

Enflamatuar Biyobelirteçler

H. Haluk Akar
Mehmet Köse

C-reaktif protein (CRP)

CRP ilk 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından *S. pneumoniae* pnömonisi olan hastaların serumunda keşfedilmiş ve "C fraksiyon proteini" olarak isimlendirilmiş bir akut faz proteinidir. İlerlemiş enfeksiyon dönemlerinde başlangıca göre daha yüksek olduğu için ilk zamanlarda enfeksiyon biyobelirteci olarak tanımlanmıştır (1). CRP kalsiyum bağımlı ligand bağlayıcı plazma proteinlerinden pentaksin ailesine ait bir protein olup her biri 206 aminoasit içeren beş özdeş polipeptid alt birimden oluşur. Bu alt birimler siklik pentamerik anüler nonkovalent bağlarla bağlıdır (2). Son zamanlarda pentamerik simetri kaybına uğramış daha fazla protrombotik özelliklere sahip monomerik CRP de tanımlanmıştır (3).

CRP, sağlıklı bireylerde oldukça düşük düzeylerde bulunur (<1 mg/dl). Serum düzeyleri enflamasyonun başlamasından 6-8 saat sonra yükselmeye başlar, yaklaşık 48 saat içinde en yüksek değerine ulaşır ve yarılanma ömrü 4-9 saat arasında değişir (4).

Sentezi enflamasyonu takiben interlökin (IL)-6 stimülasyonu ile karaciğerden yapılır, karaciğerden metabolize olur ve 1000 kata kadar artan düzeyleri görülebilir. Karaciğer dışında nöronlar, aterosklerotik plaklar, lenfositler ve yağ hücrelerinde sentezi yapılsa da, buralardan sentezlenen CRP'nin serum düzeylerine etkisi oldukça sınırlıdır.

Şimdiye kadar aşağıda tanımlanmış çeşitli fizyolojik görevleri olmasına rağmen tam olarak anlaşılmış değildir.

1. Kompleman yolağının aktivasyonu: CRP çeşitli yapılara bağlanarak (fosfolipidler, lipoproteinler, hasarlı hücre membranları, fosfolipitler, ribonükleoprotein partikülleri, apoptotik hücreler) kompleman yolağını aktifler. Aynı zamanda

mikroorganizmalara da (bakteriler, mantarlar, parazitler ve bitkilerin membran bileşikleri) bağlanarak, dendritik hücrelere yapılan antijen presentasyonunu kolaylaştırır. Yine Faktör H'ye bağlanarak alternatif yolak ve C5 konvertaz üzerinde düzenleyici etki yapabilmektedir.

- 2. Antienflamatuvar etki:** CRP antienflamatuvar etkisini, nötrofil aktivasyonu, adezyonu ve dokulara göçünü engelleyerek, sitokin üretimi ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak [örn. interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), E ve P selektinler] yapmaktadır. CRP'nin fosfolipazlar ve *platelet-activating factor* (PAF) üzerinde inhibisyon yapma özelliği de vardır.
- 3. Proenflamatuvar etki:** Yapılan çalışmalarda rekombinant CRP'nin aorta epitel hücreleriyle inkübe edildiğinde IL-8, fibronektin ve plasminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) gibi proenflamatuvar proteinlerin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir.
- 4. Koagülasyon ve fibrinolitik sistem:** CRP, sepsiste oluşan enflamasyon ile koagülasyon arasında bağlantıyı sağlamaktadır. CRP monositler, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinden doku faktörünün salımına neden olarak, protrombotik sürece katkı sunar ve fibrinolitik sistem üzerinde hasara neden olabilmektedir.
- 5. Nitrik Oksit (NO) yolağı:** İnsan CRP'si eksprese edebilen transgenik farelerde femoral arter hasarını takiben lokal ve sistemik NO üretiminin azaldığı gösterilmiştir. Ancak rat çalışmalarında, bunun tersine, CRP inkübasyonunu takiben aort hücrelerinde NO sentezinde artışların olabileceği de bulunmuştur (5).

Serum CRP düzeyleri enflamasyon ve doku hasarını gösteren çeşitli hastalıkların seyri sırasında artabilmektedir (**Tablo 1**). CRP değerleri diurnal ritm göstermez ve yeme-içmeden etkilenmez. Karaciğer yetmezlik durumlarında CRP üretimi etkilenbilse de, diğer patolojiler ve ilaç kullanımından kaynaklanan akut faz protein üretimi etkilemediği sürece CRP düzeylerinde değişiklikler olmaz. Dolayısıyla enflamasyon izleminde CRP düzeylerinin monitörizasyonu önemli bir biyobelirteç olarak karşımıza çıkar. Yine, organik bir hastalığın taranmasında, enfeksiyon ve enflamasyonun tedaviye yanıtının değerlendirmesinde, immün yetmezliklerde araya giren enfeksiyonların saptanmasında CRP düzeylerinden yararlanılabilmektedir (**Tablo 2**) (2). CRP'nin akut enflamasyonda üstlendiği rol tam olarak anlaşılmış olmamakla beraber, mikroorganizmaların fosfolipit bileşenleri ve konağın hasara uğramış hücrelerine bağlanarak bu yapıların makrofajlar tarafından uzaklaştırılmasını sağladığı düşünülmektedir. Diğer akut faz proteinlerine göre akut enflamasyonda daha fazla yükselme eğilimindedir. Yetişkin sepsisinde, özgüllüğü düşük olsa da erken neonatal sepsiste (ilk 24 saat) duyarlılığının yüksek olmasından dolayı oldukça sık kullanılan bir biyobelirteçtir. CRP aynı zamanda cerrahi hastaların postoperatif izlemlerinde de kullanılmaktadır. Enfeksiyon bulgusu olmadığında operasyon sonrası düzeyleri hızlı şekilde normale döner (6).

Tablo 1: CRP'nin klinik kullanım alanları
1) Enflamatuar hastalıklarda aktivitenin değerlendirilmesi
<ul style="list-style-type: none"> • Juvenil romatoit artrit • Romatoit artrit • Ankilozan spondilit • Reiter hastalığı • Psöriatik artropati • Vaskülitler (Behçet sendromu, Wegener Granulomatozis, Poliarteritis Nodosa, Polimiyalji Romatika) • Chron hastalığı • Romatizmal ateş • Familyal ateşler (FMF) • Akut pankreatit
2) Enfeksiyon hastalıklarının tanı ve tedavisi
<ul style="list-style-type: none"> • Bakteriyel endokardit • Neonatal sepsis ve menenjit • Araya giren enfeksiyonlar (SLE ve lösemiler) • Postoperatif komplikasyonlar (enfeksiyon, tromboemboli)
3) Enflamatuar hastalıkların ayırıcı tanısı ve sınıflaması
<ul style="list-style-type: none"> • SLE ile romatoit artrit • Chron hastalığı ile ülseratif kolit

CRP düzeyleri enfeksiyonun şiddetiyle koreledir. Pova ve ark. (7) bir çalışmada enfeksiyon durumunda (*cut-off*, 8.7 mg/dL) duyarlılık ve özgüllüğün sırasıyla %93.4 ve %86.1 olduğunu bulmuşlar, tanı kriterine $>38.2^{\circ}\text{C}$ ateşin eklenmesiyle CRP'nin özgüllüğünü %100 olarak hesaplamışlardır. Yine serum CRP düzeyleri ile organ disfonksiyonları, hastane yatış süreleri ve mortalite hızları arasında da korelasyon saptanmıştır. Yatışının 48. saatinde CRP'si düşenlere göre, aynı dönemde CRP'si yükselenlerde belirgin mortalite artışının olduğu bulunmuştur. Bunlara ek olarak bir çalışmada, septik hastalarda yoğun bakım mortalite oranları ile CRP düzeyleri arasında bağlantı bulunduğu ve CRP değeri >40 mg/dL seyreden hastalarda mortalitenin %39 olduğu gözlemlenmiştir (5).

Prokalsitonin (PKT)

PKT 116 aminoasitten oluşan, kalsitonin öncülü bir prohormondur ve başta tiroid bezi C hücreleri olmak üzere, akciğer ile ince barsaktaki nöroendokrin hücrelerden salgılanır (8). Kalsitonin kalsiyum metabolizmasında görevli bir hormondur

Tablo 2: Hastalıklardaki CRP yanıtları

Yüksek CRP yanıtı	
1. Enfeksiyonlar	<ul style="list-style-type: none"> • Bakteriyel • Sistemik/ağır fungal enfeksiyonlar • Ağır mikobakteriyel • Ciddi viral enfeksiyonlar
2. Enfeksiyonların alerjik komplikasyonları	<ul style="list-style-type: none"> • Romatizmal ateş • Eritema nodosum
3. Enflamatuar hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> • Romatoid artrit • Juvenil idiyopatik artrit (JIA) • Ankilozan spondilit • Psoriatik artrit • Sistemik vaskülitler • Polimiyaljiya romatika • Reiter hastalığı • Crohn hastalığı • Ailesel Akdeniz ateşi
4. Nekrozla seyreden durumlar	<ul style="list-style-type: none"> • Miyokard enfarktüsü • Tümör embolizasyonu • Akut pankreatit
5. Travma	<ul style="list-style-type: none"> • Operasyon • Yanıklar • Kırıklar
6. Maligniteler	<ul style="list-style-type: none"> • Lenfoma • Karsinoma • Sarkoma
Hafif ve orta derecedeki CRP yanıtı	
	<ul style="list-style-type: none"> • Sistemik lupus eritematozus • Skleroderma • Dermatomiyozit • Ülseratif kolit • Lösemiler • Graft-versus-host hastalığı

ama PKT'nin kemik metabolizması üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Kalsitonin ve PKT sentezi kompleks bir olaydır. Olay öncü bir peptid olan 141 aminoasitlik preprokalsitoninin translokasyonu ile başlamaktadır. Hücre içi proteoliz ile önce 116

aminoasitlik PKT, daha sonra da 32 aminoasitlik kalsitonin üretilir (Şekil 1) (9). Endokrin bezlerden salgılanan hormonlar etkilerini sistemik olarak yaparken, sitokinler çok çeşitli hücrelerde üretilip lokal etki gösterirler. PKT gibi hormokinler ise, hem hormonal etki hem de enflamatuar stimülasyona bağlı sitokin benzeri davranışlar gösterebilirler. Enflamatuar yanıtlar endotosin gibi mikrobiyal toksinlere yanıt olarak direkt ortaya çıkabildiği gibi, hormonal ve hücrel immünite aracılığıyla [İnterlökin-1 β (IL-1 β), Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α) ve IL-6] indirekt olarak da ortaya çıkabilmektedir. Karaciğer, böbrek, yağ doku ve kas hücreleri gibi büyük doku kitleleri sepsiste dolaşan PKT'nin en büyük kaynağını oluşturur (10). Viral kaynaklı α -interferon makrofajlardan TNF- α sentezini inhibe eder. Bu nedenle CRP ve diğer akut faz reaktanlarından farklı olarak viral enfeksiyonların seyri sırasında PKT düzeylerinde belirgin artışlar görülmez (11). Dolayısıyla PKT düzeyleri bakteriyel ile viral enfeksiyonların ayırımında önemli olabilmektedir. Bakteriyel ile non-bakteriyel enfeksiyonun ayırımında PKT ilk olarak 1993 yılında kullanılmıştır. Son 2 dekatta PKT üzerine yapılan araştırmalar, bakteriyel enfeksiyon ve sepsis tanısında PKT'nin yararlı biyobelirteçler arasına girmesini sağlamıştır. Bakteri hücre duvarında bulunan sitokin ve endotoksinlerin kalsitonin sentezinin son basamağında blokaj yaparak PKT düzeylerinde artışa neden olduğu öne sürülmektedir. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar gibi sistemik enfeksiyon durumlarında enflamatuar sitokinler ve bakteriyel endotoksinlerin etkisiyle PKT düzeyleri 1000 kata kadar yükselebilmektedir. Serum PKT düzeyleri sağlıklı insanlarda normal şartlarda oldukça düşüktür (<0.05 ng/mL). PKT düzeyleri stimülasyonu takiben 2-4 saat içinde artar ve 6-24 saat içinde maksimuma ulaşır. CRP'den farklı olarak PKT düzeyleri nötropeni, immün yetmezlik ve antienflamatuar ilaç kullanımından (steroid ve non-steroid) etkilenmez. Serum PKT düzeyleri enfeksiyonun şiddeti ve enflamatuar yanıtın yoğunluğuna bağlı olarak değişir. Serum değerlerinde yükselme ve bu değerlerin persiste etmesi, hastalık için kötü prognostik faktördür. Kullanılan tekniğe bağlı olarak kan PKT düzeylerini 19 dakika ile 2.5 saat gibi bir aralıkta tespit etmek mümkündür. Enfeksiyon kontrolünden sonraki 24 saat içinde PKT düzeyleri yarılanır (8). Enfeksiyon dışında çeşitli durumlarda da serum PKT düzeylerinde artışlar görülebilmektedir (**Tablo 3**) (12). CRP'nin aksine PKT düzeyleri, bakteriyel enfeksiyonlar haricinde özellikle sistemik hastalıkların alevlenmeleri ve viral enfeksiyonların seyri sırasında düşük veya hafif yükselmeler gösterir (13). PKT klinikte başlıca dört yerde kullanılır: 1) ağır sepsisli hastalarda mortaliteyi öngörmek için; 2) ataklarla seyreden kronik bronşit, toplum kökenli pnömoni ve sepsisli hastalarda ampirik antibakteriyel tedavinin yönlendirilmesi; 3) klinik değerlendirmeyle birlikte antimikrobiyal tedavinin başarılı olup olmadığını değerlendirmesi; 4) en yaygın kullanım alanı olan antimikrobiyal tedavi ihtiyacına gerek olup olmadığını saptanması. Diğer kullanım alanları arasında ise PKT'nin yükselmediği Still hastalığı, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve enflamatu-

Tablo 3: PKT artışı ile giden durumlar**Enfeksiyonlar**

- Bakteriyel
- Parazitik
- Fungal
- Viral

Neoplazmalar

- Nöroendokrin tümörler
- Medullar tiroid karsinomu
- Küçük hücreli akciğer kanseri
- Karsinoid tümör

Enflamasyon

- Pankreatit
- Yanıklar
- Sıcaklık şoku

Travma**Cerrahi Operasyon**

ar barsak hastalıkları gibi “Nedeni Bilinmeyen Ateş” (FUO) etiyojisinin dışlanması yer alır (10).

Enfeksiyon ve sepsis belirteci olarak PKT'nin kullanımında bazı sınırlamalar vardır. Bakteriyel enfeksiyon olmadan da ağır travma durumları, cerrahi operasyonlar ve kardiyojenik şok gibi durumlarda PKT düzeylerinde yükselmeler olabilmektedir. Bu nedenle PKT düzeyleri sepsis ile steril enflamasyonun ayırımında cerrahi hastalara göre daha faydalıdır. Yine yenidoğanda stres, sıcaklık şoku, akut graft-versus-host hastalığı ve granülosit transfüzyon, antilenfosit globülin, antiCD3, sitokinler (IL-2 veya TNF- α) gibi tedavilerin sonucunda, bazı otoimmün hastalıklarda (Kawasaki hastalığı) ve paraneoplastik hastalıklarda PKT düzeylerinde artışlar görülebilmektedir (10).

Sonuç olarak PKT, bakteriyel enfeksiyonların nonenfeksiyöz enflamasyondan ayrılması ve bakteriyel enfeksiyonların şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), enflamatuar aktiviteyi belirlemede sıkça yararlanılan basit ve ucuz bir testtir. Dansitelerinin plazmadan daha fazla olması nedeniyle eritrositler *in vitro* ortamda çökerler. Normal olarak eritrositler, yüzeylerindeki salisilik asidin karboksil gruplarından dolayı negatif yüklü olup birbirlerini iterler ve agrege olmazlar. Ancak birçok plazma proteini pozitif yüklü olduğu için, eritrosit-

lerin itici kuvvetlerini azaltıp agregasyon ve rulo formasyon oluşumunu artırarak plazma içinde çökme hızlarını artırır. Tek aks boyunca agregate olan eritrositler ilk olarak rulo formasyonu meydana getirirler. Sonuçta yüzey alanına göre ağırlıkları artan eritrositlerin plazma içinde çökme hızı da artar. ESH eritrositlerin aglütinasyon ve rulo formasyon yapmasına bağlıdır. Rulo formasyonunu başlıca üç faktör belirler: 1) eritrositlerin özellikleri, 2) plazmanın gerilme kuvveti ve viskozitesi, 3) plazmadaki makromoleküllerin köprü yapma gücü. Fibrinojen yüksek molekül ağırlığı ve iğne şeklindeki yapısıyla en güçlü eritrosit agregatörüdür. Alfa ve gama globülinler yaklaşık olarak fibrinojenin yarısı kadar agregasyon gücüne sahiptir. Albüminin ESH'ye katkısı ise azdır. Yaş ve cinsiyete göre normal sedimentasyon değerleri değişiklikler gösterir. Kadınlar erkeklere göre daha yüksek bir bazal ESH değerine sahip olma eğilimindedir. Bu farkın androjenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yaşa göre normal kabul edilen ESH değerleri (Tablo 4) şöyledir:

ESH artışı klinikte üç amaçla kullanılır: 1) Hastalık olup olmadığının anlaşılması, 2) bilinen hastalığın seyrinin izlenmesi, 3) tedaviye yanıtın değerlendirilmesi. ESH'yi etkileyen çeşitli faktörler vardır (Tablo 5). Artmış ESH değişik durumlarda ortaya çıkabilmektedir (Tablo 6)

ESH bazı kronik hastalıkların (polimiyaljiya romatika, romatoid artrit, temporal arterit, multipl miyelom, septik artrit, osteomyelit) tanısında ve bazı kronik hastalıkların (polimiyaljiya romatika, SLE, kronik enfeksiyonlar, prostat kanseri, Hodgkin hastalığı) izleminde çok değerlidir. Yüksek ESH, polimiyaljiya romatika ve temporal arterit tanı kriterleri arasındadır. Onkolojide yüksek ESH değerleri Hodgkin hastalığı, mide karsinomu, renal hücreli karsinom, kronik lenfositik lösemi, meme kanseri, kolorektal kanserler ve prostat kanseri gibi değişik kanser tiplerinde kötü prognoz işaretidir. Solid tümörlü hastalarda ESH değerinin 100 mm/saat üzerinde olması genellikle metastaz işareti olarak kabul edilir. Son çalışmalar, ESH'nin ortopedik protez enfeksiyonları, çocuklardaki bakteriyel enfeksiyonlar ve pelvik enflamatuvar hastalık gibi bazı özgül enfeksiyonların taranmasında kullanılabilecek bir araç olabileceğini göstermiştir. Ancak çeşitli faktörlerden etkilenmesi, duyarlılık ve özgülüğünün düşük olması nedeniyle asemptomatik kişilerde tarama amacıyla değil de sadece semptomatik hastalarda tanıyı destekleyici test olarak kullanılır (14,15)

Tablo 4: Yaşa göre normal sedimentasyon değerleri

Yaş	Normal değerler
<ul style="list-style-type: none"> • 1-12 yaş • > 12 yaş (erkek) • > 12 yaş (kız) • Puberte sonrası 	<ul style="list-style-type: none"> • 10-20 mm/saat • < 15 mm/saat • < 20 mm/saat • Her 5 yıl için 0.85 mm/saat artar

Tablo 5: Eritrosit Sedimentasyon Hızını Etkileyen Faktörler

Artıran faktörler	Azaltan faktörler
<ul style="list-style-type: none"> • Makrositoz • Hiperkolesterolemi • Fibrinojen artışı • γ-β globülin artışı • Teknik faktörler: <ul style="list-style-type: none"> – Tüpün sallanması – Yüksek oda sıcaklığı • İlaçlar: <ul style="list-style-type: none"> – Dekstran – Metil dopa – Metilserjid – Penisilamin – Teofilin – Trifluperidol – Vitamin A – Heparin – Doğum kontrol hapları • Gebelik • Obezite <p>Etkilemeyenler:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vücut sıcaklığı • Son yenen yemek • Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar 	<ul style="list-style-type: none"> • Polisitemi • Eritrosit anomalileri <ul style="list-style-type: none"> – Orak hücreli anemi – Sferositoz – Akantositoz – Mikrositoz • Hipofibrinojenemi <ul style="list-style-type: none"> – Yaygın damar içi pıhtılaşma – Masif hepatik nekroz • Yüksek lökosit sayısı • Teknik faktörler: <ul style="list-style-type: none"> – Tüpün boyunun kısa olması – Düşük oda sıcaklığı – Kan örneğinin 2 saatten fazla bekletilmesi – Fazla antikoagülan kullanılması • İlaçlar: <ul style="list-style-type: none"> – Kinin – Salisilatlar – Yüksek doz steroidler • Kaşeksi

Natriüretik Peptitler

Natriüretik peptidler (NP), kardiyovasküler homeostasis ve sıvı hacminin düzenlenmesinde önemli rolleri olan peptidlerdir. NP'ler natriürez ve diürece katkı sunarlar, aynı zamanda vazodilatatör etkileri de olup kardiyovasküler dokularda antimitojenik etki gösterirler. Artmış NP düzeyleri yoğun bakım ünitelerinde konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, septik şok gibi olayların fazla görüldüğü yoğun bakım ünitelerinde kardiyak disfonksiyon ve mortalite için tahmin faktörü olarak tanımlanmıştır. NP'nin iki üyesi olan atriyal natriüretik peptid (ANP) ve beyin natriüretik peptid (BNP), esas olarak volüm yüküyle indüklenen miyokardda oluşan gerilmeye yanıt olarak kalp tarafından salgılanır. ANP, 126 amino asitlik bir prohormon olarak (proANP1-126) atriyal kardiyomiyosit granülleri içinde depolanır. Atriyal duvar gerilmesine yanıt olarak, biyolojik olarak etkin olan C-terminal peptid (ANP99-126) ve N-terminal peptid (NT-proANP1-98) olarak iki parçaya ayrılır. BNP salımı ise sol ventrikülde oluşan gerilme ve diyastol sonu basınç artışıyla kardiyak vent-

Tablo 6: Eritrosit Sedimentasyon Hızını Artıran Hastalıklar

Enflamatuar mekanizmalar	Nonenflamatuar / bilinmeyen mekanizmalar	Enfeksiyonlar
<ul style="list-style-type: none"> Hodgkin hastalığı Lenfoproliferatif hastalıklar Paraneoplastik sendromlar Kollajen vasküler hastalıklar Akut romatizmal ateş ve diğer poststreptokokal durumlar Miyokard enfaktüsü Postperikardiyotomi sendromu Lenfositik tiroidit Kawasaki hastalığı Serum hastalığı Yanıklar Enflamatuar barsak hastalıkları Histiyositozlar Nötrofilik dermatozlar Benign hiperplastik lenfadenopati 	<ul style="list-style-type: none"> Obezite Anemiler Multipl miyelom Renal hücreli karsinoma Glomerülo nefritler Hipotiroidizm Kronik böbrek yetmezliği Diyabet ve nefropati 	<ul style="list-style-type: none"> Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar Enfeksiyöz hepatitler Kedi tırmığı hastalığı Tüberküloz Sekonder sifiliz Sistemik mantar enfeksiyonları

rikül tarafından düzenlenir. Salgılanmayla beraber öncül molekül (proBNP1–108, NT-proBNP1–76) ve fizyolojik olarak aktif olan 32 amino asitlik C-terminal peptid (BNP77–108) olarak ikiye ayrılır (16). NP'lerin biyolojik aktif formları C-terminal peptidleri olan ANP (ANF99–126) ve BNP'dir (BNP77–108). NP'lerin N-terminal parçaları [ANP (NT-proANF) ve BNP (NT-proBNP)] serumda C-terminal parçaları ile birlikte bulunur. Sağlıklı insanlarda bazal plazma seviyeleri ANP için 5.2 fmol/mL ve BNP içinse 2.5 fmol/mL düzeyindedir. Kronik konjestif kalp yetmezliği gibi kalpte patolojik değişikliklere neden olan nörohumoral ve hemodinamik değişiklikler serum NP düzeylerinde yükselmelere neden olur. Plazma NP düzeylerinin ölçülmesi kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, akut koroner sendrom gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda yararlı tanıl ve prognostik bir araç haline gelmiştir. Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki plazma ANP, BNP düzeyleri sepsis ve septik şoklu hastalarda da artmaktadır. Bazen kardiyak fonksiyonlar normal olsa dahi plazma BNP seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sepsisli hastalarda miyokard

disfonksiyonu olmadan da plazma BNP düzeylerinin CRP ve IL-1 β ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Enflamasyon sürecinde hemodinamik ve hormonal değişiklikler çoğunlukla kardiyovasküler bozukluklarla birliktedir. Septik hastalarda kardiyak hasar açısından plazma BNP düzeyleri plazma ANP düzeylerine göre daha iyi tanısal değere sahiptir. Bu nedenle ağır sepsisli hastalarda plazma NT-proBNP mortalite için prediktör olarak kullanılmaktadır (17). ANP ve BNP kardiyak allograft rejeksiyon epizodu, sepsis ve deneysel otoimmün miyokardit gibi enflamasyonla ilişkili hastalıklarda farklı düzenlenirken, konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı ve hipertansif kalp hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıklarda belirli bir koordinasyon halinde regüle edilmektedir. BNP, ANP'ye göre enflamasyondan daha fazla etkilenir, dolayısıyla BNP çeşitli kardiyovasküler hastalıkların tanı ve prognozu için daha iyi bir biyolojik belirteçtir. Kardiyovasküler hastalıklarda, enflamasyon ve hemodinamik değişiklikler çoğunlukla bir arada olup, ANP ve BNP ölçümlerinin hastalarda bireysel olarak değerlendirilmesi gerekir. Hemodinamik bozulmalarda ANP düzeyleri BNP'ye göre daha fazla artarken, enflamasyonun ağırlıklı olduğu durumlarda BNP daha fazla etkilenmekte ve daha çok artmaktadır (17).

Adenozin Deaminaz (ADA)

ADA, adenozin ve 2'-deoksiadenozini geri dönüşümsüz olarak hidrolitik deaminasyona uğratarak sırasıyla inozin ve 2'-deoksiinozin oluşmasını sağlayan pürin metabolizma enzimidir. Deaminasyona uğramış nükleozidlerin metabolizmasıyla hipoksantin oluşur, hipoksantin de ksantin oksidaz tarafından ürik asit ya da hipoksantin-guanin fosforiboziltransferaz etkisiyle pürin kurtarma yolunda mononükleotidlere dönüştürülür. Kalıtsal ADA eksikliği olan hastalar, humoral ve hücrel immünitenin etkilendiği ciddi kombine immün yetmezlik kliniği gösterir. ADA insan dokularında yaygın bir dağılım göstermektedir ve özellikle lenfoid dokularda yüksek miktarlarda bulunur. Özellikle lenfoid hücrelerin farklılaşması ve proliferasyonu başta olmak üzere immün sisteminin maturasyonuna katkı sunar. Bu nedenle, T-hücre aktivasyonunun nonspesifik bir biyobelirteci olarak kabul edilir. Hücrel bağışıklığın göstergesi olarak, romatoid artrit, SLE ve tüberküloz gibi hastalıklarda ADA enzim aktivitesinin değişebildiği bilinmektedir. Diğer taraftan hücrel bağışıklığın uyarıldığı çeşitli hastalıklarda serum ADA aktivitelerinde artışların olduğu da gösterilmiştir. Lenfosit ve monosit-makrofaj sisteminin serum ADA aktivitesi değişikliklerine katkı yaptığı kabul edilmektedir (18).

ADA'nın ADA-1 ve ADA-2 olarak bilinen iki izoenzimi tanımlanmıştır. ADA-1 hemen hemen tüm hücrelerde bulunur, lenfosit ve monositlerde en yüksek aktiviteye sahiptir. ADA-2 esas olarak monositler ve makrofajlardan orijin alır ve bu hücrelerin intraselüler enfeksiyonlar tarafından stimülasyonu ile ekstraselüler aralığa salınır. Ça-

lışmalarda parapnomonik efüzyonlarda majör izoenzim olarak ADA-1 olarak bulunurken, tüberküloza ait plevral efüzyonlarda ADA aktivitesinin çoğunluğunu ADA-2 izoenziminin oluşturduğu belirlenmiştir. Yüksek ADA aktivitesi yalnızca tüberküloz plevral efüzyonları için spesifik olmayıp parapnomonik efüzyonlar, ampiyemler, romatoid efüzyonlar ve maligniteye bağlı efüzyonlarda da arttığı gösterilmiştir (19).

Plevral olayların yanı sıra artmış serum ADA aktivitesine, hücrel immünitinin uyarıldığı pek çok hastalıkta rastlanılır. Bu hastalıklar arasında tifo, enfeksiyöz mononükleoz, bruselloz, sarkoidoz, karaciğer hastalıkları, akut lösemiler, çeşitli maligniteler, SLE ve Behçet hastalığı gibi otoimmün hastalıkların aktivasyon dönemleri sayılabilir (20).

Nitrik Oksit (NO)

Nitrik oksit (NO) spesifik rolü olmayan bir hava kirleticisidir. Bununla beraber NO'nun fizyolojik ve patolojik süreçlerde oldukça fazla görevi vardır. NO hava yolu epitel ve vasküler endotel hücreler gibi pek çok hücre tarafından üretilir ve enflamatuvar hücreler arası etkileşimde görev alır. Sentezi NO sentaz (NOS) tarafından yapılır. Bu enzimin nöral (NOS1), indüklenebilir (iNOS, NOS2) ve endotelial (NOS3) olmak üzere 3 izoenzimi vardır. Sonuçta bu enzimler çeşitli dokularda L-arginini L-sitrulin ve NO'ya katalize ederler. NOS1 ve NOS3'e yapısal (constitutive-cNOS) izoenzimler denir. Bu izoenzimler (NOS1 ve NOS3), NO üretimi için kalsiyum iyonları tarafından aktive edilirler, nörotransmisyon (NOS1) ve lokal kan akımının düzenlenmesi (NOS3) gibi lokal regülasyonlarda görev alırlar. cNOS tarafından pikomolar gibi oldukça düşük konsantrasyonlarda zaman zaman NO üretimi yapılmasına karşılık iNOS tarafından nanomolar konsantrasyonlarda devamlı NO üretimi yapılmaktadır ve bu da iNOS'nin NO üretimindeki en önemli izoenzim olduğunun göstergesidir. Buna ek olarak, iNOS yapısal olarak eksprese edilmez ancak enflamasyon veya enfeksiyonla indüklenir ve kalsiyum bağımsız NO üretimi yapar (21). NO, oldukça reaktif gaz halinde bulunan bir serbest radikal ve sinyal molekülü olup çok çeşitli fizyolojik ve biyokimyasal süreçlerde görev alır. NO hemen hemen bütün organ sistemleriyle bağlantılıdır ve en önemli görevleri vasküler hemostazisin sağlanması, nörotransmisyon ve konakçı savunmasının düzenlemesiyle çok daha fazla ilişkilidir (**Tablo 7**) (22).

NO'nun enflamasyon üzerinde nasıl bir etki gösterdiği halen tartışmalı bir konudur. NO metabolitlerinin geçici etkilerinin araştırıldığı sepsis ve sistemik enflamasyon hayvan modellerinde NO metabolitlerinde dokularda zaman zaman spesifik birtakım değişiklikler yaptığı gösterilmiştir. İnsanlarda üst ve alt hava yollarında NO üretimi yapılmaktadır. Üretilen bu NO astım, bronşektazi ve üst solunum yolu enfeksiyon durumlarında ekshale nefes havasında artmış şekilde tespit edilebilir. Sulu çözeltilerde NO hızlı şekilde nitrojen oksite dönüşür, böylece influenza benzeri semptomlarla başvuran hastalarda hastalık şiddetini gösteren bir belirteç olarak

Tablo 7: NO'nun görev aldığı sistemler ve etkileri	
Kardiyovasküler	Vazodilatasyon, vasküler tonus ve permeabilite, trombosit agregasyonu
Solunum Sistemi	Bronkodilatasyon, pulmoner vasküler tonus, alveolar permeabilite
Sinir Sistemi	Nöral koruma, nöral toksisite, nörotransmisyon
İmmün Sistem	Doğal immünite, sitotoksisite, süperoksitlerin etkisiz hale getirilmesi, hücrel yaralanmaların önlenmesi
Ürogenital Sistem	Penil ereksiyon, glomerüler filtrasyon, renal sekresyon, renal endotelial hücre fonksiyonları, renal vazodilatasyon

kullanılabilmektedir. Ekshale NO düzeylerinin influenza, rinovirus ve diğer viral patojenlerin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonları için biyobelirteç olarak kullanılabilmesine dair çeşitli veriler vardır. Çalışmalarda, bakteriyel menenjit ile influenza ilişkili ensefalopati hastalarda kontrollere göre BOS ve NO metabolitlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Astımlı hastalarda NO'nun hava yolu aşırı duyarlılığı ve enflamasyon üzerinden astım patogenezinde önemli rol oynadığına inanılmaktadır. Bazı çalışmalarda fraksiyone NO düzeylerinin hava yolu enflamasyonunun şiddetini yansıtabileceği şekilde hastalığın ağırlığıyla korele olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak astımlı hastalarda NO'nun progresyonun ve tedavi yanıtının değerlendirilebileceği non-invasif bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir. NO böbrekte konsantrasyon, üretim yeri ve etki süresine bağlı olarak çeşitli fonksiyonlara sahiptir. Böbrekte NO ile bağlantılı temel sorunlar hipoksiyi takiben oluşan NO bağlantılı endotel hasarı ve mikrosirkülasyon disfonksiyonlarıdır. Yetişkin post-iskemik akut böbrek hasarı modellerinde idrar NO metaboliti (nitrit, nitrat) konsantrasyonlarının endotel böbrek hasarını gösterecek şekilde düşük olduğu bulunmuştur. Akut böbrek hasarıyla ilişkili olacak şekilde idrar nitrat konsantrasyonunun düşük olduğunun da bulunduğu çalışmalar da vardır. NO'nun, sepsis ve septik şokta mikrosirkülasyonun korunmasında merkezi rolde olduğuna inanılmaktadır. Çalışmalarda septik şokta dekompanasyon durumuna aşırı NO üretiminin neden olabileceği gösterilmiştir. Sepsis, septik şok ve sistemik enflamatuar yanıt sendromunun (SIRS) artan plazma nitrat ve nitrit düzeyleriyle ilişkili olup plazma ve idrar NO metabolitlerinde artışların olduğu ortaya konulmuştur. Yine akut miyokard enfarktüsü gibi iskemik kalp hastalıklarında NO'nun enflamasyon biyobelirteci olarak kullanılabileceğine dair çalışmalar da vardır (22).

Anjiyotensin Konverting Enzim (ACE)

ACE endotel hücreleri tarafından sentezlenen ve kan basıncı regülasyonunda rol oynayan bir enzimdir. İnaktif bir protein olan anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dö-

nüştürülmesi reaksiyonunu katalizler. ACE bütün vücuttaki endotel hücrelerinde vardır ama özellikle akciğerlerde yüksek miktarda bulunur. Kanda ölçülen ACE aktivitesinin kaynağı akciğerlerdir. ACE en yaygın olarak sarkoidoz hastalığının tanısında kullanılmaktadır; sarkoid granülomların epitelioid hücrelerinde üretilmektedir. Tanı ve prognozda etkinliği tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda yüksek ACE düzeylerinin sarkoidoz tanısında sensitivitesi %57, spesifitesi %90, pozitif prediktif değeri %90 ve negatif prediktif değeri %60 bulunmuştur (23). Dissemine tüberküloz, fungal enfeksiyonlar, hipertiroidi ve Gaucher hastalığı gibi durumlarda da serum ACE düzeylerinin yükseldiği gözlenmiştir (24).

Plevral Sıvı Enflamasyon Biyobelirteçleri

Plevral efüzyonun en sık nedenleri pnömoni, kalp yetmezliği, maligniteler, tüberküloz ve pulmoner embolidir. Klinik pratikte plevral sıvıda pH, protein, glukoz, laktat dehidrogenaz (LDH) analizleriyle doğru tanı konulmaya ve optimal tedavi yapılmaya çalışılır. Bu kriterlerden oldukça sık yararlanılır ama güvenilir *cut-off* değerleri olmadan değişik hasta grupları arasında ayırıcı tanının yapılması her zaman kolay değildir. Çoğu kez enflamatuvar süreçleri aydınlatmak için çeşitli testlerin yapılması gerekir. Protein, glukoz ve LDH konsantrasyonları enflamatuvar süreçlerin doğasını belirler. Artmış protein düzeyleri serum proteinlerinin vasküler permeabilite artışından kaynaklanan plevral alana geçişini yansıtır. Aksine, artmış LDH konsantrasyonları, serum kaynaklı sızmalardan çok hücrel kaynaklıdır. Plevral sıvı glukoz düzeyleri normal olarak serum düzeylerini yansıtır. Enflamasyon süresince hücre ve bakteriler glukoz tüketimi, laktat ve CO₂ üreterek plevral sıvıda pH'nın düşmesine sebep olurlar (25). Plevral pH ile lokosit sayısı, nötrofil oranları arasındaki negatif ilişkinin yanı sıra plevral glukoz düzeyleri ile pH arasında ortaya çıkan pozitif korelasyon metabolik süreçleri gösterir. Plevral efüzyonlarda biyokimyasal değerlendirmenin ilk basamağı sıvının eksuda veya transuda özelliğinin ortaya konulmasıdır. Transuda özelliğindeki plevral efüzyonlar kalp yetmezliği, siroz gibi nonenflamatuvar durumlarda görülürken, eksudatif efüzyonlar daha çok pnömoni, kanser, tüberküloz ve pulmoner embolilerden kaynaklanır. Klinik pratikte transuda ile eksuda ayırımında Light's kriterleri kullanılır (Tablo 9). Light's kriterleri yanında eksuda ve transuda ayırımında plevral kolesterol düzeylerinin de önemli olabileceğinin ileri sürüldüğü son zamanlarda yayınlanmış çalışmalar da vardır. Plevral sıvıda >1.2 mmol/L kolesterol değerlerinin ve/veya LDH >200 U/L birlikte eksudanın ortaya konmasında Light's kriterleri kadar doğruluk değerinin olduğu ileri sürülmüştür. Yine son zamanlarda iskemik-modifiye-albüminin de (IMA) transuda tanısının konmasında önemli olduğuna inanılmaktadır. Bunlara ek olarak yine alkalin fosfat (ALP), kreatinin kinaz ve ürik asitin de transuda vasfındaki plevral efüzyonlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak bu parametrelerin Light's kriterlerine göre tanı değeri düşüktür. Bazen,

Tablo 9: Plevral efüzyon ayırıcı tanısında kullanılan Light's kriterleri

Plevral sıvı (PS)	PS/serum protein oranı	PS/serum LD oranı	PS LD (U/L)
Transuda	< 0.5	< 0.6	< 2/3 ÜRS
Eksuda	≥ 0.5	≥ 0.6	≥ 2/3 ÜRS

LD – laktat dehidrojenaz; PS – plevral sıvı; ÜRS – Üst referans sınır (serum LD).

özellikle de konjestif kalp yetmezliklerinde transuda niteliğindeki plevral efüzyonlar eksudatif nitelikteki plevral efüzyon kriterlerini karşılar. Serum efüzyon albümin gradient (SEAG) olarak bilinen serum ile plevral sıvı albümin konsantrasyonu arasındaki farkın hesaplanmasıyla ortaya çıkan bu ölçüm, transuda niteliğindeki efüzyonların yanlış sınıflandırmasını önemli ölçüde ortadan kaldırmıştır. SEAG >12 g/L ise efüzyon transuda olarak sınıflandırılır. Son zamanlarda N terminal beyin natriüretik peptidin (NTproBNP) konjestif kalp yetmezliği olan hastaların serum ve plevral sıvılarında daha fazla yükseldiği de gösterilmiştir.

Genel olarak çoğu eksuda $>500 \times 10^6/L$ lökosit içerir. Nötrofil hakimiyeti ise plevral etkilenmenin olduğu akut enflamatuar bir süreci gösterir. Plevral nötrofili, pnömoni, pulmoner emboli, viral enfeksiyonlar, gastrointestinal hastalıklar ve tüberküloz plözilerde görülür. Mononükleer hücre hakimiyetinin olması ise subakut veya kronik bir sürecin işaretidir. Plevral lenfositöz malignite ve tüberküloz plözilerde görülür. Plevral eozinofili ise (>%10) esas olarak plevral alana kan ve hava kaçağı durumlarında izlenir (örneğin malignite veya pnömotoraks). Eksuda niteliğindeki sıvıların pH'sı 7.30-7.44 arasında değişir. Sistemik asidoz, lokal anesteziğin plevral alana sızması veya Proteus enfeksiyonlarında lokal alkaloz oluşabilir. pH'nın, <7.200 olması (ve/veya plevral sıvı LDH'nın 3 kez yüksek olması) parapnömonik efüzyonu olan hastalarda sıvının direne edilmesi için endikasyon oluşturur. pH bakılmasının mümkün olmadığı durumlarda plevral sıvıda düşük glukoz konsantrasyonları (< 3.4 mmol/L) komplike parapnömonik efüzyon, malignite veya tüberküloz hastalarında olan bir durumdur. Yine trigliserit ve kolesterolün plevral sıvıda saptanması şilotoraks ve psödoşilotoraks için faydalıdır. Tüberküloza ait plevral efüzyonlarda çalışılan diğer biyobelirteçler arasında interferon- γ (IFN- γ), neopterin, leptin, lizozim, IL-6, IL-1 β , IL-8 gibi değişik biyobelirteçler de vardır. Pankreas hastalıkları, pankreas psödokistleri, malignite, karaciğer sirozu, özofagus rüptürlerinde plevral sıvıda amilaz düzeylerinde yükselmeler görülebilir. Artmış plevral sıvı kreatinin konsantrasyonları (plevral sıvı/serum kreatinin oranı > 1) ürotoraks tanısı için yararlıdır (**Tablo 10**) (26).

Tablo 10: Plevral efüzyonlarda biyokimyasal analizler

TRANSUDA (ek testler)	EKSUDA (ek testler)
<ul style="list-style-type: none"> • SEAG (diüretik tedavisi alan hastalarda) < 12/L • Plevral sıvı kolesterol >1.2 mmol/L • Plevral sıvı NT- proBNP (KKY olan hastalarda) <1500 ng/L • Plevral sıvı IMA <4711 ng/mL 	<ul style="list-style-type: none"> • Hücre sayısı (lökosit >500x10⁶/L, akut enflamasyonda nötrofil hakimiyeti) • PH (<7,3 malignitelere kısa yaşam süresini düşündürür) • Glukoz (< 3.4 mmol/L, parapnömonik efüzyon, malignite veya tüberküloz) • Trigliserit (>1.2 mmol/L-şilotoraks, < 0.6 mmol/L- psödotoraks) • Kolesterol (<5.2 mmol/L-şilotoraks, > 5.1 mmol/L- psödotoraks) • ADA (>40 U/L-tüberküloz) • Artmış IFN-γ (tanımlanmış bir cut-off değeri yok) • Amilaz (PS/serum oranı >1, pankreas psödokisti, malignite, karaciğer sirozu, özofagus rüptürü) • Kreatinin (PS/serum oranı >1, ürotoraks) • CRP (>53 mg/L, parapnömonik efüzyon)
<p>SEAG, serum efüzyon albümin gradienti; NT-proBNP, N-terminal beyin natriüretik peptid prekürsör; KKY, konjestif kalp yetmezliği; IMA- iskemi-modifiye albümin; ADA, adenosin deaminaz; IFN-γ, interferon-γ; CRP, C-reaktif protein.</p>	

Ekshale nefes havası (EBC) enflamatuvar biyobelirteçleri

Akciğerlerin başlıca görevi gaz alışverişi solunumsal fonksiyonudur. Akciğerlerin asit-baz dengesinin sağlanması, immünolojik ve metabolik aktiviteler gibi solunum dışı başka görevleri de vardır. Genel olarak solunum yolu hastalıkları üç ana gruba ayrılır: 1) hava yolları hastalıkları, 2) akciğer parankim hastalıkları, 3) pulmoner vasküler hastalıklar. Solunum hastalıklarında tanı ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi anamnez, fizik muayene, solunum fonksiyon testleri ve görüntüleme tekniklerine dayanır. Ayrıca enflamasyonun direkt olarak değerlendirilmesinde bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısının incelenmesi, biyopsi alınması ve indüklenmiş balgam örnekleri de kullanılabilir. Ancak bu işlemler özellikle çocuk hastalarda kuvvetli endikasyon durumlarında yapılır. Bu nedenle araştırmacılar son yıllarda ekshale nefes havası ölçümleri gibi (EBC- exhaled breath condensate) daha non-invazif yöntemlere başvurmuşlardır (27). EBC'de örnekler soğutulmuş cihazlar aracılığıyla toplanır. Ekshalasyon sırasında uçucu moleküller ve su buharları hava boşlukları (alveoller), hava yollarından (bronşlar) gaz olarak difüze olur. Daha sonra bu gazlar ekspiratuvar hava akımında toplanır. EBC örneklerinin ana bileşenlerini yoğunlaşan su buharı, uçucu moleküller (volatile) (örn. nitrik oksit, karbon monoksit ve hidrokarbonlar) ve uçucu olmayan (nonvolatile) moleküller (örn. üre, glutatyon, lökotrienler, prostanooidler ve sitokinler) oluşturur.

Solunum hastalıklarında EBC örneklerinde genellikle çalışılan parametreler şunlardır:

EBC pH

Hava yolu asidik pH'sı öksürük, hırıltı, nefes darlığı ve apne gibi solunum semptomlarına neden olur. Asidik hava yolu pH'sı obstrüktif akciğer hastalıklarının fizyopatolojisine katkıda bulunur. Bu nedenle pek çok pulmoner hastalığın tanısında hava yolu pH'sının ölçülmesi önemlidir ve yararlı bilgiler sağlar. EBC örneklerinde PH veya hava yolu asidifikasyonunun belirlenmesi oldukça zor ve düşük tekrarlanabilirlik özelliği moleküller olan bir ölçümdür. Ayrıca EBC örneklerinin pH değeri oldukça unstabildir ve EBC en önemli volatil bileşeni olan karbondioksitten etkilenir.

EBC Araşidonik Asit Deriveleri

Araşidonik asit (AA) hücre membran fosfolipitlerindedir. AA, fosfolipaz A2 enziminin aktivasyonu ile serbest kalır; siklooksijenaz, 5-lipoksijenazlar (5-LO) ve sitokrom P450 (CYP) enzimleri tarafından daha ileri metabolize edilebilir. Siklooksijenaz yolağından oluşan prostanoidler, prostaglandinler, prostasiklin (PGI₂) ve tromboksanlar olmak üzere 3 grupta toplanır. 5-LO, AA'yı lökotrienlere dönüştürür. CYP epoksijenazlar, AA'yı epoksieikosatrienoik asitlere (EETs) dönüştürür. Hava yollarında önemli miktarda AA ve deriveleri bulunur. 8-izoprostan, LTs ve prostanoidler EBC de ölçülebilmektedir. Oksidatif stres ve solunum yolu enfeksiyonlarında biyobelirteç olarak kullanılabilir.

EBC oksijen, nitrojen reaktif türleri ve redoks-ilişkili moleküller

Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) pek çok akciğer hastalığında ilgi çekici bir biyobelirteç olarak çalışılmaktadır. Bunlar arasında en çok çalışılan EBC'nin uçucu bileşenlerinden NO'dur. NO metabolizmasının son ürünleri, nitrit (NO₂⁻) ve nitrat (NO₃⁻). EBC'de nitrit ve nitrat ölçümleri yapılabilmektedir. EBC'de ölçülebilen diğer bir uçucu molekül hidrojen peroksittir (H₂O₂). H₂O₂ nötrofiller, eozinofiller, makrofajlar ve epitel hücrelerin dahil olduğu hem enflamatuar hem de yapısal hücrelerden salgılanmaktadır. EBC, reaktif oksijen, azot türleri veya bunların türevleri solunum yollarında enfeksiyon ve enflamasyonun göstergesi olan biyobelirteç olarak kullanılır. H₂O₂, MDA, RS-NO, 3-NT, NO₂⁻ ve NO₃⁻ düzeyleri astım, KOAH, pulmoner fibrozis ve kistik fibrozis hastalarında, sağlıklılara ve sigara içmeyenlere göre artmıştır.

EBC Protein

Konak savunması, immünitesi ve enflamasyonda görev alan, merkezi rolü olan sitokinler, enflamasyon üzerindeki etkilerine göre proenflamatuar (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IFN- γ , TNF- α) anti-enflamatuar sitokinler (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TGF- β)

ve kemokinler (IL-8, MCP-1, MIP-1 β) olarak sınıflandırılırlar. ELISA kitleri kullanılarak EBC'de sitokinlerin tespit edilmesi mümkündür (28).

KAYNAKLAR

1. Tillet WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med.* 1930;52:561-71.
2. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111:1805-12.
3. Molins B, Pena E, Vilahur G, Mendieta C, Slevin M, Badimon L. C-reactive protein isoforms differ in their effects on thrombus growth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:2239-46.
4. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med.* 1999;17:1019-25.
5. Lelubre C, Anselin S, Zouaoui Boudjeltia K, Biston P, Piagnerelli M. Interpretation of C-reactive protein concentrations in critically ill patients. *Biomed Res Int.* 2013;2013:124021.
6. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013;50:23-36.
7. Povoas P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:101-8.
8. Mehanic S, Baljic R. The Importance of Serum Procalcitonin in Diagnosis and Treatment of Serious Bacterial Infections and Sepsis. *Mater Sociomed.* 2013;25:277-281.
9. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 483-93.
10. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med.* 2013;28:285-91
11. Foushee JA, Hope NH, Grace EE. Applying biomarkers to clinical practice: a guide for utilizing procalcitonin assays. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:2560-9.
12. Irwin AD, Carrol ED. Procalcitonin. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2011;96:228-33.
13. Hausfater P. Biomarkers and infection in the emergency unit. *Med Mal Infect.* 2014;S0399-077X(14)00014-6.
14. Çam H, Ozkan HÇ. Eritrosit Sedimentasyon Hızı. *Türk Pediatri Arşivi* 2002;37:194-200
15. Aysalar U, Sandıkcı N, Akpınar E, Saatçi E. Eritrosit Sedimentasyon Hızı ve C-Reaktif Protein: Hala değerli mi? *Türk Aile Hekimliği Dergisi* 2007;11:154-162.
16. Brueckmann M, Huhle G, Lang S, Haase KK, Bertsch T, Weiss C, et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. *Circulation* 2005;112:527-34.
17. Ogawa T, de Bold AJ. Brain natriuretic Peptide production and secretion in inflammation. *J Transplant.* 2012;2012:962347.
18. Bahadır G, Döventaş YE, Turkal R, Koldaş M, Basınoğlu F, Dane B, et al. Serum adenosine deaminase and its isoenzyme activities in pregnancy. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2011;12:209-13.
19. Yurt S, Küçükgergin C, Yigitbas BA, Seçkin U, Tigin HC, Ko Ar AE. Diagnostic utility of serum and pleural levels of adenosine deaminase 1-2, and interferon-gamma in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Multidiscip Respir Med* 2014;9:12.
20. Ateş Y, Ergün H, Tüzün A, Bağcı S, Kurt İ, İnal A, et al. Ailesel Akdeniz Ateşi olan hastalarda lenfosit alt grupları ve serum adozin deaminaz düzeyleri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2005; 4(2): 112-116
21. Hahn YS. Measurements of fractional exhaled nitric oxide in pediatric asthma. *Korean J Pediatr* 2013;56:424-430.
22. Mian AI, Aranke M, Bryan NS. Nitric oxide and its metabolites in the critical phase of illness: rapid biomarkers in the making. *Open Biochem J* 2013;7:24-32.

23. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:573-81
24. Lieberman J, Nosal A, Schlessner A, Sastre-Foken A. Serum angiotensin-converting enzyme for diagnosis and therapeutic evaluation of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:329–335.
26. Utine GE, Ozcelik U, Yalcin E, Dogru D, Kiper N, Aslan A, et al. Childhood parapneumonic effusions: biochemical and inflammatory markers. *Chest* 2005;128:1436-41.
27. Kopicinovic LM, Culej J. Pleural, peritoneal and pericardial effusions - a biochemical approach. *Biochem Med (Zagreb)* 2014;24:123-37.
28. Dodig S, Cepelak I. Exhaled breath condensate--from an analytical point of view. *Biochem Med (Zagreb).* 2013;23:281-95.