T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

N-ACETYLCYSTEİNE KULLANAN BRONŞEKTAZİ HASTALARIN SERUMUNDA 8-OHDG, IMMUNOGLOBULİN, CRP, PROKALSİTONİN, PROLİDAZ ENZİM AKTİVİTESİ VE OKSİDATİF STRES SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ

Kudret BADEM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR

ŞANLIURFA
2022

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

N-ACETYLCYSTEİNE KULLANAN BRONŞEKTAZİ HASTALARIN SERUMUNDA 8-OHDG, IMMUNOGLOBULİN, CRP, PROKALSİTONİN, PROLİDAZ ENZİM AKTİVİTESİ VE OKSİDATİF STRES SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ

Kudret BADEM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 21068 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2022

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, çalışmalarımın başından bitimine kadar bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim, tez konumun belirlenmesi ve yürütülmesinde, çalışmamın bitmesi ve başarıya ulaşmasına kadarki sürecin her aşamasında katkısını esirgemeyen ve her daim yardımlarını gördüğüm değerli danışmanım sayın Dr. Öğr. Üyesi Nihayet BAYRAKTAR'A saygı ve teşekkürlerimi arz ederim. Bu süreçte desteklerini benden esirgemeyen annem Elif BADEM'e, babam Mehmet Emin BADEM'e, kardeşlerim Ferhat BADEM'e, Halil Han BADEM'e, tüm akademik personele ve tez savunmamda hazır bulunan tüm katılımcılara içten şükranlarımı sunarım.

Kudret BADEM
2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **v**
SİMGELER DİZİNİ ..... **vi**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **ix**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Bronşektazi Tanımı 4
2.2. Patofizyoloji 4
2.3. Etyoloji 6
2.3.1. Postenfeksiyöz bronşektazi 6
2.3.2. Hava yollarının konjenital defektleri 7
2.3.3. İmmün Yetmezlik 7
2.3.4. Yabancı cisim aspirasyonu 8
2.3.5. Gastro-özofageal reflü 8
2.4. Epidemiyoloji 8
2.5. Tanı 10
2.5.1. Kolonizasyonun araştırılması 11
2.5.2. Görüntüleme 11
2.5.3. Spirometri 11
2.6. Tedavi 12
2.6.1. Genel Destekleyici Tedavi 12
2.6.2. Özel Terapi 13
2.6.3. Hava Yolu Temizliği 13
2.6.4. Aşı 13
2.6.5. Antibiyotik 14
2.6.6. Cerrahi Tedavi 14
2.7. Klinik Bulgular 15

2.8. N-Asetilsistein 15
2.9. 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) 28
2.10. Immunoglobulinler 19
2.11. C Reaktif Protein (CRP) 20
2.12. Prokalsitonin(PCT) 22
2.13. Prolidaz 24
2.14. Oksidatif Stres 25
2.14. Tas, Tos, Osi 27
3. GEREÇ ve YÖNTEM 29
3.1. Etik Kurul İzni 29
3.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması 29
3.3. Örneklerin Hazırlanması 29
3.4. Kullanılan Araç ve Gereçler 30
3.5. TAS Tayini 30
3.6. TOS Tayini 31
3.7. OSİ Tayini 32
3.8. 8-OHdG Analizi 33
3.9. Prolidaz Analizi 34
3.10 İstatiksel Analiz 36
3.11. Biyokimyasal parametreler 36
3.11.1. Immunoglobulin Analizi (A,G,M) 37
3.11.2. CRP Analizi 38
3.11.3. Prokalsitonin Analizi 38
4. BULGULAR 39
5. TARTIŞMA 59
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 71
KAYNAKLAR 72
EKLER 84
-Etik Kurul İzni
-Tez Çalışması Orjinallik Raporu ve Beyan Belgesi
-İntihal Raporu
-Ulusal Tez Veri Giriş Formu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Cole 13 Tarafından Tarif Edildiği Gibi Bronşektazi Gelişimine Yol Açan Döngünün Temsili 6
Şekil 2.2. Bronşektazinin Radyografik Belirtileri 11
Şekil 4.1. Prolidaz Ölçüm Ortancaları 40
Şekil 4.2. Prolidaz Ölçüm Ortancaları Çizgi Grafiği 40
Şekil 4.3. CRP Ölçüm Ortancaları 41
Şekil 4.4. CRP Ölçüm Ortancaları Çizgi Grafiği 41
Şekil 4.5. Prokalsitonin Ölçüm Ortancaları 42
Şekil 4.6. Prolidaz Ölçüm Ortancaları Çizgi Grafiği 42
Şekil 4.7. Prolidaz, CRP, Prokalsitonin Ölçüm Ortancaları 43
Şekil 4.8. 8-OHdG Ölçüm Ortancaları 44
Şekil 4.9. 8-OHdG Ölçüm Ortancaları Çizgi Grafiği 45
Şekil 4.10. TAS Ölçüm Ortancaları 45
Şekil 4.11. TAS Ölçüm Ortancaları Çizgi Grafiği 46
Şekil 4.12. TOS Ölçüm Ortancaları 46
Şekil 4.13. TOS Ölçüm Ortancaları Çizgi Grafiği 47
Şekil 4.14. OSİ Ölçüm Ortancaları 47
Şekil 4.15. OSİ Ölçüm Ortancaları Çizgi Grafiği 48
Şekil 4.16. 8-OHdG, TAS, TOS, OSİ Ölçüm Ortancaları 48
Şekil 4.17. IgA Ölçüm Ortancaları 50
Şekil 4.18. IgA Ölçüm Ortancaları Çizgi Grafiği 50
Şekil 4.19. IgM Ölçüm Ortancaları 51
Şekil 4.20. IgM Ölçüm Ortancaları Çizgi Grafiği 51
Şekil 4.21. IgG Ölçüm Ortancaları 52
Şekil 4.22. IgG Ölçüm Ortancaları Çizgi Grafiği 52
Şekil 4.23. IgA, IgM, IgG Ölçüm Ortancaları 53
Şekil 4.24. Tüm Değişkenlerin Ölçüm Ortancaları 58

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 4.1. Sürekli değişkenler açısından grupların karşılaştırılması (Prolidaz, CRP, Prokalsitonin) 39
Tablo 4.2. Sürekli değişkenler açısından grupların karşılaştırılması (8-OHdG, TAS, TOS, OSİ) 43
Tablo 4.3. Sürekli değişkenler açısından grupların karşılaştırılması (IgA, IgM, IgG) 54
Tablo 4.4. NAC grubunda klinik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi 55
Tablo 4.5. NonNAC grubunda klinik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi 56
Tablo 4.6. Kontrol grubunda klinik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi 57

SİMGELER DİZİNİ

WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
FDA	Food and Drug Administration (Amerikan Gıda İlaç Dairesi)
NAC	N-asetilsistein
ROS	Reactive Oxygen Types (Reaktif Oksijen Türleri)
PCT	Procalsitonin (Prokalsitonin)
Igs	Immunoglobulins (İmmunoglobulinler)
IgA	Immunoglobulin A
IgM	Immunoglobulin M
IgG	Immunoglobulin G
CRP	C-Reaktif Protein
PEPD	Peptidaz D
8-OHdG	8- hidroksideoksiguanozin
TAS	Total Antioksidan Seviye
TOS	Total Oksidan Seviye
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
FEV1	Forced Expiratory Volume 1 (1. Saniyedeki Zorlu Vital Kapasite)
FVC	Forced Vital Capacity (Zorlu Vital Kapasite)
TB	Tuberculosis
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
CF	Kistik Fibrozis
BE	Bronşektazi
HCRT	High Resolution Computed Tomography
WCS	Williams Champbell Sendromu
TEF	Trakeo Özofageal Fistül
XLA	X- Linked Agammaglobulinemia
NO	Nitrik Oksit
Hs-CRP	High-sensitivitiy CRP
TNF-a	Tümor Nekroz Faktörü alfa
GÖRH	Gastroözofageal Reflü

MRC	Medical Research Council
NTM	Non-Tuberculosis Mycobacteria
YRBT	Yüksek Rezülasyonlu Bilgisayarlı Tomografi
IPF	İdiopatik Pulmoner Fibrozis
IL-8	Interlökin-8
GSH	Glutatyon
NAPQ1	N-acetyl-p-benzoquinoneimine
L-Cys	L-Cysteine
GC-MS	Gas Chromatography-Mass Spectrometry
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
YDİY	Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
ECM	External Cell Matrıx

ÖZET

N-A CETYLCYSTEİNE KULLANAN BRONŞEKTAZİ HASTALARIN SERUMUNDA 8-OHDG, IMMUNOGLOBULİN, CRP, PROKALSİTONİN, PROLİDAZ ENZİM AKTİVİTESİ VE OKSİDATİF STRESS SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ

Kudret BADEM

Tıbbı Biyokimya Yüksek Lisans Tezi

Bronşektazi giderek daha fazla tanınan ve bronşların kalıcı ve geri dönüşümsüz genişlemesi olarak tanımlanan bir hastalıktır. N-Asetilsistein (NAC), Amerikan Gıda İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından temel bir ilaç olarak tanınan, asetaminofen doz aşımının (parasetamol) tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve daha yakın zamanda solunum yolu hastalıklarında mukolitik ajan olarak kullanılan bir ilaçtır. Çalışmamızda, N-asetilsistein kullanan bronşektazili hastaların serumunda 8-OHdG, Immunoglobulin, CRP, prokalsitonin, prolidaz enzim aktivitesi, oksidatif stres seviyelerini inceleyerek bu biyobelirteçlerin bronşektazinin tanı ve takibinde güvenilir birer marker olabilirliklerini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya 2020-2021 yılları arasındaki Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran bronşektazi hastaları alındı. N-asetilsistein ilacını kullanan, kullanmayan ve kontrol kanları olmak üzere 3 grup oluşturuldu. N-asetil sistein kullanan 30 birey, N-asetil sistein kullanmayan 30 birey ve 30 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Analiz sonucunda Non-nac grubunda, 8-OHdG, TOS, prolidaz, IgA, OSİ ve CRP ölçümleri diğer gruplara göre anlamlı derecede haha yüksek iken IgM ölçümleri diğer gruplara göre anlamlı derecede düşüktür. IgM en yüksek değerini kontrol grubunda almıştır. Prokalsitonin ölçümü açısından da her bir grup ortancası birbirinden farklıdır ve Non-NAC gruptaki ölçüm düzeyi diğer gruptakilerden çok daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak ilaç kullanmayan bronşektazi hastalarında 8-OHdG, TOS, IgA, OSİ ve CRP nin yükselmesi klinik takipte bunların göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Bronşektazi, N-Asetilsistein, TAS, TOS, OSİ, 8-OHdG

ABSTRACT

INVESTIGATION OF 8-OHDG, IMMUNOGLOBULIN, CRP, PROCALCITONIN, PROLIDASE ENZYME ACTIVITY AND OXIDATIVE STRESS LEVELS IN SERUM OF PATIENTS WITH BRONCHIECTASIS USING N-ACETYLCYSTEINE

Kudret BADEM

Medical Biochemstery Master's Thesis

Bronchiectasis is a disease that is increasingly recognized and is defined as permanent and irreversible enlargement of the bronchi. N-Acetylcysteine (NAC) is a drug approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and recognized as an essential drug by the World Health Organization (WHO), widely used in the treatment of acetaminophen overdose (paracetamol) and more recently as a mucolytic agent in respiratory tract diseases. In our study, we aimed to investigate whether these biomarkers can be reliable markers in the diagnosis and follow-up of bronchiectasis by examining the levels of 8-OHdG, Immunoglobulin, CRP, procalcitonin, prolidase enzyme activity, and oxidative stress in the serum of patients with bronchiectasis using N-acetylcysteine. Bronchiectasis patients who applied to the Harran University Faculty of Medicine Chest Diseases outpatient clinic between 2020-2021 were included in the study. Three groups were formed: using N-acetylcysteine drug, non-using and control blood. 30 individuals using N-acetyl cysteine, 30 individuals not using N-acetyl cysteine and 30 healthy individuals were included in the study. As a result of the analysis, 8-OHdG, TOS, prolidase, IgA, OSI and CRP measurements were significantly higher in the Non-nac group compared to the other groups, while IgM measurements were significantly lower than the other groups. IgM had the highest value in the control group. In terms of procalcitonin measurement, the median of each group is different from each other and the measurement level in the Non-nac group was found to be much higher than in the other group. As a result, the elevation of 8-OHdG, TOS, IgA, OSI and CRP in bronchiectasis patients who do not use drugs shows that these should be considered in clinical follow-up.

Keywords: Bronchiectasis, N- Acetylcysteine, TAS, TOS, OSİ, 8-OHdG

1. GİRİŞ

Bronşektazi giderek daha fazla tanınan ve bronşların kalıcı ve geri dönüşümsüz genişlemesi olarak tanımlanan bir hastalıktır. Cole'un kısır döngüsü, hastalık patogenezinin en güncel merkezi modelidir. Bu döngüde kendi kendini sürdüren bir enfeksiyon ve inflamasyon döngüsü, bronş duvarında hasara yol açarak, mukosiliyer klirensin bozulmasına ve tekrarlayan enfeksiyona yatkınlığa neden olur (1).

Bronşektazi terimi, 'bronş tüpleri' anlamına gelen Yunanca bronkia, 'dışarı' anlamına gelen “ek” ve 'genişleme' anlamına gelen “tasis” ifadelerinden türetilmiştir ve kelime tam anlamıyla 'bronşların genişlemesi' anlamına gelir (2).

Pürülan ile uzun süredir devam eden öksürük öyküsü, bronşektazi için tipik bir durumdur. Bronşektazili hastalarda antibiyotik gerektiren tekrarlayan akciğer enfeksiyonları görülebilir. Görülen diğer belirtiler ise ilerleyici dispne, aralıklı hırıltı, hemoptizi, plöritik göğüs ağrısı ve buna bağlı yorgunluk ve kilo kaybıdır. (3)

Bronşektaziyi düşündüren klinik bulgurlarla başvuran hastalarda, uygulanabilecek başlangıç incelemeleri arasında göğüs radyografisi, akciğer fonksiyon testleri (ilk saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim [FEV1], zorlu vital kapasite [FVC], akciğer hacimleri ve difüzyon kapasitesi) ve balgam bakteriyolojik kültürü yer alır. Bunlar, bronşektazinin net teşhisi için özgül incelemeler olmasa da tanısal triyaj ve sürveyans için yararlı bilgiler sağlar (4).

Bronşektaziye bazı enfeksiyoz ajanlar (kızamık, boğmaca, adenovirüs 21 ve TB gibi), hava yollarının konjenital defektleri (Williams-Campbell sendromu, Mounier-Kuhn sendromu, Marfan sendromu, H-tipi trakeobronşial fistül, özefagobronşial fistül, ana bronş stenozu, akciğer sekestrasyonu, özofagus duplikasyon kisti, bronkojenik kistler, konjenital bronş atrezisi, trakeal bronş), yabancı cisim aspirasyonu, immün yetmezlik, gastro-özofageal reflü gibi durumlar neden olabilmektedir (5).

Bronşektazi genellikle ihmal edilen, üzerinde durulmayan ve prevalansı bilinmeyen bir hastalık olmuştur. Bronşektazi prevalansının 100.000 kişi başına 53 ila 566 arasında vaka olduğu tahmin edilmektedir. Yaşın artmasıyla prevalans artar. Kadınlarda prevalans daha yüksektir. Bronşektazide kalıcı hava yolu genişlemesini düzeltebilecek herhangi bir tedavi yoktur. Araştırmaların eksikliğinden kaynaklı olarak bronşektazi tedavisi konusunda yeterli veri yoktur. Bronşektazi tedavisi, alevlenmelerin sıklığını önlemeyi veya azaltmayı, devam eden hava yollarını ve buna bağlı akciğer hasarını durdurmayı veya yavaşlatmayı ve iyi bir yaşam kalitesini sürdürmeyi amaçlamalıdır. Bununla birlikte, bu hedeflerin herhangi birine ulaşabileceği kanıtlanmış bir tedavi yoktur. Profesyonel toplumlarda astım, KOAH, pnömoni ve akciğer kanserlerinin yönetimine ilişkin yayınlanmış kılavuzlar bulunmasına rağmen bronşektazi için bu tarz kılavuzlar yoktur. Bronşektazi tedavisi üzerine yeterli klinik çalışma yapılmamıştır ve yapılan çalışmalar genellikle küçük örneklem büyüklüklerine sahip pilot çalışmalardan oluşur. Bununla birlikte, muhtemelen antibiyotik geliştirme, fizyoterapi, genel destekleyici önlemler ve muhtemelen cerrahi müdahaledeki ilerlemeler nedeniyle, bronşektazide yaşam beklentisi, bildirilen %49'luk mortaliteden çok büyük ölçüde iyileşmiştir (6).

N-Asetilsistein (NAC), Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından temel bir ilaç olarak tanınan, asetaminofen doz aşımının (parasetamol) tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve daha yakın zamanda solunum yolu hastalıklarında mukolitik ajan olarak kullanılan bir ilaçtır (7).

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ve birikimi arasındaki dengenin bozulduğunu gösterir ve aşırı ROS üretiminin hücre fizyolojisi için olumsuz sonuçları vardır (8).

ROS, antioksidan sistem tarafından temizlenir, ancak aşırı konsantrasyonda olduklarında proteinleri, lipidleri ve DNA'yı oksitleyebilirler. DNA hasarı genellikle onarılır ve oksitlenen ürünler idrarla atılır. 8-hidroksideoksiguanozin, DNA'nın oksidatif hasarı için bir biyobelirteç olarak kabul edilir (9).

Humoral yetmezliği olan hastalarda serum IgG düzeyinin yüksek olması akciğer tutulumunda iyileştirme etkisinin olduğunu göstermiştir (10).

Yapılan bir çalışmada IgG eşik düzeyi 800 mg/dL üzerinde olan olgularda bronşektazi oranı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük bulunmuştur. Bu durumun hasta sayısının azlığı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (11).

CRP, belirli proinflamatuar sitokinlere yanıt olarak öncelikle karaciğer tarafından sentezlenir. CRP, akut sistemik inflamasyonun bir proteinidir ve bu nedenle inflamasyonun ana belirtecidir. (12).

C-reaktif protein ve eritrosit sedimantasyon hızı gibi inflamatuar belirteçler bronşektazi hastalarında yüksektir ve bu belirteçler alevlenmeler sırasında artar. Bu belirteçleri kullanmanın öksürük, ateş ve kilo alımı gibi kolayca bulunabilen klinik belirteçlere göre daha fazla bilgi sağladığına dair kanıt olmadığından rutin kullanımı önerilmemektedir (13).

Prokalsitonin (PCT), tiroidin medüller C bezleri tarafından sağlık durumlarında üretilen 116 amino asitli bir polipeptittir. Bir prohormondur ve kemikteki osteoklastlar üzerindeki etkileri yoluyla kalsiyum homeostazında rolü olan 32 amino asitlik hormon kalsitonin üretmek üzere metabolize edilir (14).

Prolidaz (PEPD), dipeptidazlar grubuna aittir ve karboksil-terminal prolin veya hidroksiprolin içeren di- ve tripeptidi parçalar. Bu enzim aktivitesi için en spesifik substrat glisil-prolindir (Gly-Pro) (15).

Biz bu çalışmada N-asetilsistein kullanan bronşektazi hastalarının serumunda 8-OHdG, ımmunoglobulin, CRP, prokalsitonin, prolidaz enzim aktivitesi ve oksidatif stres değerlerine bakarak bu markerlerin tanı ve tedavide rol alıp alamayacağını inceledik. Bu çalışmanın bronşektazinin patofizyolojisinin aydınlatılmasında katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bronşektazi Tanımı

Bronşektazi giderek daha fazla tanınan ve bronşların kalıcı ve geri dönüşümsüz genişlemesi olarak tanımlanan bir hastalıktır (1).

Pürülan ile uzun süredir devam eden öksürük öyküsü, bronşektazi için tipik bir durumdur. Bronşektazili hastalarda antibiyotik gerektiren tekrarlayan akciğer enfeksiyonları görülebilir. Görülen diğer belirtiler ise ilerleyici dispne, aralıklı hırıltı, hemoptizi, plöritik göğüs ağrısı ve buna bağlı yorgunluk ve kilo kaybıdır (3).

Tanı, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) kullanılarak bir veya daha fazla anormal dilate bronşun tanımlanmasını ve kronik prodüktif veya ıslak öksürük, nefes darlığı, hırıltı, göğüs ağrısı (stabil hastalarda), uyuşukluk ve tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları gibi uygun semptomların yanı sıra bir dizi hastalık ile birlikte tanımlanmasını gerektiren kliniko-radyografik değerlendirmelere dayanır (16,17).

Bronşektazi terimi, 'bronş tüpleri' anlamına gelen Yunanca bronkia, 'dışarı' anlamına gelen “ek” ve 'genişleme' anlamına gelen “tasis” ifadelerinden türetilmiştir ve kelime tam anlamıyla 'bronşların genişlemesi' anlamına gelir (2).

2.2. Patofizyoloji

Bronşektazi, transmural enfeksiyon ve mediatör salınımı ile inflamasyonun kısır döngüsünü içeren bronşların ve bronşiyollerin bir hastalığıdır. Bronşektazinin erken evrelerindeki hastalarla ilgili fazla çalışma olmasa da hastalığı kanıtlanmış kişilerdeki bulgular gelişmiş hücresel ve aracı yanıtların önemine işaret eder. Bronşiyal mukozal biyopsiler, nötrofiller ve T lenfositler tarafından infiltrasyonu ortaya çıkarır; balgam

çıkaran bronşektazi hastalarında, elastaz ve kemoatraktanlar interlökin-8, tümör nekroz faktörü α (TNF-α) ve prostanoidlerin konsantrasyonlarının arttığı görülmüştür (3).

Cole'un enfeksiyon, hava yolu inflamasyonu ve akciğer hasarından oluşan 'kısır döngüsü' bronşektazi gelişiminin en yaygın kabul gören mekanizmasıdır. Döngü, akciğerin savunma sistemi hasar gördüğünde ve mukosiliyer klirens bozulduğunda tetiklenir. Bu hasarın olası nedenleri arasında ciddi alt solunum yolu enfeksiyonları, mide aspirasyonu ve/veya toksik gazların solunması yer alır. Diğer inflamatuar süreçler, bronşiyal hava yollarının yapısında değişikliklere yol açan lokal ve sistemik inflamasyon ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte hastaların %30-%53'ünde net bir tetikleyici tanımlanmamıştır. Nedeni ne olursa olsun, mukosiliyer klirens bozulduğunda, mukus hava yollarında tutulur. Bu da mikrobiyal kolonizasyona veya daha sonra inflamatuar bir yanıtla birlikte enfeksiyona yol açar. Konak kalıcı enfeksiyonu ortadan kaldıramadığından, hava yolu iltihabı kronikleşir. Hem konakçı inflamatuar yanıtları hem de mikrobiyal sitotoksinler, akciğerde ek yapısal hasara neden olur ve mukus klirensini daha fazla bozar, doğal olarak da kısır döngü devam eder. Pseudomonas aeruginosa gibi bazı mikroorganizmalar bronşiyal hava yollarında biyofilmler oluşturabilmektedir. Biyofilmler, tipik olarak bakterilerden ve polisakkaritler, proteinler ve DNA içeren hücre dışı polimerik bir madde matrisinden oluşan kolonize yüzeyler üzerinde oluşan ince tabakalardır. Bu, bronşektazinin "kısır döngüsünün" devam etmesini kolaylaştırabilir, çünkü biyofilmler bakterileri konakçı bağışıklık sistemi tarafından temizlenmekten korur ve antibiyotiklerin hava yolu inflamasyonunu daha da güçlendiren etkilerini azaltır. Bazı antibiyotikler (yani makrolidler) tarafından biyofilmlerin bozulmasının, kronik antibiyotik tedavisinin bronşektazi sonuçlarını iyileştirebileceği mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir (18).



Şekil 2.1. Cole 13 Tarafından Tarif Edildiği Gibi Bronşektazi Gelişimine Yol Açan Döngünün Temsili

2.3. Etyoloji

Bronşektazinin birçok nedeni tanımlanmıştır. Toplumumuzda bronşektazinin yaygın nedenleri ile ilgili yerel epidemiyolojik çalışmalar pek fazla bulunmamaktadır; ancak postenfeksiyöz bronşektazinin hala en yaygın neden olduğu düşünülmektedir (5).

2.3.1 Postenfeksiyöz Bronşektazi

Kızamık, boğmaca, adenovirüs 21 ve tüberküloz (TB) gibi enfeksiyon sonrası bronşektazi ile ilişkili bazı enfeksiyöz ajanlar, bronşektazide solunum yolu hasarının başlıca nedensel ajanlarıdır. Diğerleri bronşektazi ile aynı zamanda görülen enfeksiyonlardır. Bronşektazide hava yolu hasarı olduğu zaman pulmoner savunmanın tehlikeye girmesiyle patojenik mikrobiyal kolonizasyon gerçekleşir ve ardından yeni ve/veya tekrarlayan enfeksiyonların oluşmasına yol açar. Bronşektazili bireyler özellikle de yetişkinler, genellikle potansiyel olarak patojenik organizmalarla kolonize olurlar. Bu kolonizasyon, inflamatuar süreci aktivitesinde rol alan akciğer enfeksiyonlarına ve ilerleyici doku hasarına neden olan inflamatuar mediatörlerin salınımına yatkınlık oluşturur. Şiddetli bronşektazide, alt solunum yolları genellikle alevlenme dönemlerinde enfeksiyona yol açan yoğunluğu artan patojenlerle kolonize olur. Bakteri hücre duvarının glikoprotein bileşenleri, nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler gibi bağışıklık savunma hücrelerini çeker ve nötrofiller en önemli yanıt elemanıdır. Gram-negatif

bakterilerin (örneğin, P. aeruginosa) dış kısmı, kompleks lipopolisakkaritlerden oluşur. Çoğunlukla sınıflandıralamayan Haemophilus influenzae, bronşektazili hastalarda en sık izole edilen patojendir (%34-64), ardından Pseudomonas, Streptococcus türleri, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus ve Mycobacterium avium kompleksi (MAC) izole patojenlerin sıklığını etkileyen faktörler hastalığın şiddetini içerir (5).

2.3.2. Hava Yollarının Konjenital Defektleri

Bronşektazi oluşumunda hava yollarının konjenital defektleri de etkilidir. Bronş ağacının yapısındaki konjenital bozukluklar hem bronşları etkilediğinden hem de balgam atımını güçleştirdiğinden bronşektazi oluşumuna neden olabilir (5,6). Bu bozukluklar şunlardır;

-Williams-Campbell sendromu
- Mounier-Kuhn sendromu
- Marfan sendromu
- H-tipi trakeobronşial fistül
- Özefagobronşial fistül
- Ana bronş stenozu
- Akciğer sekestrasyonu
- Özofagus duplikasyon kisti
- Bronkojenik kistler
- Konjenital bronş atrezisi
- Trakeal bronş

2.3.3. İmmün Yetmezlik

İmmün yetmezlikler solunum yolu enfeksiyonlarının oluşumunu kolaylaştırdığı için bronşektazi oluşumuna da neden olmaktadır (19).

Bronşektazisi olan tüm çocuk ve yetişkinlerde altta yatan immün yetmezlik, özellikle antikor eksikliği ihtimali düşünülmelidir. Birden fazla bölgeyi içeren sık

tekrarlayan, kalıcı ve fırsatçı enfeksiyonlar bağışıklık yetmezliği şüphesini oluşturmalıdır. İmmün yetmezliği olan hastalarda ve bronşektazili hastalarda, öyküdeki veya klinik muayenedeki her iki durum bir arada düşünülüp detaylı değerlendirme yapılmalıdır. Şüpheli veya kanıtlanmış bağışıklık yetmezliği ve bronşektazinin birlikte bulunduğu hastalarda, teşhis, izleme ve yönetimin özel yönleri, ortak bir uzman bakım düzenlemesi (göğüs doktoru ve immünolog arasında ortak çalışma) içinde optimal olarak sağlanmalıdır (20).

2.3.4. Yabancı Cisim Aspirasyonu

Yabancı cisim aspirasyonları da bronşektazi oluşumunda önemli yer tutar. Yabancı cisim aspirasyonu genel olarak sağ akciğerde ve alt loblarda ya da üst lobların posterior segmentinde karşımıza çıkmaktadır. Yabancı cisim aspirasyonu sonucu kronik bronşit ve bronşektazi meydana gelebilir. Yapılan çalışmalar sonucunda bronşektazi nedeni olarak yabancı cisim aspirasyonunun saptanma oranı 18.4%, 3% ve 3.4% olarak bildirilmiştir (21).

2.3.5. Gastro-Özofageal Reflü

Amerikan Gastroenteroloji Koleji (ACG) kılavuzları, gastroözofageal reflü hastalığını (GÖRH) "mide içeriğinin yemek borusuna veya ötesine, ağız boşluğuna (gırtlak dahil) veya akciğere geri akışından kaynaklanan semptomlar veya komplikasyonlar" olarak tanımlar (22).

2.4. Epidemiyoloji

Bronşektazi genellikle ihmal edilen, üzerinde durulmayan ve prevalansı bilinmeyen bir hastalık olmuştur. Bronşektazi prevalansının 100.000 kişi başına 53 ila 566 arasında vaka olduğu tahmin edilmektedir. Yaşın artmasıyla prevalans artar. Kadınlarda prevalans daha yüksektir (6).

Quint ve ark. bronşektazi için yaşa göre düzeltilmiş mortalite hızının 100.000'de 1437.7 olduğunu bildirmişlerdir (23).

Yapılan birkaç çalışmada özellikle KOAH varlığında, alevlenme sonrası 1 yıllık takipte %30'a varan bir mortalite tanımlamıştır. Kesitsel toplum araştırmalarının eksikliği nedeniyle, özellikle sigara içen veya astım olan hastaların çoğuna KOAH tanısı konulup yanlış teşhis konması nedeniyle yetersiz teşhis edilmesi durumu görülebilmektedir. Resmi bronşektazi insidansı Batı bölgelerinde daha düşükken daha zayıf bağışıklık oranlarına sahip ve düşük sosyoekonomik durumda olan bölgelerde insidans önemli ölçüde daha yüksektir. Örneğin, bronşektazinin yaygın olduğu ve Maori çocukları arasında Auckland pediatrik popülasyonunda yaklaşık 6000'de 1 olduğu tahmin edilmektedir. Hong Kong'da ve Asya'nın birçok bölgesinde, yüksek hasta oranına rağmen bronşektazinin kesin prevalansı bilinmemektedir (6,24).

Antibiyotik kullanımı ile birlikte bronşektazi sıklığında azalma görülmüştür (25). ABD'de 1993-2006 yılları arasında bronşektazi hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada bronşektaziye bağlı hastaneye yatışların zaman içerisinde artış gösterdiği görülmüştür. Bronşektazi nedeniyle hastaneye yatan vakaların çoğunun kadın (%63), önemli bir kısmının (%70) yaşının 65 veya daha yüksek olduğu görülmüştür (26).

Bronşektazi sıklığı, prognozu ve mortalitesi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. İngiltere ve Galler bölgesinde 2001- 2007 yılları arasında bronşektazi mortalitesi ile ilgili olarak yapılan çalışmada bronşektazinin neden olduğu ölümler değerlendirilmiş ve bronşektazi mortalitesi 100.000 de 1,68 olarak bulunmuştur (27).

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde 56 bronşektazi hastasında yapılan çalışmada, bronşektazinin yüksek mortal bir hastalık olduğu bildirilmiş; ileri yaş, komorbid durumlar, oksijen parsiyel basıncı düşüklüğü, pulmoner hipertansiyon, ve balgamda P. aeruginosa varlığının bu hastalarda artmış mortalite ile ilşkili olduğu raporlanmıştır (28). Bronşektazinin epidemiyolojisi konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.5. Tanı

Bronşektaziyi düşündüren klinik bulgularla başvuran hastalarda, uygulanabilecek başlangıç incelemeleri arasında göğüs radyografisi, akciğer fonksiyon testleri (ilk saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim [FEV1], zorlu vital kapasite [FVC], akciğer hacimleri ve difüzyon kapasitesi) ve balgam bakteriyolojik kültürü yer alır. Bunlar, bronşektazinin net teşhisi için özgül incelemeler olmasa da tanısal triyaj ve sürveyans için yararlı bilgiler sağlar (29).

Bronşektazi tanısı konulmadan önce altta yatan hastalıklara bakılmalıdır. Gastroözofageal reflü, diğer özofagus hastalıklarının neden olduğu kronik aspirasyon ve laringeal hastalık veya nörolojik hastalığın sebep olduğu anormal yutma, bronşektazi nedeni olabilir. Sjogren sendromu veya romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar da bronşektaziye neden olabileceğinden öykü veya fizik muayene ile düşündüren özellikleri olan herhangi bir hastada uygun serolojiler alınmalıdır. C-reaktif protein ve eritrosit sedimantasyon hızı gibi inflamatuar belirteçler bronşektazi hastalarında yüksektir ve bu belirteçler alevlenmeler sırasında artar. Bu belirteçleri kullanmanın, öksürük, ateş ve kilo alımı gibi kolayca bulunabilen klinik belirteçlere göre daha fazla bilgi sağladığına dair kanıt olmadığından rutin kullanımı önerilmemektedir (13).

Bronşektaziden şüphelenebileceğimiz birkaç belirtiye bakacak olursak kronik öksürük (>3 ay süre) ve balgam çıkarma veya antibiyotik tedavisi gerektiren yılda > 1 alt solunum yolu enfeksiyonu örnek verilebilir. Tanıyı düşündüren başka kriterler ise şunları içerir: günlük balgam üretimi, rinosinüzit, efor dispnesi, yorgunluk, hemoptizi, tedavisi zor astım, KOAH tanısı almış sigara içmeyenler ve balgamlarında P. aeruginosa veya NTM olan hastalar örnek verilebilir. YRBT, tanıda en çok tercih edilen yöntemdir, hastalığın dağılımı ve yaygınlığı ile ilgili daha fazla ayrıntı sunar ve altın standart olarak kabul edilir. Şekil 2.3. bronşektazinin tanısal özelliklerini gösteren bir YRBT taramasını gösterir (30,31).



Şekil 2.2. Bronşektazinin radyografik belirtileri. A = Kistte sonlanan bronş; B = akciğerin çevresine doğru ilerlerken bronşlarda daralma olmaması; C = taşlı yüzük işareti (bronş, eşlik eden damardan daha büyüktür); D = mukus tıkacı (hava yolu lümenini tamamen dolduran mukus).

2.5.1. Kolonizasyonun Araştırılması

Mikrobiyolojik balgam analizi standart bir teşhis prosedürüdür. Kolonizasyon için risk faktörleri arasında varis veya kistik bronşektazi, bir saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) <%80 ve ilk tanı anında <14 yaş bulunur. En yaygın patojenler Haemophilus influenzae, Pseudomonas spp ve Streptococcus pneumoniae'dir. Tekrarlayan alevlenmeler ve negatif balgam sonuçları olan ilerleyici hastalıkta, numune alma amacıyla bronkoskopi endikedir (32).

2.5.2. Görüntüleme

Tercih edilen görüntüleme yöntemi, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografidir. Çoğunlukla radyolojik değişikliklerin tipi ve lokalizasyonu patogenezin göstergelerini sağlayabilir. Proksimal hava yollarındaki bronşektazi, alerjik bronkopulmoner aspergilloz için tipiktir; multipl nodüler bronşektazi, Mycobacterium avium kompleksi ile enfeksiyonu gösterebilir (32).

2.5.3. Spirometri

Hava akımı obstrüksiyonunun teşhisin önemli bir bileşeni olduğu KOAH gibi durumların aksine, bronşektazide spirometri bulguları değişebilir ve hatta hastalığın erken evrelerinde normal olabilir. Spirometri ve daha ayrıntılı akciğer fonksiyon testleri,

hastalığın ciddiyetini değerlendirmede, ilerlemeyi izlemede ve prognozu tahmin etmede (özellikle yetişkinlerde) faydalı olsa da bronşektazi tanısını dışlamak veya doğrulamak için kullanılamaz (33).

2.6. Tedavi

Bronşektazide kalıcı hava yolu genişlemesini düzeltebilecek herhangi bir tedavi yoktur. Araştırmaların eksikliğinden kaynaklı olarak bronşektazi tedavisi konusunda yeterli veri yoktur. Bronşektazi tedavisi, alevlenmelerin sıklığını önlemeyi veya azaltmayı, devam eden hava yollarını ve buna bağlı akciğer hasarını durdurmayı veya yavaşlatmayı ve iyi bir yaşam kalitesini sürdürmeyi amaçlamalıdır. Bununla birlikte, bu hedeflerin herhangi birine ulaşabileceği kanıtlanmış bir tedavi yoktur. Profesyonel toplumlarda astım, KOAH, pnömoni ve akciğer kanserlerinin yönetimine ilişkin yayınlanmış kılavuzlar bulunmasına rağmen, bronşektazi için bu tarz kılavuzlar yoktur. Bronşektazi tedavisi üzerine yeterli klinik çalışma yapılmamıştır ve yapılan çalışmalar genellikle küçük örneklem büyüklüklerine sahip pilot çalışmalardan oluşur. Bununla birlikte, muhtemelen antibiyotik geliştirme, fizyoterapi, genel destekleyici önlemler ve muhtemelen cerrahi müdahaledeki ilerlemeler nedeniyle, bronşektazide yaşam beklentisi, bildirilen %49'luk mortaliteden çok büyük ölçüde iyileşmiştir (5).

2.6.1. Genel Destekleyici Tedavi

Sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz yapma, sigara içmeme ve temiz havaya maruz kalma gibi genel uygulamalar solunum hastaları için faydalı kabul edilir. Pulmoner rehabilitasyon, orta veya şiddetli KOAH'lı hastaların sağlık durumunu iyileştirir ve bronşektazili hastalar için faydalı olabilir. Hastalar, fizyoterapistler, hemşireler, uğraşı terapistleri, psikologlar ve doktorlardan oluşan bir ekip tarafından multidisipliner bir şekilde hastalık aktivitesi ve şiddeti açısından düzenli olarak izlenmelidir (5).

2.6.2. Özel Terapi

Globulin replasmanı hipogamaglobulinemide enfeksiyonların azaltılmasında etkilidir ve ABPA'da astım ve bronşektazi gelişiminden sorumlu inflamasyonu kontrol etmek için sistemik steroid endikedir. Bronşektazili hastalar sıklıkla uzun etkili β2 agonistleri ile tedavi edilse de herhangi bir etkinlik gösteren kontrollü ve net veri yoktur. Lökotrien reseptör antagonistleri, nötrofil aracılı inflamasyonu azaltmaya yardım eder ancak bronşektazideki etkinliklerini destekleyecek hiçbir net veri yoktur. Benzer şekilde mukolitiklerin bronşektazide kanıtlanmış bir etkinliği yoktur ve potansiyel zararlı etkileri vardır. Balgam çıkarma koruyucu bir mekanizma olduğu için antitussif tedavi de zararlı olabilir (5).

2.6.3. Hava Yolu Temizliği

Birçok uzman, bronşektazi tedavisinin temel dayanağı olarak mukus klirensini önermektedir. Konsensüs kılavuzları, bronşektazili tüm hastaların, çok hafif hastalar için bile sadece alevlenmeler sırasında fizyoterapi uygulamaları gerektiğini ve bir miktar fizyoterapi eğitimi almalarını önermektedir. Çok çeşitli teknikler vardır ve ancak seçilen tekniğin basit ve hızlı teknikler olması hasta uyumunu teşvik edeceği dikkate alınarak hastanın tercihine göre şekillendirilmelidir. Yapılan çalışmalara göre yazarların görüşü göğüs fizyoterapisinin en etkili biçimlerinden biri egzersizdir. Bronşektazili hastalar için pulmoner rehabilitasyon önerilir ve bugüne kadar yapılan çalışmalar küçük olmasına rağmen, rehabilitasyonun yararlarının en az KOAH'ta olduğu kadar bronşektazide de büyük olduğunu açıkça göstermiştir (34).

2.6.4. Aşı

Son yapılan çalışmalar pnömokok ve influenza aşısının bronşektazide de kullanılabileceğini göstermiştir. Bronşektazide bağışıklık tepkisinin daha iyi çözülmesi aşıların geliştirilmesinde önemli rol oynayacaktır (35).

2.6.5. Antibiyotik

Bronşektazi hastalarına genelde 14 gün süreyle antibiyotik tedavisi verilir. 14-21 gün tedavi ya da daha kısa tedavi rejimi için direkt bir kanıt yoktur (36). Hafif ataklar, antibiyotiklere daha duyarlı mikroorganizmalar ile olur (S. Pneumoniae), bazal durumlarına hızlı dönen olgular kısa süreli tedaviden fayda görebilir. 14 gün tedaviden sonuç almayan hastalarda yeni bir değerlendirme ve mikrobiyolojik araştırma yapılmalıdır.

- Atak başlangıcında balgam kültürü göndermek antibiyotik seçimi için kılavuz (ilk tedaviye yanıt yoksa)
- Spesifik bir antibiyotik seçimi/ kombinasyon ya da monoterapi önerisi yok (37).

Atak tedavisi hemen yapılmalı ve uygun hastalar evde antibiyotik tedavisini uygulamalı.

• Önceki balgam bakteriyoloji sonuçları hangi antibiyotik kullanılacağında faydalı olabilir.
• Mümkün olan yerlerde tedavi öncesi kültür ve duyarlılık testi için spontan ya da indükte balgam örneği alınmalı.
• Ampirik antibiyotikler balgam mikrobiyolojisini beklerken başlanabilir. Patojen izole edildiği zaman eğer klinik düzelme yoksa antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarına göre antibiyotikler modifiye edilebilirler (38).

2.6.6. Cerrahi Tedavi

Göğüs doktorları genellikle medikal tedavi gören hastaları takip eder ve hastaları ameliyata sunma kararı onlar tarafından verilir, ancak nihai karar haftalık mediko-cerrahi toplantısında birlikte verilir. Semptomları medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan lokalize hastalığı olan hastalarda akciğer rezeksiyonu cerrahisi düşünülebilir (16).

2.7. Klinik Bulgular

Bronşektazili olgularda kronik öksürük ve balgam çıkarma mevcut olup bu olgularda gelişen bakteryel enfeksiyonlar akciğer fonksiyon kaybıyla sonuçlanır. Bronşektazinin semptomları ve klinik gidişi değişkendir. Persistan prodüktif öksürüğü olan tüm olgularda bronşektazi tanısı dikkate alınmalıdır. Fizik muayene bulguları bronşektazinin değerlendirmesinde orta derecede yararlıdır (39).

2.8. N-Asetilsistein

N-Asetilsistein (NAC) 50 yılı aşkın bir süredir dünya genelinde kullanılmaktadır. Birkaç endikasyonu vardır ve solunum tıbbında [kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), idiyopatik pulmoner fibroz (IPF), bronşektazi ve grip gibi interstisyel akciğer hastalıklarında], parasetamol zehirlenmesi için bir panzehir olarak, nefropati, psikiyatrik ve nörolojik hastalıklarda ve kontrast kaynaklı nefropatide kullanılabilir. NAC genellikle pnömoni, bronşit ve trakeobronşit gibi akut bronkopulmoner hastalığı olan hastalarda nebulize formatta kullanılır. Ayrıca NAC, zehirlenmelerde panzehir olarak WHO Temel İlaçlar Model Listesinde yer almaktadır. 150 mg/kg intravenöz olarak yüksek dozlarda, NAC yaygın olarak kullanılır ve standart uygulamada parasetamol (asetaminofen) intoksikasyonuna karşı klinik olarak onaylanmış bir antidot olarak kullanılır ve alımdan sonraki 8 saat içinde verilirse neredeyse %100 etkilidir. Parasetamol doz aşımı, birçok ülkede akut karaciğer yetmezliğinin en yaygın nedeni olan karaciğer hasarına yol açan mitokondriyal oksidatif dengesizliğe ve nitrozatif strese neden olabilir. NAC'nin intravenöz uygulaması, yine inflamatuar bir durum olan kontrast kaynaklı nefropatiyi önlemek için de kullanılır (40,41).

İlacın solunum yolu hastalıklarında olduğu gibi kronik kullanımı zorunlu olduğunda, izin verilen maksimum doz genellikle günde bir kez uygulanan 600 mg/gün'dür. Kronik kullanımın ana endikasyonu, solunan zararlı ajanlara maruz kalmanın veya akciğer gelişimindeki ek anormalliklerin bir sonucu olarak hava akımı obstrüksiyonu olan hastalarda kronik semptomlarla gelişen KOAH'tır. Genellikle

hastalık semptomlarının alevlenmesi eşlik eder. Etkili tedavi için optimal doz belirlenmemiştir ve bazı klinik çalışmalarda günlük > 600 mg dozlar incelenmiştir. NAC tedavisinin olumlu etkisini doğru bir şekilde değerlendirmek için ilacın yan etki profilini ve daha yüksek dozlarda etkinin değişip değişmediğini anlamamız gerekir. NAC oral yoldan uygulandığında gastrointestinal semptomlar rapor edilmiştir; ancak çalışmalarda çoğunda hastalardaki gastrointestinal semptomların kontrol grubundan daha yaygın olmadığı görülmüştür. İnhale NAC ile öksürük de yaygındı ancak hastaların tedaviye devam etmesini engellememektedir. Tek başına veya kombinasyon terapisinde NAC'nin kronik bronşit, KOAH ve KF'de iyi tolere edildiği bulunmuştur (42).

NAC'nin KOAH alevlenmeleri olan hastalarda IL-8 düzeylerini normal seviyelere getirdiğni C-reaktif protein (CRP) düzeylerini azalttığı ve klinik sonuçları iyileştirdiği bulunmuştur (41).

Oliveria ve ark. yaptığı bir çalışmada erişkin bronşektazi hastalarının oksidatif stres biyobelirteçlerinin hem hücresel hem de plazma ekstraktlarında önemli ölçüde yükseldiğini bulmuştur, bu durum oksidatif stresin bronşektazinin patofizyolojik değişikliklerinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Bu nedenle antioksidan ve antiinflamatuar özelliklere sahip klasik bir mukolitik ajan olarak N-asetilsistein kullanımı bronşektazi tedavisinde etkili olabilir (43).

Qi ve ark. yaptığı çalışmada NAC'nin bronşektazi alevlenmeleri üzerindeki etkisini değerlendirdi. Çalışmanın amacı, uzun süreli oral NAC kullanımının (günde iki kez 600 mg, 12 ay) idiyopatik veya enfeksiyon sonrası bronşektazili hastalarda alevlenme insidansını azaltıp azaltmadığını ve yaşam kalitesini iyileştirip iyileştirmediğini değerlendirmekti. 81 hasta oral NAC aldı ve kontrol grubunda 80 kişi vardı. İki grup arasında farklılık göstermeyen olağan ilaçlara (inhale kortikosteroidler ve uzun etkili β-agonist 45; solunan kısa etkili β-agonist; inhale antikolinerjikler) NAC eklendi. Sonuçlar, kontrol grubuna kıyasla NAC ile tedavi edilen hastalarda alevlenme insidansında bir azalma ve yaşam kalitesinde iyileşme olduğunu göstermektedir. Bildirilen en yaygın yan etkiler epigastrik rahatsızlık (NAC grubunda %9,9,

kontrollerde %7,5); karın ağrısı (her iki grupta %2,5); kusma (NAC grubunda %1.3, kontrollerde %5); vücut kokusu (NAC grubunda %6.2, kontrollerde %0); anoreksi veya mide bulantısı (NAC grubunda %8,6, kontrollerde %10); ishal (NAC grubunda %1.2, kontrollerde %3.8); dispne (NAC grubunda %2,5, kontrollerde %6.3); döküntü (NAC grubunda %2.5, kontrollerde %1.3) ve karaciğer enzimlerinde hafif yükselmeden (NAC grubunda %3.7, kontrollerde %2.5) oluşan ve hepatoprotektif veya antialerjik ajanların uygulanmasıyla düzelen karaciğer fonksiyon bozukluğudur. "Kuru bronşektazi" kümesinde balgam üretimi ve kronik enfeksiyon sıklıkla görülmediğinden "kuru bronşektazi" grubunun uzun süreli N-asetilsistein kullanımından fayda sağlayıp sağlayamayacağı bilinmemektedir. Tedaviden nasıl etkilendiklerini araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Karaciğer metabolizmasına etkisinden ve toksisitenin artmasından dolayı oral uygulamanın aksine nebulize N-asetilsistein uygulaması ilacı vermenin etkili bir yolu olabilir. Bronşektazi hastalarında nebulize N-asetilsisteinin etkililiğini ve güvenliğini araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (42).

NAC, hücrelerin içinde GSH ikmalinin aracılık ettiği çok çeşitli mekanizmalar aracılığıyla çalışır. Bunlardan en önemlisi sülfhidril gruplarının (–SH) elektrofilik metabolitlerle doğrudan veya GSH S- transferazlar yoluyla tepkimeye girme yeteneğinden oluşan nükleofilisitesidir. Bu özellik, DNA reaktif metabolitlerinin bağlanmasına ve reaktif ara maddelerin bloke edilmesine sebep olur. Reaktif ara maddenin bir örneği, sitokrom P450 enzimleri aracılığıyla oluşturulan parasetamol metaboliti N -asetil-p-benzokinon imindir (NAPQI). Aynı zamanda NAC, p53 aracılı apoptoz yoluyla antioksidan aktivite gösterebilir. NAC katabolizması ile türetilen L-Cys, kolayca vazodilatör, anti-inflamatuar ve kolayca dağılabilen hidrojen sülfüre biyolojik olarak dönüştürülür. Bu nedenle, NAC bir hidrojen sülfür donörü olarak kabul edilmelidir. NAC'nin güçlü bir ROS ve özellikle hipokloröz asit (HOCl) ve •OH temizleyicisi olduğu uzun yıllar önce kanıtlanmıştır. ROS üreten vasküler NAD(P)H oksidazların NAC tarafından inhibisyonu, hipertansiyonun önlenmesi ve ateroskleroz gibi kontrolsüz büyüme ve iltihaplanma ile ilişkili patolojik durumlarla ilgilidir. NAC molekülündeki SH grupları ayrıca lipidlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksidasyonunda rol oynayan birkaç reaktif nitrojen türünü (RNS) temizleyebilir. NAC, klinik olarak çok önemli bir etkileşim olan ve akut kalp yetmezliği ve akut miyokard iskemisi ve

enfarktüsü bağlamında önemli olduğu gösterilen nitrik oksidin vazodilatör ve antiagregan etkilerini arttırır (41).

2.9. 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)

ROS, oksijen ve eşdeğerleriyle ilişkili serbest radikallerdir. Diğer moleküllerle moleküler oksijenden daha güçlü reaktiviteye sahiptirler. ROS genellikle şu dört türü gösterir: Süperoksit anyonu (O_2^-), Hidrojen peroksit (H_2O_2), Hidroksil radikali (OH -) ve Singlet oksijen (O2). ROS, hücrelerin ve partiküllerin en önemli yapıları ile reaksiyona girerek biyolojik fonksiyonlarını değiştirir. ROS'un mutasyon, karsinogenez, yaşlanma, ateroskleroz ve inflamasyon gibi çeşitli biyolojik fenomenlerde rol oynadığı tespit edilmiştir. ROS, DNA'daki guanin bazlarına saldırır ve guanin bazının hidroksilasyonu ile 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) oluşturur. 8-OHdG hücre zarını geçebilir ve genellikle oksidatif stres ile ilişkili hastalıkları olan hastaların idrar, serum veya tükürüğünde saptanır. Kanser ve diğer dejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere endojen oksidatif DNA hasarının ölçümü için bir biyobelirteç olarak birçok çalışmada yaygın olarak kullanılmıştır. 8-OHdG seviyesi genellikle oksidatif strese bağlı mutajenezin bir biyobelirteci olarak kabul edilir. Tütün içimi, hava kirliliği, ultraviyole radyasyon, mitokondriyal hasar, kronik inflamasyon ve kronik sistemik hastalıklar kontrolsüz oksidatif hasara yol açar ve bu da onarılamaz DNA hasarı üreterek ilerleyerek mutasyona ve karsinojeneze neden olabilir. Oksidan ve potansiyel olarak kötü huylu hastalıklarda antioksidan durumu, oksidatif hasarın seviyesini ve DNA hasarının daha fazla ilerlemesini analiz etmek için erken bir biyobelirteç aracı olarak hizmet eder. (44)

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikiminin, özellikle karsinojenezin ilk adımlarında, tümör oluşumunun temel tetikleyicilerini modüle eden yapısal hücresel ve/veya genetik değişikliklerle sonuçlanabileceği yaygın olarak belgelenmiştir. Nükleer ve mitokondriyal DNA'da, 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) veya 8-okso-7,8-dihidro-2'-deoksiguanozin (8-oksodG) en sık gözlenen tek nükleotid bazlı lezyonlardır. DNA replikasyonunda mutasyonlara neden olabilir. Ayrıca, bu serbest radikallerin neden olduğu oksidatif lezyonların, hücrelerde baz eksizyon onarımı (BER) ile sürekli

olarak onarılmasına rağmen, oksidatif DNA hasarının potansiyel biyobelirteçleri olduğu kabul edilmektedir (45).

Kronik inflamasyon sırasında, etkilenen dokularda sadece reaktif oksijen türleri artmaz, aynı zamanda antioksidan düzeylerinde de azalma gözlenir (46).

Antioksidanlar, oksitlenebilir substrata göre düşük konsantrasyonlarda, o substratın oksidasyonunu önemli ölçüde azaltan veya inhibe eden maddeler olarak tanımlanabilir (47). ROS'un doğrudan ortadan kaldırılması ve bu zararlı ajanların neden olduğu hasarın onarılması yoluyla oksidatif hasarla mücadele ederler. Antioksidanlar ayrıca bazı redoks duyarlı proinflamatuar gen transkripsiyon faktörlerini aşağı regüle ederek ve eş zamanlı olarak inflamatuvar gen transkripsiyon faktörlerini regüle ederek etki eder (48).

Fazla ROS, guanin bazlarını hidroksile eder ve 8-hidroksiguanin (8-OHGua) oluşturur ve elektron soyutlaması yoluyla 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) veya 8-okso-7,8-dihidro-2'-deoksiguanozin üretir. (8-oxodG). 8-OHdG ve 8-oxodG terimleri çoğu literatürde genellikle aynı bileşik olarak kullanılmaktadır. Bu üretim, değiştirilmiş işlevlerle DNA modifikasyonuna yol açan DNA hasarının ana formlarından biri olan oksidatif DNA hasarı ile sonuçlanır. Bu mutajenik deoksiguanozinler hücre zarını kolayca geçebildikleri için, daha sıklıkla oksidatif hasarın göstergesi olarak adlandırılırlar ve ayrıca çeşitli hastalıkların erken tespitinde bir biyobelirteç olarak sınıflandırılırlar. Oksidatif DNA hasarının ana ürünü olan 8-OHdG veya 8-oxodG, onarıldıktan sonra kan dolaşımına salınacak ve daha sonra böbrekler tarafından idrarla atılacaktır. Bu nedenle, bu deoksiguanozinlerin plazma seviyesi, ne kadar oksidatif strese maruz kalındığını gösterebilir (49).

2.10. Immunoglobulinler

Yetersiz antikor yapımı ile ortaya çıkan humoral immun yetmezlikleri yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY), X'e bağlı agammaglobulinemi (XLA), immünglobulin (Ig) sınıf dönüşümü defekti /hiper IgM sendromu, selektif IgA, IgG,

IgM eksiklikleri, IgG alt grup eksiklikleri, spesifik antikor yapım defektleri ve diğer hipogamaglobulinemiler alt gruplarında incelenmektedir (50).

Primer immün yetmezliklerde; solunum sistemine ait birçok komplikasyon ortaya çıkabilir (tekrarlayan pnömoni, bronşit, bronşektazi, kor pulmonale, pulmoner arteriyal hipertansiyon, kronik atelektazi, ampiyem, interstisyal pulmoner fibrozis, hiler lenfadenopati, lenfoid interstisyel pnömoni, pulmoner abse, lenforetiküler maligniteler ve bronşiolitis obliterans gibi) (51,52,53).

Bu durumdan sorumlu enfeksiyonlar genellikle Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae ve Staphlococcus aureustur (54,55,56).

Humoral yetmezliği olan hastalarda serum IgG düzeyinin yüksek olması akciğer tutulumunda iyileştirme etkisinin olduğunu göstermiştir (10).

Yapılan bir çalışmada IgG eşik düzeyi 800 mg/dL üzerinde olan olgularda bronşiektazi oranı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük bulunmuştur. Bu durumun hasta sayısının azlığı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Tüm olgularda bronşektazi sıklığı %27,7 iken bu oran YDİY tanılı olgularda %47,8 olarak bulunmuştur. X'e bağlı agamaglobulinemi tanılı olgularda %33,3, Hiper IgM sendromu tanılı olgularda %60 oranında bronşektazi saptanmıştır (57).

2.11. C Reaktif Protein (CRP)

CRP, karaciğer tarafından sentezlenen ve inflamasyona yanıt olarak seviyesi yükselen pentamerik bir proteindir. CRP, bir enflamatuar/enfeksiyöz sürecin akut fazı sırasında CRP'nin transkripsiyonundan sorumlu gen üzerindeki IL-6 eylemiyle indüklenen bir akut faz reaktan proteinidir. CRP'nin en önemli rolü kompleman sistemlerle reaksiyona girerek vücudun immunolojik savunma mekanizmalarına yardımcı olmaktır (58,59). İnfeksiyonlarda, romatoid artrit, romatizmal ateş, kanser, tüberküloz gibi birçok hastalıkta serum CRP düzeyi artmaktadı CRP hem proinflamatuar hem de antiinflamatuar özelliklere sahiptir. Fosfokolin, fosfolipidler,

histon, kromatin ve fibronektine bağlanarak yabancı patojenlerin ve hasarlı hücrelerin tanınmasında ve temizlenmesinde rol oynar. Klasik kompleman yolunu aktive edebilir ve ayrıca hücresel kalıntıların ve hasarlı veya apoptotik hücrelerin ve yabancı patojenlerin uzaklaştırılmasını hızlandırmak için Fc reseptörleri yoluyla fagositik hücreleri aktive edebilir. Ancak bu, idiyopatik trombositopenik purpura (ITP) gibi otoimmün süreçlerde fosfokolin kolunu gösteren otoantikorlar tarafından aktive edildiğinde patolojik hale gelebilir. Ayrıca bazı durumlarda kompleman sisteminin ve dolayısıyla inflamatuar sitokinlerin aktivasyonu ile doku hasarını kötüleştirebilir. Enflamasyonun dolaylı bir testi olan eritrosit sedimantasyon hızı ile karşılaştırıldığında, CRP seviyeleri sırasıyla inflamatuvar uyarının başlaması ve ortadan kaldırılmasıyla hızla yükselir ve düşer. Kalıcı olarak yükselmiş CRP seviyeleri, kronik enfeksiyonlar gibi kronik inflamatuar durumlarda veya romatoid artrit gibi inflamatuar artritlerde görülebilir. Yüksek bir C-reaktif proteinin sayısız nedeni vardır. Bunlara akut ve kronik durumlar dahildir ve bunlar etiyolojide enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan olabilir. Bununla birlikte, belirgin şekilde yükselmiş CRP seviyeleri çoğunlukla enfeksiyöz bir neden ile ilişkilidir (patojenle ilişkili moleküler patern tanıma örneği). Travma ayrıca CRP'de (alarmin yanıtı) yükselmelere neden olabilir (58).

C-reaktif protein, 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından Pnömokok enfeksiyonunun akut aşamasında olan hastaların serumlarını araştırırken bulunan ve yüksek oranda korunmuş bir plazma proteini olan homopentamerik bir akut faz inflamatuar proteindir. CRP'nin plazma konsantrasyonu, inflamatuar bozukluklar sırasında en az %25 oranında sapma gösterir. CRP nin en yüksek konsantrasyonu serumda bulunur ve bazı bakteriyel enfeksiyonlar seviyeleri bu değeri 1.000 kata kadar artırabilir. CRP esas olarak karaciğer hepatositlerinde sentezlenirken, aynı zamanda düz kas hücreleri, makrofajlar, endotel hücreleri, lenfositler ve adipositler tarafından da sentezlenir. CRP, enfeksiyon ve kardiyovasküler olayların bir belirteci olarak kullanılsa da, inflamatuar süreçlerde ve apoptoz, fagositoz, nitrik oksit (NO) salınımı ve üretimi dahil olmak üzere enfeksiyona verilen konak yanıtlarında önemli roller oynadığına dair kanıtların sayısı artmaktadır (60).

C-reaktif protein (CRP) ve toplam beyaz hücre sayısı gibi sistemik inflamatuar belirteçlerin yükselmesinin, hastalığın yaygınlığı ve zayıf akciğer fonksiyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Hengh Hsieh ve ark. 2006-2007 yılları arasında yaptıkları çalışmada stabil KF dışı bronşektazili hastalarda serum yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) ile yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YRBT) dahil diğer klinik araçlar arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmaya 69 hasta dahil edilmiştir. Göğüs HRCT'sinde belgelenen bronşektazi, bronşektazinin idiyopatik etiyolojisi (geçmişi olan hastaların hiçbiri, pankreas veya karaciğer veya bağırsakta kronik işlev bozukluğu veya elektrolit dengesizliği, hastalığın ergenlikten önce başlaması ve aile öyküsü gibi kistik fibroz olmayan), kronik balgam üretimi (günlük balgam ≥ 10 μmL), majör pulmoner tanılar ve hastanın son 3 hafta içinde kaydettiği semptomların kararlı olup değişmemesi dahil edilme kriterleri arasındaydı. Etiyolojisi tanımlanmış bronşektazi (örn. primer siliyer diskinezi ve alerjik bronkopulmoner aspergilloz), yaygın değişken immün yetmezlik, son üç hafta içinde antibiyotik kullanımı, karaciğer yetmezliği, malignite veya gebeliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak, stabil KF dışı bronşektazili hastalarda serum hs-CRP ve HRCT skorları arasında iyi bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Artan HRCT skorları ve azalmış istirahat oksijenasyon satürasyonu, daha yüksek serum hs-CRP seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir; bu durum serum hs-CRP'nin, stabil KF dışı bronşektazide sistemik inflamasyon derecesini gösteren yararlı bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, hs-CRP'nin bronşektazi progresyonu ve tedaviye yanıttaki rolünün klinik öneminin daha iyi anlaşılabilmesi için, hem anti-inflamatuar farmakolojik tedavide hem de düzenli pulmoner rehabilitasyon programlarında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (61).

2.12. Prokalsitonin(PCT)

PCT, kalsitonin için prohormon olmasına karşın, biyolojik aktiviteleri belirgin şekilde birbirinden farklıdır. Akciğerin K hücrelerinde ve tiroid bezinin C hücrelerinde yüksek oranda serum kalsiyum konsantrasyonları veya neoplastik değişiklikler, PCT geninin transkripsiyonuna neden olur. Sonrasında 116 amino asitli PCT molekülünün ribozomal sentezi gerçekleşir ve ardından 60 ila 91 amino asitlerin parçalanması kalsitonin verir. Kalsitoninin biyolojik aktivitesi, kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek

serum kalsiyum konsantrasyonunu düşürmektir. Şiddetli sistemik inflamasyon durumunda veya bakteriyel enfeksiyonlarda PCT 2 ila 4 saat içinde belirgin şekilde yükselişe geçer (5.000 kata kadar) ve seviye iyileşene kadar bu yükseliş devam eder. PCT'nin biyolojik yarı ömrü 22 ila 26 saattir, bu CRP ve diğer akut faz reaktanlarına göre avantajlı bir zaman noktasıdır. CRP ve diğer akut faz reaktanlarından farklı olarak veriler viral enfeksiyonlara karşı PCT nin nadiren arttığını göstermektedir. Prokalsitonin (PCT), bakteriyel enfeksiyonların teşhisi için kullanılabilecek bir belirteçtir. Çünkü viral enfeksiyonlara ve spesifik olmayan inflamatuar hastalıklara göre karşılaştırıldığında ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda daha yüksek PCT seviyeleri bulunur. Bu nedenle PCT, antibiyotik tedavisinin başlatılması veya kesilmesiyle ilgili verilecek kararları desteklemek için kullanılabilir (62).

Bronşektazide rutin olarak kullanılan enfeksiyon belirteçleri, bakteriyel alevlenmeler sırasında stabiliteyi yargılamak veya antibiyotik tedavisi hakkında karar vermek için yeterli değildir. Loebinger ve ark. nın 63 ayaktan hasta ve 38 yatan hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmanın sonucuna göre ayaktan hastalarda PCT seviyeleri daha düşük bulunmuştur. CRP ve PCT önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Yatan hastalardaki inflamatuar belirteçler ayaktan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. PCT' nin bronşektazide alevlenme tedavisine rehberlik etmesi kesin değildir. Bu çalışmaya göre PCT ve diğer inflamasyon belirteçleri arasında bir korelasyon bulunamamıştır (63).

Yapılan başka bir çalışmada, bronşektazi hastalarında serum prokalsitonin seviyeleri yerine serum balgamda araştırılmıştır. Sonuçlar, akut bronşektazi alevlenmesi ile hastaneye yatırılan hastaların, seruma kıyasla balgamda önemli ölçüde daha yüksek prokalsitonin seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir. Bu yeni balgam biyobelirteç, bronşektazinin değerlendirilmesinde ve yönetiminde yardımcı olma potansiyeline sahiptir. Balgam testinin tekrarlanabilirliğini ve bu biyolojik belirtecin bir alevlenmeyi takiben ve stabilite dönemlerinde nasıl değiştiğini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (64).

2.13. Prolidaz

Prolidaz, birçok dokuda bulunan ve Mn2 + tarafından aktive edilen hidroksilazlar grubundan bir metalloenzimdir. Prolidaz düzeylerindeki değişikliklerin birçok hastalığın patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Prolidaz eksikliği, nadir görülen bir otozomal resesif kalıtsal duruma neden olur. Bu durumda kronik tekrarlayan enfeksiyonlar, zeka geriliği, splenomegali ve deri lezyonları görülür. Prolidaz eksikliğinin yaygın deri lezyonları telenjiektazi, purpura, hiperkeratoz, alt ekstremitelerin tekrarlayan ülserleri, egzamatöz lezyonlar ve lenfödemdir (65).

Prolidaz, bir C-terminal prolin veya hidroksiprolin içeren bir dipeptidin kurucu amino asitlere hidrolizini katalize ettiği bilinen tek dipeptidazdır. Kollajen, insan vücudunda en çok bulunan yapısal proteindir ve toplam protein kütlesinin yaklaşık %33'ünü oluşturur. Prolin ve hidroksiprolin, kolajenin %20'den fazlasını oluşturur bu nedenle kolajen yıkımı, prolin veya hidroksiprolin içeren önemli miktarda dipeptit üretimini sağlar. Peptidaz D (PEPD), Xaa-Pro dipeptidaz, X-Pro dipeptidaz, prolin dipeptidaz veya imidodipeptidaz dahil olmak üzere birçok farklı adı vardır. Prolidaz, yaşamın üç alanında da bulunur - arkeler, bakteriler ve ökaryotlar. Prolidazın enzimatik aktivitesi, endojen ve diyet proteinlerinin katabolizmasının son aşamalarında prolin veya hidroksiprolin salgılar. Prolidazın en çok çalışılan substratı, hücre dışı matrisin (ECM) baskın bileşeni olan kolajenin parçalanması sırasında üretilen imidodipeptidlerdir. Prolidaz, bu dipeptitlerin hücre içi sindirimini kolaylaştırarak ve kollajen sentezi için prolinin geri dönüşümünü teşvik ederek ECM'nin yeniden şekillenmesinde önemli bir görev alır. Bu nedenle prolidaz, yara iyileşmesi, inflamasyon, anjiyogenez, hücre proliferasyonu ve karsinogenez gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde gereklidir. Prolidaz aktivitesinin oksidatif stres ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiş ve çeşitli hastalıklarda oksidatif stresin işe yarar bir biyokimyasal belirteci olduğu ileri sürülmüştür. Astım, aşırı mukus üreten ve solunum problemlerini tetikleyen iltihaplı ve daralmış hava yolları ile karakterizedir. Enflamasyon nedeniyle artan kolajen birikimi hava yollarının daralmasına neden olur. Parkinson hastaları (PD), akciğer sağlığı ve patolojilerinde prolidaz aktivitesinin önemli rolünü vurgulayan astım benzeri belirtiler gösterirler. Bronşiyal astımlı erişkinlerden

alınan kan serumlarında prolidaz aktivitesi artış göstermiştir. Ancak başka bir çalışmada bronşiyal astımlı çocuklarda serum prolidaz aktivitesinin azaldığı görülmüştür. Bu çelişkili çalışmalar, yaşın prolidaz aktivitesi üzerindeki farklı etkisinin olabileceğini ortaya koymaktadır. Diğer bazı kolajenolitik enzimler de yaşa bağlı bir artışla ilişkilidir. PD'de olduğu gibi prolidaz aktivitesinde bir azalmanın, bronşiyal astımlı erişkinlerde prolidaz aktivitesinde bir artışla aynı patolojiye neden olmasının bir açıklaması bulunmamaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), daha küçük hava geçiş yollarının ve geri dönüşümsüz olarak hasar görmüş alveollerin neden olduğu akciğerlerdeki hava akışını engelleyen başka bir inflamatuar akciğer hastalığı, sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde daha düşük plazma prolidaz aktivitesi göstermemektedir (66).

2.14. Oksidatif Stres

Reaktif oksijen türleri, elektron veya hidrojen alarak diğer moleküllerle reaksiyona girebilen oksijen içeren kararsız moleküllerdir. Normal hücre metabolizmasının ürünleridirler ve hücre sinyalizasyonu ve homeostazında önemli rollere sahiptirler. Reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi, enfeksiyon, iltihaplanma, hipoksi ve sigara içimi gibi çeşitli faktörlerin neden olabileceği oksidatif stresi ortaya çıkarır. Bu durum oksidan ve antioksidan dengesizlik durumu, proteinlerin, DNA'nın ve lipidlerin oksidasyonu ile hücresel hasara neden olabilir. Mikrobiyal kolonizasyon ve nötrofilik inflamasyon ile karakterize bir durum olan bronşektazili hastaların hava yollarında yoğun oksidan ve antioksidan aktivite mevcuttur. Oksidatif süreçlerin antioksidan savunmaları bastırdığı bir dengesizlik durumu olan oksidatif stres, hücresel ve doku hasarına yol açabilir ve bronşektazinin patogenezinde önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Akciğer, geniş kan akışı, yüzey alanı ve ventilasyonu nedeniyle endojen (örn. nötrofillerin aktivasyonu) veya eksojen oksidan kaynakların (örn. sigara dumanı) neden olduğu oksidatif strese özellikle duyarlıdır. Bronşektazide, hasarlı hava yollarının bakteri kolonizasyonunun kronik inflamasyona, daha fazla doku hasarına ve bakteri büyümesi için gelişmiş bir ortama yol açtığı bir kısır döngü işler. Oksidatif stresin, inflamatuar transkripsiyon faktörleri nükleer faktör-kappa B ve aktivatör protein-1'in aktivasyonu yoluyla hava yolu inflamasyonunu indüklediği ve daha sonra

daha fazla oksidatif strese neden olduğu bir oksidatif stres döngüsü de mevcuttur. Bronşektazinin patogenezi tam olarak anlaşılmamasına rağmen, bakteriyel enfeksiyona karşı abartılı ve kontrolsüz bir nötrofilik yanıtın bronşektazi gelişiminde çok önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Nötrofiller patojenler tarafından aktive edildiğinde, solunum patlaması aktivitesi, oksidatif stresin gelişiminde merkezi bir rol oynayan süperoksit üretimi ile sonuçlanır (67).

Kronik inflamasyon, bronş ağacı hasarında merkezi bir rol oynar ve IL-6, IL-8 ve TNF-a gibi proinflamatuar sitokinlerin artan salınımı ile karakterize edilen alevlenmiş bir nötrofilik tepkiye neden olur. Önceki çalışmalar, hem plazma hem de bronkoalveolar lavaj sıvısındaki sitokin düzeylerinin artmasının, hastalığın stabil fazında bile bronşektazili erişkinlerde tipik olduğunu göstermiştir. Sitokin seviyeleri hastalığın yayılması, akciğer fonksiyonu ve yaşam kalitesi ile ilişkilidir. Oksidatif stres (OS), astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kistik fibroz gibi diğer kronik inflamatuar akciğer hastalıklarının patogenezinde de önemli bir rol oynar. OS ve inflamasyon arasındaki karmaşık bir etkileşim, çeşitli hastalıklarda iyi kurulmuş olmasına rağmen, OS'nin bronşektazideki rolü tam olarak araştırılmamıştır. Özetle OS, inflamatuar süreci devam ettiren büyük miktarlarda proinflamatuar sitokin salmak için inflamatuar hücreleri aktive eden sinyalleri yönlendirir. Birkaç çalışma, bronşektazili bireylerin plazmalarında ve solunan nefes yoğunlaşmalarında bazı reaktif oksijen türlerinin (ROS) seviyelerinin arttığını göstermiştir. Bu nedenle, artan OS oranları, bronşektazili erişkinlerde tipik bir kronik inflamatuar sendromla ilişkili olabilir. Öte yandan, yüksek OS'ye bir yanıt olarak bazı antioksidanların artan seviyeleri ortaya çıkabilir. İnflamatuar yanıt, karmaşık bir sitokin ağı içinde meydana gelen etkileşimlere dayanır ve pro- ve anti-inflamatuar seviyelerde düzenlenebilmektedir. Diğer kronik akciğer hastalıklarında gözlendiği gibi, bronşektazili bireylerde gözlenen fonksiyonel kapasite ve günlük yaşam aktivitelerinde bozulma, kas rejenerasyonunda bozulma, kas atrofisi ve alt kas gibi kas performansında azalmalara katkıda bulunabilir. Bu nedenle, bronşektazili hastaların inflamatuar seviyesi veya OS'si ne kadar yüksekse, egzersiz ve fiziksel aktivite kapasitelerinin o kadar düşük olduğu sonucunu çıkarmak mantıklıdır (68).

Genel olarak kronik solunum yolu hastalıkları olan hastalarda sistemik inflamasyon ve oksidatif stres bildirilmiştir. KOAH, özellikle ciddi hava akımı sınırlaması ve amfizemi olan hastalarda ve solunum durumlarının sistemik etkileri (örn., kas disfonksiyonu, sarkopeni ve zayıf egzersiz toleransı) olan hastalarda sistemik inflamasyon ve oksidatif stresin varlığının önemli bir örneğini temsil eder. Hafif ila orta derecede KOAH'lı hastalarda, sistemik inflamasyon ve/veya redoks dengesizliğinin etkileri çok az görülür. Benzer şekilde, bronşektazili hastalarda daha yüksek sistemik inflamasyon düzeyleri, doğrudan bozulmuş akciğer fonksiyonu, yaşam kalitesi, egzersiz toleransı ve daha yüksek hastalık şiddeti skorları ile ilişkilidir. Çok hafif bronşektazisi, lokalize yayılımı ve çeşitli hastalık skorlarıyla ölçüldüğü üzere korunmuş akciğer fonksiyonu olan hastaların da yüksek düzeyde sistemik inflamasyon ve redoks dengesizliği sergileyip sergilemediği henüz açıklığa kavuşturulmamıştır (69).

2.15. Tas, Tos, Osi

TAS, Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur. Bu yöntemde Fe2+-o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (70).

TOS, Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir. Prensip: Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-odianisidine kompleksini ferrik iyona oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xylenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti pektrofotometrik olarak ölçülmektedir (71).

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Sevye (TAS)'ye bölünerek hesaplanmaktadır (72).

Toplam antioksidan durumu (TAS), tüm antioksidanların toplam etkisini ve toplam oksidan durumu (TOS), plazma ve vücut sıvılarında bulunan tüm oksidanların toplam etkisini yansıtır. Dokularda oluşan reaktif oksijen türleri (ROS) ve serbest radikaller, DNA, proteinler, karbonhidratlar ve lipidler gibi biyolojik olarak önemli maddelere zarar verebilmektedir. ROS, metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilir ve bunları enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidatif mekanizmalar yoluyla uzaklaştıran organizmalarda zararlı oksidatif reaksiyonlar meydana gelebilir. Belirli koşullar altında oksidanların artması ve antioksidanların azalması önlenemez ve oksidatif/antioksidatif denge oksidatif duruma doğru kayar. Bunun sonucunda 100'ün üzerinde hastalıkta rol oynayan oksidatif stres gelişir (71).

Organizmadaki oksidatif stres durumunu yansıtan birçok antioksidan ve oksidan molekül vardır ancak bunların düzeylerini ayrı ayrı ölçmek hem zor hem de maliyetlidir. Bu nedenle, pratik olarak toplam oksidan durumu (TOS) ve toplam antioksidan durumu (TAS) ölçülür ve oksidatif stresin derecesini yansıtan oksidatif stres indeksi (OSI), TOS ile TAS oranlanarak hesaplanır (72).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul İzni

Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04.01.2021 tarihli, 1 nolu oturumda ve 29 sayılı, saat 13.30 kararı ile onayı alındı.

3.2. Çalışma Grubunun Oluşturulması

Bu çalışmada Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahi Polikliniğinde 2020-2021 yılları arasında başvuran bronşektazi hastaları oluşturmaktaydı. N-asetil sistein ilacının kullanan, kullanmayan ve kontrol kanları olmak üzere 3 gruptan oluşturuldu. N-asetil sistein kullanan ve yaş ortalaması 43±20 olan 22 kadın ve 8 erkek, N-asetil sistein kullanmayan ve yaş ortalaması 43±20 olan 22 kadın ve 8 erkek, kontrol grubu ise yaş ortalaması 40±24 olan 18 kadın ve 12 erkekten oluşan 30 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi.

3.3. Örneklerin Hazırlanması

Kan örnekleri N-asetil sistein ilacının kullanan, kullanmayan ve kontrol kanları şeklinde toplandı. Alınan kanlar jelli (biyokimya tüpleri) tüpe aktarıldı. Daha sonra kanlar 4000 rpm'de 10 dakika santifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlardan total antioksidan kapasite (TAS), total oksidan seviye (TOS), oksitadif stres indeksi (OSI), 8-Hydroxydeoxyguanosine (8-OHDG) ve Prolidase çalışmak üzere –80 ^{o}C'de saklandı.

3.4. Kullanılan Araç ve Gereçler

Çalışmamızda Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya AR-GE Laboratuvarında kullanılan cihazlardan yararlanıp çalışıldı.

1-Santrifüj (Hettich Universal 30 RF)
2-Spektroflorometre (Thermo Fısher Scıentıfic, Fınland)
3- Derin dondurucu -80 ºC (Thermo)
4- Vorteks (Nüve, NM 110 model, Türkiye)
5- Otomatik biyokimya analizörü (Aeroset, USA)
6-Mikroplate Washer (BIORAD, Fransa)
7-Mıcrı santfirüj (ISOLAB)
8-Etüv (Memmert, Germany)
9-1000, 100, 10 µl'lik pipet makinesi (Brand marka)
10-300 ve 50 µl'lik çoklu pipet makinesi (Brand marka)

3.5. Total Antioksidan Kapasite (TAS) Tayini

Örneklerin total antioksidan seviye (TAS) düzeyi Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli2,2'-azino-bis (ABTS) katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalin antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analoğu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi (134). Dokulardaki TAS sonuçları Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi.

✓ **Reaktifler**

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

Reaktif 1: 10 mM o-Dianisidine ve 45 mM Fe(NH4)2(SO4)2-6H2O, 75mM Clark tamponu (pH=1,8) içerisinde çözülerek hazırlandı.

Reaktif 2: 75 mM Clark tamponu (pH=1,8) içerisinde ise 7,5mM hidrojen peroksit karıştırılarak hazırlandı.

✓ **Prensip**

Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH- radikalini meydana getiren hidrojen peroksid ile Fe2+–o-dianisidine (hidroklorid) kompleksidir. Düşük pH'da bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girer ve sarı kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ise daha ileri oksidasyon tepkimelerine girerek renk oluşumunu artırmaktadır. Ancak bu oksidasyon tepkimelerini engelleyerek renk oluşumunu önleyen örneklerdeki antioksidanlardır. Otomatik analizörde ölçülen bu tepkime spektrofotometrik olarak netice vermektedir.

3.6. Total Oksidan Kapasite (TOS) Tayini

Örneklerin toplam oksidan status (TOS) düzeyi Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm, testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyona kümülatif olarak oksitlemesine dayanan kolorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar μmol H2O2 Equivalent/ L olarak ifade edildi

- ✓ **Reaktifler**

Tam otomatik kolorimetrik bir yöntem olup Erel tarafından geliştirilmiştir.

Reaktif 1: Ana solüsyon hazırlanırken 140 mM'lık NaCI çözeltisi içerisine 25 mM H2SO4 çözülür. Önce % 10 oranında gliserol ana solüsyonda çözülüp daha sonra 250 µM Xlenolorange toplam volümde çözülerek hazırlandı.
Reaktif 2: Reaktif hazırlanırken önce 10 mM o-Dianisidine dihidrocloride daha sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat ana solüsyon içeriside çözüldü.

- ✓ **Prensip**

İyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyona oksitleyen örnekte bulunan oksidanlar ferrözdur. Gliserol ise ortamda bulunur ve bu reaksiyonun hızını yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Xylenolorange ile ferrik iyonlar asidik ortamda renkli bir kompleks oluştururlar. Rengin şiddeti örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olup, spektrofotometrik olarak ölçülmektedir.

3.7. Oksidatif Stres İndeks (OSİ) Tayini

Oksidatif Stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSI), Toplam Oksidan Status/Seviye (TOS) düzeylerinin Toplam Antioksidan Status/Seviye (TAS) düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSI) hesaplanırken TAS düzeyleri 10 ile çarpılarak TOS düzeyleri ile birimler eşitlenir. Sonuçlar Arbutrary Units (AU) olarak ifade edildi.

$$OSİ = \frac{\text{TOS, µmol H2O2 Equiv. / L.}}{\text{TAS, mmol trolox Equiv. / L. X 10}}$$

3.8. 8-OHDG Analizi

Human 8-Hydroxy-Desoxyguanosine Bioassay Technology Laboratory (BT Lab) markalı kitle çalışıldı. (Catalog no: EA0048Hu).

✓ **Reaktif Hazırlama**

1. Tüm reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi.

2. Standart 8ng / ml standart stok solüsyonu oluşturmak için 120µl standardı (16ng / ml) 120µl standart diluent ile sulandırıldı. Seyreltme yapmadan önce standardın hafifçe karıştırılarak 15 dakika oturmasına izin verildi. Standart stok solüsyonunu (8ng / ml) 1: 2 standart seyreltici ile 4ng / ml, 2ng / ml, 1ng / ml ve 0.5ng / ml solüsyonlar üretmek için seri olarak seyrelterek çift standart noktaları hazırlandı. Standart seyreltici, sıfır standart (0 ng / ml) olarak işlev görür. Kalan herhangi bir çözelti -20 ° C'de dondurulmalı ve bir ay içinde kullanılmalıdır.

3. Yıkama Tamponu 500 ml 1x Yıkama Tamponu elde etmek için 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini 25x deiyonize veya damıtılmış suyla seyreltildi. Konsantrede kristaller oluşmuşsa kristaller tamamen çözülene kadar yavaşça karıştırıldı.

✓ **Testin Prensibi**

1. Tüm reaktifler, standart solüsyonları ve örnekleri talimatlara göre hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Tahlil, oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

2. Test için gerekli sayıda şerit belirlendi. Şeritleri kullanmak için çerçevelere yerleştirildi. Kullanılmayan şeritler 2-8 ° C'de saklanmalıdır.

3. Standart kuyucuğa 50µl standart eklendi. Not: Standart kuyuya antikor eklemeyin çünkü standart çözelti biyotinlenmiş antikor içerir.

4. Numune kuyucuklarına 40 µl numune eklendi, ardından numune kuyucuklarına 10 µl anti-8-OHDG antikoru eklendi, ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi (boş kontrol kuyusu değil). İyice karıştırıldı. Plaka bir mühürleyici ile örtüldü. 37 ° C'de 60 dakika inkübe edildi.

5. Sızdırmazlık maddesi çıkarıldı ve plakayı 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Kuyucukları her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatıldı. Otomatik yıkama için, tüm kuyular aspire edildi ve 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı, kuyular yıkama tamponu ile dolduruldu. Plaka bir kağıt havlu veya başka bir emici malzeme üzerinde kurutuldu.

6. Her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu A ekleyin ve ardından her kuyucuğa 50 µl substrate solution B eklendi. Yeni bir kapatıcı ile kaplanmış plak karanlıkta 37 ° C'de 10 dakika inkübe edildi.

7. Her kuyuya 50µl Durdurma Solüsyonu ekleyin, mavi renk hemen sarıya döndü.

8. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroplaka okuyucu kullanarak her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) hemen belirlendi.

3.9. Prolidase Analizi

Human Xaa-Pro Dipeptidase/Prolidase Bioassay Technology Laboratory (BT Lab) markalı kitle çalışıldı. (Catalog no: E3408Hu).

- ✓ **Reaktif Hazırlama**

1. Tüm reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi.

2. Standart 8ng / ml standart stok solüsyonu oluşturmak için 120µl standardı (16ng / ml) 120µl standart diluent ile sulandırıldı. Seyreltme yapmadan önce standardın hafifçe karıştırılarak 15 dakika oturmasına izin verildi. Standart stok solüsyonunu (8ng / ml) 1: 2 standart seyreltici ile 4ng / ml, 2ng / ml, 1ng / ml ve 0.5ng / ml solüsyonlar üretmek için seri olarak seyrelterek çift standart noktaları hazırlandı. Standart seyreltici, sıfır standart (0 ng / ml) olarak işlev görür. Kalan herhangi bir çözelti -20 ° C'de dondurulmalı ve bir ay içinde kullanılmalıdır.

3. Yıkama Tamponu 500 ml 1x Yıkama Tamponu elde etmek için 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini 25x deiyonize veya damıtılmış suyla seyreltildi. Konsantrede kristaller oluşmuşsa kristaller tamamen çözülene kadar yavaşça karıştırıldı.

- ✓ **Testin Prensibi**

1. Tüm reaktifler, standart solüsyonları ve örnekleri talimatlara göre hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Tahlil, oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

2. Test için gerekli sayıda şerit belirlendi. Şeritler kullanmak için çerçevelere yerleştirildi. Kullanılmayan şeritler 2-8 ° C'de saklanmalıdır.

3. Standart kuyucuğa 50µl standart eklendi. Not: Standart kuyuya antikor eklemeyin çünkü standart çözelti biyotinlenmiş antikor içerir

4. Numune kuyucuklarına 40 µl numune eklendi, ardından numune kuyucuklarına 10 µl anti-Prolidase antikoru eklendi, ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi (boş kontrol kuyusu değil). İyice karıştırıldı. Plaka bir mühürleyici ile örtündü. 37 ° C'de 60 dakika inkübe edildi.

5. Sızdırmazlık maddesi çıkarıldı ve plaka 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Kuyucukları her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama

tamponu ile ıslatıldı. Otomatik yıkama için, tüm kuyular aspire edildi ve 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı, kuyular yıkama tamponu ile doldurulduu. Plaka bir kağıt havlu veya başka bir emici malzeme üzerinde kurutuldu.

6. Her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu A ekleyin ve ardından her kuyucuğa 50 µl substrate solution B eklendi. Yeni bir kapatıcı ile kaplanmış plağı karanlıkta 37 ° C'de 10 dakika inkübe edildi.

7. Her kuyuya 50µl Durdurma Solüsyonu eklendi, mavi renk hemen sarıya döndü.

8. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroplaka okuyucu kullanarak her kuyucuğun optik yoğunluğunu (OD değeri) hemen belirlendi.

3.10. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 23.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılığın sebebi araştırılırken, Benferroni çoklu karşılaştırma testinden faydalanılmıştır. Kategorik değişkenler sunulurken değişkenlerin frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

3.11. Biyokimyasal Parametreler

Harran üniverisitesi biyokimya laboratuvarında immunoglubulinler ve prokalsitonin değerleri Siemens markalı biyokimya cihazında ölçülmüştür.

3.11.1 Immunoglobulin Analizi (A,G,M)

✓ **Reaktif Hazırlama**

1. N Ig Reaktifi: Bir şişenin liyofilize içeriğini 2.0 mL distile su ile sulandırıldı ve kullanmadan önce 15 dakika bekletildi. İlk kullanımdan önce karıştırmak için dikkatlice çalkalandı.

2. N Ig Standardı (insan): Bir şişenin liyofilize içeriğini 1.0 mL distile su içinde çözüldü. Karıştırmak için dikkatlice sallandı. Standart, sulandırıldıktan 15 dakika sonra kullanıma hazırdı.

3. N Ig Kontrolü (insan): Bir şişenin liyofilize içeriğini 1.0 mL distile su içinde çözüldü.

4. Karıştırmak için dikkatlice sallandı. Kontrol, sulandırıldıktan 15 dakika sonra kullanıma hazırdı.

5. N IgA İlave Reaktifler: 25 µL N IgA İlave Reaktif B'yi bir şişe N IgA İlave Reaktif A'ya pipetlendi ve nazikçe karıştırıldı.

✓ **Testin Prensibi**

İnsan Ig'sine özel antikorlarla kaplanmış polistiren partikülleri, Ig içeren numunelerle karıştırıldığında toplanır. Bu agregalar, numuneden geçen bir ışık demetini dağıtır. Saçılan ışığın yoğunluğu, numunedeki ilgili proteinin konsantrasyonu ile orantılıdır. Sonuç, bilinen bir konsantrasyon standardı ile karşılaştırılarak değerlendirilir.

3.11.2. CRP Analizi

✓ **Reaktif Hazırlama**

Tüm reaktifler sıvı halde ve kullanıma hazırdır.

✓ **Testin Prensibi**

Sistem aşağıdaki adımları otomatik olarak gerçekleştirir

1. Serum/plazma için, birincil örnekten 50 µl'yi ve 200 µl Atellica CH Diluent'i bir seyreltme küvetine dağıtır.

2. Reaktif 1'den 50 µl'yi bir reaksiyon küvetine dağıtır.

3. 10 µl önceden seyreltilmiş örneği bir reaksiyon küvetine dağıtır.

4. Reaktif 2'den 50 µl'yi bir reaksiyon küvetine dağıtır.

5. Karıştırır ve karışımı 37°C'de inkübe eder.

6. Reaktif 2 eklendikten sonra absorbansı ölçer.

7. Sonuçları rapor eder.

3.11.3. Prokalsitonin Analizi

PCT Testi, bakım noktası ve laboratuvar ayarlarında AQT90 FLEX analizöründe EDTA veya lityum-heparin tam kan veya plazma numunelerinde PCT'nin kantitatif tayini için bir in vitro tanı testidir. Sepsis tanısında yardımcı olarak kullanım için endikedir.

AQT90 FLEX analizörü, immünoassay teknolojisini ve zaman çözümlü florometrik algılamayı kullanan tam otomatik sürekli erişimli bir analizördür.

4. BULGULAR

Araştırmaya dâhil edilen toplam 90 deneğin betimsel istatistikleri incelendiğinde, 8-OHdG ölçümünün ortalaması 8,89 olarak bulunmuştur. Standart sapması ise ±4,55 olup bu ölçümlerin yaklaşık %68'i 8,89 ± 4,55 aralığında yayılım göstermektedir. 8-OHdG ölçümünün minimum değeri 3,25 iken maksimumu 19,65'dir. Prolidaz ölçümünün yaklaşık %68'i ise 22,20 ± 15,67 aralığında dağılmaktadır. TAS, TOS ve OSİ ölçümlerinin yaklaşık %68'i sırasıyla, 1,53 ± 0,86; 4,87 ± 1,96 ve 0,42 ± 0,29 aralığında yayılım göstermektedir. IgA ölçümünün ortalaması 4,54 olup ortancası 4,25'dir. IgM, IgG ve CRP'nin ortalamaları ise sırasıyla, 1,92, 9,36 ve 0,93'tür. Prokalsitonin ölçüm ortalaması ise 14,14'dür. Tüm gözlemler Non-NAC, NAC ve kontrol olarak üç gruba ayrılmış olup gruplardaki gözlem sayısı 30'dur (%33,33).

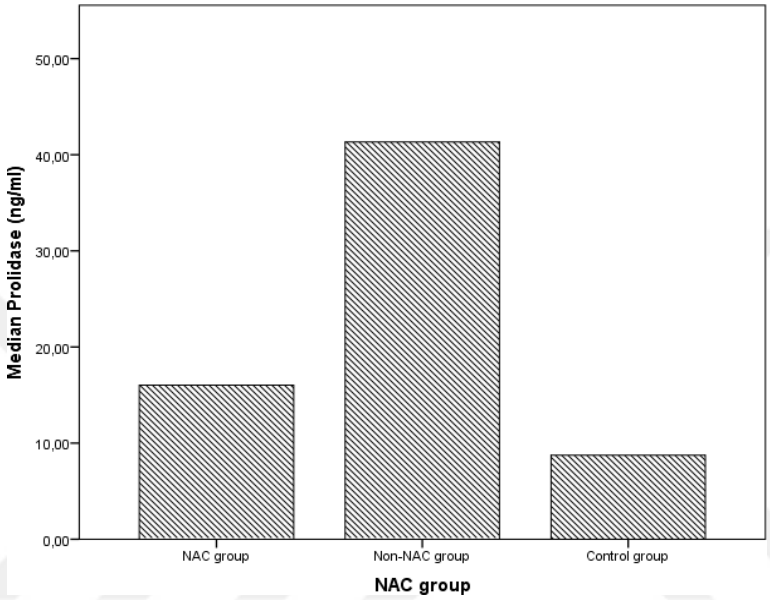
Tablo 4.1. Sürekli Değişkenler Açısından Grupların Karşılaştırılması (Prolidaz, CRP, Prokalsitonin)

	NAC group						p
	Non-NAC group		NAC group		Control group		
	Ort.	Medyan	Ort.	Medyan	Ort.	Medyan	
Prolidaz (ng/ml)	41,55±11,25	41,34[2]	15,92 ±4,16	16,03[1]	9,14 ±2,34	8,74[3]	**<0,001**
CRP (mg/dl)	1,91±,67	1,66[2]	,58 ±,11	,58[1]	,28 ±,11	,323	**<0,001**
Procalsitonin (ng/ml)	27,26 ±7,63	27,69[2]	13,59 ±4,05	12,72[1]	1,57 ±,98	1,113	**<0,001**

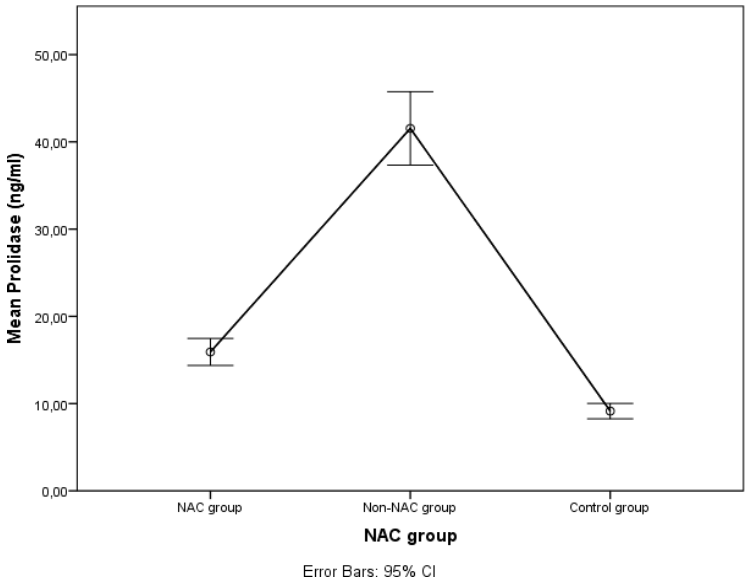
Prolidaz değerinin ortalama değeri Non-Nac grubunda 41,55±11,25 ng/ml NAC grubunda 15,92±4,16 ng/ml kontrol grubunda ise 9,14±2,34 ng/ml olarak bulunmuştur (Tablo 4.1, Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.7, Şekil 4.24). Bu değer her bir grupta birbirinden anlamlı derecede farklıdır (p<0,001). En yüksek değerini Non-NAC grubunda, en düşük değerini ise kontrol grubunda almıştır.

CRP değerinin ortalama değeri Non-NAC grubunda 1,91±0,67 mg/dl bulunurken NAC grubunda 0,58±1,1 mg/dl kontrol grubunda ise 0,28±1,1 mg/dl olarak bulunmuştur (Tablo 4.1, Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.7, Şekil 4.24). Bu değer her bir grupta birbirinden anlamlı derecede farklıdır (p<0,001). En yüksek değerini Non-NAC grubunda alırken en düşük değerini kontrol grubunda almıştır. Non-NAC grubundaki değer diğer iki gruptan anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p<0,001).

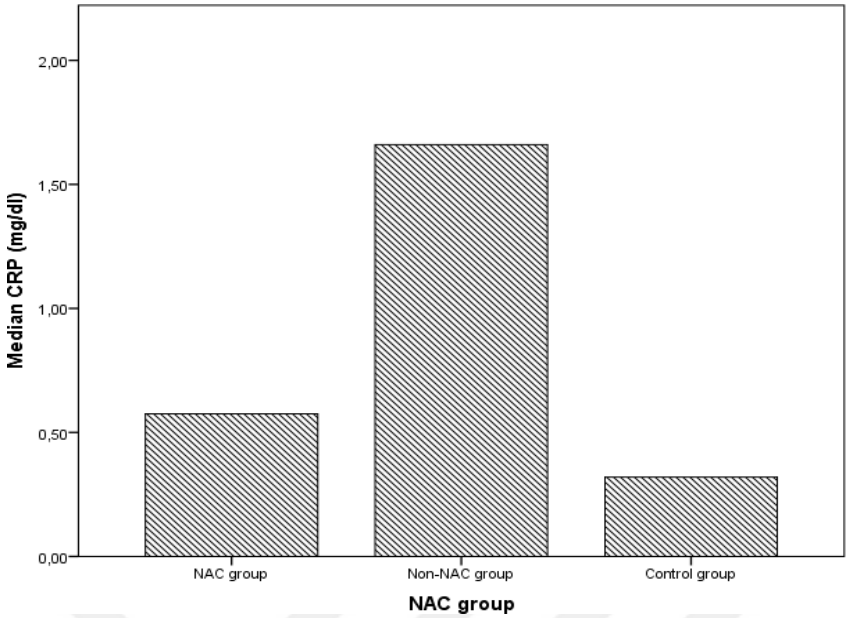
Prokalsitonin değerinin ortalama değeri Non-NAC grubunda 27,26±7,63 ng/ml NAC grubunda 13,59±4,05 ng/ml kontrol grubunda ise 1,57±0,98 ng/ml olarak bulunmuştur (Tablo 4.1, Şekil 4.5, Şekil 4.6, Şekil 4.7, Şekil 4.24). En yüksek değerini Non-NAC grubunda alırken en düşük değerini kontrol grubunda almıştır. Non-NAC grubundaki değer diğer iki gruptan anlamlı derecede çok yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).



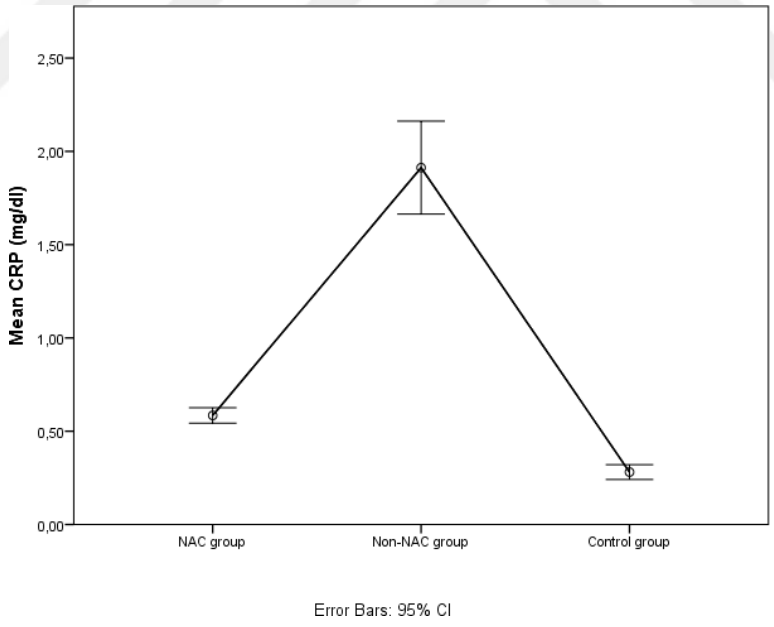
Şekil 4.1. Prolidaz Ölçüm Ortancaları



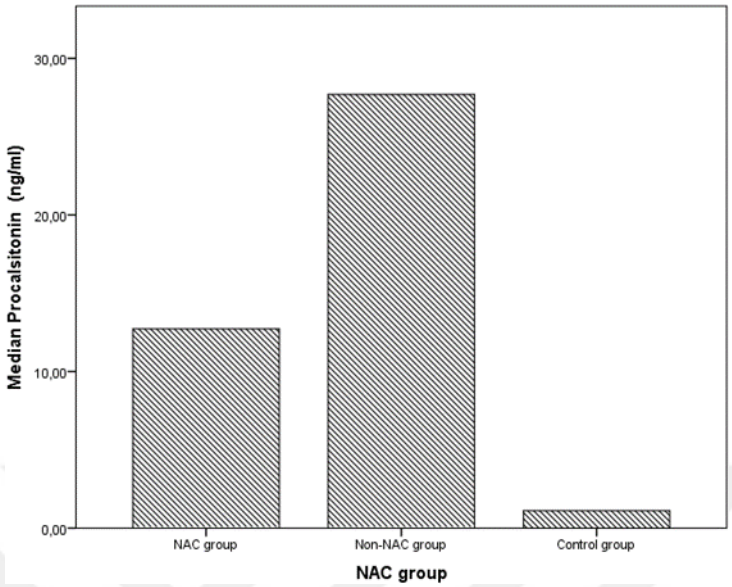
Şekil 4.2. Prolidaz Ölçüm Ortancaları Çizgi Grafiği



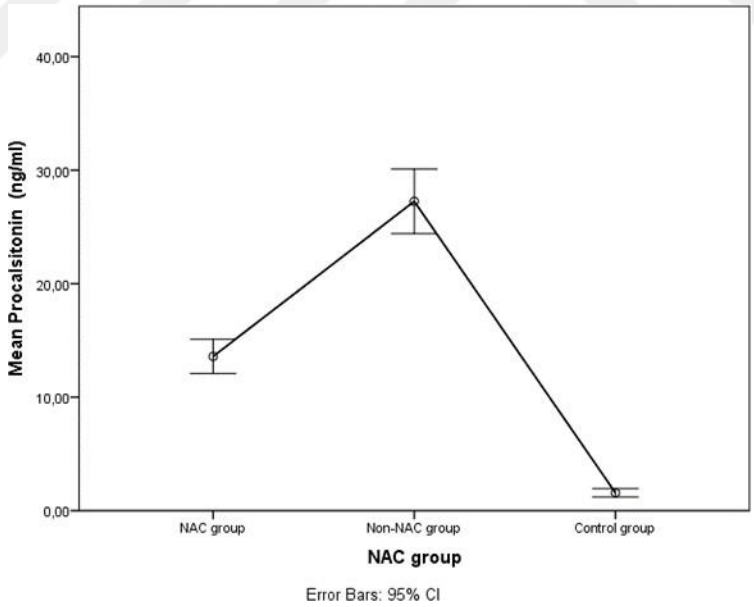
Şekil 4.3. CRP Ölçüm Ortancaları



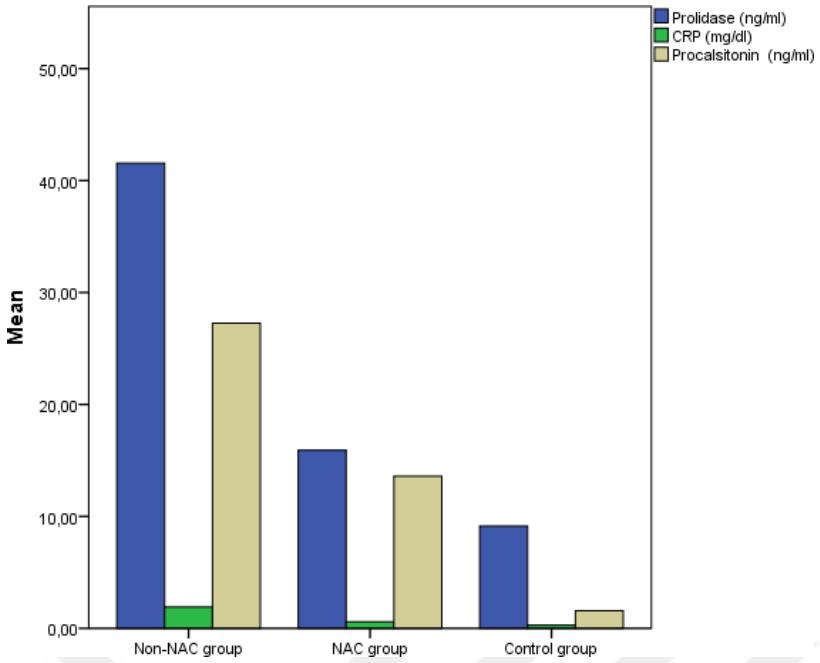
Şekil 4.4. CRP Ölçüm Ortancaları Çizgi Grafiği



Şekil 4.5. Prokalsitonin Ölçüm Ortancaları



Şekil 4.6. Prokalsitonin Ölçüm Ortancaları Çizgi Grafiği



Şekil 4.7. Prolidaz, CRP, Prokalsitonin Ölçüm Ortancaları

Tablo 4.2. Sürekli Değişkenler Açısından Grupların Karşılaştırılması (8-OHdG, TAS, TOS, OSİ)

	NAC group						p
	Non-NAC group		NAC group		Control group		
	Ort.	Medyan	Ort.	Medyan	Ort.	Medyan	
8-OHdG (ng/ml)	14,25±3,19	12,44[2]	7,96±1,20	8,17[1]	4,47 ±0,95	4,52[3]	**<0,001**
TAS (mmol /L)	,84 ±,12	,87[2]	1,57 ±,30	1,48[1]	2,18 ±1,11	1,71[1]	**<0,001**
TOS (mmol /L)	6,62 ±1,34	6,47[2]	4,97 ±1,28	4,87[1]	3,02 ±1,31	2,75[3]	**<0,001**
OSİ (mmol /L)	,80 ±,14	,84[2]	,32 ±,10	,31[1]	,16 ±,07	,15[3]	**<0,001**

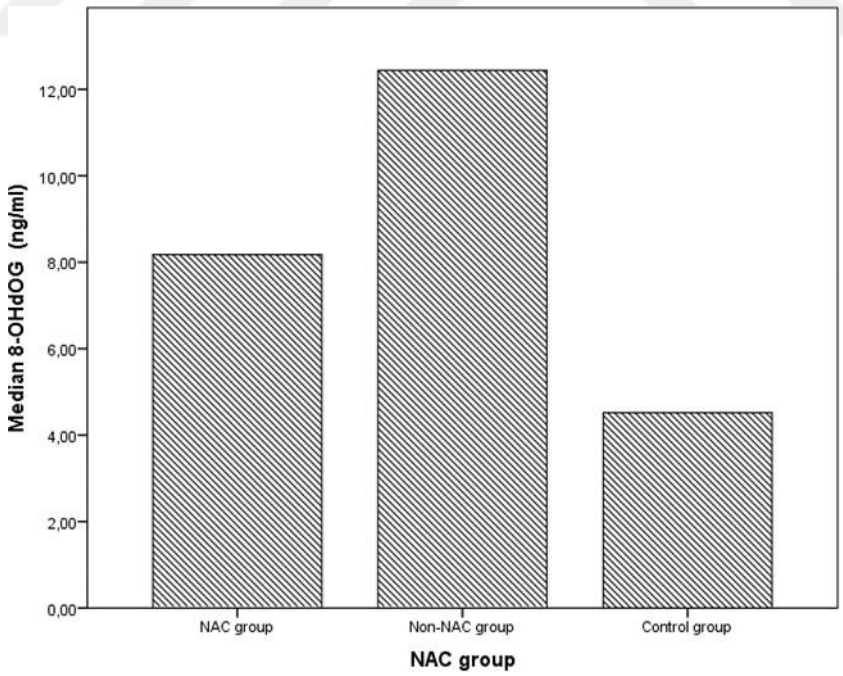
8-OHdG nin ortalama değeri, Non-NAC grubunda 14,25±3,19 ng/ml kontrol grubunda ise 4,47±0,95 ng/ml, NAC grubunda 7,96±1,20 ng/ml olarak bulunmuştur (Tablo 4.2, Şekil 4.8, Şekil 4.9, Şekil 4.16, Şekil 4.24). Bu değer her bir grupta birbirinden anlamlı derecede farklıdır ($p<0,001$). 8-OHdG en yüksek değerini Non-NAC grubunda en düşük değerini kontrol grubunda almıştır. Non-NAC grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

TAS değerinin ortalama değeri Non-NAC grubunda 0,84±0,22 mmol/L NAC grubunda 1,57±0,30 mmol/L kontrol grubunda ise 2,18±1,11 mmol/L olarak bulunmuştur (Tablo 4.2, Şekil 4.10, Şekil 4.11, Şekil 4.16, Şekil 4.24). En yüksek değerini kontrol grubunda alırken en düşük değerini Non-NAC grubunda almıştır. Non-

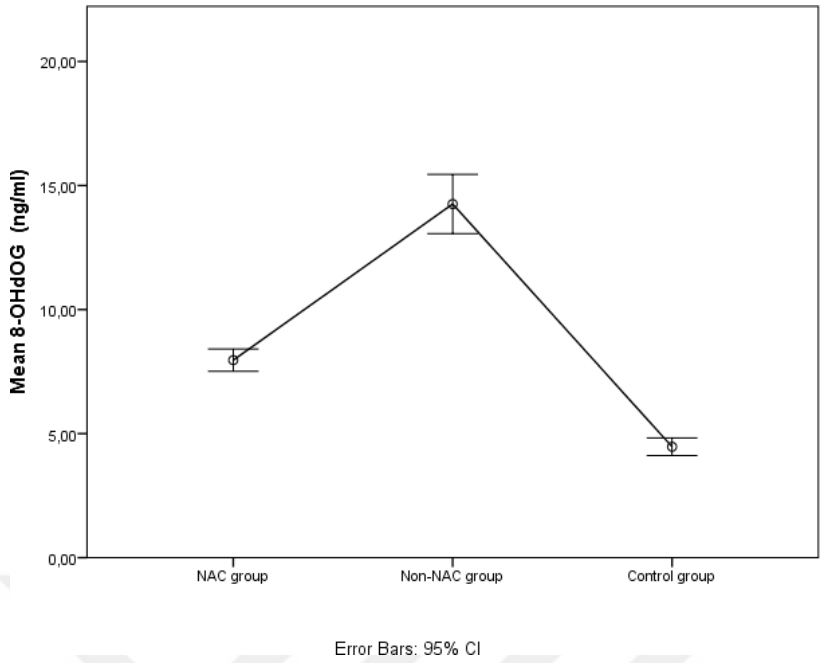
NAC grubundaki değer diğer iki gruptan anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0,001).

TOS değerinin ortalama değeri Non-NAC grubunda 6,62±1,34 mmol/L NAC grubunda 4,97±1,28 mmol/L kontrol grubunda ise 3,02±1,31 mmol/L olarak bulunmuştur (Tablo 4.2, Şekil 4.12, Şekil 4.13, Şekil 4.16, Şekil 4.24). Bu değer her bir grupta birbirinden anlamlı derecede farklıdır (p<0,001). En yüksek değerini Non-NAC grubunda alırken en düşük değeri kontrol grubunda bulunmuştur. Non-NAC grubundaki değer diğer iki gruptan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,001).

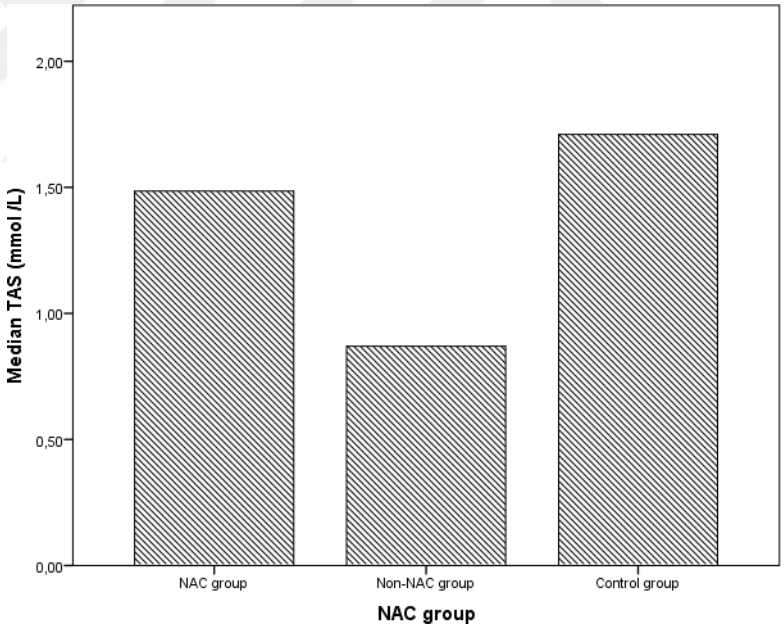
OSİ değerinin ortalama değeri Non-NAC grubunda 0,80±0,14 mmol/L NAC grubunda 0,32±0,10 mmol/L kontrol grubunda ise 0,16±0,07 mmol/L olarak bulunmuştur (Tablo 4.2, Şekil 4.14, Şekil 4.15, Şekil 4.16, Şekil 4.24). En yüksek değerini Non-NAC grubunda alırken en düşük değerini kontrol grubunda almıştır. Kontrol grubundaki değer diğer iki gruptan anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (p<0,001).



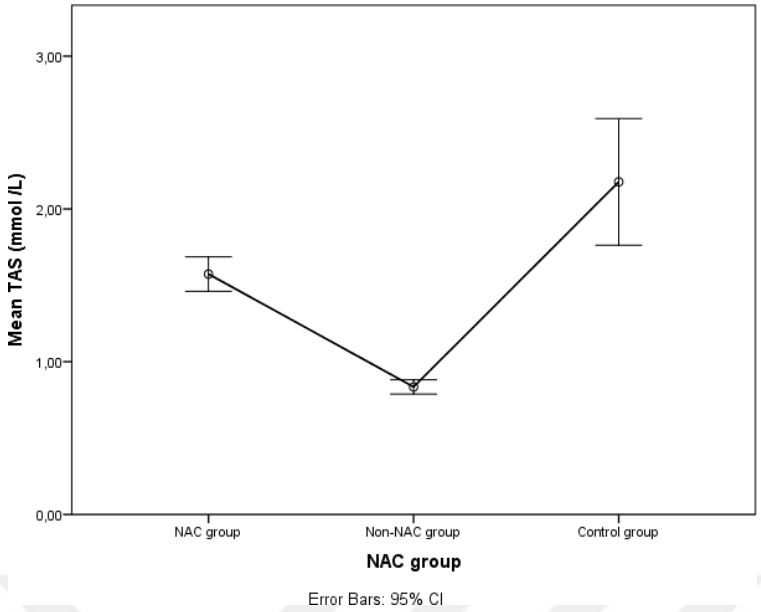
Şekil 4.8. 8-OHdG Ölçüm Ortancaları



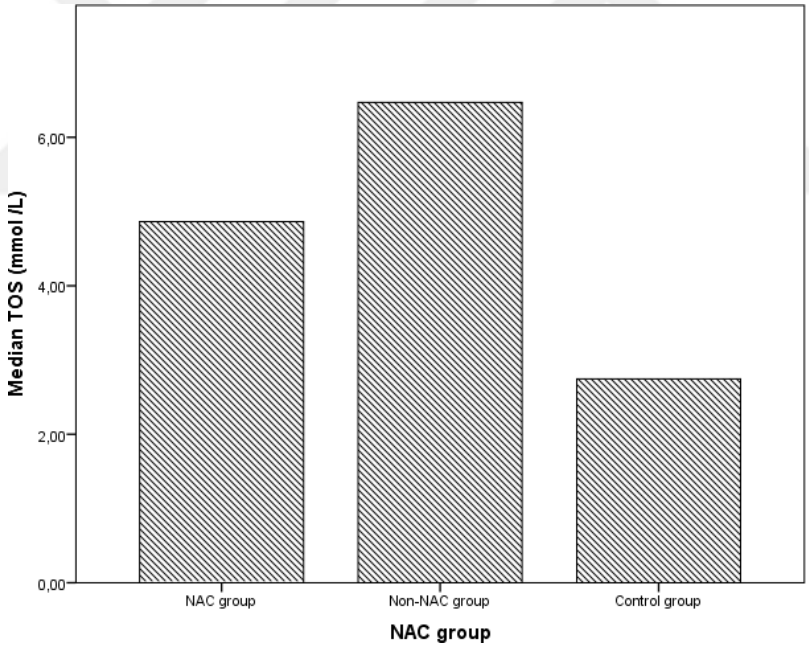
Şekil 4.9. 8-OHdG Ölçüm Ortancaları Çizgi Grafiği



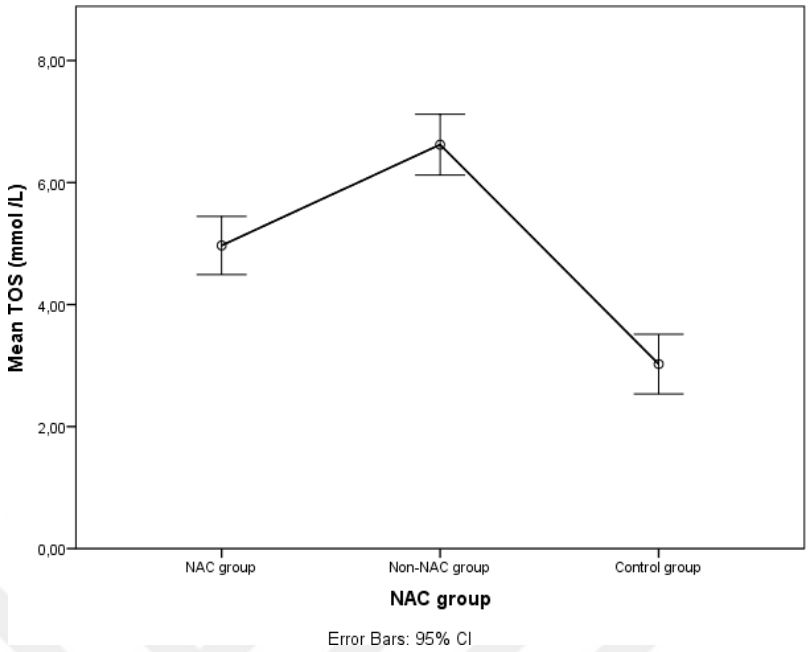
Şekil 4.10. TAS Ölçüm Ortancaları



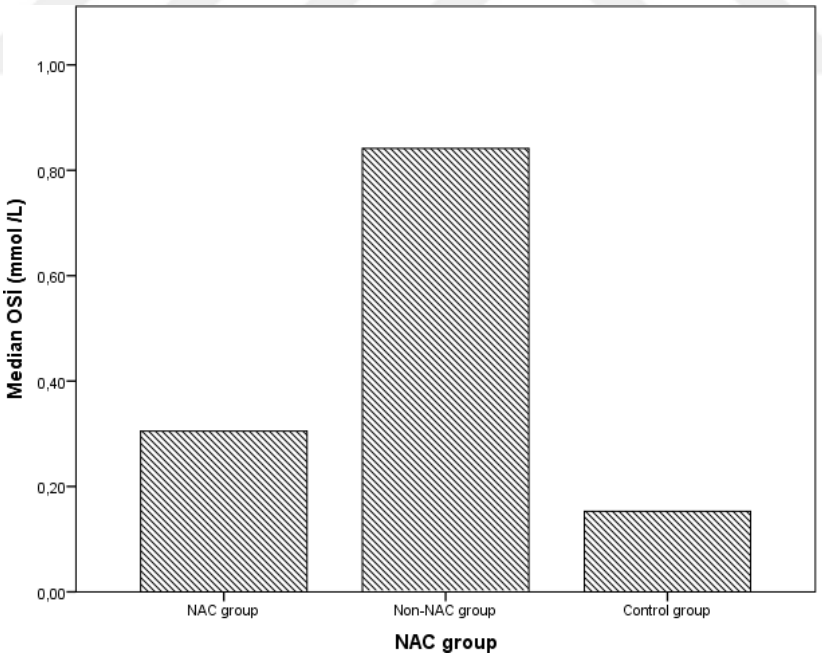
Şekil 4.11. TAS ölçüm Ortancaları Çizgi Grafiği



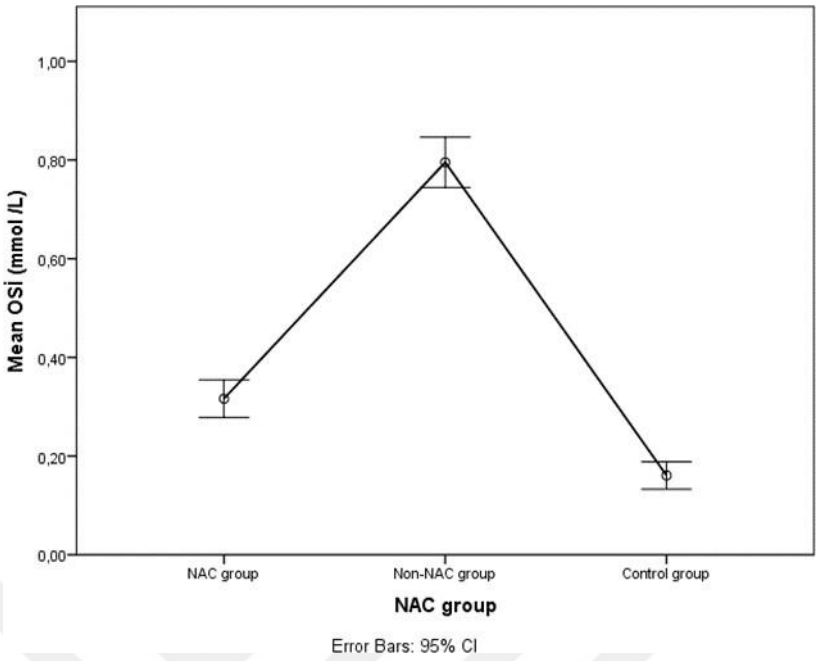
Şekil 4.12. TOS Ölçüm Ortancaları



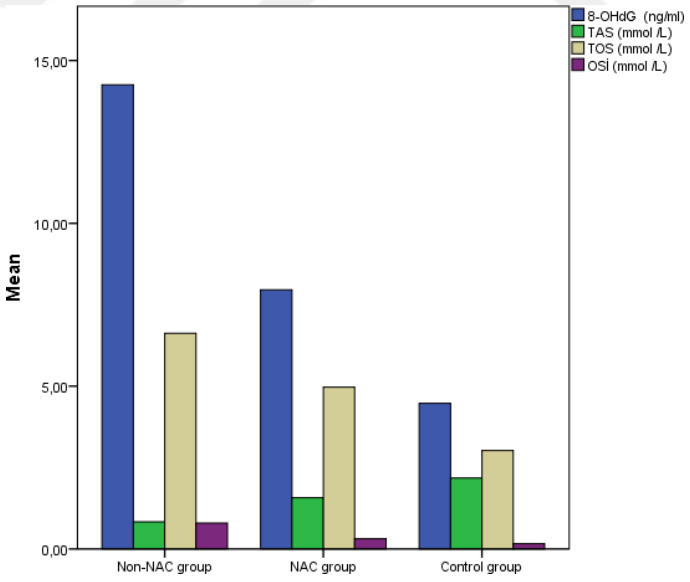
Şekil 4.13. TOS ölçüm Ortancaları Çizgi Grafiği



Şekil 4.14. OSİ Ölçüm Ortancaları



Şekil 4.15. OSİ Ölçüm Ortancaları Çizgi Grafiği



Şekil 4.16. 8-OHdG, TAS, TOS, OSİ Ölçüm Ortancaları

Tablo 4.3. Sürekli Değişkenler Açısından Grupların Karşılaştırılması (IgA, IgM, IgG)

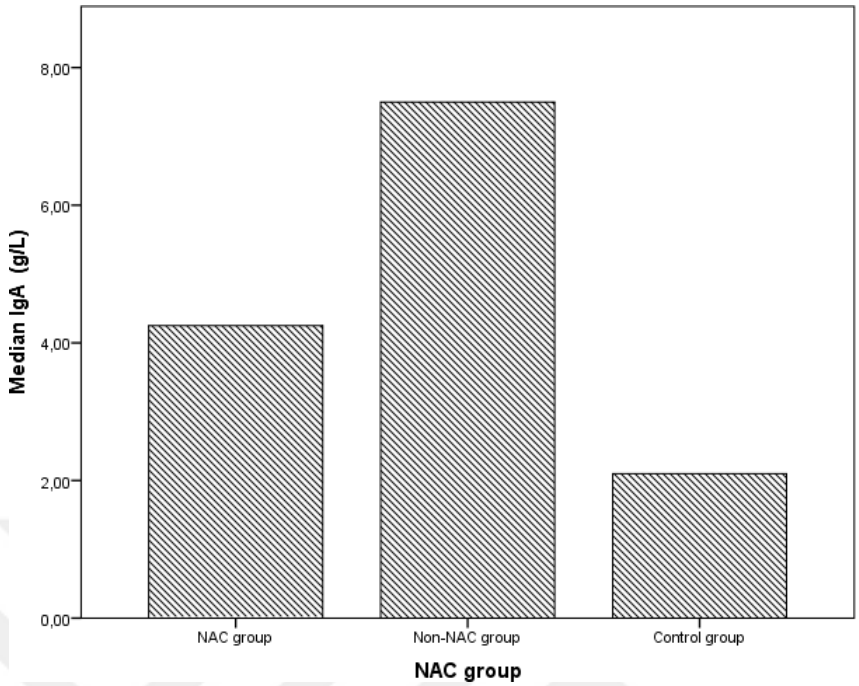
	NAC group						p
	Non-NAC group		NAC group		Control group		
	Ort.	Medyan	Ort.		Medyan	Ort.	Medyan	
IgA (g/L)	7,51 ±1,01	7,50[2]	4,17	±,96	4,25[1]	1,94 ±,77	2,10[3]	**<0,001**
IgM (g/L)	,81 ±,54	,90[2]	2,15	±,41	2,21[1]	2,81 ±,63	2,66[3]	**<0,001**
IgG (g/L)	14,80 ±1,92	14,24[2]	6,35	±1,39	6,40[1]	6,92 ±1,36	6,90[1]	**<0,001**

NAC, Non-NAC ve kontrol grupları arasında ölçüm ortancaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olup olmadığını belirlemek için yapılan analiz sonucunda tüm nicel değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur (p=0,000). Bu farklılıkların her bir değişken için hangi gruplardan kaynaklandığı çoklu karşılaştırma testi aracılığı ile değerlendirilmiştir.

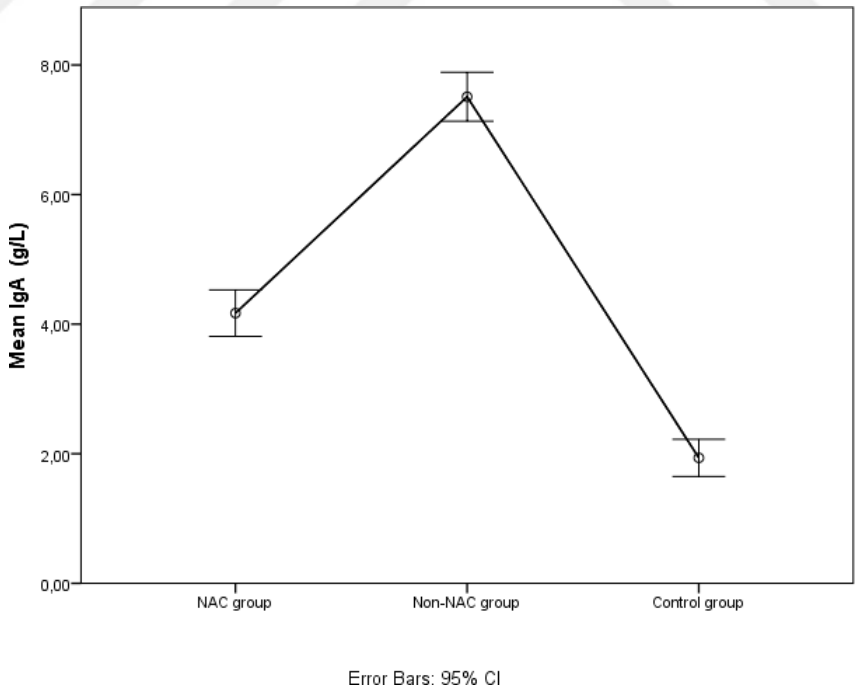
IgA g/L değerinin ortalama değeri Non-NAC grubunda 7,51±1,01 g/L bulunurken NAC grubunda 4,17±0,96 g/L, kontrol grubunda ise 1,94±0,77 g/L olarak bulunmuştur (Tablo 4.3, Şekil 4.17, Şekil 4.18, Şekil 4.23, Şekil 4.24). Bu değer her bir grupta birbirinden anlamlı derecede farklıdır (p<0,001). En yüksek değerini Non-NAC grubunda alırken en düşük değerini kontrol grubunda almıştır. Non-NAC grubundaki değer diğer iki gruptan anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p<0,001).

IgM g/L değerinin ortalama değeri Non-NAC grubunda 0,81±0,54 g/L bulunurken NAC grubunda 2,15±0,41 g/L kontrol grubunda ise 2,81±0,63 g/L olarak bulunmuştur (Tablo 4.3, Şekil 4.19, Şekil 4.20, Şekil 4.23, Şekil 4.24). Bu değer her bir grupta birbirinden anlamlı derecede farklıdır (p<0,001). En yüksek değerini kontrol grubunda alırken en düşük değerini Non-NAC grubunda almıştır. Non-NAC grubundaki değer diğer iki gruptan anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (p<0,001)

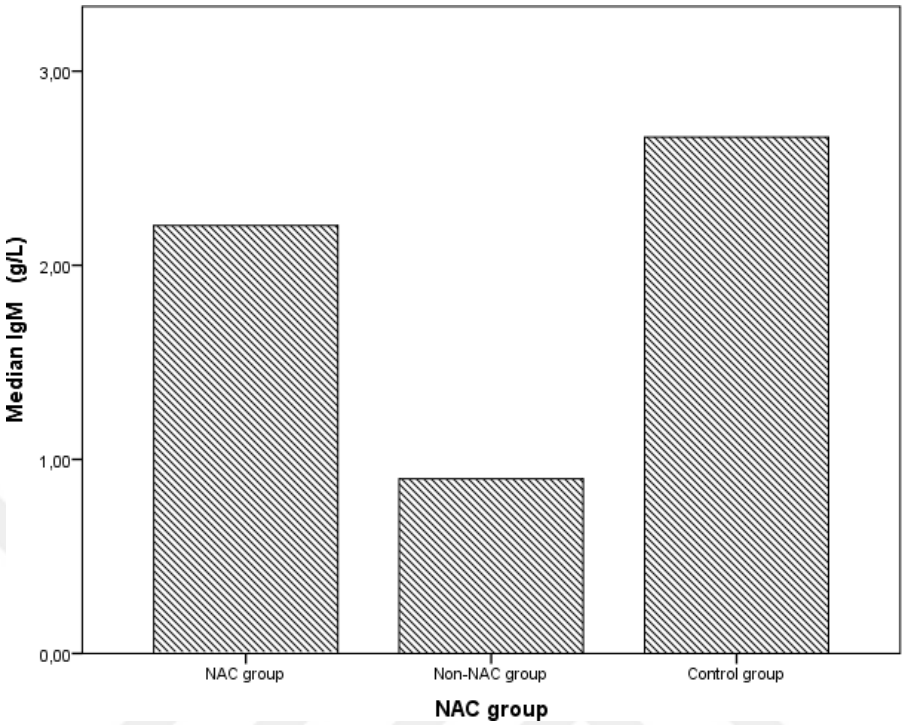
IgG değerinin ortalama değeri Non-NAC grubunda 14,80±1,92 g/L bulurnurken NAC grubunda 6,35±1,39 g/L kontrol grubunda ise 6,92±1,36 g/L olarak bulunmuştur (Tablo 4.3, Şekil 4.21, Şekil 4.22, Şekil 4.23, Şekil 4.24). En yüksek değerini Non-NAC grubunda alırken en düşük değerini NAC grubunda almıştır. Non-NAC grubundaki değer diğer iki gruptan anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p<0,001).



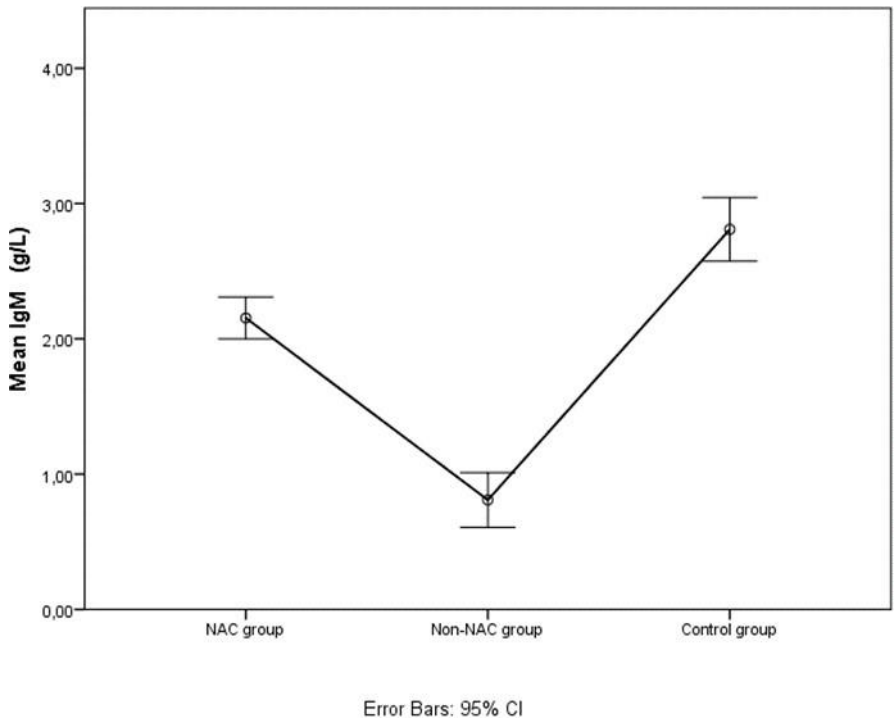
Şekil 4.17. IgA Ölçüm Ortancaları



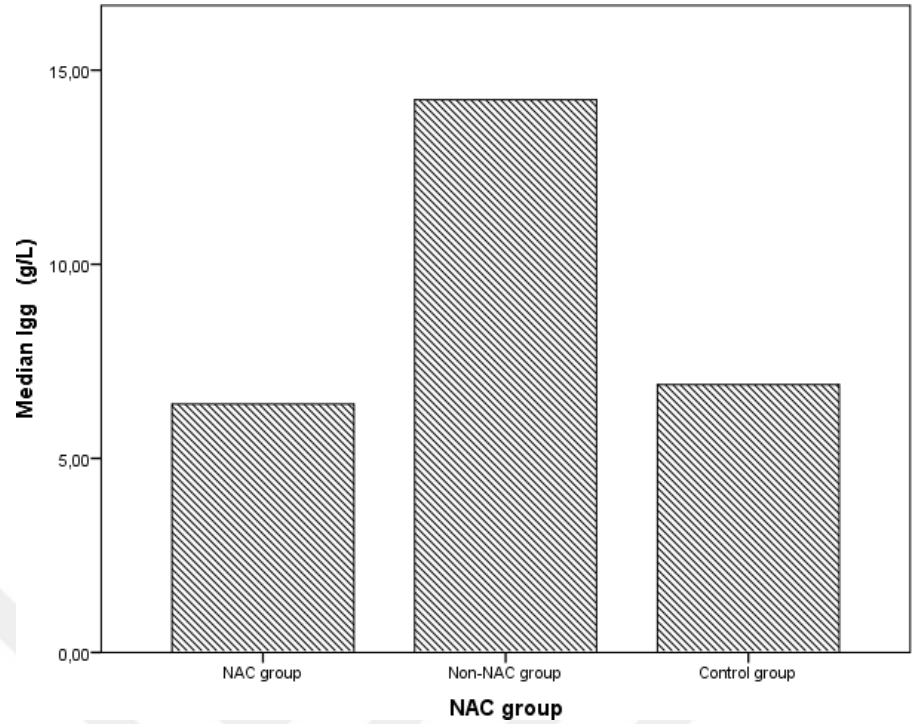
Şekil 4.18. IgA Ölçüm Ortancaları Çizgi Grafiği



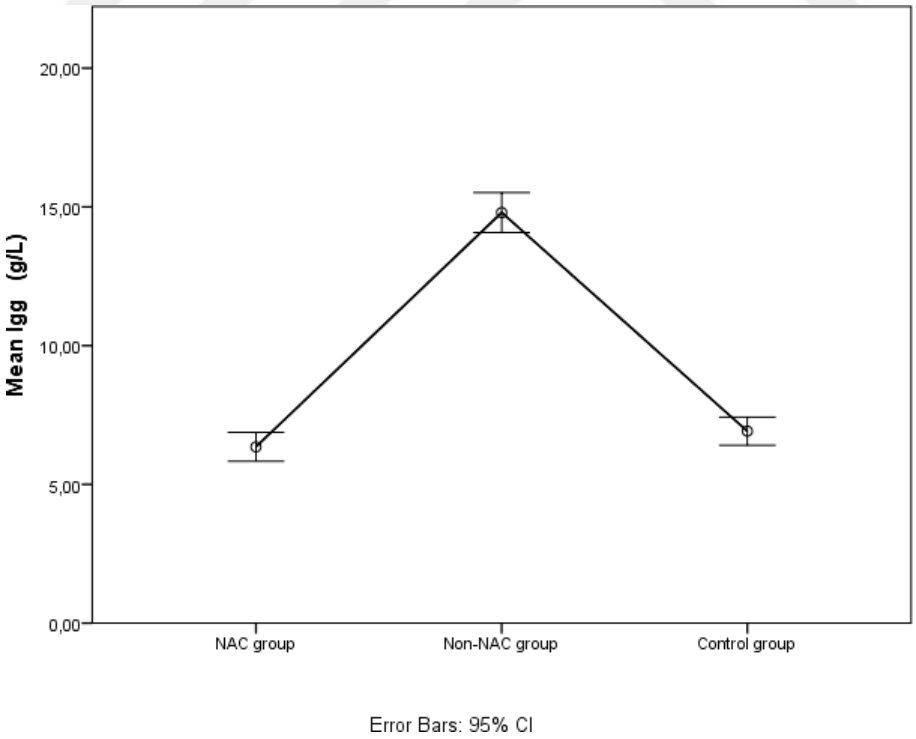
Şekil 4.19. IgM Ölçüm Ortancaları



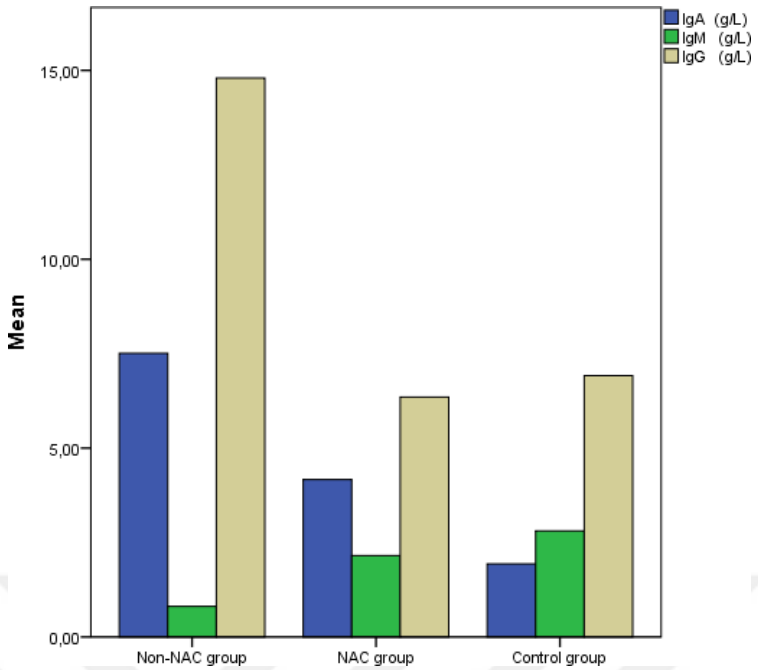
Şekil 4.20. IgM ölçüm Ortancaları Çizgi Grafiği



Şekil 4.21. IgG Ölçüm Ortancaları



Şekil 4.22. IgG ölçüm Ortancaları Çizgi Grafiği



Şekil 4.23. IgA, IgM, IgG Ölçüm Ortancaları

Tablo 4.4. NAC Grubunda Klinik Değişkenler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		8-OHdG (ng/ml)	Prolidase (ng/ml)	TAS (mmol /L)	TOS (mmol /L)	OSİ (mmol /L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)	Igg (g/L)	CRP (mg/dl)	Procalsitonin (ng/ml)
8-OHdOG (ng/ml)	r	1,000	,137	,036	,144	,081	-,368	,444	-,030	-,328	,381
	p	.	,470	,850	,446	,669	**,046**	**,014**	,877	,077	**,038**
Prolidase (ng/ml)	r	,137	1,000	,232	-,145	-,315	,145	-,121	,290	-,235	,367
	p	,470	.	,216	,444	,090	,445	,524	,120	,211	,046
TAS (mmol /L)	r	,036	,232	1,000	-,050	-,602	,104	-,157	,080	-,142	,033
	p	,850	,216	.	,794	**,000**	,584	,407	,675	,454	,863
TOS (mmol /L)	r	,144	-,145	-,050	1,000	,730	-,041	-,252	,065	-,272	,054
	p	,446	,444	,794	.	**,000**	,829	,179	,732	,146	,777
OSİ (mmol /L)	r	,081	-,315	-,602	,730	1,000	-,058	-,048	-,046	-,067	,017
	p	,669	,090	,000	,000	.	,760	,803	,810	,725	,929
IgA (g/L)	r	-,368	,145	,104	-,041	-,058	1,000	-,346	,186	,210	-,258
	p	,046	,445	,584	,829	,760	.	,061	,325	,265	,169
IgM (g/L)	r	,444	-,121	-,157	-,252	-,048	-,346	1,000	-,209	-,207	,047
	p	,014	,524	,407	,179	,803	,061	.	,268	,272	,805
Igg (g/L)	r	-,030	,290	,080	,065	-,046	,186	-,209	1,000	-,013	,253
	p	,877	,120	,675	,732	,810	,325	,268	.	,945	,178
CRP (mg/dl)	r	-,328	-,235	-,142	-,272	-,067	,210	-,207	-,013	1,000	-,311
	p	,077	,211	,454	,146	,725	,265	,272	,945	.	,094
Procalsitonin (ng/ml)	r	,381	,367	,033	,054	,017	-,258	,047	,253	-,311	1,000
	p	,038	,046	,863	,777	,929	,169	,805	,178	,094	.

Spearman Korelasyon Testi

NAC grubunda, klinik ölçümler arasındaki ilişkiler araştırıldığında, 8-OHdG ile IgA arasında negatif yönlü, orta düzeyde ve IgM, prokalsitonin ile arasında pozitif yönlü, orta düzeyde anlamlı ilişki vardır ($0,30 < r < 0,70$; $p<0,05$). TAS ile OSİ arasında negatif yönlü, orta düzeyde ve TOS ile OSİ arasında ile pozitif yönlü, güçlü düzeyde ilişkiler vardır (Tablo 4.3).

Tablo 1.5. Non - NAC Grubunda Klinik Değişkenler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		8-OHdG (ng/ml)	Prolidase (ng/ml)	TAS (mmol /L)	TOS (mmol /L)	OSİ (mmol /L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)	Igg (g/L)	CRP (mg/dl)	Procalsitonin (ng/ml)
8-OHdOG (ng/ml)	r	1,000	,286	-,092	,017	,117	-,140	-,041	-,010	,004	-,070
	p	.	,125	,629	,927	,537	,461	,828	,959	,985	,713
Prolidase (ng/ml)	r	,286	1,000	,157	,145	,158	,012	,139	-,181	,333	-,167
	p	,125	.	,407	,445	,406	,948	,463	,339	,072	,378
TAS (mmol /L)	r	-,092	,157	1,000	,586	-,233	-,010	,024	-,089	,216	-,281
	p	,629	,407	.	**,001**	,215	,957	,898	,640	,251	,133
TOS (mmol /L)	r	,017	,145	,586	1,000	,552	-,107	,081	-,083	,266	-,433
	p	,927	,445	,001	.	**,002**	,574	,670	,662	,155	**,017**
OSİ (mmol /L)	r	,117	,158	-,233	,552	1,000	-,071	,016	,089	,159	-,217
	p	,537	,406	,215	,002	.	,708	,934	,642	,403	,249
IgA (g/L)	r	-,140	,012	-,010	-,107	-,071	1,000	,148	,142	,110	,097
	p	,461	,948	,957	,574	,708	.	,435	,454	,562	,612
IgM (g/L)	r	-,041	,139	,024	,081	,016	,148	1,000	-,230	,488	-,351
	p	,828	,463	,898	,670	,934	,435	.	,221	**,006**	,058
Igg (g/L)	r	-,010	-,181	-,089	-,083	,089	,142	-,230	1,000	-,116	,089
	p	,959	,339	,640	,662	,642	,454	,221	.	,542	,640
CRP (mg/dl)	r	,004	,333	,216	,266	,159	,110	,488	-,116	1,000	-,591
	p	,985	,072	,251	,155	,403	,562	,006	,542	.	**,001**
Procalsitonin (ng/ml)	r	-,070	-,167	-,281	-,433	-,217	,097	-,351	,089	-,591	1,000
	p	,713	,378	,133	,017	,249	,612	,058	,640	,001	.

Non-NAC grubunda, klinik ölçümler arasındaki ilişkiler araştırıldığında, TAS ile TOS arasında ve TOS ile OSİ arasında orta düzeyde, pozitif yönlü anlamlı düzeyde ilişki vardır ($0,30 < r < 0,70$; $p<0,05$). TOS ile prokalsitonin arasında orta düzeyde, negatif yönlü ve anlamlı ilişki vardır. IgM ile CRP arasında pozitif yönlü ve prokalsitonin ile negatif yönlü ilişki vardır (Tablo 4.5).

Tablo 4.6. Kontrol Grubunda Klinik Değişkenler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		8-OHdG (ng/ml)	Prolidase (ng/ml)	TAS (mmol /L)	TOS (mmol /L)	OSİ (mmol /L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)	Igg (g/L)	CRP (mg/dl)	Procalsitonin (ng/ml)
8-OHdOG (ng/ml)	r	1,000	,169	-,285	,034	,158	-,063	,048	-,153	-,217	,009
	p	.	,372	,127	,860	,406	,742	,800	,418	,250	,961
Prolidase (ng/ml)	r	,169	1,000	,057	-,105	-,185	,549	,468	,351	-,262	-,026
	p	,372	.	,764	,579	,328	**,002**	**,009**	,057	,162	,891
TAS (mmol /L)	r	-,285	,057	1,000	,213	-,470	,119	,257	,038	,397	,162
	p	,127	,764	.	,259	**,009**	,533	,170	,842	**,030**	,391
TOS (mmol /L)	r	,034	-,105	,213	1,000	,736	,162	-,099	-,157	,071	,178
	p	,860	,579	,259	.	**,000**	,394	,603	,407	,709	,345
OSİ (mmol /L)	r	,158	-,185	-,470	,736	1,000	,055	-,341	-,186	-,180	,079
	p	,406	,328	,009	,000	.	,773	,065	,326	,340	,680
IgA (g/L)	r	-,063	,549	,119	,162	,055	1,000	,177	-,099	-,098	-,091
	p	,742	,002	,533	,394	,773	.	,348	,604	,608	,633
IgM (g/L)	r	,048	,468	,257	-,099	-,341	,177	1,000	,104	,212	,079
	p	,800	,009	,170	,603	,065	,348	.	,586	,260	,676
Igg (g/L)	r	-,153	,351	,038	-,157	-,186	-,099	,104	1,000	-,050	,029
	p	,418	,057	,842	,407	,326	,604	,586	.	,792	,880
CRP (mg/dl)	r	-,217	-,262	,397	,071	-,180	-,098	,212	-,050	1,000	-,068
	p	,250	,162	,030	,709	,340	,608	,260	,792	.	,719
Procalsitonin (ng/ml)	r	,009	-,026	,162	,178	,079	-,091	,079	,029	-,068	1,000
	p	,961	,891	,391	,345	,680	,633	,676	,880	,719	.

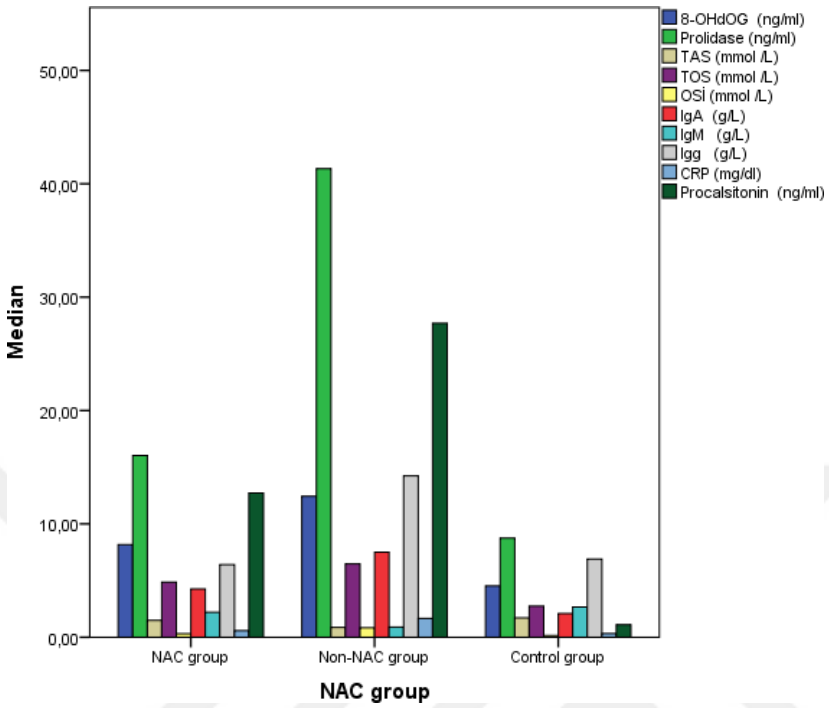
Kontrol grubunda, klinik ölçümler arasındaki ilişkiler araştırıldığında, prolidaz ile IgA, IgM arasında pozitif yönlü, TAS ile OSİ arasında negatif yönlü ve TAS ile CRP arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişkiler vardır ($0,30 < r < 0,70$; $p<0,05$). Ayrıca TAS ile OSİ arasında yüksek düzeyde pozitif yönlü ilişki vardır (Tablo 4.6).

Tablo 4.7. Değişkenler Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi (n=90)

		8-OHdOG (ng/ml)	Prolidase (ng/ml)	TAS (mmol /L)	TOS (mmol /L)	OSİ (mmol /L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)	Igg (g/L)	CRP (mg/dl)	Procalsitonin (ng/ml)
8-OHdOG (ng/ml)	r	1,000	,877	-,751	,711	,863	,852	-,747	,600	,856	,874
	p	.	**,000**	**,000**	**,000**	**,000**	**,000**	**,000**	**,000**	**,000**	**,000**
Prolidase (ng/ml)	r	,877	1,000	-,681	,663	,795	,887	-,721	,671	,835	,846
	p	,000	.	**,000**	**,000**	**,000**	**,000**	**,000**	**,000**	**,000**	**,000**
TAS (mmol /L)	r	-,751	-,681	1,000	-,482	-,820	-,699	,694	-,632	-,690	-,689
	p	,000	,000	.	**,000**	**,000**	**,000**	**,000**	**,000**	**,000**	**,000**
TOS (mmol /L)	r	,711	,663	-,482	1,000	,857	,705	-,692	,444	,696	,666
	p	,000	,000	,000	.	**,000**	**,000**	**,000**	**,000**	**,000**	**,000**
OSİ (mmol /L)	r	,863	,795	-,820	,857	1,000	,826	-,796	,605	,826	,813
	p	,000	,000	,000	,000	.	**,000**	**,000**	**,000**	**,000**	**,000**
IgA (g/L)	r	,852	,887	-,699	,705	,826	1,000	-,781	,623	,881	,840
	p	,000	,000	,000	,000	,000	.	**,000**	**,000**	**,000**	**,000**
IgM (g/L)	r	-,747	-,721	,694	-,692	-,796	-,781	1,000	-,606	-,765	-,769
	p	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.	**,000**	**,000**	**,000**
Igg (g/L)	r	,600	,671	-,632	,444	,605	,623	-,606	1,000	,605	,590
	p	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.	**,000**	**,000**
CRP (mg/dl)	r	,856	,835	-,690	,696	,826	,881	-,765	,605	1,000	,803
	p	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.	**,000**
Procalsitonin (ng/ml)	r	,874	,846	-,689	,666	,813	,840	-,769	,590	,803	1,000
	p	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.

Nicel ölçümler arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişkiler olup olmadığı araştırılmıştır. Bu ilişki analizi sonucunda tüm değişkenlerin birbiriyle anlamlı ilişkilere sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır ($p<0,05$). 8-OHdG ölçümü, TAS ve IgM ölçümleri ile negatif yönlü güçlü ilişkilere sahip iken diğer ölçümler ile pozitif yönlü güçlü ilişkilere sahiptir. Yani 8-OHdG ölçüm puanı arttıkça TAS ve IgM ölçüm puanları azalacaktır. Prolidaz değişkeni, TAS değişkeni ile orta düzeyde, IgM değişkeni ile yüksek düzeyde negatif yönlü ilişkilidir. Diğer değişkenler ile de pozitif ilişkiye sahiptir. TAS değişkeni IgM değişeni ile orta düzeyde pozitif yönlü ($r=0,694$) bir ilişkiye sahip iken diğer değişkenler ile negatif yönlü ilişkilere sahiptir. TOS değişkeni IgM ile negatif yönlü orta düzeyde bir ilişkiye sahip iken ($r=-0,692$), diğer değişkenler ile pozitif yönlü ilişkilere sahiptir. OSİ değişkeni, IgM ile negatif yönlü güçlü düzeyde bir ilişkiye sahip iken ($r=-0,796$), diğer değişkenler ile pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişkiye sahiptir ($0,71 < r < 0,99$). Ancak IgG ile orta düzeyde pozitif yönlü bir ilişkiye sahiptir ($r=0,605$). IgA değişkeni, IgM ile negatif yönlü güçlü bir ilişkiye sahip iken ($r=-0,781$), IgM ile orta düzeyde ve CRP ile yüksek düzeyde pozitif yönlü ilişkilere sahiptir. IgM değişkeni, IgG ve CRP ile negatif yönlü ilişkiye sahiptir. Son olarak IgG değişkeni

CRP ile pozitif yönlü, orta düzeyde bir ilişkiye sahiptir (r=0,605) (Tablo 4.7)



Şekil 4.24. Tüm Değişkenlerin Ölçüm Ortancaları

5. TARTIŞMA

Bronşektazi giderek daha fazla tanınan ve bronşların kalıcı ve geri dönüşümsüz genişlemesi olarak tanımlanan bir hastalıktır (1).

Pürülan ile uzun süredir devam eden öksürük öyküsü, bronşektazi için tipik bir durumdur. Bronşektazili hastalarda antibiyotik gerektiren tekrarlayan akciğer enfeksiyonları görülebilir. Görülen diğer belirtiler ise ilerleyici dispne, aralıklı hırıltı, hemoptizi, plöritik göğüs ağrısı ve buna bağlı yorgunluk ve kilo kaybıdır (3).

Bronşektazi genellikle ihmal edilen, üzerinde durulmayan ve prevalansı bilinmeyen bir hastalık olmuştur. Bronşektazi prevalansının 100.000 kişi başına 53 ila 566 arasında vaka olduğu tahmin edilmektedir. Yaşın artmasıyla prevalans artar. Kadınlarda prevalans daha yüksektir (6).

Bizim çalışmamızda da kadınların bronşektaziye daha yatkın oldukları görülmüştür.

Bronşektaziyi düşündüren klinik bulgularla başvuran hastalarda, uygulanabilecek başlangıç incelemeleri arasında göğüs radyografisi, akciğer fonksiyon testleri (ilk saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim [FEV1], zorlu vital kapasite [FVC], akciğer hacimleri ve difüzyon kapasitesi) ve balgam bakteriyolojik kültürü yer alır. Bunlar, bronşektazinin net teşhisi için özgül incelemeler olmasa da tanısal triyaj ve sürveyans için yararlı bilgiler sağlar (29).

Bronşektazinin birçok nedeni tanımlanmıştır. Toplumumuzda bronşektazinin yaygın nedenleri ile ilgili yerel epidemiyolojik çalışmalar pek fazla bulunmamaktadır; ancak postenfeksiyöz bronşektazinin hala en yaygın neden olduğu düşünülmektedir (5).

N-Asetilsistein (NAC) 50 yılı aşkın bir süredir dünya genelinde kullanılmaktadır. Birkaç endikasyonu vardır ve solunum tıbbında [kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), idiyopatik pulmoner fibroz (IPF), bronşektazi ve grip gibi

interstisyel akciğer hastalıklarında], parasetamol zehirlenmesi için bir panzehir olarak, nefropati, psikiyatrik ve nörolojik hastalıklarda ve kontrast kaynaklı nefropatide kullanılabilir (40).

Oliveria ve ark. yaptığı bir çalışmada erişkin bronşektazi hastalarının oksidatif stres biyobelirteçlerinin hem hücresel hem de plazma ekstraktlarında önemli ölçüde yükseldiğini bulmuştur, bu durum oksidatif stresin bronşektazinin patofizyolojik değişikliklerinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (67).

Mukoaktif ilaçlar, mukus hipersekresyonu hastalıklarında hava yolunu temizlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır (42).

Günümüzde araştırmacılar, etkili bir mukolitik ajan olan N-asetilsisteinin sadece balgamın viskozitesini ve elastikiyetini azaltmakla kalmayıp aynı zamanda anti-inflamatuar ve antioksidan aktiviteye sahip olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca N-asetilsistein, in vitro olarak lipopolisakkaritin zararlı etkisine karşı koruyucu bir etki göstermiştir (72,73).

Zheng ve ark nın yaptığı büyük bir örneklem büyüklüğüne sahip randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, 1 yıl boyunca yüksek dozda oral N-asetilsisteinin (1200 mg/gün) kullanımının kronik KOAH olan hastalarda alevlenme oranını önemli ölçüde azalttığını ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermiştir. Bu nedenle antioksidan ve antiinflamatuar özelliklere sahip klasik bir mukolitik ajan olarak N-asetilsistein bronşektazi tedavisinde etkili olabilir (74,75).

OS, inflamatuar süreci devam ettiren büyük miktarlarda proinflamatuar sitokin salmak için inflamatuar hücreleri aktive eden sinyalleri yönlendirir. Birkaç çalışma, bronşektazili bireylerin plazmalarında ve solunan nefes yoğunlaşmalarında bazı reaktif oksijen türlerinin (ROS) seviyelerinin arttığını göstermiştir (76).

Bu nedenle, artan OS düzeyleri, bronşektazili erişkinlerde tipik bir kronik inflamatuar sendromla ilişkili olabilir. Öte yandan, yüksek OS'ye bir yanıt olarak bazı antioksidanların seviyeleri artabilir (67).

Yaptığımız çalışmada, N asetilsistein kullanmayan hastalarda OSİ ölçümü (0,80±0,14) diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu değer N asetil sistein kullanan bronşektazi hastalarında (0,32±0,1) kontrol grubuna göre (0,16±0,07) daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.2, Şekil 4.14, Şekil 4.15, Şekil 4.16, Şekil 4.24). Bu durum bize bronşektazi hastalığında oksidatif stresin daha yüksek olduğunu göstermektedir ve aynı zamanda N-asetilsistein kullanımının antioksidan aktivite göstererek oksidatif stresi azaltabileceğini düşündürmektedir.

C-reaktif protein, 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından Pnömokok enfeksiyonunun akut aşamasında olan hastaların serumlarını araştırırken bulunan ve yüksek oranda korunmuş bir plazma proteini olan homopentamerik bir akut faz inflamatuar proteindir (59).

Hsieh ve ark.nın yaptığı bir çalışmada stabil KF dışı bronşektazili hastalarda serum hs-CRP ve HRCT skorları arasında iyi bir korelasyon olduğunu bulmuştur. Artan HRCT skorları ve azalmış istirahat oksijenasyon satürasyonu, daha yüksek serum hs-CRP seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir; bu durum serum hs-CRP'nin, stabil KF dışı bronşektazide sistemik inflamasyon derecesini gösteren yararlı bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir (60).

Çoban ve ark.'nın yapmış olduğu stabil dönem bronşektazi hastalarında serum inflamatuvar hücreler ve C-reaktif protein (CRP) ile hastalık ağırlığı arasındaki korelasyonu araştıran çalışmada CRP düzeyi ile hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (77).

Çalışmamızda ilaç kullanmayan hastalardaki CRP değeri (1,91±0,67 mg/dl) diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). CRP'nin en düşük değeri kontrol grubunda bulunmuştur (0,28±0,11 mg/dl) (Tablo 4.1, Şekil 4.3, Şekil 4.4,

Şekil 4.7, Şekil 4.24). Bu da bize bronşektazi hastalarında CRP nin sağlıklı bireylere göre daha yüksek değerlerde olabileceğini, inflamasyon belirteci olduğunu ve ilaç kullanımı ile bu değerin düşebileceğini düşündürmektedir.

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikiminin, özellikle karsinojenezin ilk adımlarında, tümör oluşumunun temel tetikleyicilerini modüle eden yapısal hücresel ve/veya genetik değişikliklerle sonuçlanabileceği yaygın olarak belgelenmiştir. Nükleer ve mitokondriyal DNA'da, 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) veya 8-okso-7,8-dihidro-2'-deoksiguanozin (8-oksodG) en sık gözlenen tek nükleotid bazlı lezyonlardır. DNA replikasyonunda mutasyonlara neden olabilir. Ayrıca, bu serbest radikallerin neden olduğu oksidatif lezyonların, hücrelerde baz eksizyon onarımı (BER) ile sürekli olarak onarılmasına rağmen, oksidatif DNA hasarının potansiyel biyobelirteçleri olduğu kabul edilmektedir (45).

81 primer akciğer kanseri, 9 metastatik akciğer kanseri ve 10 benign akciğer hastalığı olan 62 erkek, 38 kadından oluşan toplam 100 hastanın 24 saatlik idrarları toplanıp 8-OHdG seviyelerine bakılmıştır. İdrar 8-OHdG seviyeleri sigara kullananlarda hiç kullanmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Özellikle de halen kullanmakta olanlarda sigarayı bırakalı 1 aydan fazla olanlara oranla daha yüksek bulunmuştur. Sigara kullananlarda 8-OHdG seviyelerinin yüksekliği ne yaşla nede cinsiyetle ilişkili bulunmamakla beraber hastalığın malignitesi etkilemektedir. 8-OHdG seviyeleri primer akciğer hastalığında, metastatik akciğer kanseri ve benign akciğer hastalığı olan kişilerde artış göstermiştir (78).

DNA'daki hasar, DNA'daki guanin oksidasyonunun bir onarım ürünü olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) düzeylerinin artmasıyla gösterilebilir (79).

Çalışmamızda 8- OHdG değeri ilaç kullanmayan bronşektazi hastalarında (14,25±3,19 ng/ml) ilaç kullanan hastalara (7,96±1,20 ng/ml) göre daha yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda ise en düşük değer görülmüştür(4,47±0,95 ng/ml) ($p<0,001$) (Tablo 4.1, Şekil 4.9, Şekil 4.10, Şekil 4.21). Bu durum bize 8-OHdG nin

bronşektazide yükselebileceğini ve DNA hasarının bir sonucu olabileceğini düşündürmektedir.

Prolidaz, bir C-terminal prolin veya hidroksiprolin içeren bir dipeptidin kurucu amino asitlere hidrolizini katalize ettiği bilinen tek dipeptidazdır. Prolidaz aktivitesinin oksidatif stres ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiş ve çeşitli hastalıklarda oksidatif stresin işe yarar bir biyokimyasal belirteci olduğu ileri sürülmüştür (65).

İdiyopatik pulmoner fibroz (IPF), akciğerlerde fibrozis ile sonuçlanan kronik bir akciğer hastalığıdır (80).

Nedenleri bilinmemekle birlikte İPF'nin patobiyolojisi, fibroblastik odaklar (lokal fibroblast ve miyofibroblast birikimi) kollajen ve ECM bileşenlerinin fazla birikimi ile başlar, bu da akciğerlerin deformasyonuna sebep olur. İntralüminal fibrozis, akciğer mikroçevresinde hücre dışı bağlantılı bileşenlerin sentezi ve bozunmasıyla sonuçlanan inflamatuar hücrelerin alınması nedeniyle IPF'nin bir özelliğidir (80,81).

IPF'nin hayvan modelleri, akciğer fibrozunun gözlemlenen histopatolojisi ile ilişkili olan yüksek prolidaz aktivitesi göstermektedir (82).

IPF, kolajen ve prolidaz aktivitesinin de arttığı artmış akciğer kanseri riski ile ilişkilidir (83).

Beta-1 integrin seviyelerinin prolidaz regülasyonu ile ilişkili olduğu gösterilen diğer kanserlerin aksine, sağlıklı akciğer hücrelerinde β1 integrin seviyelerinde kanserli hücrelere karşı fark bulunamamış, bu da akciğer kanserinde prolidaz regülasyonu için farklı bir mekanizma olduğunu düşündürmüştür (65).

Astım, fazla mukus üreten, solunum problemlerini tetikleyen iltihaplı ve daralmış hava yolları ile karakterizedir. Enflamasyon nedeniyle artan kollajen birikimi hava yollarının daralmasına yol açar (81).

Parkinson hastaları, prolidaz aktivitesinin akciğer sağlığı ve patolojilerindeki çok önemli rolünü vurgulayan astım benzeri belirtiler yaşarlar. Bronşiyal astımlı erişkinlerden alınan kan serumlarında prolidaz aktivitesi artış göstermiştir (84).

Ancak yapılan başka bir çalışmada bronşiyal astımlı çocuklarda serum prolidaz aktivitesinin azaldığı bulunmuştur (85).

Bu çelişkili çalışmalar, yaşın prolidaz aktivitesi üzerindeki farklı etkisinin olasılığını ortaya koymaktadır. Diğer bazı kolajenolitik enzimler de yaşa bağlı bir artışla ilişkilidir (86).

Parkinsonda olduğu gibi prolidaz aktivitesinde bir azalmanın, bronşiyal astımlı erişkinlerde prolidaz aktivitesinde bir artışla aynı patolojiye neden olmasının bir açıklaması bulunmamaktadır (84).

Akciğer tüberkülozu (PTB), akciğerlerin ciddi bir bakteriyel enfeksiyonudur ve dünya çapında en yaygın bulaşıcı hastalıklardan biridir (87).

PTB'nin orta ila şiddetli seviyelerinde serum prolidaz aktivitesi artış göstermiştir. Serum prolidaz aktivitesindeki artış, doku yıkımı, artan immünoglobulin, artan kompleman seviyeleri veya PTB'de meydana gelen artan fibroblastik aktiviteden kaynaklanabilir (87,88).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), daha küçük hava geçiş yollarının ve geri dönüşümsüz olarak hasar görmüş alveollerin neden olduğu akciğerlerdeki hava akışını engelleyen başka bir inflamatuar akciğer hastalığıdır ve sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde daha düşük plazma prolidaz aktivitesi ile kendini gösterir (89).

İnfluenza, influenza A ve influenza B virüslerinin neden olduğu oldukça bulaşıcı bir solunum yolu hastalığıdır. Semptomlar boğaz ağrısı, burun akıntısı, öksürük, ateş, baş ağrısı, kas ağrısı ve yorgunluğu içerir (90).

Prolidazın influenza A virüsü için yeni bir giriş faktörü olarak işlev gördüğü rapor edilmiştir. Prolidaz yıkımı ve inhibisyonu, influenza A virüsü füzyon olaylarını ve bunun endozomal belirteçlerle kollokalizasyonunu olumsuz etkilediği görülmüştür. Prolidazın, viral giriş üzerine erken endozomal yönlendirme için gerekli olduğu gösterilmiştir (91).

Bizim çalışmamızda ilaç kullanmayan bronşektazi hastalarında (41,55±11,25 ng/ml) ilaç kullananlara göre (15,92±4,16 ng/ml) prolidaz enzim aktivitesi anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. En düşük değerler ise kontrol grubunda görülmüştür (9,14±2,34 ng/ml) (Tablo 4.1, Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.7, Şekil 4.24). Bu durum bize prolidaz enzim aktivitesinin bronşektazi hastalığında artış gösterdiğini ve ilaç kullanımıyla bu değerin düşebildiğini düşündürmektedir.

Bu zamana kadar, oksidatif stres biyobelirteçleriyle ilgili çalışmalar temel olarak KF hastalarında yapılmış, KF olmayan bronşektazi hastalarında ise sadece birkaç çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar plazma, tükürük, idrar, balgam, bronkoalveolar lavajdaki hücreler veya solunan havanın kondensatındaki biyobelirteç seviyelerine bakmıştır. Bununla birlikte, çok az sayıda çalışma periferik kan lökositlerindeki hücre içi belirteçleri akış sitometrisi ile in vivo olarak incelemiştir. Bu ölçümler, hücre içinin doğrudan değerlendirilmesine izin verdiği ve bu hastalardaki subklinik değişiklikleri saptayarak tüm organizmanın durumunu yansıtabildiği için daha sağlıklı bir yaklaşım sağlayabilir. TAS, plazma bölmesindeki prooksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dinamik dengeyi tanımlamayı amaçlayan bir parametredir (66).

TAS, plazma ve vücut sıvılarındaki antioksidanların toplam etkisini yansıtırken TOS, oksidanların toplam etkisini yansıtır. Oksidan-antioksidan/oksidan durumu, oksidan ve antioksidan molekülleri ayrı ayrı ölçülerek belirlenebilse de, bu ölçümler zaman alıcı, maliyetli ve karmaşıktır. Pekcan ve ark 2009-2010 yılları arasında KF olmayan BE'li 29 çocuk ve 30 sağlıklı çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada Paraoksonaz 1 (PON1), toplam oksidan durum (TOS) ve toplam antioksidan durum (TAS) serum seviyeleri kontrollerde ve hastalarda stabil ve akut alevlenme durumunda ölçtüler. PON1 ve TAS değerleri kontrol grubuna göre KF olmayan BE hastalarında alevlenme

döneminde azalmıştır. TOS değeri ise alevlenme döneminde hafifçe yükselmiştir. Bu nedenle akut alevlenmelerde KF olmayan BE hastalarda antioksidan aktivite stabil döneme göre azaldığı görünmektedir (92).

Raghunath ve ark. kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve bronşiyal astımı olan erişkin hastalarda plazma seviyelerindeki oksidanların durumunun önemli ölçüde arttığını bulmuşlardır (93).

Benzer şekilde, bazı araştırmalar astımlı ve kronik tonsillitli hastaların hem TAS hem de TOS düzeylerinin yükseldiğini bulmuştur (94,95).

Gedik ve ark. nın KF olmayan bronşektazili çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada TOS ve TAS daha yüksek bulunmuştur. BE'deki hem kronik inflamasyon hem de enfeksiyonlar, aynı anda TAS ve TOS'un artmasına neden olabilir. BE'li hastalarda TOS'un pulmoner parametrelerdeki düşüşle ilişkili olmadığı bulunmuştur; bununla birlikte, düşük FEV1'li hastalarda, normal FEV1'li hastalara kıyasla TAS seviyeleri azalmıştır. Bu, bronşektazinin ciddiyetinin bir göstergesi olarak artan pulmoner fonksiyon kaybıyla ilişkili bozulmuş antioksidan kapasite ile açıklanabilir (93).

Bizim çalışmamızda bronşektazi hastalarında oksidan-anti oksidan dengesizliğnin değerlendirilmesinde TAS, TOS ve OSİ düzeylerine bakılmasının istatistiksel olarak daha anlamlı değişimler oluşturduğu saptandı ($p<0,001$). TAS değeri ilaç kullanmayan hastalarda (0,84±0,12 mmol/L) diğer gruplara göre daha düşük bulunurken ilaç kullanan (1,57± 0,30) ve kontrol grubunda (3,02± 1,31) daha yüksek bulunmuştur. (Tablo 4.2, Şekil 4.10, Şekil 4.11, Şekil 4.16, Şekil 4.24). TOS değeri ilaç kullanmayan hastalarda daha yüksek bulunurken (6,62±1,34 mmol/L) ilaç kullanan bronşektazi hastalarında (4,97±1,28 mm/L) ve kontrol grubunda (3,02±1,31 mm/L) daha düşük bulunmuştur (Tablo 4.2, Şekil 4.12, Şekil 4.13, Şekil 4.16, Şekil 4.24). Bu durum bize bronşektazili hastalarda total antioksidan değerinin düşük olabileceğini ve oksidan değerinin yüksek olabileceğini göstermektedir. Aynı zamanda ilaç kullanımının

total antioksidan değerini yükseltebileceğini ve total oksidan değerini düşürebileceğini göstermektedir.

Yetersiz antikor yapımı ile ortaya çıkan humoral immun yetmezlikleri yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY), X'e bağlı agammaglobulinemi (XLA), immünglobulin (Ig) sınıf dönüşümü defekti /hiper IgM sendromu, selektif IgA, IgG, IgM eksiklikleri, IgG alt grup eksiklikleri, spesifik antikor yapım defektleri ve diğer hipogamaglobulinemiler alt gruplarında incelenmektedir (82).

Primer immün yetmezliklerde; solunum sistemine ait birçok komplikasyon ortaya çıkabilir. Tekrarlayan pnömoni, bronşit, bronşektazi, kor pulmonale, pulmoner arteriyal hipertansiyon, kronik atelektazi, ampiyem, interstisyal pulmoner fibrozis, hiler lenfadenopati, lenfoid interstisyel pnömoni, pulmoner abse, lenforetiküler maligniteler ve bronşiolitis obliterans gibi (50,51,52).

Bu durumdan sorumlu enfeksiyonlar genellikle Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae ve Staphlococcus aureustur (53,54,55).

Immünoglobulin G, solunum yolunun konak savunma sisteminin önemli bir bileşenidir. Hava yolu tahrişinden (sigara dumanına maruz kalma) sonra veya aşırı duyarlılık ve interstisyel akciğer hastalıkları türlerinde B-lenfosit-plazma hücrelerinin immünolojik uyarısından sonra aşırı miktarda üretilebilir veya birikebilir. Organik toza bağlı aşırı duyarlılık pnömonisi ve hastalık patogenezine katkıda bulunan astımda spesifik antikor aktivitesi tanımlanabilir. Opsonik antimikrobiyal antikorların mevcudiyeti, fagositlerin bakteri alımı ve muhafazasında optimal işlevi için esastır. Mutlak veya fonksiyonel IgG eksikliği ile tekrarlayan ve kronik sinopulmoner enfeksiyon türleri ortaya çıkar. Alerjik veya aşırı duyarlılık hastalıkları mevcut olduğunda, salgılarda sıklıkla aşırı miktarda IgG bulunur - sıklıkla tanımlanmış bir antijene karşı artan miktarlarda spesifik antikor- olarak yansıtılır. Nedeni henüz bilinmeyen akciğer hastalıkları için, muhtemelen bir antikor yanıtı oluşmuş olabilir, ancak spesifik reaktivite tanımlanamaz. Alternatif olarak böyle bir hastalık, bozuk immünoregülasyonu yansıtabilir ve aşırı immünoglobulin, spesifik olmayan bir yanıt

olabilir veya immün kompleks oluşumu yoluyla spesifik olmayan akciğer hasarına neden olabilir (97).

Humoral yetmezliği olan hastalarda serum IgG düzeyinin yüksek olması akciğer tutulumunda iyileştirme etkisinin olduğunu göstermiştir (10).

Yapılan bir çalışmada IgG eşik düzeyi 800 mg/dL üzerinde olan olgularda bronşektazi oranı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük bulunmuştur. Bu durumun hasta sayısının azlığı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (11).

65 idiyopatik bronşektazi hastası ile yapılan bir çalışmada, hastaların %50 'sinde IgG alt tiplerinde (özellikle IgG2) eksiklik saptanmış olup bu durumun yetersiz HiB (Haemophilus influenzae Tip b) antikor yanıtı ile korele olduğu gösterilmiştir (98).

Ancak bizim çalışmamızda ilaç kullanmayan bronşektazi hastalarında serum IgG düzeyi (14,8±1,92 g/L) ilaç kullanan hastalara (6,35±1,39 g/L) ve kontrollere göre (6,92±1,36 g/L) daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.3, Şekil 4.21, Şekil 4.22, Şekil 4.23, Şekil 4.24). Yani çalışmamıza göre bronşektazi varlığında IgG daha yüksek çıkmıştır. Aynı zamanda ilaç kullanan hastalarda serum IgG düzeyinin düşük çıkması ilacın bu değeri düşürebileceğini düşündürmektedir.

Yapılan bir çalışmada tüm olgularda bronşiektazi sıklığı %27,7 iken bu oran YDİY tanılı olgularda %47,8 olarak bulunmuştur. X'e bağlı agamaglobulinemi tanılı olgularda %33,3, Hiper IgM sendromu tanılı olgularda %60 oranında bronşiektazi saptanmıştır (11).

Doğal immünoglobulin M (IgM) antikorları, pentamerik veya heksamerik makro-immünoglobulinlerdir ve evrim sırasında yüksek oranda korunmuştur. IgM'ler başlangıçta B hücresi ontogenisi sırasında eksprese edilir ve yabancı antijenlere maruz kaldıktan sonra salgılanan ilk antikorlardır. IgM multimer, her biri tek bir değişken alana sahip, karşılık gelen bir hafif zincirle eşleştirilmiş dört sabit alana sahip

eşleştirilmiş u ağır zincirlerden oluşan 10 (pentamer) veya 12 (heksamer) antijen bağlama alanına sahiptir (99).

İmmünoglobulin M (IgM) otoantikorları, antijenler tarafından uyarıldığında hümoral immünitede erken ortaya çıkan antikorlar olarak, akciğer kanserinin (LC) erken tespiti için mükemmel biyolojik belirteçler olabilir (100)

Çalışmamızda ilaç kullanan bronşektazi hastalarında IgM değeri (2,15±0,41 g/L) ilaç kullanmayan hastalara göre (0,81±0,54 g/L) daha yüksek bulunmuştur. En yüksek değer ise kontrol grubunda bulunmuştur (2,81±0,63 g/L) (Tablo 4.3, Şekil 4.19, Şekil 4.20, Şekil 4.23, Şekil 4.24). Bu durum bize bronşektazi varlığında IgM değerlerinin düşebileceğini ve ilaç kullanımının bu değeri yükseltebileceğini düşündürmektedir.

IgA düzeyi düşük olan çocuklarda astım ve alerjik semptomların belirgin olarak daha fazla görüldüğü ve enfeksiyon riskinin daha fazla olduğu bildirilmiş olup, bu nedenle astımlılarda serum IgA düzeylerinin önemli bir tanı faktörü olması gerektiğine inanılmaktadır.(101). Zivkovic ve ark nın yaptığı çalışma sonucunda, IgAD'li çocukların kontrollere kıyasla daha fazla sayıda solunum yolu enfeksiyonuna sahip olduğunu ve en yüksek sayıda bronşit ve zatürreden muzdarip olduğu doğrulanmıştır (101).

Pasquali ve arkadaşları, hastalarda bakteri özütünün ağızdan uygulanmasının IgA'yı artırabildiğini ve solunum yollarında gelişmiş mukozal bağışıklığa yol açtığını ve tek başına bakteri özütünün ağızdan uygulanmasının solunum yolunda IgA bariyer bağışıklığının indüklenmesini iyileştirmek için yeterli olabileceğini göstermiştir. IgAD'nin, bozulmuş IgA bariyerinin neden olduğu akciğer mikrobiyotası ve enfeksiyona neden olan aspire edilen yabancı bakterilerin istilası ve replikasyonu nedeniyle bir etkiye sahip olabileceği fikrini desteklemektedir (102).

COVİD-19 lu hastalar ve kontrol grubu üzerinde yapılan bir çalışmada IgA, IgG ve apL değerlerine bakılmıştır. Toplam IgA ve Apl değeri daha yüksek bulunurken IgG değeri ile ilgili herhangi bir değişiklik görülmemiştir (56).

Çalışmamızda ilaç kullanmayan bronşektazi hastalarında IgA değeri (7,51±1,01 g/L) ilaç kullanan (4,17±0,96 g/L) ve kontrol grubuna (1,94±0,77 g/L) göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.3, Şekil 4.17, Şekil 4.18, Şekil 4.23, Şekil 4.24). Bu sonuç bizlere bronşektazi varlığında IgA değerinin yükseldiğini ve ilaç kullanımında bu değerin düştüğünü düşündürmektedir.

Prokalsitonin (PCT), bakteriyel enfeksiyonların teşhisi için kullanılabilecek bir belirteçtir. Çünkü viral enfeksiyonlara ve spesifik olmayan inflamatuar hastalıklara göre karşılaştırıldığında ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda daha yüksek PCT seviyeleri bulunur. Bu nedenle PCT, antibiyotik tedavisinin başlatılması veya kesilmesiyle ilgili verilecek kararları desteklemek için kullanılabilir (61).

Bronşektazide rutin olarak kullanılan enfeksiyon belirteçleri, bakteriyel alevlenmeler sırasında stabiliteyi yargılamak veya antibiyotik tedavisi hakkında karar vermek için yeterli değildir. Loebinger ve ark. nın 63 ayaktan hasta ve 38 yatan hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmanın sonucuna göre ayaktan hastalarda PCT seviyeleri daha düşük bulunmuştur. CRP ve PCT önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Yatan hastalardaki inflamatuar belirteçler ayaktan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. PCT' nin bronşektazide alevlenme tedavisine rehberlik etmesi kesin değildir. Bu çalışmaya göre PCT ve diğer inflamasyon belirteçleri arasında bir korelasyon bulunamamıştır (62).

Yapılan başka bir çalışmada, bronşektazi hastalarında serum prokalsitonin seviyeleri yerine serum balgamda araştırılmıştır. Sonuçlar, akut bronşektazi alevlenmesi ile hastaneye yatırılan hastaların, seruma kıyasla balgamda önemli ölçüde daha yüksek prokalsitonin seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir. Bu yeni balgam biyobelirteç, bronşektazinin değerlendirilmesinde ve yönetiminde yardımcı olma potansiyeline sahiptir. Balgam testinin tekrarlanabilirliğini ve bu biyolojik belirtecin bir alevlenmeyi takiben ve stabilite dönemlerinde nasıl değiştiğini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (63).

Yapılan çalışmalarda pulmoner TB'li hastalarda PCT düzeyinin artmış olduğu gösterilmiş; bu sonuç serum PCT değerlerinin uzun süre infeksiyona maruz kalan kronik olgularda inflamasyonun iyi bir göstergesi olabileceğini düşündürmüştür (104).

Bizim çalışmamızda ilaç kullanmayan bronşektazili hastalarda prokalsitonin değeri (27,26±7,63 ng/ml) ilaç kullanan bronşektazi hastalarına (13,59±4,05 ng/ml) kontrol grubuna göre (1,57±0,98) yüksek bulunmuştur. (Tablo 4.1, Şekil 4.5, Şekil 4.6, Şekil 4.7, Şekil 4.24).

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda ilaç kullanmayan bronşektazi hastalarında 8-OHdG, prolidaz, TOS, OSİ, IgG ve IgA değerleri diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. TAS değeri en yüksek değerini kontrol grubunda almıştır. Bu durum bize bronşektazi varlığında total antioksidan seviyesinin azaldığını göstermektedir. OSİ değeri ise en düşük değerini kontrol grubunda almıştır. Bu durum bize oksidatif stres durumunda yükselen inflamatuar belirteçlerin ilaç kullanımının olmadığı bronşektazi hastalığında yükseldiğini gösterdiğinden tanı ve takip parametrelerinin önemli bir bileşeni olabileceği düşündürmüştür.

Sonuç olarak bu çalışmanın bronşektazinin tanı ve tedavisine ışık olacağını ve katkı sağlayacağını ümit ediyoruz

KAYNAKLAR

1. Aogáin M, Chotirmall S. Bronchiectasis and cough: An old relationship in need of renewed attention. Pulm Pharmacol Ther. 2019; 57: 101812.

2. Pappalettera M, Aliberti S, Castellotti P, Ruvolo L, Giunta V, Blasi F. Bronchiectasis: an update. Clin Respir J. 2009 Jul 1;3(3):126–34.

3. Bird K, Memon J. Bronchiectasis. StatPearls Publishing. Treausura Island. 2021.

4. Maeve P, Smith M, Diagnosis and management of bronchiectasis Cite as: CMAJ 2017 June 19;189:E828-35.

5. Al-Jahdali H, Alshimemeri A, Mobeireek A. Albanna A, Al Shirawi N, Wali S et al. The Saudi Thoracic Society guidelines for diagnosis and management of noncystic fibrosis bronchiectasis. Ann Thorac Med. 2017 Jul 1;12(3):135– 61

6. Tsang, K.W, D. Bilton. Clinical challenges in managing bronchiectasis. Respirology, 2009. 14(5): p. 637-50

7. Ooi, S.L, Green, R, Pak, S.C. N-Acetylcysteine for the treatment of psychiatric disorders: A review of current evidence. BioMed Res. Int. 2018 p. 8.

8. Lushchak V.I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. Chem. Biol. Interact. 2014. 224, 164–175.

9. Graille M, Wild P, Sauvain J, Hemmendinger M, Guseva I, Nancy B. Urinary 8-OHdG as a Biomarker for Oxidative Stress: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. Int J Mol Sci. 2020 Jun; 21(11): 3743

10. Ballow M. Practical aspects of immunoglobulin replacement. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017; 119: 299−303

11. Karalı Z, Karalı Y, Çekiç Ş et al. Evaluation of pulmonary findings in patients with humoral immunodeficiency. Turk Pediatri Ars 2020; 55(2): 174–83

12. Moutachakkir M, Hanchi A.L, Baraou A, Boukhira A, Chellak S. Immunoanalytical characteristics of C-reactive protein and high sensitivity C-reactive protein. Ann Biol Clin (Paris) 2017 Apr 1;75(2):225-229

13. Metersky ML. The Initial Evaluation of Adults with Bronchiectasis. Clin Chest Med. 2012;33(2):219–31

14. Hamade B, Huang D, Procalcitonin: Where Are We Now?. Crit Care Clin. 2020 Jan; 36(1): 23–40

15. Namiduru ES, Prolidase. Bratisl Med J 2016; 117 (8):480–485

16. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society Bronchiectasis (non-CF) Guide Group. British Thoracic Society Guidelines for non-CF bronchiectasis. Thorax 2010; 65 (Appendix 1):i1-i58

17. Chang AB, Bell SC, Torzillo PJ, King PT, Maguire GP, Byrnes CA. et al. Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adults in the Australian and New Zealand guidelines of the Australian and New Zealand Thoracic Society. Australian Medical Journal 2015; 202 (1):21-3.

18. Maselli DJ, Amalakuhan B, Keyt H, Diaz AA. Suspecting non-cystic fibrosis bronchiectasis: What the busy primary care clinician needs to know. Vol. 71, International Journal of Clinical Practice. Blackwell Publishing Ltd; 2017

19. Brown J, Baxendale H, Floto R. Immunodeficiencies associated with bronchiectasis. European Respiratory Monograph. 2011(52):178

20. Pasteur MC. Bilton D. Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. Thorax 2010;65 (suppl 1): 1-58

21. Zariwala MA, Knowles MR, Omran H Genetic defects in ciliary structure and function. Ann Rev Physiol 2007. 69:423–450

22. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2013;108:308–328

23. Quint, J.K. et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. Eur Respir J, 2016. 47(1): p. 186-93

24. Polverino E, Goemmine P, McDonnell M, Aliberti S, Marshall S, Loebinger M et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Respir J 2017 Sep 9;50(3):1700629

25. Bilton D, Jones A. Bronchiectasis: Epidemiology and causes. European Respiratory Monograph.. 2011;52:1-10

26. Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots DR. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. Chest. 2012;142(2):432-9

27. Roberts HJ, Hubbard R. Trends in bronchiectasis mortality in England and Wales. Respiratory Medicine. 2010;104(7):981-5

28. Çiftçi F, Şen E, Saryal SB, Önen ZP, Gülbay B, Yıldız Ö et al. The factors affecting survival in patients with bronchiectasis. Turk J Med Sci 2016;46(6):1838-45

29. Maeve P, Smith MB. Diagnosis and management of bronchiectasis Cite as: CMAJ 2017 June 19;189:E828-35

30. McShane P.J. et al., Non-cystic fibrosis bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med, 2013. 188(6): p. 647-56.

31. Imam JS, Duarte AG. Non-CF bronchiectasis: Orphan disease no longer. Respir Med. 2020 Mar 27;166:105940

32. Rademacher J, Welte T. Bronchiectasis—Diagnosis and Treatment, Jessica Rademacher. Dtsch Arztebl Int. 2011 Dec; 108(48): 809–815

33. Maguire G. Bronchiectasis A guide for primary care, Reprinted from Australian Family Physician Vol. 41, No. 11, November 2012

34. Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. Eur Respir J. 2015 May 1;45(5):1446–62

35. Yıldırım, I, Shea K.I, Pelton S.I. Pneumococcal Disease in the Era of Pneumococcal Conjugate Vaccine. Infect Dis Clin North Am, 2015. 29(4): p. 679-97

36. Spanish guidelines (SEPAR) - 2008 **British Thoracic Society (BTS) guidelines – 2010

37. Erişkinde Bronşiektazi Yönetimi ERS Kılavuzu-2017

38. Hill AT et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. Thorax 2019;74: 1-69

39. Deveci F. Bronşektazi: Klinik Özellikler ve Tanı. Turkiye Klinikleri J Thor Surg-Special Topics. 2012;5(1):11-8

40. De Flora S, Balansky R, Maestra S.L. Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19 The FASEB Journal. 2020;34:13185–13193)

41. Calverley P, Rogliani P, Papi A. Safety of N-Acetylcysteine at High Doses in Chronic Respiratory Diseases: A Review. Drug Saf. 2021; 44(3): 273–290

42. Qi1 Q, Wang X, Ailiyaer Y, Liu R, Zhang Y, Li C et al. Effect of N-acetylcysteine on exacerbations of bronchiectasis (BENE): a randomized controlled Respiratory Research (2019) 20:73

43. Kulasekaran C, Devi M, Dhivya K, Vijayalakshmi D, Sathishkumar M, Madhanmohan A. Immunohistochemical detection of 8-hydroxydeoxyguanosine: A biomarker of oxidative DNA damage in oral submucous fibrosis. J Oral Maxillofac Pathol. 2020 Sep-Dec; 24(3): 536–541.

44. Korkmaz K.S, Butuner B.D, Roggenbuck D. Detection of 8-OHdG as a diagnostic biomarker. J Lab Precis Med 2018;3:95

45. Henry L. G, Kenzie RM, Robles A, Fletcher HM. Oxidative stress resistance in Porphyromonas gingivalis. 2012;7(4):497–512.

46. Podzimek S, Vondrackova L, Duskova J, Janatova T, Broukal Z. Salivary markers for periodontal and general diseases. 2016;2016:8

47. Buczko P, Zalewska A, Szarmach I. Saliva and oxidative stress in oral cavity and in some systemic disorders. 2015;66(1):3–9

48. Goh XX, Tang PY, Foon S. 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine and Reactive Oxygen Species as Biomarkers of Oxidative Stress in Mental Illnesses: A Meta-Analysis. Psychiatry Investig. 2021 Jul; 18(7): 603–618

49. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol 2018; 38: 129–43

50. Yazdani R, Abolhassani H, Asgardoon MH et al. Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. J Investig Allergol Clin Immunol 2017; 27: 2130−224

51. Alkan G, Keles S, Reisli İ. Evaluation of Clinical and Immunological Characteristics of Children with Common Variable Immunodeficiency. Int J Pediatr 2018; 2018: 3527480

52. Çalışkaner AZ, Reisli İ, Arslan Ş, Uçar R, Ataseven H, Selçuk NY. Common variable immunodeficiency in adults requires reserved protocols for long-term follow-up. Turk J Med Sci 2016; 46: 430−6

53. Cinetto F, Scarpa R, Rattazzi M, Agostini C. The broad spectrum of lung diseases in primary antibody deficiencies. Eur Respir Rev 2018; 27: 180019

54. Sperlich JM, Grimbacher B, Workman S. et al. Respiratory Infections and Antibiotic Usage in Common Variable Immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol Pract 2018; 6: 159–68.e3

55. Mooney D, Edgar D, Einarsson G, Downey D, Elborn S, Tunney M. Chronic lung disease in common variable immune deficiency (CVID): A pathophysiological role for microbial and non-B cell immune factors. Crit Rev Microbiol 2017; 43: 508−19

56. Omar HA, Bomze D, Risch L, Brugger S, Paprotny M, Weber M. Severe COVID-19 is associated with elevated serum IgA and antiphospholipid IgAantibodies. Clin Infect Dis. 2020 Sep 30

57. Sara M. Goyal A, Bansal P, Bhupendra C. C Reactive Protein. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.

58. Bayraktar M. Bayraktar N. Bayındır Y. Durmaz R. Brusellozlu Hastalarda Serum C-Reaktif Protein, Demir Ve Ferritin Düzeylerinin Tanı Ve İzlemdeki Değeri. ANKEM Derg 2005;19(2):61-63

59. Sproston N, Ashworth J, Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection, Front Immunol. 2018; 9: 754

60. Hsieh MH, Fu Fang Y, Chen GY, Chung F, Liu YC, Wu CH et al. The Role of the High-Sensitivity C-Reactive Protein in Patients with Stable Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. Pulm Med. 2013;2013:795140

61. Leecor H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. Korean J Intern Med. 2013 May; 28(3): 285–291

62. Loenbinger MR, Berry M, Shoemark A, Kemp M, Wilson R. Procalcitonin in stable and unstable patients with bronchiectasis, Chron Respir Dis 2008;5(3):155-60

63. Good W, Mooney S, Zeng I, Taylor S, Jayaram L, Holland D. et al. Sputum procalcitonin levels in patients admitted to hospital with acute exacerbations of bronchiectasis. Health Sci Rep.2020;3:e203

64. Ekinci A, Demir E, Ekinci H. Serum prolidase and oxidative stress levels in patients with recurrent aphthous stomatitis: a prospective, controlled study. 2020:86:1;18-23

65. Aganga IE, Lanaghan ZM, Balasubramaniam M, Dash C, Pandhare J, PROLIDASE: A Review From Discovery To İts Role İn Health And Disease. Front. Mol. Biosci. 31 August 2021

66. Wong C, Jones S, Oxidative stress and macrolides in bronchiectasis—exhaling few clues, Respirology 2013 Oct;18(7):1037-8

67. Camargo AA, Castro RAS, Vieria RP, Oliveira MC, Araujo AA, Angelis K, Systemic Inflammation and Oxidative Stress in Adults with Bronchiectasis: Association with Clinical and Functional Features. Clinics (Sao Paulo). 2021; 76: e2474

68. Qin L, Guitart M, Admetllo M, Cuco SE, Maiques JM, Xia Y. et al. Do Redox Balance and Inflammatory Events Take Place in Mild Bronchiectasis? A Hint to Clinical Implications. J Clin Med. 2021 Sep 30;10(19):4534

69. Süner A, Polat M, Sezen H, Şavik E, Kaya H, Köroğlu S, Uzun süreli sigara kullanımının oksidatif stres üzerine etkisi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty) Cilt 11. Sayı 2, 2014

70. Aslan R, Kutlu R, Civi S, Tasyurek E, The correlation of the total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) and paraoxonase activity (PON1) with smoking, Volume 47, Issue 6, April 2014, Pages 393-397

71. Çakırca G, Çakırca T, Üstünel M, Torun A, Koyuncu I. Thiol level and total oxidant/antioxidant status in patients with COVID-19 infection. Ir J Med Sci. 2021 Sep 1:1–6.

72. Moitra S. N-acetylcysteine (NAC) in COPD: benefits often lost in trials. QJM. 2018.

73. Cazzola M, Calzetta L, Facciolo F, Rogliani P, Matera MG. Pharmacological investigation on the anti-oxidant and anti-inflammatory activity of N-acetylcysteine in an ex vivo model of COPD exacerbation. Respir Res. 2017;18:26.

74. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al. High-dose N-acetylcysteine in the prevention of COPD exacerbations: rationale and design of the PANTHEON study. COPD. 2013;10:164

75. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. Lancet Respir Med. 2014;2:187–194

76. Olveira G, Olveira C, Dorado A, García-Fuentes E, Rubio E, Tinahones F, et al. Cellular and plasma oxidative stress biomarkers are raised in adults with bronchiectasis Klinik Nutr. 2013; 32:112

77. Coban H, Gungen AC. Is There a Correlation between New Scoring Systems and Systemic Inflammation in Stable Bronchiectasis? Can Respir J. 2017

78. Ercan N, Fidancı UV. Oksidatif DNA Hasar Ürünleri ve Hastalıkları Dicle Üniv Vet Fak Derg 2012: 2(2): 40-57

79. Liu Z, Cai Y, He J. High serum levels of 8-OHdG are an independent predictor of post-stroke depression in Chinese stroke survivors. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018; 14: 587–596.

80. Barratt S, Creamer A, Hayton C, Chaudhuri N. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): An Overview. J. Clin. Med. 2018; 7, 201

81. Oikonomidi S, Kostikas K, Tsilioni I, Tanou K, Gourgoulianis K, Kiropoulos T. Matrix Metalloproteinases in Respiratory Diseases: From Pathogenesis to Potential Clinical Implications. Curr. Med. Chem.2009;16, 1214–1228.

82. Türkbeyler I, Demir T, Pehlivan Y, Kaplan DS, Ceribasi AO, Orkmez M, et al. (2012). Prolidase Could Act as a Diagnosis and Treatment Mediator in Lung Fibrosis. Inflammation 35, 1747–1752.

83. Ballester B, Milara J, and Cortijo J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer: Mechanisms and Molecular Targets. Int. 2019. J. Mol. Sci. MDPI AG 20, 593

84. Kaleli S, Akkaya A, Akdogan, M, Gültekin F. The Effects of Different Treatments on Prolidase and Antioxidant Enzyme Activities in Patients with Bronchial Asthma. Environ. Toxicol. Pharmacol. 2006. 22, 35–39.

85. Çakmak A, Zeyrek D, Atas A, Çelik H, Aksoy N, Erel O. Serum prolidase activity and oxidative status in patients with bronchial asthma. J Clin Laboratuvarı Anal. 2009; 23 :132

86. Yu Z, Visse R, Inouye M, Nagase H, Brodsky B. Defining Requirements for Collagenase Cleavage in Collagen Type III Using a Bacterial Collagen System. J. Biol. Chem. 2012. 287, 22988–22997

87. Gumus S, Yaman H, Ozcan O, Deniz O, Karaman B, Cakir E, et al. Serum Prolidase Activity in Patients with Pulmonary Tuberculosis. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2011. 71, 467–472

88. Wang C, Li YY, Li X, Wei LL, Yang XY, Xu DD, et al. Serum Complement C4b, Fibronectin, and Prolidase Are Associated with the Pathological Changes of Pulmonary Tuberculosis. BMC Infect. Dis. 2014. 14, 52.

89. Gencer M, Aksoy N, Dagli EC, Uzer E, Aksoy S, Selek S, et al. Prolidase Activity Dysregulation and its Correlation with Oxidative-Antioxidative Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J. Clin. Lab. Anal. 2011. 25, 8–13.

90. Krammer F, Smith GD, Fouchier RM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, et al. Influenza. Nat. Rev. Dis. Primers. 2018. 4 (1), 3.

91. Pohl M, Edinger T, Stertz S. Prolidase Is Required for Early Trafficking Events during Influenza A Virus Entry. J. Virol. 2014. 88 (19), 11271–11283.

92. Kusano C, Ferrari B. Total antioxidant capacity: A biomarker in biomedical and nutritional studies. J Cell Mol Biol 2008;7:1-15

93. Gedik AH, Çakır E, Vehapoğlu A, Özer ÖF, Kaygusuz B. Total oxidant and antioxidant status and paraoxonase 1 levels ofchildren with noncystic fibrosis bronchiectasis. Turk J Med Sci. 2020; 50(1): 1–7

94. Çakmak A, Zeyrek D, Atas A, Çelik H, Aksoy N, Erel O, Serum prolidase activity and oxidative status in patients with bronchial asthma. J Clin Laboratuvarı Anal. 2009; 23 :132

95. Koç S, Aksoy N, Bilinç H, Duygu F, Uysal İÖ, Ekinci A. Paraoxonase and arylesterase activity and total oxidative/anti-oxidative status in patients with chronic adenotonsillitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2011; 75 :1364

96. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol 2018; 38: 129–43

97. Reynolds H. Immunoglobulin G and Its Function in the Human Respiratory Tract. Mayo Clin Proc. 1988. 63:161-174

98. De Gracia J, Rodrigo MJ, Morell F, et al. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 1996;153:650 5.

99. Keyt B, Baliga R, Sinclair A, Carroll S, Peterson M. Structure, Function, and Therapeutic Use of IgM Antibodies. Antibodies (Basel) 2020 Oct 13;9(4):53

100. Zhang X, Li J, Wang Y, Liu M, Liu F, Zhang X et al. A Diagnostic Model With IgM Autoantibodies and Carcinoembryonic Antigen for Early Detection of Lung Adenocarcinoma. Front Immunol. 2021; 12: 728853.

101. Živković J. Lipej M. Banic I. Lokas S.B. Nogalo B. Lulic R. Turkalj M. Respiratory and allergic disorders in children with severe and partial immunoglobulin A immunodeficiency. Scand J Immunol. 2019;90:e12828.

102. Pasquali C, Salami O, Taneja M, et al. Enhanced mucosal antibody production and protection against respiratory infections following an orally administered bacterial extract. Front Med. 2014; 1(41): 1- 9.

103. Kandemir Ö, Ulubaş B, Polat G, Sezer C, Çamdeviren H, Kaya A. Elevation of procalcitonin level in patients with pulmonary tuberculosis and in medical staff with close patient contact. Arch Med Res 2003; 34: 311-4