



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALARINDA AĞIRLIK  
DERECESİNE GÖRE 16-KDA CLARA HÜCRE PROTEİNİ  
(CC16) DÜZEYLERİ**

DR HASAN SÜNER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE-2013



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK OBSTRUKTİF AKCİĞER HASTALARINDA AĞIRLIK  
DERECESİNE GÖRE 16-KDA CLARA HÜCRE PROTEİNİ  
(CC16) DÜZEYLERİ**

DR HASAN SÜNER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. PERİ MERAM ARBAK

DÜZCE-2013

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>Sayfa</b>
Önsöz.....	i
Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Simgeler ve Kısaltmalar.....	vi
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	2
<b>2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ)</b> .....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.1.1. Enflamasyon ve Hava Akımı Kısıtlanması.....	2
2.1.1.2. Komorbiditeler.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2.1. Mortalite.....	4
2.1.2.2. Morbidite.....	5
2.1.2.3. Prevalans.....	6
2.1.3. Risk Faktörleri.....	7
2.1.3.1. Genetik Faktörler.....	7
2.1.3.2. Sigara.....	8
2.1.3.3. Çevresel ve Mesleki Maruziyet.....	9
2.1.3.4. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği.....	9
2.1.4. Tanı.....	10
2.1.4.1. Fizik muayene.....	11
2.1.4.2. Spirometrik İnceleme.....	11
2.1.4.3. Akciğer Grafisi.....	12
2.1.4.4. Reversibilite Testi.....	13
2.1.4.5. Arter Kan Gazı.....	13
2.1.4.6. Ekokardiyografi.....	13
<b>2.2. Clara Cell Protein (CC-16)</b> .....	14
<b>2.3. KOAİ ve Clara Cell Protein İlişkisi</b> .....	16
<b>3. MATERYAL METOD</b> .....	17
3.1. Çalışma Grubu.....	17
3.2. İstatistiksel Analiz.....	19
<b>4. BULGULAR</b> .....	20
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	24
<b>6. SONUÇ</b> .....	26
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	27
<b>8. EKLER</b> .....	37

## TEŐEKKÜR

Eğitim hayatım boyunca birlikte çalıŐmaktan gurur duyduğum değerli bilgi ve deneyimleriyle kendisini örnek aldığım tez hocam ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Sayın Peri Meram ARBAK' a,

Samimi duruşunu, bilgi ve tecrübelerini aktarmadaki pratikliğini, gülyüzü ve eğitim konusundaki içtenliğini örnek aldığım Prof. Dr. Sayın Ali Nihat ANNAKKAYA' ya,

Bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, gülyüzü ve empati gayretiyle anlayış ve desteğini her zaman hissettiğim Prof. Dr. Sayın Öner BALBAY' a,

ÇalıŐtığımız süre boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım birlikte çalıŐmış olmaktan mutluluk duyduğum Yrd. Doç. Dr. Sayın Leyla YILMAZ AYDIN' a ve Yrd. Doç. Dr. Sayın Ege GÜLEÇ BALBAY' a,

Çalışma arkadaŐı olmaktan mutluluk ve gurur duyduğum, iyi niyet ve samimiyetini daima hissettiğim Dr. Emine Banu AKIROğLU' na,

Birlikte çalıŐmış olmaktan mutluluk duyduğum değerli hekim arkadaşlarıma,

Bu süreçte her konuda en büyük destekçim, yürekten inanan ve sevgisiyle beni onurlandıran eŐim Kezban ÖZMEN SÜNER' e,

Beni doğru ve dürüst yetiŐtiren saygideğer anne ve babama yürekten Őükranlarımı sunuyorum.

**Dr. Hasan SÜNER**

## ÖZET

### **Kronik Obstüriktif Akciğer Hastalarında Ağırılık Derecesine Göre 16-KDA Clara Hücre Protein(CC16) Düzeyleri**

**Giriş ve Amaç:** Clara Hücre Proteini (CC16) solunumsal bronşiollerde yer alan siliasız Clara hücreleri ve büyük veya küçük havayollarındaki siliasız kolumnar epitel hücreleri tarafından salınan bir proteindir. CC16 proteini immün baskılayıcı özelliktedir ve oksidatif stres ile karsinogeneze karşı koruyucudur. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalıkları'nda (KOA) ve sigara kullananlarda olasılıkla tüketime ve epitelyel hasara bağlı olarak akciğerlerdeki düzeyleri azalmış olarak bulunmuştur. Ancak KOA olgularında CC16 serum düzeyleri ile ilgili çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir. Araştırmamızın amacı KOA hastalarımızda hastalığın ağırılık derecesi (solunum fonksiyon testleri ve arter kan gazı ölçümleri ile), mesleki ve çevresel karşılaşma öyküsü, sigara kullanımı ile serum CC16 düzeylerinin ilişkisini tartışmaktır.

**Yöntem:** Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniğinde takipli 83 KOA hastasının demografik özellikleri, sigara öyküleri, solunum fonksiyon testleri ve serum CC-16 düzeyleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan 83 hastanın yaş ortalaması  $64.5 \pm 9.2$  idi (min: 39- max: 87). Hasta grubunun çoğunluğu erkeklerden oluşmaktaydı. Meslek açısından sıralamada öncelikle işçi ve çiftçiler gelmekteydi. Hastalar büyük oranda ilçe ve köylerde yaşamaktaydı. Sıklıkla ilkökul mezunu idiler. Sıklıkla sigarayı bırakmışlardı. Olguların çoğunu orta ve ağır hastalar oluşturmaktaydı KOA olgularının CC16 düzeyi hastalığın ağırlığı arttıkça yükselmekteydi. Ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sigara kullananlarda CC16 düzeyleri daha yüksekti ancak gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kadın hastaların CC16 düzeyi ( $5.44 \pm 1.07$ ) erkek hastalardan daha yüksekti ( $5.13 \pm 0.99$ ) ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.448$ ). KOA olgularının çoğu evde ısınma amacıyla kömür sobası kullanırken (%90.5), hayvan besleyenlerin oranı %56 idi. Evlerine yakın (1 km lik alanda) fabrika bulunduğunu bildirenlerin oranı %27.4 idi.

KOAH olgularının yaşları ile CC16 düzeyleri arasında negatif bağıntı bulunmaktaydı ( $r=-0.427$ ,  $p=0.005$ ). Regresyon analizi ile yaş CC16 düzeyleri üstünde bağımsız olarak etkili bulundu ( $Beta=-0.429$ ,  $t= -4.367$ ,  $p=0.003$ ).

**Sonuç:** KOAH hastalarında serum CC-16 seviyelerinin hastalık ağırlığı artıkça yükseldiği bulundu. Ancak bu sonuçlar istatiksel olarak anlamlı değildi. Bu konuda yapılan çalışmalarda da çelişkili sonuçlar vardır. CC-16 proteininin klinik kullanımda yerini alması için KOAH ve CC-16 ilişkisini ortaya koyan daha ok alışma yapılması gerekmektedir.

## ABSTRACT

### 16-KDA Clara Cell Protein(CC16) Levels in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases Depending on the Severity

**Introduction and Objective:** Clara cell protein (CC16) is a protein that is secreted by non-ciliated Clara cells in respiratory bronchiole and non-ciliated columnar epithelial cells in large or small airways. CC16 protein is immunosuppressive and protective against carcinogenesis with oxidative stress. Its' level is decreased in lungs in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients and cigarette smokers due to consumption and epithelial damage. But studies about serum levels of CC16 yielded different results in COPD patients. The aim of our study is to discuss relation between serum CC16 levels and severity of disease (with pulmonary function tests) in COPD patients , history of vocational and enviromental exposure, smoking.

**Method:** Demographic characteristics, history of smoking, pulmonary function tests and serum CC-16 levels of 83 COPD patients in Düzce University Medical Faculty Pulmonary Medicine Clinic is evaluated .

**Findings:** The mean age of 83 patients participating in the study was  $64.5 \pm 9.2$  (min: 39- max: 87). The majority of patients were male. Workers and farmers were priority group in terms of profession at ranking High proportion of patients were living in county and villages. Generally they graduated from primary school and gived up smoking. Most of the cases consisted from intermediate and severe patients. CC16 level of COPD cases was increasing depending on the severity of disease. But the difference wasn't statistically significant. CC16 levels in smokers were higher but the difference between groups wasn't statistically significant. CC16 level of female patients ( $5.44 \pm 1.07$ ) was higher than that of male patients ( $5.13 \pm 0.99$ ) but the difference wasn't statistically significant ( $p=0.448$ ). The rate of animal feeding patients was %56 while most of COPD patients were using coal stove (%90.5). The rate of patients who reported factory close to home (1 km area), was %27.4. There

was a negative correlation between the ages and level of CC16 of COPD patients ( $r=-0.427$ ,  $p=0.005$ ).

Age was obtained independently effective on CC16 levels by regression analysis. (Beta=-0.429,  $t= -4.367$ ,  $p=0.003$ ).

**Conclusion:** Serum CC16 level was increasing depending on the severity of disease in COPD patients. But these results weren't statistically significant. There are also conflicting results in studies that made in this issue. More researches must be done for the usage of CC-16 protein clinically.

## **SİMGE ve KISALTMALAR**

**ATS:** Amerikan Toraks Derneği

**BAL:** Bronkoalveoler Lavaj

**BOLD:** Burden of Obstructive Lung Disease

**CC-16:** Clara hücre proteini

**DALY:** Disability Adjusted Life Years

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**ECLIPSE:** Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints

**ERS:** Avrupa Solunum Derneği

**FEV:** Forced Expiratory Volume

**FVC:** Forced Vital Capacity

**GOLD:** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

**HIV/AIDS:** Human Immunodeficiency Virus / Acquired Immunodeficiency Syndrome

**KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

**MMFR:** Maximum Mid-Expiratory Flow Rate

**SPSS:** Statistical Package for Social Sciences for Windows

**TGF- $\beta$ 1:** Transforming growth faktör-beta1

**TNF- $\alpha$ :** Tümör nekroz faktör-alfa

**YLD:** Year of healty Life lost due to Disability

## 1. GİRİŞ:

Clara Cell sekretuar protein-16 (CC-16), sekretoglobulin familyasından disülfür bağılı dimerik bir proteindir (1). Bronkoalveolar lavaj ve serumda ölçülebilen yeni bir belirteçtir (2).

CC-16, ağırlıklı olarak respiratuar bronşiyollerde bulunan siliyasız clara hücrelerinden (3) ve, büyük ve küçük hava yollarındaki siliyasız kolumnar hücrelerden salgılanır (4).

Ayrıca burun epitel hücrelerinden (5) , kadın ve erkek ürogenital sisteminden de salgılanır (6).

CC-16, fosfolipaz A2 ve fosfolipaz C' nin potent inhibitörüdür, bu nedenle inflamatuar olayları düzenler ve antioksidatif etki gösterir (7). Serum CC-16 artışı bir çok farklı durumla ilişkilendirilmiştir. Hava-kan bariyerinde bozulmayla ilişkili olarak pulmoner fibroziste (8), sigara (9) ve ozon (10) gibi iritanlara bağılı gelişen akciğer hasarında arttığı gösterilmiştir. Ancak sigara içenlerde CC-16 seviyesinin düşük bulunduğu kaynaklar da mevcuttur (7,11). CC-16 seviyesinin obliteratif bronşiolit ve astımda da düşük bulunduğu yayınlar mevcuttur (12,13). KOAH hastalarında serum CC-16 düzeyi ile ilgili çelişkili veriler vardır (2,14,15), bu konuda yapılmış geniş bir kohort çalışması olan ECLIPSE çalışmasında KOAH hastalarında CC-16 seviyesi düşük bulunmuş ve sigarayı bırakmış KOAH hastalarında hastalık derecesiyle zayıf korelasyon saptanmıştır (16). Mesleki ve çevresel akciğer hastalıklarında da CC-16 spesifik bir belirteçtir (17). Silika maruziyeti olan asemptomatik işçilerde erken dönemde CC-16 serumda düşük bulunmuştur (18) asbest maruziyetinde yükseldiği gösterilmiştir (19).

Sarkoidoz hastalarında sigara içiminden ve renal disfonksiyondan bağımsız olarak serum CC-16 seviyeleri yüksek bulunmuştur (2,20-24). Bu çalışmayla KOAH olgularında serum CC16 düzeylerinin mesleki ve çevresel karşılaşma ile ilişkisi, hastalığın evresi ile bağlantısı birlikte tartışılacaktır. Böylece CC16 proteininin bir serum belirteci olarak değeri, KOAH'ın etyolojisi ile ilişkisi incelenmiş olacaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)**

#### **2.1.1. Tanım:**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan enflamatuvar bir süreç sonucu gelişir. Enflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir (25-27).

#### **2.1.1.1. Enflamasyon ve Hava Akımı Kısıtlanması:**

KOAH'da kronik hava yolu obstrüksiyonu, küçük hava yollarında daralma ve parankimal yıkıma bağlı olarak gelişir. Kronik enflamasyon küçük hava yollarındaki yapısal değişikliklere neden olur. Bu enflamatuvar süreç ve parankimal yıkım, alveoler tutamalarda kayıba ve akciğerlerin elastik geri dönüş basıncında azalmaya yol açar. Obstrüksiyonun reverzibl bölümü; hava yolu düz kas kontraksiyonu, aşırı mukus sekresyonu ve enflamasyon ile ilişkilidir. Tüm bu değişiklikler, hava yollarının ekspirasyon sırasında açık kalmasını engeller. Hava akım kısıtlanması; ucuz, basit, tekrarlanabilir ve uygulanması kolay bir test olan spirometri ile ölçülür. Günümüzde; KOAH olguları, 'amfizem' ya da 'kronik bronşit' olarak sınıflandırılmamalıdır. Çünkü amfizem ve kronik bronşit terimleri, KOAH'ı tam olarak tanımlamamaktadır.

#### **2.1.1.2. Komorbiditeler:**

KOAH, sıklıkla uzun süre sigara içen orta ve ileri yaş grubunda ortaya çıkan, birçok hastalığın eşlik ettiği sistemik etkileri olan bir hastalıktır. Komorbidite, KOAH'la doğrudan ilişkili olsun veya olmasın, birlikte bulunan bir veya daha

fazla hastalığı tanımlamaktadır. Başlıca komorbid durumlar; iskelet kas güçsüzlüğü, beslenme bozukluğu ve malnütrisyon, kaşeksi, kardiyovasküler sistem hastalıkları (ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı, kalp yetersizliği, pulmoner arteriyel hipertansiyon), endokrinolojik anormallikler (diabetes mellitus, osteoporoz), normositik anemi, depresyon ve akciğer kanseridir. Komorbid hastalıklar, KOAH'ın şiddetini ve prognozunu olumsuz yönde etkiler. Komorbiditelerin hastaneye yatış sıklığını, sağlık harcamalarını ve mortaliteyi artırdığı bilinmektedir (28,29).

### **2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ**

Geçmişte KOAH'ın genel kabul gören bir tanımlamasının bulunmayışı, hastalığın prevalansı, morbidite ve mortalitesi ile ilgili gerçek bilgilerin elde edilmesini güçleştirmiştir. KOAH'ın yeterince bilinmemesi ve yeterince tanı konulmaması, hastalıkla ilgili raporlamanın yetersiz kalmasına yol açmıştır.

Sağlık personeli arasında KOAH konusundaki farkındalık düzeyi, sağlık hizmetlerinin kronik hastalıklarla ilgili organizasyonunun niteliği ve KOAH'la ilgili ilaçların varlığına bağlı olarak ülkeler arasında hastalık yükü ile ilgili verilerde büyük farklılıklar gözlenmiştir.

Ancak 2003 yılında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim Grubu (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) "GOLD" tarafından KOAH'ın tanısını koymaya ve şiddetini belirlemeye yönelik olarak önerilen spirometrik eşiğin yaygın kabul görmesi, 2002 yılında uluslararası düzeyde KOAH'ın yükünü araştırmada standart bir yöntem geliştiren Obstrüktif Akciğer Hastalığı Yükü grubunun (Burden of Obstructive Lung Disease) "BOLD" kurulmuş olması ve GOLD'un 70'den fazla ülkede KOAH'ın önemi konusunda bilinç yaratma ve hastalık ile ilgili daha pozitif mesaj verme çabaları bu konuda önemli değişikliklere neden olmuştur (30).

### 2.1.2.1. Mortalite:

KOAH günümüzde önemli ve giderek artan ölüm nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre; 2000 yılında tüm dünyada yaklaşık 2.75 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmüştür ve bu ölümlerin yarısı, çoğu Çin'de olmak üzere Batı Pasifik bölgesinde gerçekleşmiştir (31). DSÖ tahminlerine göre KOAH, 2030 yılında en sık 4. ölüm nedeni haline gelecektir.

Dünyada önde gelen 10 ölüm nedeninin 2002-2030 yılları arasında ölüm nedeni sıralamasındaki yerlerinin değişimi

Hastalık	2002 sıralaması	2030 sıralaması
İskemik kalp hastalığı	1	1
Serebrovasküler hastalık	2	2
Alt solunum yolu enfeksiyonları	3	5
HIV/AIDS	4	3
KOAH	5	4
Perinatal durumlar	6	9
Diare ile ilişkili hastalıklar	7	16
Tüberküloz	8	23
Trakea, bronş, akciğer kanserleri	9	6
Trafik kazaları	10	8

Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşım Raporu  
Türk Toraks Dergisi Cilt 11- Ek 1- Mayıs 2010

Son 30-40 yılda KOAH ölümleri giderek artmıştır.1965-1998 yılları arasında ABD'de erkeklerde; koroner arter hastalığından ölümler %59, inmeden ölümler %64 ve diğer kardiyovasküler hastalıklardan ölümler %35 azalmasına karşın, aynı dönemde KOAH'dan ölümler %163 artmıştır (32). KOAH'la ilişkili ölümlerdeki artışta, sigara içme salgınındaki artış ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde toplumun yaş yapısındaki değişimin büyük katkısı bulunmaktadır. 2002 yılında dünyada 60 yaş üstü nüfusun oranı %10 (629

milyon) iken, bu oranın 2020 yılında %20'ye (2 milyar) ulaşacağı beklenmektedir (33).

KOAH genellikle yaşlıların ve sigara içen erkeklerin hastalığı olarak algılanır. Oysa ABD'de 2000 yılında ilk kez KOAH'dan ölen kadın sayısı, erkeklerin sayısını geçmiştir. Bu durum, ABD'de kadınların sigara içme oranlarındaki artışa, daha uzun yaşamalarına ve sonuçta KOAH gelişme riskine daha fazla sahip olmalarına bağlanmaktadır (34).

#### **2.1.2.2. Morbidite:**

Morbidite verileri sağlık hizmetlerine gereksinimi tahmin etmede yararlı olabilir (30). Son yıllarda DSÖ tarafından morbiditeyi veya hastalık yükünü değerlendirmede (Year of healthy Life lost due to Disability) "YLD" ve (Disability Adjusted Life Years) "DALY" ölçütleri kullanılmaktadır. Gerek sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar olarak tanımlanan YLD, gerekse erken ölümler ve sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı olarak tanımlanan DALY açısından KOAH önemli bir morbidite nedenidir ve önümüzdeki yıllarda hastalığın yaygınlaşmasına paralel olarak KOAH'a bağlı YLD ve DALY'nin artması beklenmektedir.

Dünyada önde gelen 11 "DALY" nedeninin 2002-2030 yılları arasında "DALY" sıralamasındaki yerlerinin değişimi;

Hastalık	2002 sıralaması	2030 sıralaması
Perinatal nedenler	1	5
Alt solunum yolu enfeksiyonları	2	8
HIV/AIDS	3	1
Unipolar depresif hastalıklar	4	2
Diare ile ilgili hastalıklar	5	12
İskemik kalp hastalıkları	6	3
Serebrovasküler hastalıklar	7	6
Trafik kazaları	8	4
Sıtma	9	15
Tüberküloz	10	25
KOAH	11	7

Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu  
Türk Toraks Dergisi Cilt 11- Ek 1- Mayıs 2010

### 2.1.2.3. Prevalans:

GOLD rehberinin yayınlandığı 2003 yılından beri KOAH tanısında spirometriye gereksinim bulunduğu yaygın kabul görmüş ve günümüzde en azından epidemiyolojik çalışmalarda bu yaklaşım altın standart haline gelmiştir.

Hava akımı obstrüksiyonu tanısında hangi spirometrik eşik değerin kullanılacağı konusu günümüzde henüz çözümlenememiştir. Hava akımı obstrüksiyonunu tanımlayacak genel kabul görmüş bir ölçütün henüz bulunmamış olması, KOAH'la ilgili prevalans çalışmalarında büyük güçlük yaratmaktadır. Nitekim, 2001 yılında GOLD tarafından pratik nedenlerle önerilen ve daha sonra Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından da kabul edilen sabit oran ölçütünün ( $FEV1/FVC < \%70$ ),  $FEV1/FVC$ 'nin yaşla azalması nedeniyle yaşlı nüfusda KOAH prevalansını olduğundan fazla, genç nüfusda ise olduğundan düşük gösterdiği bildirilmiştir (35,36).

2005'de ATS/ERS tarafından hava akımı obstrüksiyonu için eşik değer olarak sabit oran yerine istatistiksel olarak daha uygun bir yöntem olan (Lower limit of normal) "LLN" (beklenen değer %5 persantil altında bulunan değer)

kullanımı önerilmiş ve bu öneri birçok çalışma tarafından da desteklenmiştir (37,38).

1990-2001 yılları arasında yayınlanan toplum tabanlı 32 prevalans çalışmasının meta-analizinde, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %9-10 olduğu bildirilmiştir (39).

Son yıllarda yapılan iki uluslararası çalışma, bu konuda daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Bunlardan ilki, Güney Amerika'nın beş kentinde yapılan PLATINO çalışmasıdır (40).

Diğeri ise, BOLD girişimi tarafından şimdiye kadar 18 ülkede yapılan çalışmalardır (41);

KOAH prevalansını ve hastalığın sosyal ve ekonomik yükünü ölçmek amacıyla standart yöntemlerin kullanıldığı bu çalışmalarda; sabit oran ölçütü ( $FEV_1/FVC < \%70$ ) kullanıldığında KOAH prevalansının %20'ler düzeyinde olduğu, hastalığın yaş ve sigara içme yoğunluğu ile ilişkili olarak arttığı, gelişmiş ülkelerde sigara içme yaygınlığı ile ilişkili olarak erkek ve kadınlarda benzer prevalans değerlerinin elde edildiği, gelişmekte olan ülkelerde ise hastalığın erkeklerde daha yaygın olduğu gösterilmiştir.

### **2.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ**

KOAH gelişiminde rol oynadığı düşünülen risk faktörleri 6 ana başlık altında toplanabilir:

Genetik faktörler, sigara, çevresel ve mesleki maruziyet, iç ve dış ortam hava kirliliği, akciğer gelişimine etkili faktörler, hava yolu hiperreaktivitesi ve astım.

#### **2.1.3.1. Genetik Faktörler:**

KOAH gelişimine yol açtığı en iyi bilinen genetik faktör alfa-1 antitripsin eksikliğidir (42).

Bir proteaz enzim inhibitörü olan alfa-1 antitripsin, enflamatuvar hücrelerden salınan yıkıcı enzimleri bloke ederek görev yapar.

Belirgin risk faktörü olmayan ve 40 yaş altında ortaya çıkan amfizem ağırlıklı KOAH'lılarda, mutlaka alfa-1 antitripsin eksikliği düşünülmelidir.

Alfa-1 antitripsin dışında; matriks metalloproteinler (MMPs), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), anti-oksidan enzimler (GST, SOD, HEMOX, mHPEX) üzerinde etkili genler, ve interlökin salınımını düzenleyici genler ile histon deasetilaz (HDAC) aktivitesini baskılayan gen bozuklukları ve özellikle 2, 12 ve 22 numaralı kromozom anomalilerinin de KOAH gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir (43-45).

### **2.1.3.2. Sigara:**

Sigara bilinen en önemli KOAH nedenidir. Genel anlamda sigara içenlerde KOAH gelişme riski %20 civarında olup, yaşla birlikte bu oranda belirgin artış görülür. 20-30'lu yaşlardan sonra sağlıklı kişilerde, FEV1 değerlerinde yıllık 20-40 ml arasında bir düşüş meydana gelmesi beklenen bir durumdur (46).

Değişik sigara çeşitleri (nikotini düşük olan sigaralar, ince sigaralar vb.) ve tütün kullanma şeklinin (nargile, pipo vb.) hiçbirisinin KOAH gelişme riskini azaltmadığı bilinmektedir (47-49).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kadın cinsiyetin sigara dumanına erkeklerden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (50,51).

Haftada 40 saatten fazla ve 5 yıldan uzun süreli sigara dumanı maruziyetinin KOAH gelişme riskini %50 oranında arttırdığı saptanmış olduğundan, bireyler aktif olarak sigara içmeseler dahi yoğun sigara dumanı maruziyetinden kaçınmaları önemlidir (52).

### **2.1.3.3. Çevresel ve Mesleki Maruziyet:**

Her türlü iş ortamında (fabrikalar, açık veya kapalı üretim tesisleri, çiftlikler gibi) akciğerlere zarar verebilecek çeşitli gaz ve tozlara inhalasyon yolu ile uzun süre maruz kalınması sonucu KOAH gelişebilir.

İlk bakışta daha çok gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerin sorunu gibi görünmekle birlikte, NHANES III çalışmasının sonuçları ABD'deki KOAH olgularının %19.2' sinin iş ortamı kaynaklı olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmanın verilerine göre mesleki maruziyet yaşam boyu hiç sigara içmemiş olanlarda görülen KOAH olgularının %31.1' inden sorumlu bulunmuştur (34).

### **2.1.3.4. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği:**

İç ortam havasının kirli olması diğer önemli bir KOAH nedeni olup iş ortamı maruziyetinin aksine özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerin sorunudur.

İç ortam hava kirliliğinin en önemli nedeni olan biomas maruziyetinin tanımı "ısınma veya yemek pişirmek maksadı ile her türlü organik artığın iyi şekilde izole edilmeden yakılması ve o sırada ortaya çıkan zararlı gaz ve partiküllere soluma yolu ile maruz kalınması" olarak yapılmaktadır. Biomas yakıtları içine genel anlamda odun, odun kömürü, çalı, çırpı ve tezek gibi ürünler girmekle birlikte, bölgelere ve ülkelere göre biomas yakıt türleri çeşitlilik gösterebilir.

Biomas maruziyetinin özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde, sigara içmeyen kadınlarda ortaya çıkan KOAH'dan büyük oranda sorumlu olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (53).

Ülkemizin bazı kırsal kesimlerinde özellikle kadınlar arasında yoğun biomas maruziyetinin halen devam ettiğini gösteren yeni çalışmalar mevcuttur (54).

Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerdeki toplam KOAH olgularının yaklaşık %20'sinden biomas maruziyetinin sorumlu olduğu gösterilmiş olup, ülkemizde yapılan çalışmaların verileri de benzer niteliktedir (55-57).

Dış ortam hava kirliliği potansiyel KOAH nedenlerinden birisi olarak birçok çalışmaya konu edilmekle birlikte, tek başına KOAH'a neden olduğu yönünde

yeterli veri elde edilememiştir. Bununla birlikte dış ortam hava kirliliğinin KOAH dahil solunum ve kalp hastalıklarını alevlendirdiği ve kötü seyretmesine yol açtığı bilinmektedir. Yoğun hava kirliliği özellikle çocuklarda akciğer gelişimini olumsuz yönde etkiler (58). Ayrıca solunum yolu enfeksiyonlarını artırarak ilerleyen yaşlarda KOAH gelişim riskini artırır.

#### **2.1.4. TANI:**

Kronik öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı yakınmaları ve/veya risk faktörlerine maruziyet öyküsü olanlarda KOAH düşünülmelidir. Risk faktörü taşıyan olgularda semptomlar mutlaka sorgulanmalıdır (46).

#### **KOAH tanısında önemli semptomlar ve risk faktörleri**

---

##### **Nefes darlığı**

Kronik ve ilerleyici  
Eforla belirginleşen veya artan

##### **Kronik öksürük**

Genellikle prodüktif

##### **Kronik balgam çıkarma**

Genellikle mukoid, ataklarda pürülan

##### **KOAH'dan sorumlu temel risk faktörleri**

Tütün dumanı  
Mesleki tozlar ve kimyasallar  
İç ortam kirliliği (Tezek, odun, diğer organik yakıtlar)

---

### 2.1.4.1. Fizik Muayene:

Fizik muayenenin tanısal değeri düşüktür. Solunum fonksiyonlarında anlamlı bozukluk oluncaya kadar, hava akımı kısıtlanmasının fizik muayene bulguları ortaya çıkmaz.

---

#### İnspeksiyon

- \*Göğüs ön-arka çapının artması
- \*Yardımcı solunum kaslarının kullanılması
- \*Genellikle hızlı ve yüzeysel solunum
- \*Ortopne
- \*Büzük dudak solunumu
- \*Paradoksal abdominal solunum
- \*Ayak bileği ya da alt ekstremitte ödem
- \*Boyun ven dolgunluğu
- \*Kaşeksi
- \*Kemozis, asterksis
- \*Siyanoz
- Palpasyon**(Tanıya yardımcı olmaz)
- \*Hepatojuguler reflü

#### Oskültasyon

- (KOAHA için özgün değildir, tanıya yardımcıdır)
- \*Solunum sesi şiddetinde azalma
- \*Ekspiryumda uzama
- \*Ciddi hava yolu obstrüksiyonunda sessiz akciğer
- \*Hışıltılı solunum (wheezing)
- \*Ronküs
- \*Ral

- Perküsyon** (Tanıya yardımcı olmaz)
- \*Hipersonorite

---

Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşa Raporu  
Türk Toraks Dergisi Cilt 11- Ek 1- Mayıs 2010

### 2.1.4.2. Spirometrik İnceleme:

KOAH düşünölen her olguda kesin tanı için spirometrik inceleme yapılmalıdır. Spirometrik değeriendirme KOAH tanısını kesinleştirmede, ayırıcı tanıda ve hastalığın seyrini izlemede yararlıdır.

KOAH tanısı; hastalık riski olan kişilerde, bronkodilatator uygulamayı takiben solunum fonksiyon testinde kalıcı ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının gösterilmesi ile konur.

Tanı için 400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin verildikten en az 15-20 dakika sonra ölçülen FEV<sub>1</sub>/FVC oranı %70'den küçük olmalıdır. Ancak yaşla birlikte bu oran sağlıklı kişilerde de düşebileceği için, ileri yaşlarda KOAH tanısı koyarken dikkatli olunmalıdır (59,60).

KOAH şiddetinin spirometrik olarak değerlendirilmesi, bronkodilatatör sonrası FEV<sub>1</sub> değerinin beklenen değerin yüzdesine göre yapılır

Bronkodilatatör sonrası FEV<sub>1</sub> e göre KOAH şiddetinin sınıflaması

<b>Evre</b>	<b>Spirometri (bronkodilatatör sonrası)</b>	
Evre I: Hafif	FEV <sub>1</sub> ≥ %80 (beklenenin)	FEV <sub>1</sub> /FVC < %70
Evre II: Orta	%50 ≤ FEV <sub>1</sub> ≤ %80 (beklenenin)	
Evre III: Ağır	%30 ≤ FEV <sub>1</sub> ≤ %50 (beklenenin)	
Evre IV: Çok ağır	FEV <sub>1</sub> < %30 (beklenenin), ya da FEV <sub>1</sub> < %50 + kronik solunum yetmezliği*	
*Solunum yetmezliği: Deniz seviyesinde ve oda havası solurken; PaO <sub>2</sub> < 60mmHg ve/veya PaCO <sub>2</sub> > 50 mmHg		

Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporu  
Türk Toraks Dergisi Cilt 11- Ek 1- Mayıs 2010-GOLD 2013 (Update)

#### **2.1.4.3. Akciğer Grafisi:**

Tanı için duyarlı değildir. Diğer tanıları dışlamada veya kalp yetersizliği, tüberküloz, bronşektazi, akciğer kanseri gibi ek hastalıkları ve komplikasyonları değerlendirmede önemlidir. Havalanma artışı, diyafragmalarda düzleşme, damla kalp ve periferik vasküler izlerde silinme, pulmoner hipertansiyon varlığında santral pulmoner arterlerde genişleme, KOAH ve komplikasyonları ile ilişkili radyolojik bulgulardır.

#### **2.1.4.4. Reverzibilite Testi:**

Test öncesi bronkodilatatörler kesilir (kısa etkili bronkodilatatörler 6 saat, uzun etkili B<sub>2</sub> agonistler 12 saat, yavaş salımlı teofilin 24 saat, uzun etkili antikolinergik 24 saat önce). Bazal FEV1 ölçülür ve ardından kısa etkili B<sub>2</sub> agonist (400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin), 160 mcg kısa etkili antikolinergik veya ikisinin kombinasyonu kullanılır.

Kısa etkili bronkodilatatörden 15-20 dakika veya kombinasyondan 30-45 dakika sonra FEV1 ölçümü tekrarlanır. Bronkodilatatör sonrası FEV1'de bronkodilatatör öncesi FEV1'e göre 200 ml ve %12'den fazla artış olması obstrüksiyonun reverzibl olduğunu gösterir (91).

FEV1'deki artışın 400 ml veya üzeri olması astım lehine yorumlanır. Birçok KOAH'lı hastanın reverzibilite için tanımlanmış kriterlere uyması nedeniyle, astım KOAH ayırıcı tanısında değeri kısıtlıdır.

#### **2.1.4.5. Arteriyel Kan Gazları (AKG):**

FEV1<%50, FEV1≤1litre, pulmoner hipertansiyon-kor pulmonale veya solunum yetmezliği ile uyumlu bulgular ve klinik tablo ile örtüşmeyen nefes darlığı durumunda, deniz seviyesinde solunan havada SaO<sub>2</sub> < %90 ise AKG incelemesi yapılmalıdır (91). Deniz seviyesinde oda havasında solurken istirahatte alınan AKG'de; PaO<sub>2</sub> < 60mmHg ve/veya PaCO<sub>2</sub> > 50mmHg ise, solunum yetmezliği olarak tanımlanır (60).

#### **2.1.4.6. Ekokardiyografi:**

Pulmoner hipertansiyonun klinik ve radyolojik bulgusu, obstrüktif uyku apne sendromu kuşkusu olanlar veya kronik solunum yetmezliği bulunanlarda, ekokardiyografi istenmelidir.

## 2.2. CLARA CELL PROTEİN (CC-16)

CC-16, trakeobronşial siliasız epitel hücrelerden ve prostat gibi bazı üreme organlarından salgılanan potansiyel immunsüpresif bir proteindir (61-63).

Yapılan son çalışmalarda hava-kan bariyerinin bütünlüğünün ve makromoleküllere geçirgenliğinin non-invaziv olarak serumdan pnömoproteinler olarak adlandırılan akciğere özgü salgı proteinleri ile değerlendirileceği gösterilmiştir. CC-16 da bu proteinlerden biridir (64,65).

CC-16, bronkoalveolar lavaj ve serumda ölçülebilen 16kD ağırlığında yeni bir akciğer belirtecidir (17).

70 aminoasit subunitinden oluşan 15,840 Da moleküler ağırlığında bir proteindir. (Bu nedenle kısaltması CC-16'dır) CC-16, havayollarından salgılanan bir protein olmasının göstergesi olarak en yüksek konsantrasyonda balgamda ve bronkoalveolar lavajda bulunur (2,66).

Daha az konsantrasyonda olmak üzere idrar , amnion sıvısı ve meni gibi vücut sıvılarında da bulunabilir. Muhtemelen solunum yollarından pasif geçiş ile serumda eser miktarda bulunur. CC-16' nın tam olarak fizyolojik fonksiyonu bilinmemekle birlikte doku hasarına neden olacak immun sistemin yetersiz aktivasyonuna karşı koruyucu immunsüpresif ve anti-inflamatuar özellikleri olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (67-69). CC-16 immunsüpresandır ve oksidatif strese ve karsinogenezise karşı koruyucudur (70).

Kan dolaşımında hava –kan bariyerinden geçişi takiben hızla glomerular filtrasyonla elimine edilir. Serum CC-16 proteini; pulmoner fibrozis (8) gibi hava-kan bariyerinde bozulmayla giden hastalıklarda veya sigara (9) ,ozon (71) gibi akciğer irritanları ile ortaya çıkan akciğer hasarında yükselir.

Buna karşın bariyer sağlamsa veya az hasar varsa CC16 seviyesi sağlam clara hücre sayısını gösterir. Sigara içicilerinde BAL'da azalmış CC-16 seviyeleri clara hücre sayısını yansıtır (2,21-23).

Ağırlıklı olarak terminal ve respiratuar bronşiollerdeki siliasız epitelden salgılanır (3). CC-16 potansiyel toksisite belirleyicisi olarak birçok farklı özelliğe sahiptir.

Epitel rejenerasyonundaki progenitör ve target hücre gibi akciğer hasarında da CC-16 proteininin önemi giderek artmaktadır. CC-16 proteininin fibroblast kemotaksisinde ve inflamatuvar reaksiyonlar üzerinde düzenleyici etkisi olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.

CC-16 serumda kolay ölçülebilen bir biyolojik belirteç olduğu için çevresel ve mesleki tıp alanında da özel bir ilgi görmektedir. CC-16 küçük boyutu nedeniyle seruma kolayca geçebilir ve çevresel bronşiol hücre hasarının göstergesi olarak kullanılabilir. Bununla birlikte CC-16 erkek ürogenital sisteminde de salgılanabilir, ancak akciğerde ki kadar baskın salgılamaz (2,72)

CC-16 serum düzeyleri akut sigara, klor ve lipopolisakkarit maruziyetinde artar. Ayrıca ozon maruziyetinde de artar ancak inhale flutikazone propionate ile bu artış baskılanabilir (73).

CC-16 düzeyinin bronşiolitis obliterans (12) ,astım (13) ve sigara içicilerinde (23) azaldığına dair veriler mevcuttur.

CC-16 akut solunum yolu epitel hasarında ve kronik havayolu iritanlarının maruziyetinin değerlendirilmesinde kullanılır (6,70,74).

Birçok çalışmada CC-16 nın alt solunum yollarındaki seviyesine odaklanılmıştır.Yapılan çalışmalarda çocuk ve erişkin astımlılarda sağlıklı kontrol grubuna göre CC-16 düzeyleri düşük bulunmuştur (6).

Nazal lavaj sıvısında CC-16 gösterilmiş olmasına rağmen sadece birkaç çalışmada rapor edilmiştir. Fiziksel egzersizle birlikte, sıcak ve nemli ozonla kirlenmiş hava ile maruziyette CC-16 seviyeleri artmıştır. Kronik kimyasal iritan maruziyetinde epoksi işçilerinde tespit edilen düşük CC16 seviyesi hava kirliliğine maruziyetle ilişkili olduğunu göstermiştir (75).

Polen mevsiminde polen alerjisi olan intermittan alerjik rinitli hastalarda kontrol grubuna göre nazal CC-16 seviyesi düşük bulunmuş, alerjen maruziyeti sonrasında nazal CC-16 ile rinit semptom ve bulguları arasında da negatif (ters) ilişki saptanmıştır (76).

Birçok çalışmada CC-16 seviyesinin normal akciğer fonksiyonları olan sigara içicilerinde serum ,balgam, bronkoalveolar lavaj sıvısı , nasal lavaj ve bronş epitel hücrelerinde düşük olduğu saptanmıştır (2,18,21,23,77-82).

### **2.3. KOAH – CLARA CELL PROTEİN (CC-16) İLİŞKİSİ**

Sigara içimi, akut dönemde havayollarından duysal sinirlerden vazoaktif madde salınımını artırarak ve kronik dönemde de akciğer parankimindeki bağ dokusu yıkımı ile akciğer hasarını ilerletir. Dolayısıyla sigara içimiyle oluşan akciğer hasarının değerlendirilmesinde pnömoproteinlerin ölçülmesi yeni bir yöntemdir. Serum CC-16 seviyesi sigaraya bağlı akut akciğer hasarının erken bir belirteçidir. Sigara içenlerde serum CC-16 seviyeleri azalmış olarak saptanmıştır (81).

Bronşial sıvılardaki CC-16 düzeyleri ise bazı çalışmalarda sigara içenlerde ve içmeyenlerde benzer seviyelerde bulunmuştur (83). Akut sigara maruziyetinde serum CC-16 seviyeleri yükselir, inhale kortikosteroid kullanımı ile bu durum baskılanabilir (6,65).

KOAH hastaları sigara davranışlarına göre sınıflandırıldıklarında; sigara içenlerde CC-16 seviyesi, sigara içmeyenlere ve bırakmış olanlara göre daha düşük bulunmuştur. Sigara içimi ile serum CC-16 seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Sigara bırakma yılı ile serum CC-16 seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (11).

KOAH'da serum CC-16 seviyeleri ile ilgili çelişkili veriler mevcuttur (2,14,15). Birçok çalışmada KOAH ve alevlenmelerinde CC-16 seviyesi düşük bulunmuştur (84-86).

Yapılan çalışmaların birinde ortalama CC-16 seviyesi bırakmış ve sigara içen KOAH hastalarında, havayolu obstrüksiyonu olmayan bırakmış ve sigara içenlere göre belirgin olarak düşük bulunmuştur. Bununla birlikte aynı çalışmada bırakmış ve sigara içenlerden oluşan karışık grupta artan KOAH ağırlığı ile CC-16 seviyesinde anlamlı fark saptanmamıştır (16)..

KOAH hastalarında yıllık FEV1 düşüşünün belirteçlerle ilişkisine bakılan bir çalışmada da sadece CC-16 ile FEV1 düşüşü arasında anlamlı bir ilişki saptanmış (87). Ağır KOAH'lı hastalarda bronşial epitelde CC-16 seviyesinde azalma saptanmıştır.

Bu sonuçlar daha önce elde edilen sigara içenlerde bronkoalveolar lavajda veya balgamda azalmış CC-16 seviyeleri ile ve bronş biyopsisinde azalmış epitelyal CC-16 immunreaksiyonu ile uyumludur (80).

Bununla birlikte yapılan bir çalışmada KOAH'lı hastaların dispne, yorgunluk, emosyonel durumlarını sorgulayan kronik solunumsal hastalık anketi ile CC-16 arasında 3 aylık takipte anlamlı değişiklik saptanmamıştır (88).

CC-16 proteinin KOAH komponentlerinde anlamlı bir belirteç olmasıyla ilgili bazı sorunlar mevcuttur. Yapılan kohort çalışmasında amfizem varlığı ve ağırlığı ile CC-16 seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ayrıca kronik bronşit semptomları ile CC-16 seviyeleri arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır. CC-16'nın sadece KOAH'a özgü bir belirteç mi yoksa sadece sigara ve ozon maruziyetinde mi önemli olduğu tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca KOAH 'da hastalık progresyonu ve regresyonunda CC-16 'nın tanısal değeriyle ilgili yeni çalışmalara gerek vardır.

### **3. MATERYAL METOD:**

#### **3.1. Çalışma grubu:**

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniğinde takipli 83 hastanın demografik özellikleri, sigara öyküleri, solunum fonksiyon testleri, arter kan gazları ve serum CC-16 düzeyleri değerlendirildi. Çalışmamıza Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı.

Human Clara Cell Protein (CC-16) ölçümü ELİSA metodu ile BİOVENDER Research and Diagnostic Products (Çek Cumh.) firmasının ürettiği araştırma kiti kullanılarak EPOCH BİOTEK (ABD) marka elisa plate okuyucu ile

ölçülmüştür. Test serum örneklerinde çalışılmıştır. Testin serum örneklerindeki aralığı 3,7-23,2 ng/ml dir.

Test aşağıda sıralanan basamaklar uygulanarak yapılmıştır;

- 1- Standartlar, kalite kontrol serumları, örnekler ve kör 100 mcl pipetlendi,
- 2- Plate oda sıcaklığında bir saat orbital microplate shaker üzerinde 300 rpm de inkübe edildi,
- 3- Kuyucuklar yıkama solüsyonu ile üç kez yıkandı,
- 4- Her kuyucuğa 100 ml biotin işaretli antikor eklendi,
- 5- İkinci aşama tekrarlandı,
- 6- Üçüncü aşama tekrarlandı,
- 7- Her kuyucuğa 100 ml streptavidin –upp konjugat eklendi,
- 8- İkinci aşama tekrarlandı,
- 9- Üçüncü aşama tekrarlandı,
- 10- Her kuyucuğa 100 ml substrat solüsyonu eklendi,
- 11- Plate oda sıcaklığında on dakika inkübe edildi,
- 12- 100 ml stop solüsyonu eklenerek renk değişimi sonlandırıldı,
- 13- Absorbans 450 nm de 630 nm dalga boyu referans alınarak microplate okuyucu ile okundu.

Hastaların solunum fonksiyon testleri Medgraph- model no cihazıyla (üretici firma ve ülke adı) uygulanmıştır. Tüm olgulara spirometrik testler 2 teknisyen (A.O., H.V.) tarafından uygulanmıştır. Zorlu Vital Kapasite, 1. Saniyedeki Zorlu Vital Kapasite, Maksimal Midekspiratuar Akım hızları hem mutlak değer hem de beklenen değer in yüzdesi olarak kayıt edilmişlerdir. Hastalara spirometri oturur pozisyonda ve burunları kapatılarak uygulanmış ve FVC ile FEV1'in en iyi iki değerinin arasındaki farkın 150 ml'den az olmasına dikkat edilmiştir (90).

Çalışmamıza katılan KOAH hastalarının bronkodilatatör sonrası spirometrik ağırlık dereceleri GOLD 2013 rehberindeki değerler baz alınarak tanımlanmıştır.

FEV1/FVC<70 olmak üzere;

GOLD 1: Hafif KOAH; FEV1> 80% beklenen

GOLD 2: Orta KOAH; 50% < FEV1< 80%

GOLD 3: Ağır KOAH; 30% < FEV1< 50%

GOLD 4: Çok ağır KOAH; FEV1< 30% beklenen (91).

### **3.2. İstatistiksel Analiz:**

SPSS-13-0 istatistik paket programı kullanılmıştır. İki gruba ait ortalamaların karşılaştırılmasında normal dağılım varsayımlarını sağlamadığı için Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. İki'den fazla gruba ait ortalamaların karşılaştırılmasında One Way ANOVA testi ve sonrasında post hoc için varyanslar homojen olduğundan Tukey testi kullanılmıştır. CC16 düzeyi üstüne yaş ve sigara miktarının etkisini değerlendirmek üzere Lineer regresyon analizi yapılmıştır.  $p<0.05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR:

Çalışmaya katılan 83 hastanın yaş ortalaması  $64.5 \pm 9.2$  idi (min: 39- max: 87). Hastaların demografik verileriyle ilgili bulgular Tablo 1'de görülmektedir.

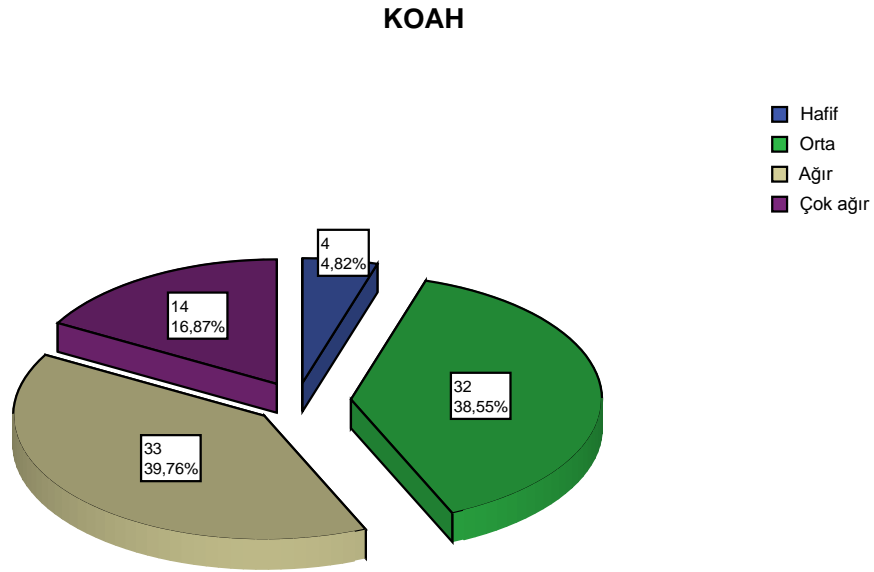
Tablo 1: KOAH olgularının demografik veriler

	Hasta sayısı	Yüzde
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	8	9.6
Erkek	75	90.4
<b>Meslek</b>		
İşçi	30	36.1
Çiftçi	29	34.9
Esnaf	10	12.0
Memur	8	9.6
Ev kadını	5	6.0
İşsiz	1	1.2
<b>Yaşadığı yer</b>		
Merkez	12	14.5
İlçe	29	34.9
Köy	35	42.2
Diğer	7	8.4
<b>Eğitim düzeyi</b>		
İlkokul	48	57.8
Okur-yazar	14	16.9
Okur-yazar değil	15	18.1
Diğer	6	7.2
<b>Sigara</b>		
Bırakmış	58	69.9
Kullanıyor	21	25.3
Kullanmıyor	4	4.8

Hasta grubunun çoğunluğu erkeklerden oluşmaktaydı. Meslek açısından sıralamada öncelikle işçi ve çiftçiler gelmekteydi. Hastalar büyük oranda ilçe ve köylerde yaşamaktaydı. Sıklıkla ilkokul mezunu idiler. Sıklıkla sigarayı bırakmışlardı.

Hastalığın ağırlığına göre KOAH olguları Grafik 1'de gösterilmektedir.

Grafik 1: Hastalığın ağırlığına göre KOAH olgularının sınıflandırılması



Olguların çoğunu orta ve ağır hastalar oluşturmaktaydı.

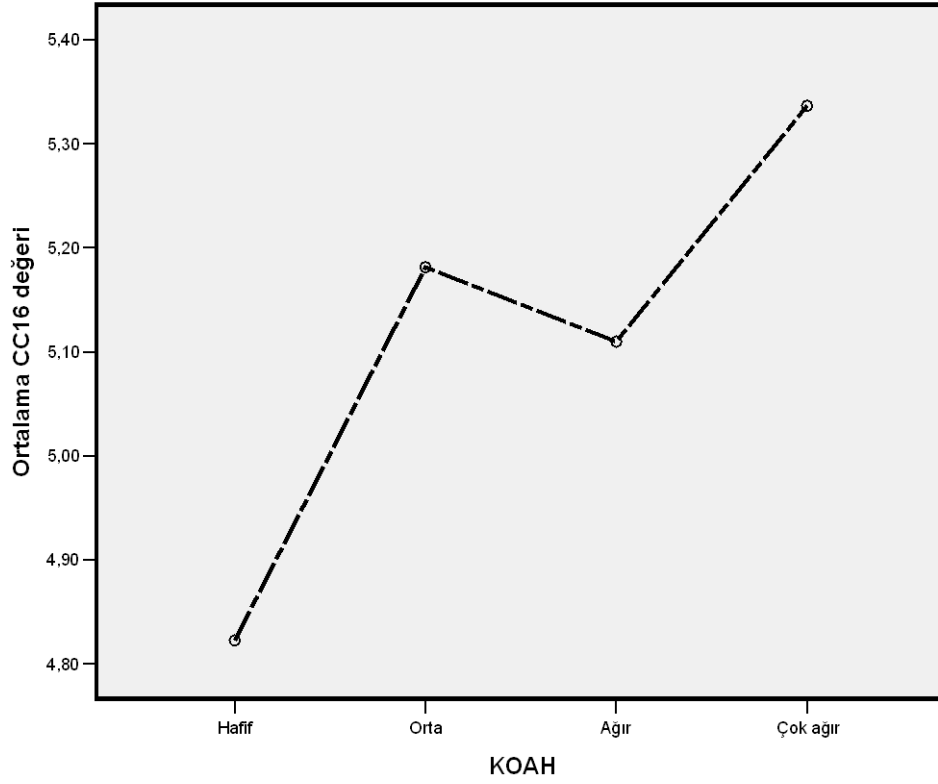
Hastalığın ağırlığına göre ortalama % beklenen solunum fonksiyon değerleri Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3: KOAH olgularının ağırlıklarına göre solunum değerleri

% beklenen	Hafif n=4	Orta n=32	Ağır n=33	Çok ağır n=14
FVC	93.7 ± 14.5	77.6 ± 11.7	59.4 ± 13.5	41.5 ± 9.4
FEV1	88.7 ± 8.4	62.5 ± 8.1	39.6 ± 6.1	24.3 ± 4.0
FEV1/FVC	65.5 ± 4.5	60.5 ± 6.2	50.4 ± 10.0	45.8 ± 11.4
MMFR	61.5 ± 18.0	41.3 ± 13.6	24.4 ± 8.4	17.6 ± 8.2

KOAH olgularının ağırlığına göre CC16 protein düzeyleri Grafik 2'de görülmektedir.

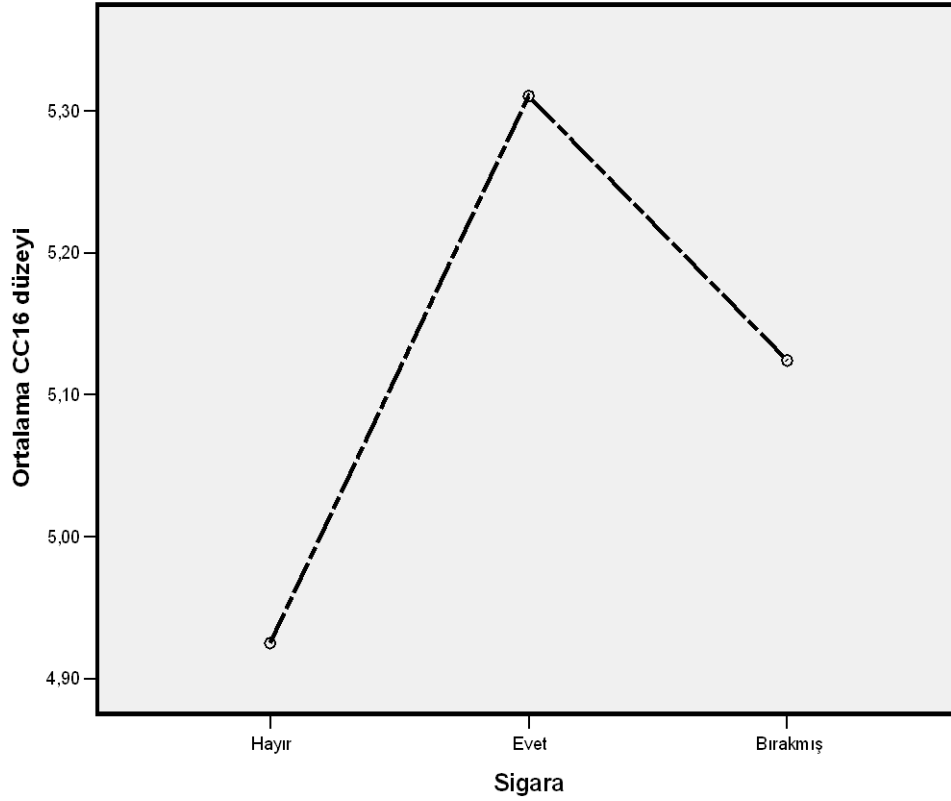
Grafik 2: KOAH olgularının ağırlık düzeyine göre CC16 değerleri ( $p>0.05$ )



KOAH olgularının CC16 düzeyi hastalığın ağırlığı arttıkça yükselmektedir. Ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Sigara kullanımına göre hastaların CC16 düzeyleri Grafik 3'te görülmektedir.

Grafik 3: Sigara kullanımına göre CC16 düzeyleri ( $p>0.05$ )



Sigara kullananlarda CC16 düzeyleri daha yüksekti ancak gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kadın hastaların CC16 düzeyi ( $5.44 \pm 1.07$ ) erkek hastalardan daha yüksekti ( $5.13 \pm 0.99$ ) ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.448$ ). KOAH olgularının çoğu evde ısınma amacıyla kömür sobası kullanırken (%90.5), hayvan besleyenlerin oranı %56 idi. Evlerine yakın (1 km lik alanda) fabrika bulunduğunu bildirenlerin oranı %27.4 idi.

KOAH olgularının yaşları ile CC16 düzeyleri arasında negatif bağlantı bulunmaktaydı ( $r=-0.427$ ,  $p=0.005$ ). Bunun dışında CC16 ile  $pCO_2$  değerleri arasında da negatif bağlantı bulunmaktaydı ( $r=-0.240$ ,  $p=0.029$ ). Regresyon analizi ile yaş CC16 düzeyleri üstünde bağımsız olarak etkili bulundu (Beta=-0.429,  $t= -4.367$ ,  $p=0.003$ ).

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışma ile KOAH hastalarında serum CC-16 düzeylerinin hastalığın ağırlığı arttıkça yükseldiği gösterildi. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda da KOAH hastalarında CC-16 seviyeleri ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Birçok çalışmada KOAH ve alevlenmelerinde serum CC-16 seviyesi düşük bulunmuştur.

Bu konuda yapılmış geniş bir kohort çalışması olan ECLIPSE çalışmasında 40-75 yaş arası KOAH hastası ve 10 paket/yıl 'dan daha fazla sigara öyküsü olan 2083 birey çalışma grubu ve normal akciğer fonksiyonlarına sahip 10 paket/yıl 'dan daha fazla sigara öyküsü olan 332 ve sigara öyküsü olmayan 237 birey kontrol grubu olarak belirlenmişti. Çalışmaya alınan tüm bireylerin serum CC-16 seviyeleri çalışılmış , hastalara standart spirometri ve takiben 180 mcg salbutamol sonrası spirometre ölçümü yapılmış ve düşük doz Bilgisayarlı Tomografileri çekilmiştir.

KOAH hastalarında kontrol grubuna göre CC-16 seviyesi düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada sigarayı bırakmış ve halen içen KOAH hastalarında hastalık ağırlığı ile CC-16 seviyelerinde anlamlı fark izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda ise KOAH ağırlığı arttıkça CC-16 seviyesinin arttığı bulundu. Ancak çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu yoktu.

ECLIPS çalışmasında KOAH hastalarının serum CC-16 seviyeleri ,normal akciğer fonksiyonlarına sahip sigara içen bireylere göre anlamlı olarak düşük bulunmuş ve sigara içen kontrol grubunda da sigara içmeyenlere göre CC-16 seviyeleri düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise sigara içenlerde serum CC-16 seviyeleri yüksek bulunmuştu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. ECLIPSE çalışmasında yaşla birlikte serum CC-16 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise yaş arttıkça CC-16 seviyelerinin azaldığı bulundu. Çalışma sonuçlarımız bu yönüyle ECLIPSE çalışması ile çelişmektedir. Çalışmamızda kadın hastaların CC16 düzeyleri erkek hastalardan daha yüksekti ama farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

ECLIPSE çalışmasında halen sigara içen ve bırakmış KOAH ve normal akciğer fonksiyonlarına sahip tüm bireyler arasında CC-16 seviyeleri erkeklerde kadınlardan yüksek bulunmuştur. Sigara öyküsü olmayan bireylerde CC-16 seviyesi üzerine cinsiyetin etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızdaki KOAH olgularının %90,6'sı ısınma amacıyla kömür sobası kullanmaktaydı. Literatürle çelişen KOAH'lı hastalarda yüksek bulunan serum CC-16 seviyelerinin bu kömür sobası ve dolayısıyla maruz kaldıkları iç ortam hava kirliliği ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Ancak yapılan literatür araştırılmasında bu konuyla ilgili yapılmış çalışma bulunamamıştır.

Dış ortam hava kirliliğinin belirteçlere etkisinin araştırıldığı bir çalışmada CC-16 dahil tüm belirteçlerde dış ortam hava kirliliği arasında ilişki saptanmamıştır (89).

Çalışmamızda KOAH hastalarında sigara içimi ile serum CC-16 seviyelerinin arttığı ve sigara bırakmayla birlikte azaldığı gösterildi. Bu sonuçlar akut sigara maruziyeti ile serum CC-16 seviyelerinin arttığını gösteren diğer çalışmalarla uyum göstermektedir (6,17,73).

Serum CC-16 seviyelerindeki artış mekanizmasının, CC-16 proteinin ana üretim yeri olan solunum sisteminden artan sızıntısı ile, serum CC-16 hemokonsantrasyonunda artış ile veya renal klirensde azalma ile açıklanabileceği ileri sürülmüştür.

Bizim sonuçlarımızın aksine sigara içenlerde serum CC-16 seviyelerinin azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Robin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum kreatinini, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak sigara içenlerde serum CC-16 seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (81).

Hayvan deneylerinde bir haftalık sigara maruziyeti sonrası bronşiollerdeki CC-16 seviyesinin azaldığı gösterilmiştir (7).

Çalışma sonuçlarımızın aksine yapılan bir çalışmada KOAH hastaları sigara davranışlarına göre sınıflandırıldıklarında; sigara içenlerde CC-16 seviyesi, sigara içmeyenlere ve bırakmış olanlara göre daha düşük bulunmuştur. Sigara içimi ile serum CC-16 seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Sigara bırakma yılı ile serum CC-16 seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (11).

Çalışmamızda KOAH olgularının CC16 düzeyi hastalığın ağırlığı arttıkça yükselmekteydi. Ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuç da literatür bilgisi ile çelişmekteydi.

KOAH hastalarında yıllık FEV1 düşüşünün belirteçlerle ilişkisine bakılan bir çalışmada sadece CC-16 ile FEV1 düşüşü arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (87).

Yapılan bir diğer çalışmada KOAH'lı hastaların dispne , yorgunluk ,emosyonel durumunu sorgulayan kronik solunumsal hastalık anketi ile CC-16 arasında 3 aylık takipte anlamlı değişiklik saptanmamıştır (88). Çalışmamızın majör kısıtlılığı sağlıklı kontrol grubunun olmamasıdır. Diğer bir kısıtlılık ise hasta sayısının nispeten az olmasıdır.

## **6. SONUÇ**

KOAH hastalarında serum CC-16 seviyelerinin hastalık ağırlığı arttıkça yükseldiği bulundu. Ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu konuda yapılan çalışmalarda da çelişkili sonuçlar vardır. CC-16 proteininin klinik kullanımda yerini alması için KOAH ve CC-16 ilişkisini ortaya koyan daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- Umland TC, Swaminathan S, Singh G, et al. Structure of a human Clara cell phospholipid-binding protein-ligand complex at 1.9 Å resolution. *Nat Struct Biol* 1994; 8: 538–45.
- 2- Bernard A, Marchandise FX, Depelchin S, Lauwerys R, Sibille Y. Clara cell protein in serum and bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J* 1992; 5: 1231-8.
- 3- Yoneda K. Ultrastructural localization of phospholipases in the Clara cell of the rat bronchiole. *Am J Pathol* 1978; 93: 745–52.
- 4- Van Vyve T, Chanez P, Bernard A, et al. Protein content in bronchoalveolar lavage fluid of patients with asthma and control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 60–8.
- 5- Benson M, Jansson L, Adner M, et al. Gene profiling reveals decreased expression of uteroglobin and other anti-inflammatory genes in nasal fluid cells from patients with intermittent allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 473-8.
- 6- Lakind JS, Holgate ST, Ownby DR, et al. A critical review of the use of Clara cell secretory protein (CC16) as a biomarker of acute or chronic pulmonary effects. *Biomarkers* 2007;12: 445-67.
- 7- LIAO Ji-ping, CHI Chun-hua, LI Hai-chao and TANG Xiu-ying, Effects of N-acetylcysteine on Clara cells in rats with cigarette smoke exposure, *Chinese Medical Journal* 2010; 123(4): 412-417.
- 8- Lesur O, Bernard A, Arsalane K, Lauwerys R, Begin R, Cantin A, and Lane D. 1995 Clara Cell Protein (CC-16) induces a phospholipase A2-mediated inhibition of fibroblast migration in vitro, *American Journal of Respiratory and critical care medicine*, 152, 290-297.
- 9- Bernard A, Hermans C, Van Houte G. 1997. Transient increase of serum Clara Cell protein (CC-16) after exposure to smoke. *Occupational and Environmental Medicine*, 54, 63-65.

- 10-** Broeckaert F, Arsalane K, Hermans C, Bergamaschi E, Brustolin A, Mutti A, Bernard A. 1999. Lung epithelial damage at low concentrations of ambient ozone. *Lancet*, 353, 900-901.
- 11-** Antonio Mutti, MD; Massimo Corradi, MD; Matteo Goldoni, Phys; Maria Vittoria Vettori, PhD; Alfred Bernard, PhD; and Pietro Apostoli, MD Exhaled Metallic Elements and Serum Pneumoproteins in Asymptomatic Smokers and Patients With COPD or Asthma *CHEST* 2006; 129: 1288–1297.
- 12-** Mattsson J, Remberger M, Andersson O, et al. Decreased serum levels of clara cell secretory protein (CC16) are associated with bronchiolitis obliterans and may permit early diagnosis in patients after allogeneic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 1411-6.
- 13-** Shijubo N, Itoh Y, Yamaguchi T, et al. Clara cell protein-positive epithelial cells are reduced in small airways of asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 930-3.
- 14-** Ye Q, Fujita M, Ouchi H, et al. Serum CC-10 in inflammatory lung diseases. *Respiration* 2004; 71: 505–10.
- 15-** Sin DD, Leung R, Gan WQ, et al. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study. *BMC Pulm Med* 2007; 7: 13.
- 16-** D A Lomas,<sup>1</sup> E K Silverman,<sup>2</sup> L D Edwards,<sup>3</sup> B E Miller,<sup>3</sup> H O Coxson,<sup>4</sup> R Tal-Singer, on behalf of the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators, Evaluation of serum CC-16 as a biomarker for COPD in the ECLIPSE cohort, *Thorax* 2008; 63: 1058–1063.
- 17-** Alfred Bernard, Cedric Hermans, Guy Van Houte. Transient increase of serum Clara cell protein (CC 16) after exposure to smoke. *Occupational and Environmental Medicine* 1997; 54: 63-65.
- 18-** A.M. Bernard, J.M. Gonzalez-Lorenzo, E. Siles, G. Trujillano, R. Lauwerys, Early decrease of serum Clara cell protein in silica-exposed workers. *Eur Respir J.* , 1994, 7, 1932–1937.

- 19-** Olivier Lesur, Alfred M. Bernard and Raymond O. Bégin, Clara cell protein (CC-16) and surfactant-associated protein A (SP-A) in asbestos-exposed workers, *Chest* 1996;109;467-474.
- 20-** Doyle IR, Hermans C, Bernard A, Nicholas TE, Bersten AD. Clearance of Clara cell secretory protein (CC16) and surfactant proteins A and B from blood in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1528–1535.
- 21-** Bernard AM, Roels HA, Buchet JP, Lauwerys RR. Serum Clara cell protein: an indicator of bronchial cell dysfunction caused by tobacco smoking. *Environ Res* 1994; 66: 96–104.
- 22-** Hermans C, Aly O, Nyberg BI, Peterson C, Bernard A. Determinants of Clara cell protein (CC16) concentration in serum: a reassessment with two different immunoassays. *Clin Chim Acta* 1998; 272: 101–110.
- 23-** Shijubo N, Itoh Y, Yamaguchi T, et al. Serum and BAL Clara cell 10 kDa protein (CC10) levels and CC10-positive bronchiolar cells are decreased in smokers. *Eur Respir J* 1997; 10: 1108–1114.
- 24-** Kabanda A, Goffin E, Bernard A, Lauwerys R, van Ypersele de Strihou C. Factors influencing serum levels and peritoneal clearances of low molecular weight proteins in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1995; 48: 1946–1952.
- 25-** Jeffrey PK. Remodelling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: S28-S38.
- 26-** Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of smallairway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-53.
- 27-** Fabri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 418-24.
- 28-** Foster TS, Miller JD, Marton JP, et al. Assessment of the economic burden of COPD in the US: a review and synthesis of the literature. *COPD* 2006; 3: 211-8.

- 29-** Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85.)
- 30-** Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and cost of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 188-207.
- 31-** World Health Organization. World Health Report 2004; Changing History. Geneva, World Health Organization, 2004.
- 32-** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2006.
- 33-** World Health Organization. 2003 Tobacco World Atlas.
- 34-** Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51: 1-16.
- 35-** Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Murkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002; 20: 1117-22.
- 36-** Hnizdo E, Glindmeyer HW, Petsonk EL, Enright P, Buist AS. Case definitions for chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2006; 3: 95-100.
- 37-** Roberts SD, Farber MO, Knox KS, et al. FEV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest* 2006; 130; 200-6.
- 38-** Vollmer WM, Gislason T, Burney P, et. al. Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. *Eur Respir J* 2009; 34: 588-97.
- 39-** Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav A, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systemic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523-32.
- 40-** Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (The PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-81.

- 41-** Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): Rationale and Design. *COPD* 2005; 2: 227-83.
- 42-** Laurell CB, Ericsson A. The electrophoretic alpha 1-globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963; 15: 132-40.
- 43-** Molfino NA. Genetics of COPD. *Chest* 2004; 125: 1929-40.
- 44-** Smolonska J, Wijmenga C, Postma DS, Boezen HM. Metaanalyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 618-31.
- 45-** Molfino NA. Current thinking on genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 107-13.
- 46-** Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645-8.
- 47-** US Surgeon General. The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease. Washington, D.C.: US Department of Health and Human Services; 1984.
- 48-** Jindal SK, Aggarwal AN, Chaudhry K, et al. A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006; 48: 23-9.
- 49-** Al-Fayez SF, Salleh M, Ardavi M, Azahran FM. Effects of sheesha and cigarette smoking on pulmonary functions of Saudi males and females. *Trop Geogr Med* 1988; 40: 115-23.
- 50-** Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7: 1056-61.
- 51-** Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2152-8.

- 52-** Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007; 370: 751-7.
- 53-** Lopez AD, Mathers CD, Ezatti M. Global burden of disease and risk factors. Washington, DC: World Bank, 2006.
- 54-** Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, et al. Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 499-504.
- 55-** Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, et al. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res* 2005; 99: 93-8.
- 56-** Kiraz K, Kart L, Demir R, et al. Chronic pulmonary disease in rural women exposed to biomass fumes. *Clin Invest Med* 2003; 26: 243-8.
- 57-** Regional COPD Working Group. COPD prevalence in 12-Asia-Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model. *Respirology* 2003; 8: 192-8.
- 58-** Grigg J. Particulate matter exposure in children: relevance to chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 564-9.
- 59-** Celli B, Snider GL, Heffner JE. Definitions, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and staging. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152: S78-S121.
- 60-** Rennard SI, Daughton DM. Cigarette smoking and disease. In: *Pulmonary Diseases and Disorders*. J.A. Elias, J.A. Fishman, M.A. Grippi, L. Kaiser, R.M. Senior (Eds.). McGraw-Hill: New York 1997, 697-708.
- 61-** Singh G, Singh J, Katyal SL, et al. Identification, cellular localization, isolation and characterization of human Clara cell specific 10 kD protein. *J Histochem Cytochem* 1988; 1: 73–80.
- 62-** Broers JLV, Jensen SM, Travis WD, et al. Expression of surfactant associated protein-A and Clara cell 10 kilodalton mRNA in neoplastic and non-neoplastic human lung tissue as detected by in situ hybridization. *Lab Invest* 1992; 66: 337–345.

- 63-** Peri A, Cordella-Miele E, Miele L, Mukherjee AB. Tissue-specific expression of the gene coding for human Clara cell 10 kD protein, a phospholipase A2-inhibitory protein. *J Clin Invest* 1993; 92: 2099-2109.
- 64-** Hermans C, Bernard A. Pneumoproteinaemia: a new perspective in the assessment of lung disorders. *Eur Respir J* 1998; 11: 801–803.
- 65-** Hermans C, Bernard A. Lung epithelium-specific proteins. Characteristics and potential applications as markers. State-of-the-Art. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 646–678.
- 66-** Bernard AM, Dumont X, Roels H, *et al.* The molecular mass and concentrations of protein 1 or Clara cell protein in biological fluids: a reappraisal. *Clin Chim Acta* 1993; 223: 189–191.
- 67-** Jackson PJ, Turner R, Keen JN, Booksbank RA, Cooper EH. Purification and partial amino acid sequence of human urine protein 1. *J Chromatogr* 1988; 452: 359–367.
- 68-** Wolf MJ, Klug R, Hackenberg R, *et al.* Human CC10, the homologue of rabbit uteroglobulin: genomic cloning, chromosomal localization and expression in endothelial cell lines. *Hum Mol Genet* 1992; 1: 371–378.
- 69-** Mantile C, Miele L, Cordelle-Miele G, Singh S, Katyal S, Mukherjee AB. The human Clara cell protein is the counterpart of rabbit uteroglobulin. *J Biol Chem* 1993; 268: 20343–20351.
- 70-** Broeckaert F, Bernard A. Clara cell secretory protein (CC16): characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 469–75.
- 71-** Bernard A, Broeckaert F, Hermans C, Knoops B. The Clara cell protein, CC16: a biomarker of pulmonary toxicity. In: Mendelsohn ML, Mohr LC, Peeters JP, eds. *Biomarkers. Medical and Workplace Applications.* Washington, D.C. , Joseph Henry Press, 1998; pp. 273–283.
- 72-** Hermans C, Bernard A. Clara cell protein (CC 16): characteristics and potential applications as biomarker of lung toxicity. *Biomarkers* 1996; 1: 3-8
- 73-** Alexis NE, Lay JC, Haczku A, *et al.* Fluticasone propionate protects against ozone induced airways inflammation and modified immune cell

activation markers in healthy volunteers. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 799–805.

**74-** Bernard A, Lauwerys R: Low-molecular-weight proteins as markers of organ toxicity with special reference to Clara cell protein. *Toxicol Lett* 1995, 77: 145-151.

**75-** Gomes EC, Stone V, Florida-James G: Impact of heat and pollution on oxidative stress and CC16 secretion after 8 km run. *Eur J Appl Physiol* 2011, 111: 2089-2097.

**76-** Benson M, Fransson M, Martinsson T, Naluai ÅT, Uddman R, Cardell LO: Inverse relation between nasal fluid Clara Cell Protein 16 levels and symptoms and signs of rhinitis in allergen-challenged patients with intermittent allergic rhinitis. *Allergy* 2007, 62: 178-183.

**77-** Bernard A, Roels H, Buchet JP, Lauwerys R: Decrease of serum Clara cell protein in smokers. *Lancet* 1992, 339(8809): 1620.

**78-** Lund J, Anderson O, Ripe E: Characterization of a binding protein for the PCB metabolite 4,4'-bis(methylsulfonyl)-2,2',5,5'-tetrachlorobiphenyl present in bronchoalveolar lavage from healthy smokers and nonsmokers. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986, 83: 486-493.

**79-** Shijubo N, Honda Y, Itoh Y, Yamaguchi T, Kuroki Y, Akino T, Kawai T, Abe S: BAL surfactant protein A and Clara cell 10-kDa protein levels in healthy subjects. *Lung* 1998, 176:257-265.

**80-** Pilette C, Godding V, Kiss R, Delos M, Verbeken E, Decaestecker C, De Paepe K, Vaerman JP, Decramer M, Sibille Y: Reduced epithelial expression of secretory component in small airways correlates with airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163: 185-194.

**81-** Robin M, Dong P, Hermans C, Bernard A, Bersten AD, Doyle IR: Serum levels of CC16, SP-A and SP-B reflect tobacco-smoke exposure in asymptomatic subjects. *Eur Respir J* 2002, 20: 1152-1161.

**82-** Ghafouri B, Ståhlbom B, Tagesson C, Lindahl M: Newly identified proteins in human nasal lavage fluid from non-smokers and smokers using

twodimensionalgel electrophoresis and peptide mass fingerprinting. *Proteomics* 2002, 2: 112-120. Jun; 116(6): 799-805.

**83-** Ekberg-Jansson A, Andersson B, Bake B, Boijesen M, Enander I, Rosengren A, Skoogh BE, Tylén U, Venge P, Löfdahl CG: Neutrophil-associated activation markers in healthy smokers relates to a fall in DL(CO) and to emphysematous changes on high resolution CT. *Respir Med* 2001, 95: 363-373. Nov; 20(5): 1152-61.

**84-** Sputum and nasal lavage lung-specific biomarkers before and after smoking cessation Izolde Bouloukaki, Ioanna G Tsiligianni , Maria Tsoumakidou, Ioanna Mitrouska, Emmanuel P Prokopakis, Irene Mavroudi, Nikolaos M Siafakas and Nikolaos Tzanakis *BMC Pulmonary Medicine* 2011, 11:35.

**85-** Braido F, Riccio AM, Guerra L, Gamalero C, Zolezzi A, Tarantini F, De Giovanni B, Folli C, Descalzi D, Canonica GW: Clara cell 16 protein in COPD sputum: a marker of small airways damage? *Respir Med* 2007, 101: 2119-2124.

**86-** Tsoumakidou M, Bouloukaki I, Thimaki K, Tzanakis N, Siafakas NM: Innate immunity proteins in chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Exp Lung Res* 2010, 36: 373-380.

**87-** Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Crim C, Lomas DA, MacNee W, Miller BE, Silverman EK, Tal-Singer R, Wouters E, Rennard SI; ECLIPSE Investigators. *N Engl J Med*. 2011 Sep 29; 365(13): 1184-92

**88-** Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study Don D Sin, Rochelle Leung, Wen Q Gan and SF Paul Man *BMC Pulmonary Medicine* 2007, 7: 13.

**89-** In-Traffic Air Pollution Exposure and CC16, Blood Coagulation, and Inflammation Markers in Healthy Adults Moniek Zuurbier, Gerard Hoek, Marieke Oldenwening, Kees Meliefste, Esmeralda Krop, Peter van den Hazel, and Bert Brunekreef *Environ Health Perspect* 119: 1384–1389.

**90-** Standardisation of spirometry M.R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, R. Crapo, P. Enright, C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, R. Jensen, D.C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, D. Navajas, O.F. Pedersen, R. Pellegrino, G. Viegi and J. Wanger. Eur Respir J 2005; 26: 319–338.

**91-** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013 (update)

