel oksidatif stres sırasında ve sonrasında var olan endojen antioksidanlara tamamlayıcı

etki göstererek hücreleri reaktif oksijen türevlerine (ROT) karşı korurlar. Gerçekten de HSP ekspresyonu antioksidanların aktivasyonu yoluyla ROT oluşumunu azaltır daha sonra oksidan-antioksidan dengesizliği de plazma HSP düzeylerini artırır (9). Stres durumlarında hücre içinde yanlış katlanmış proteinler ortaya çıkar, yine stresle birlikte hücre içinde HSP oranı da hızla artar (10). Hipoksi süresince stres proteinlerinin uyarılması, hipoksik şartlar altında hücresel bütünlüğün sürdürülmesinde önemli rol oynar (11). Bu şekilde HSP'ler potansiyel olarak hücreyi koruyucu fonksiyon görürler (12). Yüksek HSP düzeyi hastalıklara karşı hücre savunma mekanizmalarının uyarılması, gen tedavisi ve şaperon düzenleyici re ajanlar gibi tedavi yaklaşımları için muhtemel bir hedef olarak düşünülmektedir (13).

Isı şok proteinleri gen ekspresyonu ile IL-6 üretimi arasında ilişki saptanmıştır. Gerçekten de HSP'ler IL-6 üretimini de içeren inflamatuvar süreci indükler ve tersine IL-6'da HSP gen ekspresyonunu aktive eder (14, 15).

Hem sigara içenlerde hem de KOAH'lı olgularda oksidatif yük artmıştır ve oksidan-antioksidan dengesizliği KOAH patogeneğinde rol oynamaktadır (16). KOAH'lı hastalarda yapılan bir çalışmada hastalık şiddeti arttıkça HSP düzeylerinde de yükselme olduğu tespit edilmiştir (17). Son yıllarda HSP'nin KOAH patogeneindeki rolünü araştırmaya, HSP'nin KOAH tanısında bir belirteç olasılığı olup olmayacağına yönelik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır ancak HSP'nin rolü net olarak açıklanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı; KOAH'da; çeşitli stres durumlarında salgılanan stres proteinlerinin [HSP27, HSP70, HSP60, HSP90, cyclophilin A (CyPA)] düzeylerinin saptanması ve çeşitli parametrelerle (inflamatuvar, oksidatif, fonksiyonel durum, yaşam kalitesi) olan ilişkisinin belirlenmesidir.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

1.1.1.1. Tanım

İlerleyici ve kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalık olan KOAH, genetik yatkınlığı olan kişilerin çevresel faktörlere kronik maruziyeti ile oluşmaktadır. Önlenbilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olan KOAH, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan kronik inflamatuvar bir süreç

sonucu gelişir. İnflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir. Alevlenmeler ve komorbiditeler hastalığın doğal gidişini etkilemektedir (18).

1.1.1.2. Epidemiyoloji

Önemli bir halk sağlığı tehditi olan KOAH dünya çapında hastalık yükü olarak 12. Sıradadır, yaşam süresi ve kalitesinde yol açacağı kayıplar nedeni ile 2020 yılında 5. sırayı alması beklenmektedir. Bugün tüm dünyada en sık rastlanan ölüm nedenleri içinde 5. sırada yer alan KOAH'ın, 2020 yılında 3. ölüm nedeni haline gelmesi beklenmektedir. KOAH prevalansı erkeklerde 9.3/1000, kadınlarda 7.3/1000 olarak hesaplanmıştır (19).

Son on yılda yapılan iki çalışma, ülkemizde KOAH'ın yüküne yönelik önemli verilerin elde edilmesini sağlamıştır. Bunlardan ilki Sağlık Bakanlığınca yürütülen Ulusal Hastalık Yükü Çalışması, ikincisi ise Adana ilinde yapılan BOLD-Türkiye çalışmasıdır. Sağlık Bakanlığınca Küresel Hastalık Yükü (Global Burden of Study) yöntemi kullanarak Türkiye'de ölüm nedenlerini tahmin etmeyi hedefleyen çalışmada, en sık görülen ölüm nedenleri arasında KOAH'ın üçüncü sırada olduğu bildirilmiştir (20, 21). Bu çalışmada KOAH, DALY nedenleri içinde 8. sırada yer almaktadır. Aynı çalışmada, tütün kullanımının KOAH'a bağlı ölümlerin %51.4'ünden sorumlu olduğu bildirilmiştir. BOLD metodolojisi kullanılarak Adana ilinde 2004 Ocak ayı içinde yapılan prevalans çalışmasında, bu ildeki 40 yaş üstü yetişkinlerde sabit oran ölçütü kullanıldığında KOAH prevalansının %19.1 olduğu saptanmıştır (22, 23). Sağlık Bakanlığı verilerine göre astım ile KOAH mortalitesi Türkiye'de %0.22 olarak hesaplanmıştır (24).

1.1.1.3. Risk Faktörleri

Sigara içmek, KOAH gelişmesine katkıda bulunan en önemli risk faktörüdür. DSÖ, KOAH'ın %75'inin dünya genelinde direkt olarak sigara içimine bağlı olduğunu hesaplamıştır, bu rakam gelişmiş ülkelerde %90'a yaklaşmaktadır (25). Tablo 1'de KOAH'a neden olabilen risk faktörleri sunulmuştur (26).

Tablo 1. KOAH’da risk faktörleri

Çevresel Faktörler	Kişiyeye Ait Faktörler
Sigara içimi	Genetik Faktörler
Aktif sigara içimi	Yaş
Pasif sigara içimi	Cinsiyet
Annenin sigara içimi	Etnik faktörler
Mesleki Maruziyet	Akciğer büyüme ve gelişimi
Hava kirliliği	Hava yolu aşırı cevaplılığı
İç ortam	Atopi
Dış ortam	Düşük doğum ağırlığı
Sosyoekonomik faktörler	
Diyetle ilgili faktörler	
Yüksek tuzlu diyet	
Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı	
Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı	
Enfeksiyonlar	

1.1.1.4. Patoloji

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı’na özgü patolojik değişiklikler büyük hava yolları, periferik hava yolları, akciğer parankimi ve akciğer damar yatağında izlenir. Bu patolojik değişiklikler; inflamatuvar hücre infiltrasyonunun neden olduğu kronik inflamasyonla birlikte tekrarlayan hasar ve tamir mekanizmalarının yol açtığı yapısal değişiklikleri kapsar (18).

Büyük Hava Yolları: Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması, büyük hava yollarındaki inflamasyondan kaynaklanmaktadır. Sigara dumanı, sık geçirilen bakteriyel enfeksiyonlar ve diğer iritanlara kronik olarak maruziyet, submukozal bez kütlelerinde (bez hücrelerinin sayısı ve büyüklüğünde), kas dokusunda ve yüzey epitelinde birçok değişikliğe yol açmaktadır. Epitelde yerel skuamöz metaplazi, atrofi, siliyer hücrelerin sayısında ve ortalama siliyer uzunlukta azalma ile birlikte mukus salgılayan goblet hücrelerinin sayısında artış meydana gelir (27).

Küçük Hava Yolları: Çapı 2 mm’den küçük periferik hava yollarında histopatolojik olarak bronş lümeninde mukus artışı ve tıkaçları, goblet hücre

metaplazisi, bronş duvarında inflamasyon, peribronşiyal fibrozis, düz kas hipertrofisi ve daralma gibi bulgular görülür (27).

Akciğer parankimi: Terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarında belirgin fibrozis olmaksızın, duvar hasarı ile birlikte anormal ve kalıcı genişleme olarak tanımlanan amfizem KOAH'ta akciğer parankiminde gözlenen temel değişikliktir (26). Amfizem genellikle sentrilobüler tipte görülür. Hafif ve orta ağırlıktaki olgularda genellikle akciğerin üst bölgelerinde görülürken, ilerlemiş olgularda pulmoner kapiller yatağı da bozacak şekilde yaygındır. Panasiner amfizem ise alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğinde karakteristik olarak görülmektedir. Bu olgularda ise özellikle akciğerin alt kısımları daha çok etkilenir (28).

Akciğer damarları: KOAH'ta uzun süreli hipoksemi sonucunda pulmoner arterlerde intimal kalınlaşma başlar. Buna ek olarak amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişir. Oluşan pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikülde dilatasyon ve hipertrofi gelişimine (kor pulmonale) yol açabilir (26).

1.1.1.5. Patogenez

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında hava yollarında gözlenen inflamasyon, kronik iritanlara karşı normalde oluşan inflamatuvar yanıtın abartılı hali gibi görünmektedir. Bu abartılı yanıtın mekanizması henüz tam anlaşılamamıştır, ancak genetik olarak belirlendiği düşünülmektedir. Sigara içicisi olmayan bazı hastalarda da KOAH gelişebilmektedir ve bu hastalardaki inflamasyonun özellikleri bilinmemektedir. Akciğerdeki inflamasyon, oksidatif stres ve proteazlarla etkisini daha da artırır. Bu üç mekanizma KOAH'da gözlenen patolojik değişikliklere neden olur (29).

1.1.5.1. İnflamasyon

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'ndaki inflamasyon büyük hava yolları, küçük hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarları içine alır. İnflamasyonda, çeşitli yapısal ve inflamatuvar hücreler yer alır ve bu hücreler çok sayıda inflamatuvar mediyatörün salınımına neden olurlar. İn hale edilen sigara dumanı ve diğer iritanlar, epitel hücrelerini ve makrofajları uyarırlar. Bu uyarım sonrası makrofajlar çeşitli kemotaktik faktörler salgırlar (30). Kemotaktik faktörler arasında olan CC kemokin ligand 2 (CCL2), monosit kemotaktik protein 1 (MCP 1),

periferik monositleri CC-kemokin reseptör 2 (CCR2) reseptörleri aracılığı ile ortama çeker. Bu monositler ortamda doku makrofajlarına diferansiye olurlar. Diğer makrofaj kaynaklı medyatörler olan CXC kemokin ligand 1 (CXCL1), growth related onkogen alfa (GRO- α) ve CXC kemokin ligand 8 (CXCL8 veya IL-8, CCR2) reseptörleri aracılığı ile nötrofilleri ortama çekerler. İrritan inhalasyonu ile uyarılan epitelden ve makrofajdan CXCL9 (MIG), CXCL10, interferon γ inducible protein 10 (IP10) ve CXCL11 salgılanır. Bu medyatörler CXCR3 reseptörleri aracılığı ile Th1 ve Tc1 hücrelerini ortama çeker. Ortama gelen Tc1 hücreler, interferon gamma (IFN- γ) salgılayarak CXCL9 ve 10 salgılanmasını stimüle ederler. Ortama toplanan inflamatuvar hücrelerden nötrofil elastaz ya da matriks metalloproteinaz 9 (MMP9) gibi proteazlar salgılanır. Bu moleküller elastin degradasyonu ve alveoler duvar destrüksiyonu ile amfizeme, goblet hücrelerinde ve submukozal bezlerde salgı artışı ile kronik bronşite neden olur. Epitelden salgılanan büyüme hormonları fibroblastları uyarır, fibroblastlar küçük hava yollarında fibrozise ve hava yolu duvarında kalınlaşmaya neden olur. Epitel hücrelerinden ve makrofajlardan salınan TNF- α , inflamatuvar hücreler ve epitel hücrelerinde nükleer faktör- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$)'yı uyarır. NF- $\kappa\beta$, AP-1 (aktivatör protein- 1) ile birlikte gen transkripsiyonuna yol açarak IL-8, GRO- α gibi medyatörlerin yapımını artırır. NF- $\kappa\beta$ 'nin DNA'ya bağlanması histon 4 asetilizasyonunu artırıp histon deasetilizasyonunu (HDCA2) azaltarak, sitokin transkripsiyonunun sürmesine neden olur (31). İnflamasyonda yer alan temel hücreler nötrofiller, lenfositler, makrofajlar ve hava yolu epitel hücreleridir.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda akciğerler ve hava yollarındaki inflamasyonun yanısıra mekanizması kesin olmamakla birlikte düşük şiddetli sistemik bir inflamasyon geliştiği de kanıtlanmış ve bununla ilgili iki görüş öne sürülmüştür. İlk görüş, akciğerlerde gerçekleşen inflamatuvar sürecin sistemik dolaşıma adeta 'taşması' ile sistemik etkilerin görülmesidir. Sigara içimi antioksidan etkiyi direkt olarak inhibe ederek oksidan yükün artmasına yol açar ve ROT'un yüksek konsantrasyonda salınımına neden olur. Böylece, normal doku dengesini sağlayan önemli proteazlar inhibe edilmiş olur. Serin proteazlar (nötrofil elastaz, NE) ve metalloproteinazlar (matriks metalloproteinazlar, MMPs), amfizem gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Bu durumda gelişen fizyopatolojik sürecin merkezinde akciğerler yer almaktadır. İlk görüş temel alındığında tedavi primer olarak akciğerleri

hedef almakta, sistemik etkilenimler ise ikincil olarak düşünülmektedir. Sigara içimi, hava yolu obstrüksiyon gelişimi olmaksızın da kardiyovasküler sistem başta olmak üzere diğer sistemlere ait patolojilere neden olabilir. Bu durumda ise temel fizyopatolojik süreç, 'sistemik inflamasyon'dur. İkinci görüş temel alındığında, birçok organda etkilenmeye neden olan sistemik inflamatuvar sürecin bir komponenti olarak akciğerlerin bu zincirleme mekanizmalara katılmasıdır. İkinci görüşe göre tedavi sistemik inflamatuvar sürece odaklanmalıdır (32). Kronik inflamasyondan; IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β ve IL-1 β sorumlu tutulmaktadır. Özellikle ekspirasyon havasında ve kanda bu belirteçlerin ölçümü, uzun süreli salınımlarının olduğunun saptanması, KOAH'ın sistemik bir hastalık olduğunun göstergesi olarak düşünülmektedir. IL-6'nın iskelet kas fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (33). TNF- α inflamatuvar süreçte lökosit ve epitelyum hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunda, diğer pro-inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunda ve anjiogeneze rol oynar. TNF- α 'nın KOAH'daki kas erimesi ve kaşeksiden sorumlu temel faktör olduğu bilinmektedir (34). KOAH'daki alveoler hipoventilasyon ve ventilasyon/perfüzyon dengesizliği sonucu oluşan hipoksinin de, sitokinlerin salınımına yol açarak inflamasyon sürecinde etkili olduğu düşünülmektedir (35). Sistemik inflamasyonun göstergesi olarak ayrıca dolaşımda C-Reaktif Protein (CRP), fibrinojen, serum Amiloid A, Sürfaktan Protein D artışı gösterilmiştir. Stabil KOAH'lı olgularda plazma CRP yüksekliğinin mortalite, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca fibrinojenin, alevlenme şiddetini belirlemede belirteç olarak kullanılabileceği de bildirilmiştir (36-38).

C-Reaktif Protein çoğunlukla doku hasarı ve/veya inflamasyona yanıt olarak sentezlenen akut faz proteindir. Salınımı esas olarak karaciğerde, inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile gerçekleşir. KOAH'lı hastaların plazmasında özellikle enfeksiyöz alevlenmeler sırasında artar. Plazma konsantrasyonları Evre I ve II stabil KOAH hastalarında mortalite ile ilişkilidir ancak evre III ve IV hastalarda böyle bir ilişki bulunmamıştır (39-40). CRP yüksekliği ayrıca sağlık durumu ve egzersiz kapasitesi ile ilişkilidir ve vücut kitle indeksinin önemli bir prediktörü olduğu görülmektedir (41). Çapraz-kesitsel çalışmalarda CRP'nin birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV₁) ile ilişkili olduğu

gösterilmesine rağmen longitudinal çalışmalarda FEV₁'deki progresif düşüş ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (42).

A) Nötrofiller

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olan hastaların balgam ve bronkoalveolar lavaj sıvılarında aktive olmuş nötrofil sayısının arttığı gösterilmiştir. Sigaranın kemik iliğinden granülosit üretimine direkt uyarıcı etkisi vardır ve dolaşımdaki nötrofil sayısını artırır, bu büyük olasılıkla makrofajlardan salınan GM-CSF ve G-CSF ile olmaktadır. Epitelyal hücreler, nötrofillerin hava yoluna geçişinde anahtar rol oynarlar. Havayolu ve parankime ulaşan nötrofiller, ROT, serum proteinazları (nötrofil elastaz, katepsin G, proteinaz 3) ve matrix metalloproteinaz 8 ve 9'u salgılayarak KOAH patogenezinde anahtar rol oynayabilirler. Bu proteazlar alveolar harabiyete katkıda bulunurlar ve aynı zamanda mukus üretimi için de potansiyel uyaranlardır (27, 30, 31, 43).

B) Makrofajlar

Temel savunma hücreleridir. KOAH'ın patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. KOAH'lı hastalarda büyük ve küçük hava yollarında, akciğer parankiminde makrofaj sayısında artış (5–10 kat fazla) olduğu gösterilmiştir. Temel olarak makrofajlar da alveoler destrüksiyonun geliştiği yer olan respiratuvar bronşiollerde bulunmaktadır. Sigara dumanı ile aktive olan makrofajlardan TNF- α , IL-8 ve LTB₄ gibi çeşitli inflamatuvar medyatörler ve reaktif oksijen radikalleri serbestleşmektedir. Aynı zamanda elastolitik enzimler de salgılamaktadırlar. Sonuçta hastalığın yavaş progresyonu ve kronik seyri de makrofajların kronik artışı ile paralellik göstermektedir (44).

C) Lenfositler

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olan hastalarda, hatta havayolu kısıtlanmasız olmayan sigara içicilerde, trakeabronşiyal ağaç boyunca inflamasyon bulunmaktadır. Santral ve periferik havayolları duvarında ve akciğer parankiminde CD8+ T (sitotoksik) hücreler ağırlıklı olmak üzere T-lenfositler bulunur ve hastalık patogenezinde anahtar rol oynarlar. Ortamda daha az oranda bulunan CD4+ T lenfositler Th1 yönünde dönüşüm gösterirler. T lenfosit sayısı alveoler yıkım miktarı ve havayolu inflamasyonunun derecesi ile koreledir (45).

D) Eozinofiller

Eozinofillerin KOAH'daki rolü tam olarak bilinmemektedir. Stabil KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde eozinofil sayısında artış olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi artış olmadığı yönünde de çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmaların çoğu atak sırasında hava yollarında eozinofillerin arttığını göstermektedir (46).

E) Epitelyal Hücreler

Hava yolunda silyalı kolumnar epitel hücreleri ve goblet hücreleri başta olmak üzere çeşitli epitelyal hücreler bulunmaktadır. Bu epitelyal hücreler hava yollarında konak savunmasını, defensin, anti-oksidanlar ve anti-proteazlar üreterek sağlarlar. Hava yolu epitel hücreleri ve alveolar epitel hücreleri, KOAH'da oluşan inflamatuvar medyatörlerin ve proteazların önemli bir kaynağıdır. Sigara dumanı ile aktive olmuş epitelyal hücrelerden sentez ve sekrete edilen TNF- α , IL-1 β , GM-CSF ve IL-8 gibi medyatörler, inflamatuvar hücre farklılaşmasında, kemotaksisinde ve aktivasyonunda görev almaktadır. Özellikle küçük hava yollarındaki epitelyal hücreler, lokal fibrozis gelişiminde etkili bir medyatör olan TGF- β 'nın önemli bir kaynağıdır (47).

F) Dendritik hücreler

Akciğerler ve hava yolları yaygın dendritik hücre ağına sahiptir ve bu ağ yüzeye yakın yerlerde olup inhale edilen yabancı maddelere karşı sinyal görevini görmektedir. Dendritik hücreler makrofaj, nötrofil, T ve B lenfosit gibi çeşitli inflamatuvar ve immün sistem hücrelerini aktive edebilir. Dendritik hücrelerin immün yanıtın başlamasında anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Sigara içiciliği ile alt solunum yollarındaki dendritik hücre artışı arasında ilişki olduğu ve sigara içicilerin alveoler duvar ve hava yollarında matür olan dendritik hücre sayısında artış olduğu gösterilmiştir (48).

G) İnflamatuvar Mediyatörler

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda inflamasyonun olduğu dokularda inflamatuvar mediyatörler artmıştır. Bu mediyatörler makrofaj, nötrofil, lenfosit, eozinofil, mast hücresi, epitel, endotel, düz kas hücresi ve fibroblast kaynaklıdır (49). Bu mediyatörler arasında özellikle LTB₄, IL-8, TNF- α ve IL-6 önemlidir.

İnterlökin-6 yaklaşık 26 kDa'luk bir sitokin olup, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreleri ile bazı aktive T hücreleri tarafından sentezlenir. IL-6'nın reseptörü 60 kDa'luk bağlayıcı bir protein ile 130 kDa'luk sinyal ileten alt birimden oluşur. IL-1 ve TNF- α 'nın etkisi ile salgılanır ve bu sitokinlerle sinerjistik etkilere sahiptir. IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerine olup, akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur. IL-6 yağ hücre fonksiyonlarını otokrin ve parakrin olarak düzenler. Viserel yağ hücrelerinde deri altı yağ hücrelerine göre üretimi 3 kat daha fazladır. Viserel yağ hücresinden salgılanan IL-6 portal yolla karaciğere ulaşarak hepatik trigliserit oluşumunu ve sekresyonunu, prokoagulan madde sentezini artırır, hipertrigliseridemiye neden olur. IL-6, yağ dokusunun lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesini, enerji depolanmasını azaltır, akut faz protein sentezini uyarır, hipotalamo-hipofizer aksın aktivitesini ve termogenezde kortikotropin salıncı hormon sekresyonunu artırır (50).

1.1.1.5.2. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, oksidanlara karşı antioksidan kapasitenin azalması ve/veya oksidanların artması olarak tarif edilmektedir. Biyolojik sistemlerde elektron alan moleküllere oksidan veya serbest oksijen radikali denir (51). Serbest radikallerin hücre hasar oluşturma mekanizmalarından biri ve en önemlisi hücre membranlarında neden oldukları lipid peroksidasyonudur.

Malondialdehid (MDA) bir lipid peroksidasyon ürünüdür. MDA'nın proteinlerle, RNA, DNA ve fosfolipidlerle ilişkisi hem plazma membranları hem de intraselüler harabiyete neden olabilir (51, 52). MDA, lipid peroksidasyonu ile oluşan ürünlerin tiobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girmeleri sonucu oluşur. Mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşik olan MDA, lipid peroksidasyonunun son ürünüdür. MDA proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidlere veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etkisini göstermektedir. MDA doku, kan ve vücut sıvılarında ölçülerek lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (53).

İnsanlarda birçok hastalığın etyopatogenezinde, serbest oksijen radikallerinin neden olduğu lipid peroksidasyonuna bağlı olarak organ ve dokularda açığa çıkan hücre membranı hasarı suçlanmaktadır (54).

Siklofilin A (CyPA), peptidil-prolil cis-trans izomeraz aktivitesi gösteren imünofilin familyası üyesi olup protein katlanması, hücre sinyal iletimi, inflamasyon ve kanser gelişimine katkıda bulunur. Son yıllarda CyPA'nın oksidatif stres, inflamasyon, apoptozis ve onkogeneizde önemli rol aldığı gösterilmiştir (55-59).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı hastalarında artmış oksidatif stres için önemli kanıtlar mevcuttur. Sigara dumanında bulunan ve inflamatuvar hücrelerden de salınan ROT'un KOAH'ın fizyopatolojisine katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Artmış oksidatif stres, AAT ve sekretuar lökoproteaz inhibitörü gibi antiproteazların oksidasyonu, antiproteaz savunmanın zayıflatılması, proteolizin artması ve MMP'nin direkt aktivasyonu gibi mekanizmalarla KOAH patogenezinin katkıda bulunabilir (60).

Oksidan ürünlere karşı akciğerleri koruyan antioksidan sistemde süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi enzimler ile A, C, E vitaminleri ve sistein gibi kofaktörler vardır. KOAH'da oksidan/antioksidan dengesizliği önemli bir sorundur ve bu proteaz/antiproteaz dengesizliğine, parankimde harabiyet ve yeniden yapılanmaya, aşırı mukus sekresyonuna, mukusun yapı ve miktarında değişikliğe, NF- κ B aktivasyonuna ve histon deasetilaz enzim miktarında azalmaya sebep olur (18).

1.1.1.5.3. Proteaz/Antiproteaz Dengesizliği

Organizma, solunum yollarında bulunan α 1-antikimotripsin, AAT, α 2-makroglobulin, epitel hücre kaynaklı sekretuar lökoproteaz inhibitörü ve doku metalloproteinaz inhibitörü gibi proteazlarla, inhale edilen zararlı gaz ve partiküllerin etkilerini en aza indirmeye çalışır. Proteazların zararlı etkileri ise antiproteazlar tarafından giderilir. KOAH patogenezinin katılan majör proteazlar nötrofiller (nötrofil elastaz, katepsin G ve proteinaz-3), makrofajlar (MMP-9, makrofaj elastaz, katepsin L, S) ve lenfositler (perforin ve granzim) tarafından üretilir. Bu proteazlar alveol duvar elastinini ve kollajenini yıkıma uğratar ve ayrıca mukus sekresyonunu artırır. Proteaz/antiproteaz dengesizliğinin amfizem patogenezinde anahtar rol aldığına inanılmaktadır. İnflamatuvar sitokinlerin aktive ettiği makrofajlar, proteaz ve oksidanlar serbestleştirerek doku hasarına sebep olurken aynı zamanda TGF- β gibi büyüme faktörlerini de serbestleştirirler. KOAH'lı hastaların akciğerlerinde matriks

metalloproteinaz 2 (MMP-2) ekspresyonu artmıştır ve MMP-2'nin şiddetli KOAH'da doku remodelingi ve inflamasyonda rolü olduğu düşünülmektedir (61).

1.1.1.6. Fizyopatoloji

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'ndaki inflamasyona özgü patolojik değişiklikler, aşırı mukus sekresyonu ve siliyer fonksiyon bozukluğu, hava akımı kısıtlanması ve hiperinflasyon, gaz değişim anormallikleri, pulmoner hipertansiyon ve sistemik etkiler gibi fizyolojik anormalliklerin ortaya çıkmasına neden olur. KOAH'da lökotrienler, proteazlar ve nöropeptidler gibi inflamatuvar belirteçlerin etkisiyle mukus salgılayan bezlerde hiperplazi ve goblet hücrelerinde sayısal artış meydana gelir (18). Ekspiratuvar hava akım kısıtlılığı mukoza inflamasyonu ve ödem, hava yollarında yeniden yapılanma, peribronşiyoler fibrozis ve sekresyonların etkisiyle hava yolu direncinin artması ve elastik yapının parçalanması sonucunda, hava yollarını açık tutan alveoler tutamakların kaybı ile ekspirasyon akımı için gerekli itici basıncın azalması sonucunda ortaya çıkar. Ekspiratuvar hava akım kısıtlanması ve alveoler duvar hasarı nedeniyle destek yapısından yoksun kalan periferik hava yollarının ekspirasyon sırasında pozitif plevral basıncın etkisiyle dinamik kompresyona uğrayarak erken kapanması, hava hapsi ve pulmoner hiperinflasyona neden olur. KOAH'lı hastalarda, istirahatte hava hapsi nedeniyle inspiratuvar kapasite belirgin olarak azalır, efor sırasında da inspiratuvar kapasite progresif olarak azalmaya devam eder, hasta daha yüksek volümlerde hızlı ve yüzeysel solunum yapar. Bu durum solunum kasları üzerindeki mekanik işin ve oksijen tüketiminin artması sonucunda dispne, pulmoner gaz alışverişinde bozulma, solunum işinde artma, solunum kas yorgunluğu ve egzersiz kapasitesinde azalmaya neden olur. KOAH'da hipoksemi gelişiminde en önemli mekanizma, ventilasyon/perfüzyon dengesizliğidir. KOAH'lı hastalarda ventilasyon/perfüzyon dengesizliği; solunum mekaniğinde değişme, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı yüzeysel solunum şekli gaz alışverişinde bozulmaya ve solunum yetmezliğine neden olabilir. Pulmoner arterlerde destrüksiyon ile doku kaybı, hipoksik vazokonstriksiyon, endotel adezyonundaki artışa bağlı trombus oluşumu, tromboemboliler de perfüzyonu etkileyerek hipoksi oluşumuna katkıda bulunur (31).

1.1.1.7. Tanı

1.1.1.7.1. Solunum Fonksiyon Testleri

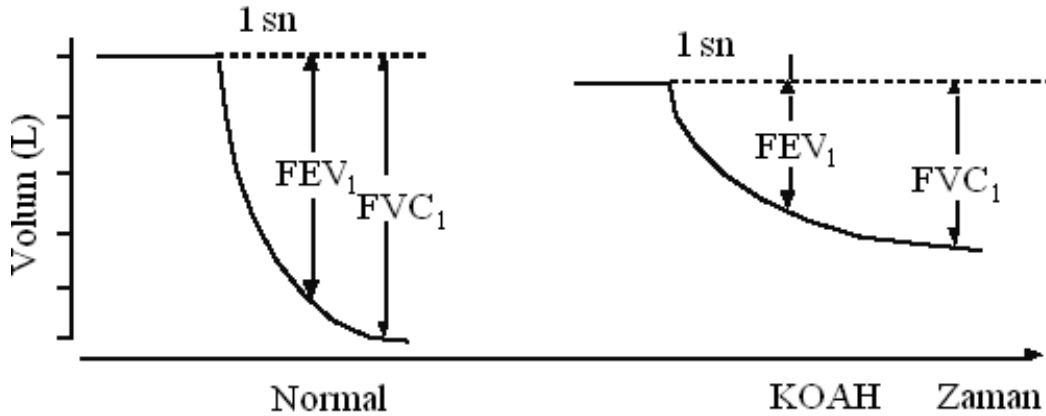
Dispne, kronik öksürük, balgam çıkarma yakınması olan ve/veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine (tütün dumanı, biomass yakıt kullanımı, mesleki toz ve/veya kimyasallar) maruziyeti olan hastalarda KOAH düşünülmelidir. KOAH tanısı, hava yolu obstrüksiyonu varlığının spirometrik olarak gösterilmesiyle konulur (1).

Zorlu ekspirasyondaki hava akım sınırlaması spirometre aracılığı ile volüm zaman eğrisi ve/veya akım-volüm eğrisi çizdirilerek ölçülür (Şekil 1 ve 2) (62).

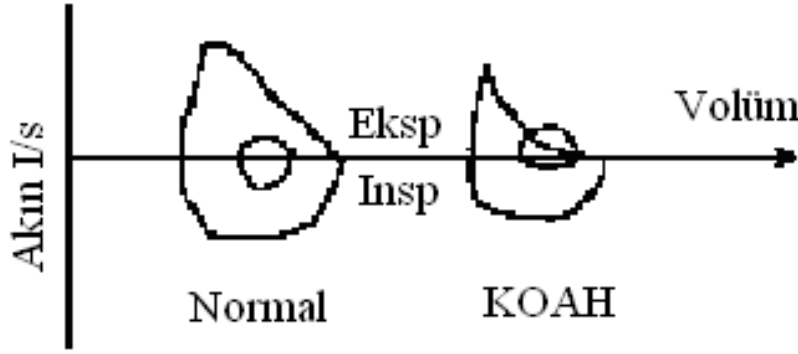
Zorlu Vital Kapasite (FVC); efor kullanılarak derin ve zorlu bir inspirasyonu takiben zorlu, hızlı ve derin bir expiryumla akciğerlerden çıkartılabilen gaz hacmidir.

Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm (FEV_1); zorlu expirasyonun birinci saniyesi içinde akciğerlerden atılan gaz hacmidir.

Tanı için 400 μ cg salbutamol veya 1000 μ cg terbutalin verildikten en az 15-20 dakika sonra ölçülen FEV_1/FVC oranı %70'den küçük olmalıdır. Ancak yaşla birlikte bu oran sağlıklı kişilerde de düşebileceği için, ileri yaşlarda KOAH tanısı koyarken dikkatli olunmalıdır (63, 64).



Şekil 1. Obstrüktif hastalarda volüm-zaman eğrisinde FEV_1 ve FVC_1 'deki azalma (ekspirasyon akım hızı azalır, normale göre daha uzun bir sürede tamamlanır)



Şekil 2. KOAH'ta akım volüm halkasının ekspirasyon kısmının akım hızı sınırlanması nedeniyle iç bükey hale gelmesi.

1.1.1.7.2. Postero-Anterior Akciğer Grafisi

Postero-Anterior akciğer grafisi tanı koydurucu değildir. Benzer yakınmalarla ortaya çıkan diğer hastalıklarla ayırıcı tanı yapılması, kalp yetmezliği gibi ek hastalıkların tanınması ve büyük cerrahi müdahale gerektirecek böllerin saptanması açısından faydalı olması nedeniyle istenebilir (18).

1.1.1.7.3. Arter Kan Gazları (AKG)

Hafif KOAH'ta pulse oksimetri ile ölçülen oksijen satürasyonu (SaO_2) oksijenasyon konusunda yeterli bilgi verir. Ancak $\text{SaO}_2 \leq \%92$ olduğunda arteryel kan gazı ölçümüne başvurulur. AKG orta şiddette ve ağır KOAH hastalarının değerlendirilmesinde gereklidir. KOAH'ta başlangıçta hiperkapni olmaksızın hafif veya orta şiddette bir hipoksemi vardır. Hastalık ilerledikçe hipoksemi şiddetlenir, hiperkapni gelişir. Kan gazı anormalliği akut ataklarda, efor ve uyku sırasında daha da ağırlaşır (65). Arter kanındaki parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO_2) doğrudan alveoler ventilasyonla ilişkilidir. KOAH'lı hastalarda alveoler ventilasyonun metabolizma sonucu meydana gelen karbondioksit üretimini karşılayamayacak şekilde azaldığı durumlarda ve V/Q oranında bozulmayla hiperkapni ve ileri dönemde respiratuar asidoz gelişmektedir. Bu da prognozu olumsuz etkilemektedir (66).

1.1.1.7.4. Yaşam Kalitesi Anketi

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, kişinin sağlık açısından özgül fiziksel, psikolojik ve sosyal durumunu ifade eder. Yaşam kalitesi anketleri hastalığın günlük yaşam ve iyilik hali üzerindeki etkilerini belirlemekte yardımcıdır. Bu amaçla geliştirilmiş birçok anket vardır. KOAH'da kullanılan en ayrıntılı ve

standardizasyonu sağlanmış anket St. George Solunum Anketi'dir (SGRQ) (67). SGRQ, akciğer hastalıklarında yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla tasarlanan, en iyi bilinen ve en çok kullanılan yaşam kalitesi ölçümü olmuştur. Skor aralığı 0 (mükemmel sağlık) ile 100 (en ağır hastalık) arasında değerismekte ve minimum klinik anlamlı değerisiklik (MKAD) 4 nite olarak kabul edilmektedir. Bu anketin kısa dönemde tekrarlanabilirliği iyidir. SGRQ, hastanın kendi kendine cevaplandırđı lduğ pratik bir ankettir. Hastalığın günlük yaşantısına etkisi ve kişinin hastalığa bakış açısı ile genel olarak emosyonel durumunun sorgulandığı bölüm ile anket sonlandırılır. Toplam 76 sorudan oluşmaktadır. Anketin sayısal değerlendirilmesi semptom skoru, aktivite skoru, impact skoru ve total skor olarak 4 ayrı bölümde hesaplanır (68).

1.1.1.7.5. Egzersiz Testleri

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda egzersiz testleri egzersiz kapasitesinin belirlenmesi, egzersiz kısıtlanmasına yol açan patolojilerin ortaya konulması, pulmoner rehabilitasyon erevesi içinde egzersiz eğitiminin planlanması, egzersiz toleransını artırmaya yönelik spesifik tedavilerin belirlenmesi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi gibi amaçlarla yapılabilir (69).

Koridor yürüme testleri kolay testlerdir. Günlük aktivitenin değerlendirilmesinde yararlı bilgiler verebilir. 6 dakika yürüme testi (6DYT) daha kolay uygulanabilir olması nedeniyle tercih edilmektedir. Yürüme mesafeleri ile sağ kalım arasında anlamlı korelasyon bulunmaktadır. Özellikle pulmoner rehabilitasyonun etkilerinin değerlendirilmesinde 6DYT yaygın olarak kullanılmaktadır (70).

1.1.1.8. Hastalığın Değerlendirilmesi

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda, hastalığının değerlendirilmesinin amacı, hastalığın şiddetinin belirlenmesi, hastanın sağlık durumunun belirlenmesi, gelecekte olabilecek alevlenme, hastaneye yatış ya da ölüm riskinin belirlenmesi ve tedaviyi belirlemektir. Bu amaçlara ulaşmak için, hastanın semptom düzeyi, spirometrik bozukluğun ağırlığı, alevlenme riski ve komorbidite varlığı ayrı ayrı değerlendirilmelidir (18).

1.1.1.8.1. Semptomların Değerlendirilmesi

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ile ilgili semptomların değerlendirilmesi için validasyonu yapılmış çeşitli anketler bulunmaktadır. GOLD 2011 tarafından Modified British Medical Research Council (mMRC) ve COPD Assessment Test (CAT) önerilmektedir. MRC dispne skorlaması KOAH hastalarının sağlık durumunun diğer bileşenlerini ve mortaliteyi göstermede anlamlı bulunmuştur (71, 72). CAT ise KOAH hastalarının günlük yaşamı ile ilgili değerlendirme yaparak sağlık durumlarını göstermeye yönelik 8 soruluk bir anket olup, SGRQ ile çok yakın ilişkili bulunmuştur (73).

1.1.1.8.2. Spirometrik Değerlendirme

Tablo 2’de hava akımı kısıtlamasının şiddeti gösterilmektedir. Yapılan çalışmalarda FEV₁ değeri, semptomlar ve sağlık ilişkili yaşam kalitesi arasında zayıf bir ilişki saptandığı gösterilmiştir (74, 75). Buna göre herhangi bir evrede, hastaların çok çeşitli sağlık durumları olabilmektedir. Bu nedenle günümüzde artık spirometrik sınıflama ile KOAH hastalığının evrelendirilmesi değil, yalnızca hava akımı kısıtlamasının şiddetinin değerlendirilmesi önerilmektedir (18).

Tablo 2. KOAH’da hava akımı kısıtlamasının şiddeti

Evre	Postbronkodilatör FEV ₁ /FVC	Beklenene göre FEV ₁ (%)
Evre I: Hafif	< 0.70	≥ % 80
Evre II: Orta	< 0.70	% 50 ≤ FEV ₁ < % 80
Evre III: Ağır	< 0.70	% 30 ≤ FEV ₁ < % 50
Evre IV: Çok ağır	< 0.70	FEV ₁ < % 30 veya kronik solunum yetmezliği ile beraber FEV ₁ < %50

1.1.1.8.3. Alevlenme Riskinin Değerlendirilmesi

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı’nda alevlenme “hastalığın doğal seyri esnasında, günlük olağan değişimlerin ötesinde, nefes darlığı, öksürük ve/veya balgamdaki değişikliklerle karakterize olan, tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin, akut olaylar” olarak tanımlanmaktadır (76-78). Hastalar arasında alevlenme sıklığı değişiklik göstermektedir. Evre 2 KOAH hastalarının % 20’sinde antibiyotik ve/veya sistemik kortikosteroid kullanımını gerektiren sık alevlenme öyküsü

saptanmıştır. Bu nedenle alevlenmelerin değerlendirilmesi, genel olarak kötü prognozu göstermesi nedeniyle önemlidir (79).

1.1.1.8.4. Komorbiditelerin Değerlendirilmesi

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı sistemik etkileri olan bir hastalıktır. Başlıca komorbid durumlar; iskelet kas güçsüzlüğü, kaşeksi, kardiyovasküler sistem hastalıkları (iskemik kalp hastalıkları, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon), metabolik sendrom, diabetes mellitus, osteoporoz, akciğer kanseri, anemi, obstrüktif uyku apne sendromu, depresyon ve glokomdur. KOAH'la arasında nedensel bir ilişki olsun ya da olmasın komorbiditeler, hastalığın klinik seyrini ve prognozunu etkilemektedir. Komorbiditeler sadece ileri evre KOAH'la (Evre III-IV) sınırlı olmayıp, hastalığın erken evrelerinde de (Evre I-II) görülebilmektedirler (79).

1.1.1.8.5. Birleşik KOAH Değerlendirilmesi

Bu yaklaşım ile semptomatik değerlendirmenin spirometrik ve/veya alevlenme riski ile birleştirilmesi planlanmıştır (Şekil 3). Semptomların değerlendirilmesinde mMRC dispne skalası veya CAT anketi önerilmektedir. mMRC değeri ≥ 2 veya CAT skoru ≥ 10 olması, hastaların semptomlarının fazla olduğunu göstermektedir. Alevlenme riskinin belirlenmesinde ise GOLD spirometrik sınıflandırma veya daha önceden geçirilmiş olan alevlenme öyküsü kullanılmaktadır. GOLD sınıflamasına göre evre 3 veya evre 4 ya da son 1 sene içinde ≥ 2 alevlenme geçirilmesi ise yüksek riski göstermektedir (18).

Bu yaklaşıma göre hastalar 4 grupta incelenmektedir:

Grup A: GOLD evre1 veya evre 2 ve/veya ≤ 1 atak/yıl ve mMRC < 2 veya CAT skor < 10 olup, semptomu az olan düşük riskli hasta grubunu kapsamaktadır.

Grup B: GOLD evre 1 veya evre 2 ve/veya ≤ 1 atak/yıl ve mMRC ≥ 2 veya CAT skor ≥ 10 olup, semptomu çok olan düşük riskli hasta grubunu kapsamaktadır.

Grup C: GOLD evre 3 veya evre 4 ve/veya ≥ 2 atak/yıl ve mMRC < 2 veya CAT skor < 10 olup, semptomu az olan yüksek riskli hasta grubunu kapsamaktadır.

Grup D: GOLD evre 3 veya evre 4 ve/veya ≥ 2 atak/yıl ve mMRC ≥ 2 veya CAT skor ≥ 10 olup, semptomu çok olan yüksek riskli hasta grubunu kapsamaktadır.

Bu yaklaşıma olası komorbiditelerin değerlendirilmesinin eklenmesi ile birlikte, daha önce yalnızca hava akımı kısıtlamasının şiddetine göre yapılan

evrelendirmeye oranla, KOAH hastalığının daha bütüncül değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Risk GOLD hava akımı Kısıtlamasının evresi	4	(C)	(D)	≥2
	3			
	2	(A)	(B)	1
	1			0
		mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10	
		SEMPTOMLAR (mMRC veya CAT)		

Şekil 3. Semptomlar, spirometrik evreleme ve gelecekteki alevlenme riski arasındaki ilişki

1.1.1.9. Tedavi

Stabil KOAH tedavisinde hedef; hastanın semptomlarını gidermek, egzersiz toleransını artırmak, sağlık durumunu iyileştirmek, alevlenmeleri önlemek, komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek ve mortaliteyi azaltmak olmalıdır. Hastalığın erken tanısı ve tedavisi, hastalığın ilerlemesini önlemek açısından etkili olduğu gibi, hastalığın ileri evrelerine eşlik eden morbidite ve mortalitenin önlenmesi, doğrudan ve dolaylı maliyetininin azaltılabilmesi açısından da önemlidir. Stabil KOAH tedavisinde, hastalığın şiddetinin temel alındığı, hastalık şiddeti arttıkça tedavinin artırıldığı “Basamak Tedavisi” yaklaşımı uygulanır. Tedavi programı risk faktörlerinin azaltılması, stabil KOAH’ın tedavisi ve alevlenmelerin tedavisini içermektedir.

a) Risk faktörlerinin azaltılması: Sigaranın bırakılması KOAH tedavisinin en önemli bileşenidir. Sigara bırakma akciğer fonksiyon kaybını azaltan ve tüm nedenli mortaliteleri azaltarak KOAH’ın doğal seyrini değiştirebilen tek tedavi girişimidir. Bunun yanında mesleki maruziyetin kontrolü, ev içi ve dış ortam hava kirliliğinin önlenmesi konusunda da özel gayret sarfedilmelidir.

b) Stabil KOAH’ın tedavisi: Stabil KOAH tedavisi hasta eğitimi ile başlamalıdır. Semptomları önlemek ve kontrol etmek, atak sıklığı ve şiddetini azaltmak, hastalık durumunu iyileştirmek ve egzersiz toleransını artırmak için farmakolojik tedavi kullanılmaktadır. Var olan hiçbir ilaç tedavisi, akciğer

fonksiyonlarındaki azalma üzerine uzun süreli etkili değildir. Bronkodilatörler, havayolu düz kas tonusunu değiştirerek FEV₁'de artışa, ekspiratuvar akımda iyileşmeye neden olurlar ve dinamik hiperinflasyonu azaltarak egzersiz kapasitesini artırır. Bronkodilatör ilaçlar; β_2 -agonistler, antikolinerjikler ve metilksantinleri içerir.

İnhaler ve oral glukokortikosteroidlerin KOAH'da kullanımları spesifik endikasyonlar ile sınırlıdır. Oral glukokortikosteroidlerin faydaları konusundaki kanıt yetersizliği ve yan etkileri nedeniyle KOAH'da uzun süre kullanımları önerilmemektedir. İnhaler glukokortikosteroid tedavisinin düzenli kullanımı, uzun dönemde FEV₁'deki düşüş üzerine etkili değildir. Sadece FEV₁ < % 60 (beklenenin) olan KOAH hastalarında semptomları, akciğer fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini düzelttiği, alevlenmeleri azalttığı için önerilmektedir (80-85).

Tablo 3 ve 4'de Non-Farmakolojik ve Stabil KOAH tedavisi özetlenmiştir (86).

Tablo 3. Non-Farmakolojik KOAH tedavisi

Hasta Grubu	Temel Unsurlar	Öneriler	Yerel Rehber Önerileri
A	Sigaranın bırakılması	Fizik Aktivite	Grip aşısı
	(Farmakolojik tedaviyi de içerir)		Pnömonokok aşısı
B-D	Sigaranın bırakılması	Fizik Aktivite	Grip aşısı
	(Farmakolojik tedaviyi de içerir) Pulmoner Rehabilitasyon		Pnömonokok aşısı

Tablo 4. Stabil KOAH tedavisi

GRUP	Birinci seçenek	İkinci seçenek	Alternatif seçenek
A	Kısa etkili antikolinergikler veya Kısa etkili β_2 agonistler	Uzun etkili antikolinergikler veya Uzun etkili β_2 agonistler veya Kısa etkili antikolinergikler veya Kısa etkili β_2 agonistler	Teofilin
B	Uzun etkili antikolinergikler veya Uzun etkili β_2 agonistler İnhaler kortikosteroid +	Uzun etkili antikolinergikler ve Uzun etkili β_2 agonistler	Kısa etkili β_2 agonistler ve/veya Kısa etkili antikolinergikler Teofilin Fosfodiesteraz-4 inhibitörü
C	Uzun etkili antikolinergikler veya Uzun etkili β_2 agonistler	Uzun etkili antikolinergikler ve Uzun etkili β_2 agonistler	Kısa etkili β_2 agonistler ve/veya Kısa etkili antikolinergikler Teofilin Karbosistein
D	İnhaler kortikosteroid + Uzun etkili antikolinergikler veya Uzun etkili β_2 agonistler	İnhaler kortikosteroid ve uzun etkili antikolinergikler veya İnhaler kortikosteroid + uzun etkili β_2 agonistler ve uzun etkili antikolinergikler veya İnhaler kortikosteroid + uzun etkili antikolinergikler ve Fosfodiesteraz-4 inhibitörü veya Uzun etkili antikolinergikler ve uzun etkili β_2 agonistler	Kısa etkili β_2 agonistler ve/veya Kısa etkili antikolinergikler Teofilin

1.1.1.10. Komorbidite

Komorbidite, KOAH'la doğrudan ilişkili olsun veya olmasın birlikte bulunan bir veya daha fazla hastalığı tanımlar. Tüm dünyada 65 yaş üzeri bireylerin % 25'inde, KOAH'ın da aralarında olduğu sık görülen kronik hastalıklardan en az iki tanesinin, % 10'unda ise üç veya daha fazlasının bulunduğu bilinmektedir (18). Başlıca komorbid durumlar; iskelet kas güçsüzlüğü, kaşeksi, kardiyovasküler sistem hastalıkları (iskemik kalp hastalıkları, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon),

metabolik sendrom, diabetes mellitus, osteoporoz, akciğer kanseri, anemi, obstrüktif uyku apne sendromu, depresyon ve glokomdur. Komorbid hastalıklar, KOAH'ı ve prognozunu olumsuz yönde etkiler. Benzer şekilde KOAH da, komorbid hastalıkların seyrini değiştirmektedir. KOAH'lı hastaların % 25'i kardiyovasküler, % 30'u kanser, % 30'u diğer komorbid hastalıklar nedeniyle kaybedilmektedir (18, 87-89).

1.1.2. Isı Şok Proteinleri

Isı şok proteinleri ilk olarak hücrede çok iyi korunan bir protein ailesi olarak ısı şoku tarafından indüklenen hücrelerde keşfedilmiştir (90). Stres proteinleri de denilen HSP'ler ısı gibi fiziksel ajanlar, hücre içi stres oluşturan hipoksi, hipertermi, iskemi, anoksi, hipoglisemi, viral enfeksiyonlar, alkol, toksik metaller gibi durumlarda moleküler hasara karşı hücrel yanıt olarak sentezlenmektedir (91).

Hücrel stres ortaya çıktığı zaman hücre iskeletinde, sitoplazmik yapılarda, hücre yüzey morfolojisinde, hücrel redoks durumunda, DNA sentezinde, protein metabolizmasında ve protein stabilitesinde modifikasyonlar meydana gelmektedir. Strese bağlı moleküler hasar meydana gelmekte ve anormal katlanmış proteinler açığa çıkmaktadır. Bu proteinler hücre içerisinde agregatlar oluşturarak ardışık stres yanıtının açığa çıkmasına neden olmaktadır (92).

Hücrede HSP'ler yeni sentezlenen proteinlerin katlanmasının düzenlenmesi, nükleer bütünlüğün ve matriks materyalinin korunması, yapısı bozulmuş proteinlerin onarılması, hasar görmüş proteinlerin eliminasyonları, proteinlerin organel düzeyinde lokalizasyonu, organelle alınması ya da organelden atılması gibi çok sayıda görevde rol alırlar. Geri dönüşümsüz hasara uğramış polipeptidlerin proteolizine de katkıda bulunurlar. HSP'lerin bir kısmının kendi başlarına proteaz aktivitesi gösterdikleri ya da yıkılması gereken polipeptidlerin proteazlarla etkileşmelerine yardım ettikleri belirlenmiştir (93).

Isı şok proteinleri moleküler ağırlıklarına göre; HSP110, HSP90, HSP70, HSP60, HSP40 ve düşük moleküler ağırlıklı HSP (Ubiquitin ve HSP27) olmak üzere 6 grupta sınıflandırılırlar. Bunlardan bazıları hücrede sürekli olarak sentezlenirken bazılarının stres koşullarında sentezleri artmaktadır. Bir kısmı ise yalnızca stres sonucunda sentezlenmektedir (94). Büyük moleküler ağırlıklı HSP'ler ATP bağımlı şaperonlar olup kendi konformasyonlarının düzenlenmesi ve ATP bağlanması için

ko-şaperonlara ihtiyaç duyarlar. HSP27 gibi küçük şaperonlar ATP bağımlı değildirler (95). HSP sentezi transkripsiyonel düzeyde ısı şok faktörleri (HSF) tarafından düzenlenir. Çok sayıda HSF belirlenmesine karşın HSF-1 kısa süreli HSP indüksiyonunda ana düzenleyici olarak görev yapmaktadır (96).

1.1.2.1. Isı Şok Protein Ailesi, Yapısı ve Fonksiyonları

Genellikle bir amino (N)-terminal adenosine trifosfaz (ATPaz) ucu ve bir karboksi (C) terminal substrat-bağlayıcı ucundan oluşurlar. HSP'ler fonksiyonları ve molekül ağırlıklarına göre sınıflandırılmış ve adlandırılmışlardır. Bu sınıflandırmaya göre HSP; küçük HSP ailesi, HSP40, 60, 70, 90 ve 110 olarak ayrılmaktadır (Tablo 5) (97).

Tablo 5. HSP'nin hücre içi lokalizasyonları ve fonksiyonları.

HSP ailesi ve üyeleri	Hücre içi lokalizasyonları	Hücre içi fonksiyonları
Küçük HSP ailesi	Sitoplazma	Sitoiskeletsel
$\alpha\beta$ -kristalin	Sitoplazma/nükleus	stabilizasyonun ve
HSP27	Sitoplazma	aktin dinamisinin
HSP32		sağlanması
HSP40	Sitoplazma/nükleus	HSP 70 aktivitesinin
HSP40	Endoplazmik retikulum	düzenlenmesi,
HSP47		kollojenin işlenmesi ve/veya sekresyonu
HSP60	Mitokondri	Proteinlerin düzgün
HSP60	Sitoplazma	katlanması.
TCP-1		
HSP70	Sitoplazma/nükleus	Katlanmamış
HSP70	Endoplazmik retikulum	proteinlerin
Grp 78	Mitokondri	agregasyonunun
mt HSP70-Grp 75		engellemesi, ATP'nin bağlanması, HSF1 aktivitesinin azaltılması.
HSP90	Sitoplazma	Protein aktivitesinin
HSP90	Endoplazmik retikulum	düzenlenmesi,
HSP100/Grp94/Grp96		stressiz koşullarda HSF1 salınımının kontrol edilmesi.
HSP110	Sitoplazma/nükleol	Termal tolerans
HSP110	Sitoplazma	sağlanması,
HSP105		proteinlerin yeniden katlanması.

Memeli hücrelerinin stres tarafından indüklenen protein grupları ve onların homologları, 100, 90, 70, 60 ve 40 kilodaltonluk (kDa) ana protein ailelerini içerdikleri gibi, 15-30 kDa'luk HSPs leri de içerirler. Tipik olarak HSP 78, 75, 60 ve 10 organellerde bulunur. HSP 110, 90, 73,72 ve 20 nükleus ve sitozolde mevcuttur. Her bir HSP'nin birçok belirlenmiş fonksiyonu vardır ve hücre içinde çeşitli lokalizasyonlarda bulunurlar. Hücresel seviyede HSP'ler endoplasmik retikulum, mitokondri, sitozol ve nükleusta günlük streslere cevap olarak düşük seviyelerde vardır (98-99).

Pek çok proteinin doğru katlanması, stres tarafından meydana getirilen protein denatürasyon ve agregasyonuna karşı bir savunma olarak görev alan moleküler şaperonlardan oluşan ve daha önceden var olan bir protein mekanizmasına bağlıdır. Moleküler şaperonlar, sitozoldeki ve organellerdeki yeni çevrilmiş polipeptidlerin katlanmasına aracılık eder ve aynı zamanda agregasyonu engellemek için proteinleri stabilize eder. Mitokondrideki ve ER'deki HSP 70 proteinlerinin, protein translokasyonunda önemli görevleri vardır. HSP90 ve koşaperonları da sinyal transdüksiyonunda görev alır (100).

1.1.2.1.1. Şaperon Fonksiyonu

Şaperonların esas görevi polipeptidlerin doğal olmayan konformasyonlarını tanıyarak translasyon, translokasyon veya stres tarafından tetiklenen hasarı takiben açığa çıkan hidrofobik rezidüleri bağlayarak hücreleri agregasyondan korumaktır. Şaperonlar ve polipeptidlerin bağlanma ve ayrılma siklusları ile yeni polipeptidler sentezlenir ve bunların katlanmaya uygun saklanarak etkin katlanmaları sağlanır. HSP70 proteinleri yeni çevrilen polipeptidlerin katlanmasında, organel membranları arasında protein translokasyonunda, instabil veya anormal proteinlerin proteolitik indirgenmesinde ve regülatuar proteinlerin biyolojik aktivitelerinin kontrolünde ATP bağımlı moleküler şaperonlar olarak hareket ederler (101). Eksprese olan HSC70 ATPaz olarak hücre membran komponentlerinin transportunda klatrin kaplı veziküllerin parçalanmasında etkin görev alırlar.

Şaperoninler de şaperon ailesinin fonksiyonel olarak farklı bir üyesi olup sitozolde protein katlanmasında görev alırlar. Şaperoninler yaklaşık 60 kDa ağırlığındaki alt birimlerden oluşan oligomerlerdir ve rotasyonel olarak simetrik

yapıları vardır. Şaperoninler ATP-hidroliz bağımlı çok sayıda bağlanma ve serbest bırakma siklusunu kolaylaştırarak yeni sentezlenmiş kısmen katlanmış ve yeni transloke edilmiş proteinlerin doğal formlarına ulaşmalarına yardımcı moleküllerdir (102).

1.1.2.1.2. Termotolerans

Ölümcül olmayan sıcaklığa maruziyet ile önceden hazırlanma, hücreyi ardı sıra gelen daha yüksek ve diğer türlü ölümcül olabilecek sıcaklık veya stresten koruyarak termotoleransı indükler, HSP'lerin bu sürece dahil olmalarının ilk göstergesi, indüklenebilir sentezleri ve termotolerans gelişmesi arasındaki korelasyondur. Daha sonra, HSP 70, HSP 27 ve HSP 110'un, strese karşı hücrel rezistans gelişimine katıldığı gösterilmiştir. Termotolerans gelişimi, klinik öneme sahiptir (103). HSP 70'in aşırı ekspresyonu iskemik stres altındaki protein agregasyonunu engelleyerek miyokardı iskemi ve reperfüzyon hasarından korur. Sıçanlarda serebral iskemide, geçici kısa iskemiye bağlı artmış HSP 110 ve HSP 70 seviyeleri gösteren hippokampal nöronlar, ardı sıra gelen daha ciddi iskemiye karşı tolerans kazanırlar. İlginç olarak, sodyum salisilat ve indometazin gibi antiinflamatuvar ilaçlar, zaten febril aralıkta olan HSP 70 ekspresyonunu potansiyelize ederek termotolerans gelişimini artırır. İskemi esnasında, iyi huylu bir stres proteini olan ubiquitin ekspresyonunda artış izlenmektedir ve ubiquitin sistemi üzerinden protein indirgenmesinin serebral iskemiye takiben nöronal iyileşmenin bir parçası olduğu düşünülmektedir.

1.1.2.1.3. Protein İndirgenmesi

Aşırı stres sırasında hasarlı proteinler, başarılı bir şekilde katlanamazlar ve yok edilmeleri gerekir. Bu esas olarak, protein indirgenmesinin ana yolu olan, ubiquitin-proteazom aracılıklı proteoliz ile sağlanır. Ubiquitin-proteazom yolu, spesifik inhibitörler ile bloke edilebilir; bu da anormal ve hasarlı proteinlerin birikimi ile sonuçlanır. HSP 40 ve diğer moleküler şaperonlar ile ısı şok yanıtını aktive eder. Protein birikimi ve agregat formasyonu, kistik fibrozis, Alzheimer ve Parkinson hastalığı, prion bozuklukları ve poliglutamin hastalıkları (örn huntington hastalığı) gibi birikim ile seyreden nörodejeneratif bazı hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır. Poliglutamin hastalığının fare modelinde, yüksek HSP 70 seviyeleri

nörodejenerasyona karşı koruyuculuk sağlamıştır ki, protein katlama mekanizmasının nöronal protein agregasyonunun regülasyonunda ve kontrolünde anahtar olduğunu göstermektedir. Bilinen şaperonlar arasında, HSP 104, tomurcuklanan maya *Saccharomyces cerevisiae*'da bulunan HSP 100 ailesinin bir üyesi, agregasyonu engellememesi; fakat yüksek moleküler ağırlıklı agregatları çözmesi yönü ile eşsizdir (104). Mayanın termotolerans kazanması için de gereklidir. Agregat durumundan yeniden katlama yalnızca HSP 104'ü değil, HSP 70 ve HSP 40 gibi diğer şaperonlar ile özel etkileşimleri de gerektirir. HSP 104'ün memeli homologu halen gösterilememiştir.

1.1.2.1.4. Endoplazmik Retikulumda Kalite Kontrolü

Granüllü endoplazmik retikulum (ER) polipeptidlerin katlanması ve doğru şekilde birleştirilmesi için özelleşmiş bir organeldir. ER'de proteinlerin hatalı katlanması, akümüasyonu ve katlanmamış proteinlerin agregasyonu için şaperonları kodlayan genlerin transkripsiyonunu selektif olarak aktifleyen bir sinyal oluşturur. Sonuç olarak grp78/bip ve diğer şaperonlar anormal proteinlere bağlanır ve çözünürlükleri sağlanır. Bu kaskada katlanmamış protein cevabı (UPR) denilir.

Endoplazmik retikulumda gerçekleşen sekreter yolun proteinlerinin birleştirilme ve modifikasyonu golgi cisimciğine aktarılmadan önce gereklidir. GRP78'in hücreden protein transportunun izlenmesi esnasında anahtar bir görevi vardır. Eğer grp78/bip'in kendisi sekrete edilmez ve ER'de kalırsa ona bağlı proteinler doğru bir şekilde katlanıp modifiye edilemez ve sekresyon süreci gecikir. Böylelikle anormal proteinler hücreyi asla terk edemez veya taşınamaz (105). Aberan proteinler moleküler şaperonlar ile kompleks halinde ER içinde ubiquitin-proteazom yolu ile indirgeninceye kadar kalırlar.

1.1.2.1.5. Antiapoptotik Etki

Stres cevabını indükleyen uyarın, stres sinyalinin süresi ve şiddetine bağlı olarak apoptozisi de başlatabilir. Apoptozis (veya programlanmış hücre ölümü) organizmada homeostazın devamlılığı için önemli bir hücrel aktif kendi kendini yok etme biçimidir. Apoptotik sinyalin merkezinde apoptotik efektör mekanizma bulunur. Bunların içinde kaspaz denilen protezlerden oluşan bir kaskad vardır ve aktivasyonunda hücreye parçalar. Apoptoz, embriyonik gelişim esnasında ve hasarlı

hücrelerin kaldırılmasında kritiktir ve iş görememesi durumunda kansere dahi yol açabilir. Küçük HSP'ler, özellikle HSP 27, oksidatif stres altında sitokrom C salınımını inhibe ederek antiapoptotik etki gösterir. İndüklenebilir HSP 70, apoptozu, sinyal kaskadına müdahale ederek ve efektör kaspazların aktivasyonunu bozarak engeller (106). HSP'lerin apoptozu engelleme yetenekleri, çeşitli antikanser ilaçlar ve diğer uyarılar tarafından indüklenir ve kanser terapisinin etkinliğini sınırlayabilir.

1.1.2.1.6. Isı Şok Proteinleri ve İmmünite

Isı şok proteinleri ve onun gen ürünleri, biyolojide çok yüksek şekilde korunmuş sistemlerden biridir. Bakteriye HSP'ler sıçan ve insan immün yanıtlarının en potent aktivatörlerinden biridir ve çeşitli adjuvanların esansiyel bileşenleridir. Son zamanlarda, HSP'lerin makrofajlar ve dentritik hücreler üzerinde Toll-like-reseptörler (TLR) ve diğer reseptörlerle etkileşime girdiği anlaşılmıştır. Yakın zamanda, HSP'lerin antijen sunan hücrelerde TLR'ler ve diğer reseptörler için ligand gibi görev yapabildiği keşfedilmiştir (107). HSP'nin temel görevi hücreyi korumaktır. Bu görevini hücre içinde DNA kırılmalarının engellenmesi, proteinlerin taşınması, reaktif oksijen metabolitlerinin ortadan kaldırılması yolları ile gerçekleştirmektedir. Ancak bu görevleri sırasında, bazen HSP'ler hücre yüzeyinde eksprese olmaktadır ve yüzeyde eksprese edilmeye başlayınca da ciddi bir immün yanıtın başlamasına neden olmaktadır. HSP'lerin lipidlere bağlanma yeteneği sayesinde, hücrenin strese maruz kaldığı durumlarda hasar görmesi halinde, hücre içi pH değişikliği olması nedeniyle, hücre membran lipidlerine bağlanmanın arttığı ve bu yolla yüzeye transfer oldukları düşünülmektedir (99). HSP ekspresyonu, özellikle kanser gibi birçok patolojik durumla da birliktedir. Son yıllarda HSP'ler kanser tedavisi için bir araç olarak önerilmiştir. Eğer kesin tümör hücrelerinin yüzeyinde belirlenirse, tümörle ilgili aktivasyon yapısı olarak fonksiyon görebilir; böylece Natural Killer (NK) hücrelerinin yanıtının aktivasyonunu yapar veya antijen sunan moleküller olarak HSP-peptid kompleksi (HSP-PC)'nde, ilgili peptidler yoluyla T hücrelerince spesifik bir immün yanıtı ortaya çıkarır. Çok yakın zamanda HSP'ler; selektif kemokinler (CC ve CXC kemokinler) ve onların reseptörleri, sitokinler (IL 1, IL 8, interferon, TGF- β , TNF- α), akut faz proteinleri, NK hücre reseptör ve

molekülleri, toll sinyal yollarının aşağı akışını ve yukarı akışını indükleyerek doğal immün sistemin “tehlike sinyalleri” olduğu keşfedilmiştir (108). HSP’lerin ateşe benzer şekilde fizyolojik termal değişimlerle indüklendiği çeşitli çalışmalarda gözlemlenmiştir.

Isı şok proteini 70 ve HSP 27 pek çok malign insan tümöründe oldukça fazla ekspresyon alır ve meme kanseri gibi çeşitli kanser tiplerinde ekspresyonları kötü prognoz ve tedaviye direnç ile ilişkilidir. İmmün yanıt, HSP, febril yanıtın oluşturduğu triadın henüz geniş şekilde karakterize edilememiş moleküler etkileşimleri ve fonksiyonel sonuçları biyomedikal araştırmalarda en önemli çözülmemiş sınırlardandır ve gelecek yıllarda termal terapinin biyomedikal çıkarımlarında adres gösterilen çoğu soru için temel oluşturur (107). Yapılan çalışmalarda hem klamidyal, hem de insan HSP 60’ın E-selectin, ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (109).

1.1.2.1.7. Hücresel Stres Cevabı

Strese maruz bırakıldığında HSP konsantrasyonunun artması, kültüre hücreler ve hayvan dokularının her ikisi için de korumayı sağladığını göstermektedir. Stresin indüklediği, indüklenebilir HSP birikimi ile ilişkili ilk fizyolojik fonksiyondan biri, kazanılmış termotoleranstır. Kazanılmış termotolerans; hücre veya organizmanın ısı stresinden sonra, öldürücü ısı maruziyeti öncesinde direnç geliştirme yeteneği olarak tanımlanır. Kazanılmış termotolerans fenomeni geçicidir ve başlangıçtaki ısı stresinin şiddetine bağlıdır. Genel olarak başlangıçtaki ısı dozu fazlaysa termotoleransın büyüklüğü ve süresi de o kadar fazladır. Isıyı takip eden termotoleranstaki ekspresyon, birkaç saat içinde meydana gelir; maksimum ekspresyon baş termal uyarıyı takiben 16-18 saat içinde meydana gelir ve süresi 3-5 gün sürebilir. HSP seviyesinin artması ile selüler termotoleransın artması arasındaki kesin mekanizma belirlenmemiştir (98).

Hücrelerin 42°C’lik fatal olmayan ilk şok doza maruz kaldıktan sonra, fatal doz olan 46 °C’ye de kolay uyum sağladıkları gözlenmiştir. İlk şoka maruz kalan hücrelerin daha sonra normal protein sentezini durdurarak yeni bazı proteinlerin sentezine başladıkları saptanmıştır. Bu proteinlerin sadece ısı şokuna değil, hücreye yönelik stres yaratan değişik ajanların saldırılarına karşı da cevap olarak

üretimlerinin artması ‘‘stres proteinleri’’ olarak adlandırılmalarına neden olmuştur (109).

Isı şok proteinleri, protein katlanması ve translokasyonuna yardım eden moleküler şaperonlardır (108). Moleküler şaperon terimi; stres proteinlerinin, selüler proteinlere onların transport veya migrasyonuna yardım etmek için bağlanma yeteneği olarak tanımlanır (110). Selüler stres altında proteinler denatüre olur ve agregatlar oluşturabilir, bu olay nihayetinde hücre ölümüyle sonuçlanacaktır. HSP’ler hücre stresi sırasında selüler proteinlere bağlanarak agregatlaşmaktan onları korur ve degrade ve kötü katlanmış polipeptidlere bağlanması ile tahrip olmuş hücrelerin iyileşmesine yardım eder. HSP’ler proteinlerin hatalı katlanmasını ve agregasyonunu önler ve denatüre proteinlerin yeniden katlanmasını (refolding) ve degradasyonunu kolaylaştırır (98, 108, 110). Ek olarak şaperonlar, matür proteinler oluşuktan sonra fonksiyonlarının olgunlaşmasında rol alırlar (104).

Isı şok proteinleri şaperon fonksiyonlarına ek olarak, çok sayıda diğer koruyucu rolleri de vardır. Özellikle HSP70 ve 27 apoptozisi inhibe ettiği ve böylece öldürücü uyarılara maruz kalan hücrelerde yaşamı artırdığı gösterilmiştir (98, 111, 112). İn-vivo ve in-vitro çalışmalar ısı uygulamalarının HSP ekspresyonu için major stimulus olduğunu göstermiştir. Termal ablatif hasarı takiben, HSP senteziyle apoptozis inhibe olur ve progresif hasarlanmayı sınırlayarak tahrip olmuş hücrelerin iyileşmesine yardım edebilir (113).

Isı şok cevabının transkripsiyonu, HSF ile kontrol edilir. Normal şartlar altında HSF’ler HSP’lere bağlıdır ve inaktiftir. HSF’ler, Isı Şok Elementi (HSE), olarak bilinen hedef sırasının tanınmasından sorumludur. Isı şoku gibi stres mevcudiyetinde, HSF’ler HSP’lerden ayrılır, protein kinaz veya diğer serin/treonin kinazlar HSF’leri fosforile eder, sitozolde HSF’lerin trimer formları oluşur. Bu HSF timerleri nükleusa girer ve HSP genindeki HSE’ye bağlanır. Bağlanmayı takiben HSF’ler fosforile olur ve HSP mRNA transkripsiyonu olur, HSP mRNA nükleustan sitoplazmaya çıkar. Sitoplazma içinde yeni HSP’ler sentez edilir (translasyon). HSF’ler, sitoplazmaya döner ve stres maruziyetinden önce HSP’lerdeki orijinal bölgelerine bağlanırlar. Multipl HSE’ler, HSP geninde promotor bölgede bulunur, HSE’lere ek olarak promotor bölgede Serum Cevap Elementi (SRE) vardır. SRE serum stimülasyonuna cevap verir ve hücrelerde HSP ekspresyonunun bazal

seviyesini mevcudiyetinden sorumludur. İnsanlar, HSP geninin multipl kopyalarına sahiptir. HSP DNA kodlanmasının önemli özelliği intronlardan yoksun kodlanmasıdır. HSP mRNA ve HSP'ler, HSP mRNA transkripsiyonu için RNA'ya bağlanması gerekmediği için stres uyarılarda aşırı hızlı üretilir (114).

1.1.3. Isı Şok Proteinleri ve Oksidatif Stres

Oksidasyon, toksik bileşenlerin parçalanması ve yüksek sıcaklık gibi pek çok stres faktörleri bütün hücrelerde cevap olarak HSP sentezine neden olur. HSP büyüme, farklılaşma, bölünme ve hatta hücre ölümü dahil hücre metabolizmasında hayati önem taşır. Stres koşulları altında hücrede ATP seviyesi hızla düşer ve proteinlerin korunmasında ilk olarak ATP'den bağımsız olarak çalışan HSP 27 ve β -kristalin gibi küçük moleküler ağırlığa sahip HSP'ler görev alır, daha sonra hücre enerji bakımından toparlandığında ATP bağımlı HSP70 gibi büyük moleküler ağırlığa sahip ısı şok proteinleri devreye girer. Bu esnada pek çok patolojik ajan da konakta immün cevap oluşturmada antijen olarak rol oynayan HSP'leri kullanır (115, 116).

Isı şok proteinleri hücrel oksidatif stres sırasında ve sonrasında var olan endojen antioksidanlara tamamlayıcı etki göstererek böylece hücreleri ROT'a karşı koruyucu etki göstermektedirler. Gerçekten de HSP ekspresyonu antioksidanların aktivasyonu yoluyla ROT oluşumunu azaltır (9).

Stres durumlarında hücre içinde yanlış katlanmış proteinler ortaya çıkar, yine stresle birlikte hücre içinde HSP oranı da hızla artar (10). Hipoksi süresince stres proteinlerinin uyarılması, hipoksik şartlar altında hücrel bütünlüğün sürdürülmesinde önemli rol oynar (11). Bu şekilde HSP'ler potansiyel olarak hücreyi koruyucu fonksiyon görürler (12). Yüksek HSP düzeyi hastalıklara karşı hücre savunma mekanizmaları uyarılması, gen tedavisi ve şaperon düzenleyici rejanlar gibi tedavi yaklaşımları için muhtemel bir hedef olarak düşünülmektedir (13).

Hem sigara içenlerde hem de KOAH'lı olgularda oksidatif yük artmıştır ve oksidan-antioksidan dengesizliği KOAH patogenezinde rol oynamaktadır (16).

Oksidan ürünlere karşı akciğerleri koruyan antioksidan sistemde; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi enzimler ile A, C, E vitaminleri ve sistein gibi kofaktörler vardır. KOAH'da oksidan/antioksidan

dengelesizliği önemli bir sorundur ve bu proteaz/antiproteaz dengelesizliğine, parankimde harabiyet ve yeniden yapılanmaya, aşırı mukus sekresyonuna, mukusun yapı ve miktarında değişikliğe, NF- κ B aktivasyonuna ve histon deasetilaz enzim miktarında azalmaya sebep olur (18).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine Eylül 2012-Nisan 2013 tarihleri arasında başvurarak KOAH tanısı almış ve tedavisi başlanmış olan ya da tedaviye devam etmekte olan hastalardan çalışmaya alma kriterlerine uygun olan 50 stabil KOAH hastası ve kontrol grubu olarak 16'sı sigara içmeyen sağlıklı, 14'ü sigara içen sağlıklı olgu olmak üzere toplam 80 kişi alındı.

Çalışma grupları:

Grup I (n=16); Sağlıklı kontrol.

Grup II (n=14); Sigara içen sağlıklı.

Grup III (n=50); KOAH tanısı olan hastalar.

Olguların yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve sigara öyküleri sorgulandı, kilo ve boyları ölçülerek vücut kitle indeksleri hesaplandı.

Çalışmaya alınma kriterleri: GOLD'da tanımlanan kriterlere göre KOAH tanısı almış olan ve stabil dönemde bulunan (son 4 hafta içerisinde enfeksiyon bulguları olmaması, son 4 haftada alevlenme olmaması, laboratuvar değerlerinde önemli bir değişiklik olmaması) hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

-Atakta olan KOAH'lılar

-İmmunomodülatör ilaç kullanımı (son 14 gün içinde kortikosteroid kullanımı)

-Astım tanısı olanlar

-Oto-immun hastalığı olanlar

-Diğer akciğer kanseri, bilinen AAT eksikliği olanlar

-Bilinen kardiyopulmoner ko-morbiditesi olanlar.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda olgular ile uygun yaş grubunda ve cinsiyette, herhangi bir akciğer ve sistemik hastalığı bulunmayan, akciğer fonksiyonu spirometrik olarak normal olan, son 1 ay içerisinde herhangi bir enfeksiyon öyküsü ve düzenli ilaç kullanma öyküsü olmayan 16'sı sigara içmeyen ve 14'ü sigara içen toplam 30 olgu rastgele seçilerek kontrol grubu olarak belirlendi. Her grup çalışma

hakkında bilgilendirilerek onayları alındı. Çalışma için Üniversitemiz Etik Kurulu'ndan 31.05.2012 tarih ve 140 sayılı yazısı ile gerekli onay alındı.

Vücut Kitle İndeksi: Katılımcıların vücut kitle indeksleri (VKİ) ağırlık (kg)/Boy (m²) formülüyle hesaplandı.

Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi ve Egzersiz kapasitesinin ölçümü: Çalışmaya alınan KOAH'lı olgularda yaşam kalitesi; hastalığa spesifik genel sağlık durumu SGRQ'in Türkçe versiyonu ile değerlendirildi. Yetmişaltı sorudan oluşan anket, aynı doktor tarafından karşılıklı görüşme yoluyla katılımcı tarafından yaklaşık 30 dakikada tamamlandı. Solunumsal semptomları ve bu semptomlar nedeniyle oluşan sıkıntıyı, dispne nedeniyle sınırlanan aktiviteyi ve kısıtlanan aktivitenin günlük yaşam ile iyilik hissine olan etkisini belirleyen bu anketin değerlendirilmesi, her üç aşamada ve toplam skor içinde 0'dan 100'e kadar puanlanarak yapıldı. "0" skoru yaşam kalitesinde bozulma olmadığını gösterirken, "100"e doğru yaşam kalitesi giderek kötüleşmeyi göstermektedir (117).

Egzersiz Performansı: 6DYT ile değerlendirildi. 6DYT; kapalı bir alanda, 30 m uzunluğunda (her 3 m işaretlenerek) düz bir zemin üzerinde, yardımcı bir asistan gözetiminde (hastalar eforu yapabileceği konusunda cesaretlendirilerek), dakikada kalp hızı, SaO₂, borg skalasına göre dispne ve bacak yorgunluğu değerlendirilerek ve yorulduklarında dinlenmelerine izin verilerek yapıldı. Altı dakika sonunda toplam yürüdüğü mesafe metre cinsinden kaydedildi.

Arteryel kan gazı: Oda havasında radyal arterden alınan AKG örnekleri kan gazı analiz cihazı (Rapid lab 348. Biobak. Bayer Diagnostic, UK) ile çalışıldı.

Solunum fonksiyon testleri: Kliniğimizde bulunan Medgraphics "Ultima series CPX 790705-20 G" cihazı ile oda ısısında, oturur pozisyonda, burun mandalı kullanılarak yapıldı. En az üç ölçüm yapılarak en iyi sonuçlar değerlendirilmeye alındı ve veriler Avrupa Solunum Derneği'nin tahmini değerlerine göre yorumlandı.

Serum HSP27, HSP70, HSP60, HSP90, CyPA, CRP, IL-6 ve MDA ölçümleri: Venöz kan örnekleri 8: 30-9: 30 arasında 10 saat açlığı takiben bir defa alındı. Serum HSP27, HSP70, HSP60, HSP90, CyPA, CRP, IL-6 ve MDA ölçümleri için 8 cc kan düz biyokimya tüplerinde toplanarak ve 10 dakika 1000 g'de santrifüj edildi. Serum örnekleri -80 °C'de analiz gününe kadar saklandı. HSP'ler, CyPA ve IL-6 ticari_Enzim-Bağlı-İmmün Assay [Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

(ELISA)] kitleri ile kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Serum MDA düzeyleri ise Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi [High-performance liquid chromatography (HPLC)] cihazında ticari kitler ile çalışıldı.

2.2. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde sonuçlar ortalama \pm standart deviasyon şeklinde sunuldu. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Grupların karşılaştırılmasında gruplar arası dağılım homojen olmadığı için Kruskal-Wallis testi, iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı ve sonuçlar Benferroni düzeltmesine göre yorumlandı. Gruplar arasındaki cinsiyet farkının belirlenmesinde X^2 testi ve veriler arasındaki korelasyonların belirlenmesinde Spearman testi kullanıldı.

3. BULGULAR

Grup I (Sağlıklı kontrol, n= 16)) olguların 14'ü (%87.5) erkek, 2'si (%12.5) kadın, yaş ortalaması 65.18±4.72, grup II (Sigara içen sağlıklı, n= 14) olguların tümü (%100) erkek, yaş ortalaması 66.00±6.43, grup III (KOAİ, n=50) olguların 46'sı (%92) erkek, 4'ü (%8) kadın, yaş ortalaması 66.84±7.39 idi. Gruplar arasında yaş ortalaması (p=0.586) ve cinsiyet açısından (X^2 ; 1.730, p=0.421) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Benzer şekilde üç grubun VKİ değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.954). Olguların demografik özellikleri Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Çalışma gruplarının demografik özellikleri

	Grup I (Sağlıklı kontrol)	Grup II (Sigara içen sağlıklı)	Grup III (KOAİ)
Olgu	16	14	50
Yaş (Yıl)	65.18±4.72	66.00±6.43	66.84±7.39
Cinsiyet (E/K)	14/2	14/0	46/4
VKİ (kg/m ²)	24.46±2.17	24.70±2.02	24.73±4.37
Sigara Öyküsü			
Hiç sigara içmemiş	16	0	7
İçmiş bırakmış	0	0	23
Halen sigara içen	0	14	20
Sigara (Paket/yıl)	-	24.85±5.64	35.76±10.73

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda grubunda olguların 20'si (%40) halen sigara içiyordu, 23'ü (%46) sigarayı bırakmıştı, 7'si (%14) ise hiç sigara içmemişti. Sigara içme oranları açısından karşılaştırıldığında sigara içen sağlıklı grupta sigara içme miktarı KOAİ'li gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<0.001) (Tablo 6).

Grupların solunum fonksiyon testi parametreleri karşılaştırıldığında ortalama FEV₁ değeri grup III'de grup II (p<0.001) ve grup I'e (p<0.001) göre, grup II'de grup I'e (p<0.01) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde saptandı. Benzer şekilde ortalama FEV₁/FVC oranı da grup III'de grup II (p<0.001) ve grup I'e (p<0.001) göre, grup II'de grup I'e (p<0.001) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde idi. Ortalama FVC düzeyleri açısından değerlendirildiğinde grup I ile grup II (p=0.035) arasında istatistiksel fark saptanmaz iken ortalama FVC düzeyleri grup

III'de grup II ($p<0.001$) ve grup I'e ($p<0.001$) göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (Tablo 7).

Gruplar HSP değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında ortalama HSP70 ($p=0.113$), HSP90 ($p=0.833$), HSP60 ($p=0.133$) ve CycA ($p=0.699$) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ortalama HSP27 düzeyleri açısından ise grup I ile grup II arasında istatistiksel olarak fark saptanmazken ortalama HSP27 düzeylerinin grup III'de hem grup I hem de grup II ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek olduğu saptandı (her iki karşılaştırma için $p<0.001$). Gruplar arasında ortalama IL-6 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.437$). Ortalama CRP düzeyleri açısından grup I ile grup II arasında anlamlı fark izlenmez iken ($p=0.737$), ortalama CRP düzeyleri grup III'de hem grup II ($p<0.001$) hem de grup I'e ($p<0.001$) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak bulundu. Ortalama MDA düzeyleri açısından grup I ile grup II ($p=0.306$) arasında anlamlı fark saptanmazken ortalama MDA düzeyleri grup III'de grup I ile ($p<0.001$) ve grup II ile ($p<0.01$) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek saptandı. Grupların solunum fonksiyon testi parametreleri, HSP düzeyleri, IL-6, CRP ve MDA düzeyleri Tablo 7'de sunulmuştur.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olan grupta ortalama hastalık süresi 6.00 ± 6.25 yıl olarak saptandı. KOAH'lı olgular evrelerine göre değerlendirildiğinde olguların 29'unun (%58) evre I-II, 21'inin (%42) evre III-IV olduğu saptandı. KOAH'lı olguların 6 DYT, AKG, yaşam kalitesi anketi sonuçları tablo 8'de sunulmuştur. HSP'leri açısından KOAH'lı olgular evrelerine göre grup I ve II ile karşılaştırıldığında ortalama HSP27 düzeyinin hem evre I-II KOAH hem de III-IV KOAH'lı olgularda sağlıklı kontrol gruptaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu (evre I-II KOAH için $p<0.01$, III-IV KOAH için $p<0.001$) saptandı. Sigara içen sağlıklı olgularla karşılaştırıldığında ise sadece evre III-IV KOAH'lı olgularda ortalama HSP27 düzeyi istatistiksel olarak yüksekti ($p<0.001$). KOAH evre I-II ile evre III-IV olgular HSP27 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında evre III-IV olgularda HSP27 düzeyinin evre I-II olgulara göre istatistiksel olarak yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0.012$).

Tablo 7. Grupların solunum fonksiyon testi parametreleri, ısı şok protein düzeyleri, interlökin-6, CRP ve MDA düzeyleri

	Grup I	Grup II	Grup III
FEV ₁ (%P)	96.43±5.09 ^{a, b}	90.42±4.43 ^b	54.70±1.98
FVC (%P)	92.93±6.44 ^b	87.78±6.77 ^b	69.18±17.26
FEV ₁ /FVC (%P)	87.25±2.46 ^{b, c}	81.78±2.96 ^b	56.72±1.08
HSP 27	1657.25±1831 ^b	1503.00±797 ^b	2852.54±1329
HSP 70	142.78±52.32	148.54±82.13	127.85±79.78
HSP 90	4.67±2.74	6.09±5.71	4.71±4.84
HSP 60	2.03±1.00	2.35±0.94	3.06±3.05
CycA	1.36±1.10	1.58±1.50	1.19±1.00
IL-6	80.53±6.26	83.06±3.99	72.42±3.20
CRP	0.22±0.31 ^b	0.21±0.27 ^b	1.13±1.01
MDA	0.89±0.35 ^b	1.00±0.06 ^d	1.06±0.06

Grup II ile karşılaştırıldığında, ^a p<0.01; ^c p<0.001

Tablo 8. KOAH'lı olgularda 6 DYT, AKG ve yaşam kalitesi anketi değerleri

	Grup III (KOAH) (n=50)
6 dakika yürüme testi (m)	368.36±112.10
pH (mmHg)	7.41±0.03
PaO ₂ (mmHg)	63.35±9.71
PaCO ₂ (mmHg)	37.94±5.90
SaO ₂ (%)	91.27±4.40
SGRQ anketi (Puan)	
Semptom skoru	53.47±24.51
Aktivite skoru	50.59±22.37
Günlük yaşama etki skoru	38.23±22.89
Toplam skor	44.50±22.03

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olan grupta (Grup III) olguların solunum fonksiyon parametreleri ve serum HSP değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde serum HSP27 ile FEV₁ değerleri arasında zayıf-orta derecede negatif korelasyon, FVC değerleri arasında zayıf-orta derecede negatif korelasyon ve FEV₁/FVC arasında zayıf-orta derecede negatif korelasyon saptandı. HSP düzeyleri ile serum IL-6, MDA ve CRP düzeyleri arasında korelasyon incelendiğinde serum HSP60 ile

IL-6 arasında zayıf-orta derecede pozitif korelasyon saptandı. Serum HSP 27 düzeyleri ile SGRQ anketi semptom, aktivite ve toplam skorları arasında zayıf-orta düzeyde pozitif korelasyon olduğu görüldü. HSP ile sigara miktarı ve VKİ arasında ilişki saptanmazken, serum HSP27 düzeyleri ile hastalık süresi arasında zayıf-orta düzeyde pozitif korelasyon izlendi. Serum HSP ile AKG arasındaki ilişki değerlendirildiğinde serum HSP27 düzeyleri ile pH arasında zayıf orta düzeyde pozitif korelasyon, serum HSP27 düzeyleri ile PaO₂ arasında ise zayıf-orta düzeyde negatif korelasyon ve serum HSP60 düzeyleri ile PaCO₂ arasında zayıf-orta düzeyde negatif korelasyon saptandı. KOAH'lı grupta uygulanan korelasyon analizlerinde saptanan r değerleri Tablo 9'de sunulmuştur.

Tablo 9. KOAH'lı olgularda korelasyon analizlerinde saptanan r değerleri

	HSP 27 r	HSP 60 r
FEV ₁ (%P)	- 0.428**	
FVC (%P)	- 0.389**	
FEV ₁ /FVC (%P)	- 0.383**	
pH	0.380**	
PaO ₂ (mmHg)	- 0.367**	
PaCO ₂ (%)		- 0.311*
SGRQ anketi (Puan)		
Semptom skoru	0.351*	
Aktivite skoru	0.294*	
Toplam skor	0.316*	
Hastalık süresi (Yıl)	0.399**	

* p<0.05, ** p<0.01

4. TARTIŞMA

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nın stabil döneminde çeşitli stres durumlarında salgılanan stres proteinlerinin (HSP27, HSP70, HSP60, HSP90, CyPA, MDA) düzeylerinin saptanması, bu proteinlerin çeşitli inflamatuvar parametrelerle, yaşam kalitesi, egzersiz performansı, SFT ve AKG'ler ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmamızda HSP70, HSP90, HSP60, IL-6 ve CyPA düzeyleri açısından KOAH'lı olgular ile kontrol grupları arasında anlamlı fark olmadığı ancak HSP27, CRP ile MDA düzeylerinin KOAH'lı olgularda anlamlı düzeyde yüksek olduğu, hastanın genel sağlık durumunda bozulma arttıkça HSP27 düzeylerinin arttığı ve ek olarak HSP27 düzeylerinin AKG ile SFT parametreleri ile ilişkili olduğu saptandı.

Sürekli inflamatuvar indüksiyon ve artmış hücresel turnover intraselüler HSP düzeylerinin artmasına ve bu proteinlerin ekstraselüler çevreye salınımının artmasına yol açar. KOAH'da HSP27, HSP70, HSP90, 20S proteozom, CRP ve IL-6 düzeylerinin araştırıldığı 15'i sigara içmeyen sağlıklı, 14'ü sigara içen sağlıklı ve 35 KOAH tanısı olan toplam 64 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada serum HSP27, HSP70 ve HSP90 düzeylerinin KOAH'lı grupta anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (118). Bu çalışmada lojistik regresyon analizi sonuçları serum HSP27 düzeylerinin KOAH tanısında olası tanısal değer taşıdığını ve tanısal bir belirteç olarak kullanılabileceğini ayrıca hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde de kullanılabileceğini göstermiştir. Ancak konu ile ilgili ilk araştırma olması nedeni ile daha fazla sayıda hasta ile daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır (118). KOAH patogenezinde HSP27 ve CyPA'nın rolünün araştırıldığı bir diğer çalışmada, bu parametrelerin sigara içen ancak KOAH'ı olmayan olgularda yüksek olduğu fakat sigara içen ve KOAH'ı olan olgularda daha belirgin bir yükseklik saptandığı ve HSP27'nin KOAH patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (119). Sigara içen sağlıklı 120 kişide HSP27 ile KOAH'ın erken radyolojik bulguları (hava hapsi ve amfizem) arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, HSP27 düzeyleri ile KOAH'ın erken radyolojik bulguları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (120). HSP27'nin subjektif olarak sağlıklı olduğu düşünülen sigara içicilerinde hava hapsi ve amfizemi öngörebileceği ifade edilmiş ve HSP27'nin akciğer patolojilerinde tanısal bir belirteç olarak spesifite ve sensitivitesi yüksek bulunmuştur. Bu çalışma solunum fonksiyon parametreleriyle belirgin radyolojik

bulgular arasında ilişki saptanmazken HSP27'nin KOAH'ın erken bir bulgusu ve KOAH'ın erken döneminde bir belirteç olabileceğini göstermiştir. Belirgin radyolojik bulguları olan sağlıklı sigara içenlerde radyolojik bulguları olmayan sağlıklı sigara içenlere göre HSP27 düzeylerinin anlamlı derecede yüksek bulunması HSP27'nin fonksiyonel olarak olmasa bile radyolojik olarak ancak KOAH oluştuğundan sonra yükseldiği tezini doğrulamaktadır. Bizim çalışmamızda da sigara içen sağlıklı ve sigara içmeyen sağlıklı gruplar arasında fark saptanmazken, HSP27 düzeylerinin KOAH'lı olgularda sigara içen sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanması HSP27'nin sigara ile doğrudan ilişkili olmadığını, tek başına sigara maruziyeti nedeniyle yükselmediğini ve ancak KOAH geliştikten sonra yüksek saptanabileceğini düşündürmüştür.

İlk kez ısı şok direncine katkıda bulunduğu şeklinde rapor edilen HSP27'nin daha sonra anormal bir şekilde katlanmış proteinler veya oksidatif-inflamatuvar durumlar tarafından oluşturulan çeşitli toksisite durumlarına karşı koruyucu mekanizmalar içerisinde rol oynadığı gösterilmiştir (121-124). Hem serum hem de akciğer doku örneklerindeki HSP27 düzeylerinin akciğerlerde sigara içimiyle birlikte yükselmekle birlikte (125) bu düzeylerin KOAH'lı olgularda daha belirgin yüksek olması (118, 126) artmış HSP27 salınımının primer olarak oksidatif strese bağlı olmakla birlikte ek olarak inflamasyon ve hipoksi gibi nedenlere de bağlı olabileceği düşündürmektedir. Bu çalışmaların aksine çalışmamızda serum HSP27 düzeyleri açısından sigara içen sağlıklı grup ile sigara içmeyen sağlıklı grup arasında istatistiksel fark saptanmamış ayrıca serum HSP27 düzeyleri ile sigara miktarı ve oksidan stresin bir göstergesi olan serum MDA düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Bu da HSP27 düzeylerindeki artışın primer olarak ya da tek başına sigara ile bağlantılı olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Isı şok proteini 27 adaptif hücre ölümünün önlenmesini amaçlayan hücre içi proteinlerin doğru ve sabit posttranslasyonel katlanmasını amaçlayan onarım mekanizması olarak görev yapar. Artmış serum HSP27 düzeyleri akut koroner sendrom ve kronik allogreft nefropati dahil olmak üzere inflamatuvar bozukluklarda bildirilmiştir (127, 128). HSP27 ekspresyonu stres olaylarına cevap olarak geçici yükselir. Akut tetiklenmenin sonlandırılması sonucu HSP27 konsantrasyonu hemen normal seviyelere düşer. Bu nedenle HSP27 sadece sitoprotektif özellikleri gerektiği

zaman artırılır (129). Ancak ilginç olarak Hacker ve ark.'nın (118) çalışmasında, KOAH'ın şiddetiyle ilişkili olarak serum HSP düzeylerinde sürekli bir artış saptanmıştır. HSP27 düzeylerinde devam eden artış olası olarak hastalığın ileri evrelerinde artmış doku yıkımı ve sistemik inflamasyona bağlı olarak HSP27'nin vasküler yatağa sürekli salınımına bağlanmıştır. HSP27 genel olarak anti-apoptotik bir mediatör olarak ve KOAH'daki aşırı inflamasyonun kontrolünü sağlamak amacıyla endojen immün-süpresif olarak hareket eder (130). Bizim çalışmamızda da HSP27 konsantrasyonu ileri evre KOAH'lı olgularda daha yüksek düzeyde saptanmış, solunum fonksiyon parametreleriyle HSP27 düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Solunum fonksiyonları azaldıkça HSP27 düzeyleri artmaktadır. Ek olarak, HSP27 düzeyleri hastalığın süresiyle de pozitif korelasyon göstermiştir. Bu da HSP27'nin KOAH'da artmış doku yıkımı ve inflamatuvar hastalığın diğer organ sistemlerine yayılımı ile ilişkili olduğu görüşünü yüksek olasılıkla desteklemektedir. Bu sonuç ayrıca serum HSP27 düzeylerinin KOAH'da hastalığın şiddetinin belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de kullanılabileceğini düşündürülebilir. Ancak bu konuda yorum yapılabilmesi için çok sayıda olgu içeren konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Siklofilin A tüm dokularda hipoksi, oksidatif stres ve inflamasyon gibi durumların varlığında bol miktarda salınmaktadır (131-133). Genel olarak CyPA'nın KOAH/sigara içimiyle ekspresyonu bildirilmemiştir. Ancak Hu ve ark.'nın (126) çalışmasında, HSP27 gibi CyPA düzeylerinin iki grup arasında sigara içme miktarı açısından fark olmamasına rağmen sigara içen sağlıklı akciğer dokusunda arttığı ve bu artışın sigara içen ve KOAH'ı olan olgularda daha belirgin olduğu bildirilmiştir. CyPA'nın oksidan stresle salınımının arttığı fakat ek olarak hipoksi ve inflamasyonun da bu artışa katkıda bulunduğu ifade edilmiştir. Cappello ve ark.'nın (134) KOAH'lı, sigara içen sağlıklı ve hiç sigara içmeyen olguların bronşiyal biyopsi örneklerinde HSP10, HSP27, HSP40, HSP60, HSP70 ve HSP90 düzeylerinin değerlendirildiği çalışmasında, ileri evre KOAH'lı olgularda HSP10, HSP40 ve HSP60 düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada nötrofil sayısı ile HSP60 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmış ve özellikle HSP60'm KOAH'm patogenezinde rol oynayabileceği ifade edilmiş, HSP27, HSP70 ve HSP90 düzeyleri açısından ise gruplar arasında fark saptanmamıştır. Bu çalışmada HSP düzeyleri

bronşiyal epitelde çalışılmıştır. Daha önce serumda çalışılan ve yüksek düzeylerde saptanan bazı proteinlerin bu çalışmada yüksek düzeyde saptanmaması dolaşımında yüksek düzeylerde saptanan HSP'lerin kaynağının belki de büyük bronş epitel hücreleri olmayıp diğer küçük hava yolları, akciğer interstisyel hücreleri veya diğer organ sistemlerinden kaynaklanabileceği şeklinde açıklanmıştır. Ekstraselüler HSP60'ın rolü tam olarak tanımlanmamıştır. HSP60'ın özellikle başta ateroskleroz olmak üzere pro-inflamatuvar olarak rol oynadığı bilinmektedir (135, 136). Ancak KOAH patogenezinde önemli rol oynadığı şeklinde sonuçların yanında HSP60'ın patogenezinde anahtar rol oynamadığını gösteren sonuçlarda mevcuttur (134, 118). Bizim çalışmamızda her üç grup arasında CyPA, HSP60, HSP70 ve HSP90 düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. KOAH'lı olgularda HSP'lerin düzeyleri açısından sunulan farklı sonuçlar çalışmalar arasındaki yöntemlerin ve/veya çalışılan örneklerin farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, HSP'ler paradoksik moleküllerdir, intraselüler olarak salındıklarında yararlı ve koruyucu etkileri olduğu gibi özellikle ekstraselüler salınımları durumunda inflamasyonu başlatabilir veya sürdürebilir olası patolojik etkilere sahiptirler (137). Bu proteinlerin KOAH'daki rolünün belirlenmesi, salınımlarında ekzojen ve endojen tetikleyicilerin saptanması açısından daha ayrıntılı ve çok sayıda çalışmaya gerek vardır.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı patogenezinde kronik inflamasyonun rolü çok önemlidir ve kronik inflamasyonla ilişkili patolojik değişiklikler; santral hava yolları, küçük hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner vasküler yapılarda meydana gelir. Öncelikli olarak akciğerleri etkilemekle birlikte inflamasyon sürecinin sistemik yansımaları da bulunmaktadır. İnflamasyonun göstergesi olarak kullanılan CRP, KOAH'lı olgularda yüksektir ve FEV₁ ile negatif korelasyon gösterir (138-141). CRP düzeyleri yüksek hastaların, IL-6 seviyesi ve istirahatteki enerji tüketimleri yüksek, VKİ'leri ise düşük saptanmıştır (138). KOAH'da inflamasyonun olduğu dokularda inflamatuvar mediyatörler artmıştır. Bu mediyatörler arasında LTB₄, IL-8, TNF- α ve IL-6 özellikle önemlidir. KOAH'lı hastalarda proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. IL-6 düzeylerinin KOAH'lı hastalarda yüksek olarak saptandığı (142, 143) çalışmaların yanında KOAH'lı olgularda yüksek olarak saptanmadığı yönünde sonuçlar da mevcuttur (144, 145). Bizim çalışmamızda gruplarda ortalama CRP

düzeyleyleri açısından karşılaştırıldığında, ortalama serum CRP dzeyleyleri KOAH'lı grupta anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ancak ortalama serum IL-6 dzeyleyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. İnfiamasyonun göstergesi olarak ltgmz serum CRP ve IL-6 dzeyleyleri ile HSP dzeyleyleri arasındaki korelasyon incelendiğinde ise CRP ile HSP'ler arasında korelasyon saptanmazken, serum HSP60 ile IL-6 arasında zayıf-orta derecede pozitif korelasyon saptanmıştır. Hacker ve ark.'nın (118) KOAH'lı olgularda serum HSP'lerini değerlendirdiği çalışmasında, serum IL-6 dzeyleyleri KOAH evre I-II olgularda sigara içen sağlıklı gruba göre yüksek, serum CRP dzeyleyleri de KOAH'lı olgularda yüksek saptanmıştır. Ancak bu çalışmada serum HSP'leri ile CRP ve IL-6 arasındaki korelasyon değerlendirilmemiştir. Yaptığımız araştırmalar kapsamında KOAH'lı olgularda inflamatuvar belirteçler ile HSP'ler arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir araştırma bulunmamıştır. Yaşlı olgularda yapılan çalışmalarda serum HSP70 dzeyleyleri ile serum IL-6 ve CRP dzeyleyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (146, 147). Özellikle belirgin inflamasyon varlığında (serum CRP \geq 5 mg/L) serum HSP70 dzeyleyleri daha da yüksek bulunmuştur (148). *In vitro* alışmalarda da IL-6'nın HSP'lerin salınımını artırabileceği gösterilmiştir (149, 150). Yapılan bir çok çalışmada preeklampsi, akut enfeksiyon, artrit, yaşlanma ve akut ısı stresi gibi bir çok patolojik durumda artmış HSP70 salınımının proinflamatuvar sitokin salınımıyla birliktelik gösterdiği saptanmıştır (151-153). İnfiamatuvar sitokinler HSP üretimini artırabilir, aksine HSP'ler de sitokin salınımını azaltabilir (154). Yine idyopatik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda yapılan bir araştırmada, serum HSP60 ve HSP72 dzeyleylerinin yüksek olduğu, özellikle ağır olgularda HSP72 ile IL-6 arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır ancak bu olgularda HSP'ler ile CRP dzeyleyleri arasında korelasyon bulunmamıştır (155). Çalışmamızın sonuçlarına göre CRP ile korelasyon saptanmamasına rağmen HSP60 ile IL-6 arasında pozitif korelasyon olması, KOAH'da inflamasyon ile HSP'ler arasındaki bir birliktelik olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Ancak bu konuda daha ayrıntılı yorum yapılması ve mekanizmaların belirlenmesi için KOAH'lı olgularda HSP'ler ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkinin daha çok sayıda çalışma ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nın patogeneğinde oksidan/antioksidan sistemdeki dengesizliğin önemli rol oynadığı belirtilmektedir (156). Sigara içenlerde ve akut KOAH alevlenmesi olan hastalarda, plazma antioksidan kapasitesi aynı yaş grubundaki sağlıklı kişilerden daha düşük bulunmuştur (157). Çalışmalarda plazma ve bronkoalveoler lavaj mayisinde lipid peroksidasyon düzeylerinin sigara içenlerde ve akut KOAH alevlenmesi dönemindeki hastalarda artmış olduğu saptanmıştır (157-160). İnsanlarda birçok hastalığın etyopatogeneğinde, serbest oksijen radikallerinin neden olduğu lipid peroksidasyonuna bağlı olarak organ ve dokularda açığa çıkan hücre membranı hasarı suçlanmaktadır (54). MDA da bir lipid peroksidasyon ürünü olup üzerinde yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Lapenna ve ark. (161), sigara içiminin serbest radikal reaksiyonlarını tetiklediğini bildirmişlerdir. Yapılan birçok çalışmada sigara içenlerde (162-165) ve KOAH'lı olgularda (166-169) MDA düzeyleri yüksek bulunmuştur. Katlanmamış protein yanıtı ROT gibi hücresel stres faktörlerinin varlığında aktive olur ve hipoksi ER'de protein katlanmasını bozar (170-172). Çeşitli organik ve inorganik oksidanlar sitozolik kalsiyum artışıyla katlanmamış protein yanıtını indükler (173-176). Sigara maruziyeti ile ortaya çıkan ROT'lar direkt olarak akciğerde katlanmamış protein yanıtını indükleyebilir. Ek olarak nikotin de sitozolik kalsiyum artışı yoluyla çeşitli hücre tiplerinde katlanmamış protein yanıtını indükleyebilir (177, 178). Hiperterminin ROT üretimini artırmak yoluyla HSP70 düzeylerini artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (179, 180). Her ne kadar oksidan stres nedeniyle ortaya çıkan ROT'ların HSP salınımını artırdığı çalışmalarda saptanmış olsa da bir deneysel çalışmada akut ısı stresine maruz bırakılan ratlarda HSP70 mRNA'da artma saptanırken MDA düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ve ROT'ların direkt olarak HSP70 mRNA artışından sorumlu tutulamayacağı ifade edilmiştir (181). Çalışmamızda ortalama serum MDA değerleri KOAH'da hem sağlıklı sigara içmeyen, hem de sigara içen sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. HSP'lerden ise sadece HSP27 düzeyleri yüksekti KOAH'lı grupta hem MDA hem de HSP27 düzeylerinin yüksek olması HSP'lerin salınımında oksidanların rolü olduğunu düşündürse de KOAH'lı olgularda MDA ile HSP'ler arasında korelasyon saptanmadı. KOAH'da HSP'ler ve oksidan/antioksidan sistem arasındaki ilişkinin

belirlenmesinde belki de oksidan ve antioksidan sistemin birçok parametresinin yer aldığı daha ayrıntılı çalışmalar gereklidir.

Anoksi redoks durumlarının değişmesi ve azalmış pH ile karakterizedir bu da protein katlanmasında bozulma ile sonuçlanır. Ayrıca anoksi ATP bağımlı protein sentezi ve proteoliz gibi enerji harcanan hücre fonksiyonlarını baskılayarak hızlı bir şekilde enerjinin korunmasını tetikler. Daha önce deneysel çalışmalarda belki de protein yapı/fonksiyonunun stabilize edilmesi veya korunması amacıyla anoksiye yanıt olarak HSP üretiminin ve diğer moleküler şaperonların üretiminin arttığı gösterilmiştir (182, 183). Düşük oksijen durumlarında ısı şok yanıtının arttığını gösteren anoksi-sensitif modeller HSP'lerin bu stres ile oluşan hasara karşı koruyucu rol oynadığını desteklemektedir (184-186). Anoksiye yanıt olarak HSP salınımı organ spesifik yanıt gösterir. İskelet kaslarında anoksiye yanıt olarak ısı şok protein transkripsiyon faktör-1, HSP25, HSP40, HSP70 ve HSP90 düzeylerinde artma varken, HSP90'ın böbrek ve karaciğerde, HSP70'in iskelet kasları ve karaciğerde arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada akciğer dokusu değerlendirilmemiştir (187). Çalışmalar serebral hipoksik iskeminin erken döneminde HSP70 salınımının duyarlı bir gösterge olabileceğini göstermiştir (188). Hipoksi kalp, karaciğer ve barsaklar gibi birçok organda HSP70 salınımını artırmaktadır (189). Ratlarda hipoksi nedeniyle HSP70 düzeylerinin artarak fokal serebral hipoksiye karşı toleransı artıracağı saptanmıştır (190). Akciğer ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda, yüksek rakımlara maruz kalma ile oluşan akut akciğer hasarı ve akciğer ödeminin hipobarik hipoksi uygulanarak HSP70 düzeylerinin artırılması yoluyla önlenebileceği, (191, 192) sıcak çarpmasına maruz kalan ratlarda hipobarik hipoksi ile akciğerlerde HSP70 salınımının arttığı gösterilmiştir. Ayrıca bazal veya agonist ile artırılmış HSP90-endotelial nitrik oksit sentetaz etkileşimlerinin fetal kuzularda duktus arteriosusun ligasyonu ile oluşturulmuş pulmoner hipertansiyonu ve hipoksi ile oluşturulmuş pulmoner hipertansiyonu azalttığı gösterilmiştir (193-195). Isı şok yanıtı uzun dönem anoksik dokularda moleküler şaperonların proliferasyonu ve aktivasyonu yoluyla stres-yanıt yolağında önemlidir. Bir diğer önemli yolak da katlanmamış protein yanıtıdır. Endoplazmik retikulumda katlanmamış protein akümülasyonuna yanıt olarak katlanmamış protein yanıtı başlar ve çeşitli sinyal yolları aktive edebilir (196). Bu katlanmamış proteinlerin majör etkisi yeni proteinlerin ER'ye girişinin

azaltılması için global protein translasyonunun inhibisyonudur (197-199). Ayrıca şaperon proteinlerin indüksiyonu ER'de protein katlanma kapasitesini artırır (200, 201). Endoplazmik retikulum bağımlı degradasyon yolağı ile ilgili genlerin aktivasyonu da proteinlerin yeniden katlanmasını önler ve proteinleri uzaklaştırır (202, 203). HSP'lere benzer şekilde katlanmamış proteinlerin aktivasyonu da anoksi nedeniyle oluşan hücresel stresin azaltılması ve hücrelerin onarılmasına yardım eder. Yaptığımız araştırmalar kapsamında KOAH'da hipoksi ile HSP arasında ilişkinin araştırıldığı klinik ve deneysel çalışmalar bulunamamıştır. Ancak alışmamızda KOAH'lı olgularda PaO₂ düzeyi ile serum HSP27 düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanması, hipoksinin en azından HSP27 düzeylerinin artmasına katkıda bulunan bir faktör olabileceğini dūřündürmüřtür. Bu konuda neden-sonuç ilişkilerinin aydınlatılması açısından daha birçok çalışmanın yapılması gerekmektedir.

St George Respiratory Questionary, akciğer hastalıklarında yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla tasarlanan, en iyi bilinen ve en çok kullanılan yaşam kalitesi ölçümü olmuştur. KOAH hastalarında, klinik ve fonksiyonel bozukluklar ile SGRQ skorlarının kesitsel geçerlilik sonuçlarına bakıldığında hastalıkta bulunan pek çok bozulma kriteriyle SGRQ skorlarının uyumlu olduğu görülmüştür. Yine bu anketin bir önemli sonucu da uzun süreli değerlendirmelerde ortaya çıkmaktadır. Birçok büyük çalışmanın sonuçlarında da görüldüğu gibi, farmakolojik ajanlar FEV₁ üzerine etkileri olmasa da, semptomlar ve SGRQ üzerine etkili olmuşlardır (204, 205). Bizim alışmamızda serum HSP 27 düzeyleri ile SGRQ anketi semptom, aktivite ve toplam skorları arasında zayıf-orta düzeyde pozitif korelasyon, olduğu görüldü. Bu da bize hastanın takibinde, yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde serum HSP27'nin bir gösterge olabileceğini dūřündürmüřtür.

Sonuç olarak, serum HSP27 düzeyleri KOAH'lı olgularda artmıştır. HSP27'nin sağlıklı sigara içmeyenler ve sağlıklı sigara içen olgulara göre KOAH'lı olgularda yükselmiş olması HSP 27 salınımında oksidan stresten (sigara) daha çok inflamasyon ve hipoksinin sorumlu olduğunu dūřündürmektedir. Sonuçlarımız HSP'lerden HSP27'nin daha çok hastanın fonksiyonel durum, yaşam kalitesi ve hastalığın süresiyle ilişkili bir gösterge olabileceğini dūřündürmektedir. Hastanın

fonksiyonel durumunun takibinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde bir yol gösterici olabileceği düşünülebilir. HSP 27'nin hastalığın patogenezinde oynadığı rolün ayrıca tanı ve tedavideki yerinin belirlenmesinde daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National Heart Lung and Blood Institute/World Health Organisation (Based on an April 1998 NHLBI/WHO Workshop). Updated 2008: 1-68.
2. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2000; 1: 5-7.
3. Deveci F, Deveci SE, Türkoğlu S, Turgut T, Kirkil G, Rahman S, Açık Y, Muz MH. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Elazığ, Eastern Turkey. Eur J Intern Med 2011; 22: 172-176.
4. Bohadana H, Teculescu D, Martinet Y. Mechanisms of chronic airway obstruction in smokers. Respir Med 2004; 98: 139-151.
5. Politio AJ, Proud D. Epithelial cells as regulators of airway inflammation. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 714-718.
6. Jones KR. The macrophage and its role in the pathogenesis of COPD. Stockley R, Rennard S, Rabe K, Celi B (eds). COPD. Massachusetts, Blackwell Pub, 2000: 219-231.
7. Di Stefano A, Caramori G, Ricciardolo FL, Capelli A, Adcock IM. Cellular and molecular mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease: an overview. Clin Exp Allergy 2004; 34: 1156–1167.
8. De Maio A. Heat shock proteins: facts, thoughts, and dreams. Shock 1999; 11: 1-12.
9. Whitam M, Fortes MB. Heat shock protein 72: release and biological significance during exercise. Front Biosci 2008; 13: 1328–1339.
10. Birnbaum G, Kotilinek L. Heat shock or stress proteins and their role as autoantigens in multiple sclerosis. Ann N Y Acad Sci 1997; 835: 157-167.
11. Ganju L, Chanda S, Karan D. Induction of stress protein in response to hypoxia. J Exp Biol 1999; 37: 344-349.

12. Concannon CG, Gorman AM, Samali A. On the role of Hsp 27 in regulating apoptosis. *Apoptosis* 2003; 8: 61-70.
13. Clark JI, Muchowski PJ. Small heat shock proteins and their potential role human disease. *Curr Opin Biol* 2000; 10; 52-59.
14. Gulden E, Mollerus S, Bruggeman J, Burkart V, Habich C. Heat shock protein 60 induces inflammatory mediators in Mouse adipocytes. *FEBS Lett* 2008; 582: 2731–2736.
15. Febbraio MA, Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Hiscock N, Pedersen BK. IL-6 activates Hsp 72 gene expression in human skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 296: 1264–1266.
16. MacNee W, Rahman I. Oxidants and antioxidants as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 558-565.
17. Cappello F, Caramori G, Campanella C, Vicari C, Gnemmi I, Zanini A, et al. Convergent Sets of Data from *In Vivo* and *In Vitro* Methods Point to an Active Role of Hsp60 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Pathogenesis. *PLoS ONE* 2011; 6: 28200.
18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease revised 2011. www.goldcopd.org. Erişim Tarihi: 12. 06. 2013.
19. Mannino DM. Chronic obstructive pulmonary disease. Definition and epidemiology. *Respir Care* 2003; 48: 1185-1191.
20. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey National Burden of Disease and Cost Effectiveness Study: National Household Survey 2003. Turkey: Basic Findings, 2006.
21. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey: Turkey Burden of Disease Study. 2006.
22. Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proc Am Thor Soc* 2006; 3: 543.

23. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD The BOLD Study. A population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741-50.
24. Samurkaşoğlu B. KOAH epidemiyoloji ve risk faktörleri. Saryal Bartu S, Acıcan T (editör). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 9-20.
25. Ait-Khakil N, Enarson D, Bousquet J. Chronic respiratory disease in developing countries: the burden and strategies for prevention and management. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 971-979.
26. Toraks Derneği. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı tanı ve tedavi rehberi*. *Toraks Dergisi* 2000; 1: 1-25.
27. Thurlbeck WM. Pathology of chronic airflow obstruction. *Chest* 1990; 97: 6-10.
28. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. The oxidative stres study group. Oxidative stres in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341-357.
29. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2009. www.goldcopd.org. Erişim Tarihi: 02. 06. 2013.
30. Kocabaş A. KOAH'da Doğal Gelişim. Umut S, Yıldırım N. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)*, İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2005: 10-27.
31. Türk Toraks Derneği *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu* 2010. <http://www.toraks.org.tr>. Erişim Tarihi: 02. 06. 2013.
32. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and comorbidity- a common inflammatory phenotype? *Respir Res* 2006; 7: 70-79.
33. Janssen SP, Gayan-Ramirez G, Van Den BA. Interleukin-6 causes myocardial failure and skeletal muscle atrophy in rats. *Circulation* 2005; 111: 996-1005.

34. Nakamura H, Abe S. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- α system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1179-1184.
35. Wouters EFM. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 26-33.
36. Torres JP, Pinto-Palata V, Casanova C. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest* 2008; 133: 1336-1343.
37. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 177: 269-278.
38. Polatli M, Cakir A, Cildag O. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation *J Thromb Thrombolysis* 2008; 26: 97-102.
39. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 250-255.
40. Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, Mullerova H, Cordoba-Lanus E, Muros de Fuentes M, et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest* 2008; 133: 1336-1343.
41. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61: 17-22.
42. Fogarty AW, Jones S, Britton JR, Lewis SA, McKeever TM. Systemic inflammation and decline in lung function in a general population: a prospective study. *Thorax* 2007; 62: 515-520.
43. Quint JK, Wedzicha JA. The neutrophil in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1065-1071.
44. Kaya A, Kaya S, Gülbay BE, Saryal SB. KOAH atağında tedavi. Saryal SB, Acıcan T (Ed). *Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*, Ankara: Bilimsel Tıp, 2003: 21-33.

45. Barnes PJ. The cytokine network in COPD. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 41: 631-638.
46. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Ruggieri MP, Roggeri A, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1646-1652.
47. Barnes PJ. Mediators of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 515-548.
48. Soler P, Moreau A, Basset F, Hance AJ. Cigarette smoking-induced changes in the number and differentiated state of pulmonary dendritic cells/Langerhans cells. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1112-1117.
49. Tudor RM, Voelkel NF. The pathobiology of chronic bronchitis and emphysema. Voelkel NF, MacNee W (eds). *Chronic Obstructive Lung Disease*. London: BC Decker Inc, 2002; 90-113.
50. Ergün A. Yağ hücresi ve salgı ürünlerinin fonksiyonları. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2003; 56: 179-188.
51. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *Am J Med* 1991; 3: 23-29.
52. Niki E. Antioxidants in relation to lipid peroxidation. *Chem Phys Lipids* 1987; 44: 227-253.
53. van Bebber IP, Boekholz WK, Goris RJ, Schillings PH, Dinges HP, Bahrami S, et al. Neutrophil function and lipid peroxidation in a rat model of multiple organ failure. *J Surg Res* 1989; 47: 471-475.
54. Caraceni P, Rosenblum ER, Van Thiel DH, Borle AB. Reoxygenation injury in isolated rat hepatocytes: Relation to oxygen free radicals and lipid peroxidation. *Am J Physiol* 1994; 266: 799-806.
55. Göthel SF, Marahiel MA. Peptidyl-prolyl cis-trans isomerases, a superfamily of ubiquitous folding catalysts. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 423-436.

56. Chen ZJ, Vetter M, Chang GD, Liu S, Che D, Ding Y, et al. Cyclophilin A functions as an endogenous inhibitor for membrane-bound guanylate cyclase-A. *Hypertension* 2004; 44: 963–968.
57. Syed F, Rycyzyn MA, Westgate L, Clevenger CV. A novel and functional interaction between cyclophilin A and prolactin receptor. *Endocrine* 2003; 20: 83–90.
58. Lorenson MY, Ueda EK, Chen KE, Walker AM. A major prolactin-binding complex on human milk fat globule membranes contains cyclophilins A and B: the complex is not the prolactin receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 302: 585-594.
59. Lee SP, Hwang YS, Kim YJ, Kwon KS, Kim HJ, Kim K, Chae HZ. Cyclophilin a binds to peroxiredoxins and activates its peroxidase activity. *J Biol Chem* 2001; 276: 29826–29832.
60. Schellenberg D, Pare PD, Weir TD, Spinelli JJ, Walker BA, Sandford AJ. Vitamin D binding protein variants and the risk of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 957–961.
61. Yıldırım N. KOAH Patogenezi. Bilgiç H, Karadağ M, Umut S, Erdiñç E (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. Bursa: Galenos Yayıncılık, 2008; 36-52.
62. Erk M. Tanı ve ayırıcı tanı. Tatlıcıoğlu T (ed). Türkiye Klinikleri KOAH Özel sayısı. Ankara: 2005; 1: 23-32.
63. Celli B, Snider GL, Heffner JE. Definitions, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and staging. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152: 78-121.
64. Rennard SI, Daughton DM. Cigarette smoking and disease. *Pulmonary Diseases and Disorders*. Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser L, Senior RM (Eds). New York: McGraw- Hill, 1997: 697-708.
65. Wagner PD. Effects of COPD on gas exchange. Cherniack NS (Ed). *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2. Baskı, Philadelphia: WB Saunders Co, 1991: 73-79.

66. Saryal S, Çelik G, Karabıyıkoglu G. Distinctive features and long term survival of reversible and chronic hypercapnic patients with COPD. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54: 212-216.
67. Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguar MC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The quality of life of chronic obstructive pulmonary disease study group. *Ann Intern Med* 1997; 127: 1072-1079.
68. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1321-1327.
69. Saryal S. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Solunum Fonksiyon Testleri Umut S, Erdiñ E (eds). Tanımdan Tedaviye KOAH. İstanbul: Galenos Yayıncılık, 2008: 93-106.
70. Calverley PMA, Pearson MG. Clinical and laboratory assesment. Calverley PMA, Mac nee W, Pride NB, Rennard SI (eds). *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2nd. Ed. London: Arnold, 2003: 282-309.
71. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council(MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581-586.
72. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a beter predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121: 1434-40.
73. Dodd JW, Hogg L, Nolan J. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax* 2011; 66: 425-429.
74. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-303.
75. Jones PW. Health status and spiral of decline. *COPD* 2009; 6: 59-63.

76. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117: 398-401.
77. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003; 41: 46-53.
78. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29: 1224-1238.
79. Agustí A, Calverley PM, Celi B. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122.
80. Calverley PM, Anderson JA, Celi B. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-789.
81. Calverley PM, Pauwels R, Vestbo J. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449-456.
82. Calverley PM, Spencer, Willits L, Burge PS, Jones PW. Withdrawal from treatment as an outcome in the ISOLDE study of COPD. *Chest* 2003; 124: 1350-1356.
83. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003; 21: 68-73.
84. Mahler DA, Wire P, Horstman D. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1084-1091.
85. Szafranski W, Cukiera, Ramirez A. Efficacy and safety of budesonide/ formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74-81.
86. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic

- obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347-365.
87. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-1185.
 88. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333-393.
 89. Foster TS, Miller JD, Marton JP. Assessment of the economic burden of COPD in the US: a review and synthesis of the literature. *COPD* 2006; 3: 211-218.
 90. Parcellier A, Gurbuxani S, Schmitt E, Solary E, Garrido C. Heat shock proteins, cellular chaperones that modulate mitochondrial cell death pathways. *Biochemical Biophys Res Com* 2003; 304: 505-512.
 91. Hightower LE, Ryan JA. Are stress proteins part of a cell's solution to toxicity or are they part of the problem? *Hepatology* 1997; 25: 1279-1281.
 92. Verbeke P, Fonager J, Clark BFC, Rattan SIS. Heat shock response and ageing: mechanisms and applications. *Cell Biology International* 2001; 25: 845-857.
 93. Feder ME, Hofmann GE. Heat-shock proteins, molecular chaperones, and the stress response: evolutionary and ecological physiology. *Annu Rev Physiol* 1999; 61: 243-282.
 94. Samali A, Orrenius S. Heat shock proteins: regulators of stress response and apoptosis. *Cell Stress Chaperones* 1998; 3: 228-236.
 95. Sreedhar AS, Csermely P. Heat shock proteins in the regulation of apoptosis: new strategies in tumor therapy. A comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2004; 101: 227-257.
 96. Wei YQ, Zhao X, Kariya Y, Fukata H, Teshigawara K, Uchida A. Induction of apoptosis by quercetin: involvement of heat shock protein, *Cancer Res* 1994; 54: 4952-4957.
 97. Schlesinger J.M. Heat Shock Proteins. *J Biol Chem* 1990; 265: 12111-12114.

98. Feng Y, Bass J, Diller KR. Rylander expression in cells and tissues. thermally induced injury heat-shock protein. *Ann NY Acad Sci* 2005;1066; 222-242.
99. Terzioğlu E. Isı şoku proteinleri. Gümüşiş G, Doğanavşargil E (ed). *Klinik Romatoloji*. İstanbul: Deniz Matbaası, 1999: 51-53.
100. Feder ME, Hofmann GE. Heat-shock proteins, molecular chaperones, and the stress response: evolutionary and ecological physiology. *Annu Rev Physiol* 1999; 61: 243-282.
101. Rylander MN, Feng Y, Bass J, Diller KR. Thermally Induced Injury Heat-Shock Protein Expression in Cells and Tissues. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1066: 222-242.
102. Menoret A, Chaillot D, Callahan M, JacQuin C. HSP 70, an immunological actor playing with the intracellular self under oxidative stress. *Int J Hyperthermia* 2002; 18: 490-505.
103. Morimoto RI and Santoro MG. Stress-inducible responses and heat shock proteins: new pharmacologic targets for cytoprotection. *Nature Biotechnology* 1998; 16: 833–838.
104. Glover JR, Lindquist S. Hsp104, Hsp 70, and Hsp40: a novel chaperone system that rescues previously aggregated proteins. *Cell* 1998; 94: 73–82.
105. Morimoto RI and Santoro MG. Stress-inducible responses and heat shock proteins: new pharmacologic targets for cytoprotection. *Nature Biotechnology* 1998; 16: 833–838.
106. Jaattela M. Escaping cell death: survival proteins in cancer. *Experimental Cell Research* 1999; 248: 30–43.
107. Repasky E, Issels R: Physiological consequences of hyperthermia: heat, heat shock proteins and the immune response. *Int J Hyperthermia* 2002;18; 486-489.
108. Milani V, Noessner E, Ghose S, Kuppner M, Ahrens B, Scharner A, Gastpar R: Heat shock protein 70: role in antigen presentation and immune stimulation. *Int J Hyperthermia* 2002;18; 563-565.

109. Baykal Y, Gök F, Kocabalkan F. Isı şok proteinleri ve hastalıklardaki rolü. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri 2000; 20; 187-194.
110. Ostberg JR, Kaplan KC, Repasky EA: Induction of stress proteins in a panel of mouse tissues by fever-range whole body hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2002; 18; 552-562.
111. Ellis RJ, Van Der Vies SM. Molecular chaperones. *Ann Rev Biochem* 1991; 60: 321-347.
112. Mosser DD, Caron AW, Bourget L. Role of the human heat shock protein hsp 70 in protection against stress-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 1997; 17; 5317-5327.
113. Nıkfarjam M, Muralıdharan V, Su K. Patterns of heat shock protein (HSP 70) expression and kupffer cell activity following thermal ablation of liver and colorectal liver metastases. *Int J Hyperthermia* 2005; 21; 319-332.
114. Elia G, Santoro MG. Regulation of heat shock protein synthesis by quercetin in human erythroleukaemia cells. *Biochem J* 1994; 300: 201-209.
115. Aşkar TK, Ergün N, Turunç V. Isın şok proteinler ve fizyolojik rolleri. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg* 2007; 13: 109-114.
116. Jaattela M. Heat shock proteins as cellular lifeguards. *Annal Med* 1999; 31: 261-271.
117. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1321-1327.
118. Hacker S, Lambers C, Hoetzenecker K, Pollreisz A, Aigner C, Lichtenauer M, et al. Elevated HSP27, HSP70 and HSP90 alpha in chronic obstructive pulmonary disease: markers for immune activation and tissue destruction. *Clin Lab* 2009; 55: 31-40.
119. Hu R, Ouyang Q, Dai A, Tan S, Xiao Z, Tang C. Heat shock protein 27 and cyclophilin A associate with the pathogenesis of COPD. *Respirology* 2011; 16: 983-993.

120. Jan Ankersmit H, Nickl S, Hoeltl E, Toepker M, Lambers C, Mitterbauer A, et al. Increased serum levels of HSP27 as a marker for incipient chronic obstructive pulmonary disease in young smokers. *Respiration* 2012; 83: 391-399.
121. Landry J, Chrétien P, Lambert H, Hickey E, Weber LA. Heat shock resistance conferred by expression of the human HSP27 gene in rodent cells. *J Cell Biol* 1989; 109: 7–15.
122. Arrigo AP. The cellular ‘networking’ of mammalian Hsp27 and its functions in the control of protein folding, redox state and apoptosis. *Adv Exp Med Biol* 2007; 594: 14–26.
123. Jammes Y, Steinberg JG, Delliaux S, Brégeon F. Chronic fatigue syndrome combines increased exercise-induced oxidative stress and reduced cytokine and Hsp responses. *J Intern Med* 2009; 266: 196–206.
124. Chang WH, Tien CL, Chen TJ, Nukina N, Hsieh M. Decreased protein synthesis of Hsp27 associated with cellular toxicity in a cell model of Machado-Joseph disease. *Neurosci Lett* 2009; 454: 152–156.
125. Kelsen SG, Duan X, Ji R, Perez O, Liu C, Merali S. Cigarette smoke induces an unfolded protein response in the human lung: a proteomic approach. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 38: 541–550.
126. Hu R, Ouyang Q, Dai A, Tan S, Xiao Z, Tang C. Heat shock protein 27 and cyclophilin A associate with the pathogenesis of COPD. *Respirology* 2011; 16: 983-993.
127. Park HK, Park EC, Bae SW, Park MY, Kim SW, Yoo HS, et al. Expression of heat shock protein 27 in human atherosclerotic plaques and increased plasma level of heat shock protein 27 in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2006; 114: 886-893.
128. Djamali A, Reese S, Oberley T, Hullett D, Becker B. Heat shock protein 27 in chronic allograft nephropathy: a local stress response. *Transplantation* 2005; 79: 1645-1657.

129. Roth GA, Moser B, Krenn C, Roth-Walter F, Hetz H, Richter S, et al. Heightened levels of circulating 20S proteasome in critically ill patients. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 399-403.
130. Vander Heide RS. Increased expression of HSP27 protects canine myocytes from simulated ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: 935-941.
131. Ostergaard L, Simonsen U, Eskildsen-Helmond Y, Vorum H, Uldbjerg N, Honoré B, Mulvany MJ. Proteomics reveals lowering oxygen alters cytoskeletal and endoplasmatic stress proteins in human endothelial cells. *Proteomics* 2009; 9: 4457-4467.
132. Jin ZG, Melaragno MG, Liao DF, Yan C, Haendeler J, Suh YA, et al. Cyclophilin A is a secreted growth factor induced by oxidative stress. *Circ Res* 2000; 87: 789-796.
133. Arora K, Gwinn WM, Bower MA, Watson A, Okwumabua I, MacDonald HR, et al. Extracellular cyclophilins contribute to the regulation of inflammatory responses. *J Immunol* 2005; 175: 517-522.
134. Cappello F, Caramori G, Campanella C, Vicari C, Gnemmi I, Zanini A, et al. Convergent sets of data from in vivo and in vitro methods point to an active role of Hsp60 in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis. *PLoS One* 2011; 6: 28200.
135. Calderwood SK, Mambula SS, Gray PJ, Theriault JR. Extracellular heat shock proteins in cell signaling. *FEBS Lett* 2007; 581: 3689-3694.
136. Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1547-59.
137. De Maio A. Extracellular heat shock proteins, cellular export vesicles and the stress observational system. A form of communication during injury, infection and cell damage. *Cell Stress Chaperones* 2011; 16: 235-249.
138. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61: 17-22.

139. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574-580.
140. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the third national health and nutrition examination. *Am J Med* 2003; 114: 758-762.
141. de Torres JP, Cordoba-Lanus E, López-Aquilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 902-907.
142. Stankiwicz W, Dabrowski MP, Chcialowski A, Plusa T. Cellular and cytokine immunoregulation in patients with COPD and bronchial asthma. *Mediators Inflammation* 2002; 11: 307-12.
143. Ying BW, Song XB, Fan H, Wang LL, Li YS, Cheng Z, et al. Plasma ghrelin levels and weight loss in Chinese Uygur patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res* 2008; 36: 1371-1377.
144. Wang S, Xu F, Chen Y. Detection and significance of IL-8,6, TNF-alpha in sputa from patients with COPD. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2000; 23: 465-467.
145. Karadağ F, Kirdar S, Karul A, Ceylan E. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 104-108.
146. Njemini R, Lambert M, Demanet C, Kooijman R, Mets T. Basal and infection-induced levels of heat shock proteins in human aging. *Biogerontology* 2007; 8: 353-364.
147. Njemini R, Demanet C, Mets T. Inflammatory status as an important determinant of heat shock protein 70 serum concentrations during aging. *Biogerontology* 2004; 5: 31-38.

148. Njemini R, Bautmans I, Onyema OO, Van Puyvelde K, Demanet C, Mets T. Circulating heat shock protein 70 in health, aging and disease. *BMC Immunol* 2011; 12: 24.
149. Stephanou A, Isenberg DA, Akira S, Kishimoto T, Latchman DS. The nuclear factor interleukin-6 (NF-IL6) and signal transducer and activator of transcription-3 (STAT-3) signalling pathways co-operate to mediate the activation of the hsp90beta gene by interleukin-6 but have opposite effects on its inducibility by heat shock. *Biochem J* 1998, 330: 189-195.
150. Stephanou A, Amin V, Isenberg DA, Akira S, Kishimoto T, Latchman DS. Interleukin 6 activates heat-shock protein 90 beta gene expression. *Biochem J* 1997; 321: 103-106.
151. Hagiwara S, Iwasaka H, Shingu, C, Matsumoto S, Uchida T, Nishida T, et al. 2011. Danaparoid sodium attenuates the effects of heat stress. *J Surg Res* 171: 762–768.
152. Molvarec A, Szarka A, Walentin S, Beko G, Karádi I, Prohászka Z, Rigó J. Serum heat shock protein 70 levels in relation to circulating cytokines, chemokines, adhesion molecules and angiogenic factors in women with preeclampsia. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 1957–1962.
153. Wendling U, Paul L, van der Zee R, Prakken B, Singh M, van Eden W. A conserved mycobacterial heat shock protein (hsp) 70 sequence prevents adjuvant arthritis upon nasal administration and induces IL-10-producing T cells that cross-react with the mammalian self-hsp70 homologue. *J Immunol* 2000; 164: 2711–2717.
154. Okamura M, Takano Y, Hiramatsu N, Hayakawa K, Yao J, Paton AW, et al. Suppression of cytokine responses by indomethacin in podocytes: a mechanism through induction of unfolded protein response. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295: 1495–1503.
155. Giannessi D, Colotti C, Maltinti M, Del Ry S, Prontera C, Turchi S, et al. Circulating heat shock proteins and inflammatory markers in patients with idiopathic left ventricular dysfunction: their relationships with myocardial and microvascular impairment. *Cell Stress Chaperones* 2007; 12: 265-274.

156. Taylor JC, Madison R, Kosinska D. Is antioxidant deficiency related to chronic obstructive disease? *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 285-289.
157. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1055-1066.
158. Morrison D, Lannan S, Langridge A. Effect of acute cigarette smoking on epithelial permeability, inflammation and oxidant status in the airspaces of chronic smokers. *Thorax* 1994; 49: 1077.
159. Petruzzelli S, Hietanen E, Bartsch H, Camus AM, Mussi A, Angeletti CA, et al. Pulmonary lipid peroxidation in cigarette smokers and lung patients. *Chest* 1990; 98: 930-935.
160. Bridges AB, Scott NA, Parry GJ, Belch JJF. Age, sex, cigarette smoking and indices of free radical activity in healthy humans. *Eur J Med* 1993; 2: 205-208.
161. Lapenna D, de Gioia S, Mezzetti A, Ciofani G, Consoli A, Marzio L, et al. Cigarette smoke, ferritin and lipid peroxidation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 431-435.
162. Bridges AB, Scott NA, Parry GJ, Belch JJ. Age, sex, cigarette smoking and indices of free radical activity in healthy humans. *Eur J Med* 1993; 2: 205-208.
163. Şekeroğlu MR, Aslan R, Tarakçıoğlu M. Sigara kullananlarda lipid peroksidasyonu ve antioksidan aktivite. *Tüberküloz ve Toraks* 1997; 45: 105-109.
164. Codandabay U. Erythrocyte lipid peroxidation and antioxidants in cigarette smokers. *Cell Biochem Funct* 2000; 18: 99-102.
165. Kalra J, Chaudhary AK, Prasad K. Increased production of free radicals in cigarette smokers. *Int J Exp Pathol* 1991; 72: 1-7.
166. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1055-1060.

167. Şahin Ü, Ünlü M, Sütçü R. Akut KOAH alevlenmesiyle başvuran hastalarda tedavinin oksidan/antioksidan sistem üzerine olan etkisi. *Tüberküloz ve Toraks* 2000; 48: 317-324.
168. Rahman I, Skwarska E, MacNee W. Attenuation of oxidant/ antioxidant imbalance during treatment of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52: 565-568.
169. Altuntaş E, Turgut T, İlhan N, Deveci F, Muz MH, Çelik İ. KOAH'lı Hastalarda Oksidan-Antioksidan Düzeyleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003; 51: 373-379.
170. Schroder M, Kaufman RJ. ER stress and the unfolded protein response. *Mutat Res* 2005; 569: 29–63.
171. Marciniak SJ, Ron D. Endoplasmic reticulum stress signaling in disease. *Physiol Rev* 2006; 86: 1133–1149.
172. Grolach A, Klappa P, Kietzmann T. The endoplasmic reticulum: folding, calcium homeostasis, signaling, and redox control. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8: 1391–1418.
173. Harding HP, Zhang Y, Zeng H, Novoa I, Lu PD, Calfon M, et al. An integrated stress response regulates amino acid metabolism and resistance to oxidative stress. *Mol Cell* 2003; 11: 619–633.
174. van der Vlies D, Pap EH, Post JA, Celis JE, Wirtz KW. Endoplasmic reticulum resident proteins of normal human dermal fibroblasts are the major targets for oxidative stress induced by hydrogen peroxide. *Biochem J* 2002; 366: 825–830.
175. Liu H, Miller E, van de Water B, Stevens JL. Endoplasmic reticulum stress proteins block oxidant-induced Ca²⁺ increases and cell death. *J Biol Chem* 1998; 273: 12858–12862.
176. Hung CC, Ichimura T, Stevens JL, Bonventre JV. Protection of renal epithelial cells against oxidative injury by endoplasmic reticulum stress preconditioning is mediated by ERK1/2 activation. *J Biol Chem* 2003; 278: 29317–29326.

177. Yang YM, Liu GT. Damaging effect of cigarette smoke extract on primary cultured human umbilical vein endothelial cells and its mechanism. *Biomed Environ Sci* 2004; 17: 121–134.
178. Chowdhury P, MacLeod S, Udupa KB, Rayford PL. Pathophysiological effects of nicotine on the pancreas: an update. *Exp Biol Med (May-wood)* 2002; 227: 445–454.
179. Ananthan J, Goldberg AL, Voellmy R. Abnormal proteins serve as eukaryotic stress signals and trigger the activation of heat shock genes. *Science* 1986; 232: 522–524.
180. Omar R, Pappolla M. oxygen free radicals as inducers of heat shock protein synthesis in cultured human neuroblastoma cells: relevance to neurodegenerative disease. *Eur. Arch. Psychiatry Clin Neurosci* 1993; 242: 262–267.
181. Yun SH, Moon YS, Sohn SH, Jang IS. Effects of cyclic heat stress or vitamin C supplementation during cyclic heat stress on HSP70, inflammatory cytokines, and the antioxidant defense system in Sprague Dawley rats. *Exp Anim* 2012; 61: 543–553.
182. Krivoruchko A, Storey KB. Regulation of the heat shock response under anoxia in the turtle, *Trachemys scripta elegans*. *J Comp Physiol B* 2010; 180: 403–414.
183. Prentice HM, Milton SL, Scheurle D, Lutz PL. The upregulation of cognate and inducible heat shock proteins in the anoxic turtle brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24: 826–828.
184. Mestril R, Chi SH, Sayen MR, Dillmann WH. Isolation of a novel inducible rat heat-shock protein (HSP70) gene and its expression during ischaemia/hypoxia and heat shock. *Biochem J* 1994; 298: 561–569.
185. Abe K, Kawagoe J, Aoki M, Kogure K, Itoyama Y. stress protein inductions after brain ischemia. *Cell Mol Neurobiol* 1998; 18: 709–719.
186. Tanaka S, Kitagawa K, Ohtsuki T, Yagita Y, Takasawa K, Hori M, Matsumoto M. Synergistic induction of HSP40 and HSC70 in the mouse hippocampal neurons

- after cerebral ischemia and ischemic tolerance in gerbil hippocampus. *J Neurosci Res* 2002; 67: 37–47.
187. Krivoruchko A, Storey KB. Regulation of the heat shock response under anoxia in the turtle, *Trachemys scripta elegans*. *J Comp Physiol B* 2010; 180: 403–414.
188. Ahn JE, Zhou X, Dowd SE, Chapkin RS, Zhu-Salzman K. Insight into hypoxia tolerance in cowpea bruchid: metabolic repression and heat shock protein regulation via hypoxia-inducible factor 1. *PLoS One* 2013; 8: 572-577.
189. Son TW, Yun SP, Yong MS, Seo BN, Ryu JM, Youn HY, et al. Netrin-1 protects hypoxia-induced mitochondrial apoptosis through HSP27 expression via DCC- and integrin $\alpha 6 \beta 4$ -dependent Akt, GSK-3 β , and HSF-1 in mesenchymal stem cells. *Cell Death Dis* 2013; 4: 563.
190. Li Z, Gao C, Wang Y, Liu F, Ma L, Deng C, et al. Reducing pulmonary injury by hyperbaric oxygen preconditioning during simulated high altitude exposure in rats. *J Trauma* 2011; 71: 673-679.
191. Lin HJ, Wang CT, Niu KC, Gao C, Li Z, Lin MT, Chang CP. Hypobaric hypoxia preconditioning attenuates acute lung injury during high-altitude exposure in rats via upregulating heat-shock protein 70. *Clin Sci (Lond)* 2011; 121: 223-231.
192. Wen HC, Lee CC, Lee WC, Huang KS, Lin MT, Chronic hypoxia preconditioning increases survival in rats suffering from heatstroke. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002; 29: 435–440.
193. Fike CD, Pfister SL, Slaughter JC, Kaplowitz MR, Zhang Y, Zeng H, et al. Protein complex formation with heat shock protein 90 in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in newborn piglets. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299: 1190-204.
194. Konduri GG, Bakhutashvili I, Eis A, Pritchard K. Oxidant stress from uncoupled nitric oxide synthase impairs vasodilation in fetal lambs with persistent pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: 1812–1820.

195. Konduri GG, Ou J, Shi Y, Pritchard KA. Decreased association of Hsp90 impairs endothelial nitric oxide synthase in fetal lambs with persistent pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: 204–211.
196. Schroder M Endoplasmic reticulum stress responses. *Cell Mol Life Sci* 65: 862–894.
197. Harding HP, Zhang Y, Ron D. Protein translation and folding are coupled by an endoplasmicreticulum-resident kinase. *Nature* 1999; 397: 271–274.
198. Shi Y, An J, Liang J, Hayes S, Sandusky GE, Stramm LE, Yang NN. Characterization of a mutant pancreatic eIF-2a kinase, PEK, and co-localization with somatostatin in islet delta cells. *J Biol Chem* 1999; 274: 5723–5730.
199. Shi Y, Vattem KM, Sood R, An J, Liang J, Stramm L, Wek RC. Identification and characterization of pancreatic eukaryotic initiation factor 2 alpha-subunit kinase, PEK, involved in translational control. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 7499–7509.
200. Dorner AJ, Wasley LC, Kaufman RJ. Overexpression of GRP78 mitigates stress induction of glucose regulated proteins and blocks secretion of selective proteins in Chinese hamster ovary cells. *EMBO J* 1992; 11: 1563–1571.
201. Kozutsumi Y, Segal M, Normington K, Gething MJ, Sambrook J. The presence of malfolded proteins in the endoplasmic reticulum signals the induction of glucose-regulated proteins. *Nature* 1988; 332: 462–464.
202. Friedlander R, Jarosch E, Urban J, Volkwein C, Sommer T. A regulatory link between ER-associated protein degradation and the unfolded-protein response. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 379–384.
203. Oda Y, Okada T, Yoshida H, Kaufman RJ, Nagata K, Mori K. Derlin-2 and Derlin-3 are regulated by the mammalian unfolded protein response and are required for ER-associated degradation. *J Cell Biol* 2006; 172: 383–393.
204. Kılıçkesmez NK. Stabil Kronik Obstruktif Akciğer Hastalarında Bode indeksi, KF-36 yaşam Kalitesi Anketi ve Solunum Fonksiyon Parametreleri Arasındaki ilişki. Uzmanlık Tezi. İstanbul: Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2007.

205. Yorgancıoğlu A. Solunum hastalıklarında yaşam kalitesi ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi anketleri. Sağlıkta Birikim 2010; 2; 27–33.

6. ÖZGEÇMİŞ

23.12.1978 tarihinde Malatya'da doğdum. İlkokulu Malatya Fırıncı Köyü İlkokulu'nda, ortaokulu Atatürk Ortaokulu'nda ve liseyi ise Malatya Lisesi'nde okudum. 1998 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdim ve 2004 yılında mezun oldum.

2005-2007 tarihleri arasında Adıyaman Çelikhan Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak çalıştım. 2007-2008 tarihleri arasında Mardin'in Nusaybin ilçesinde Tabip Asteğmen olarak vatani görevimi yaptıktan sonra 2008-2009 tarihleri arasında tekrar Adıyaman'daki görevime devam ettim. 16.12.2009 tarihinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim ve bir kızım var.