T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ
EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

STABİL KOAH HASTALARINDA SOLUBLE ST2 DÜZEYİNİN HASTALIĞIN SEYRİNİ ÖNGÖRMEDEKİ YERİ

Dr. Betül Kınık

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2024

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ
EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

STABİL KOAH HASTALARINDA SOLUBLE ST2 DÜZEYİNİN HASTALIĞIN SEYRİNİ ÖNGÖRMEDEKİ YERİ

Dr. Betül Kınık

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Seda Tural

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren hem mesleki hem sosyal açıdan her daim desteğini esirgemeyen, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum çok değerli hocam Prof. Dr. Seda Tural'a

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yardımcı olan uzmanlık tezime katkıda bulunan Doç. Dr. Fatma Tokgöz Akyıl, Uzm. Dr. Hülya Abalı, Uzm. Dr. Nurdan Kalkan ve Uzm. Dr. Kaan Kara'ya,

Eğitimim süresince bilgilerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım, Prof. Dr. Mediha Gönenç Ortaköylü'ye, Prof. Dr. Sedat Altın'a, Prof. Dr. Gülşah Günlüoğlu'na, Prof. Dr. Sinem Nedime Sökücü'ye, Prof. Dr. Ayşe Filiz Arpaçağ Koşar'a, Uzm. Dr. Murat Kıyık'a, Doç. Dr. Celal Satıcı'ya, Prof. Dr. Gülfidan Aras'a, Prof. Dr. Ekrem Cengiz Seyhan'a, Doç. Dr. Elif Yelda Niksarlıoğlu'na, Prof. Dr. Birsen Pınar Yıldız'a, Prof. Dr. Halit Çınarka'ya, Prof. Dr. Mustafa Çörtük'e, Prof. Dr. Mehmet Atilla Uysal'a, Doç. Dr. Hatice Kutbay Özçelik'e, Doç. Dr. Zehra Dilek Kanmaz'a, Doç. Dr. Funda Seçik Arkın'a, Doç. Dr. Elif Tanrıverdi'ye, Doç. Dr. Efsun Gonca Uğur'a, Doç. Dr. Demet Turan'a, Doç. Dr. Didem Görgün Hattatoğlu'na, başhekimimiz Prof. Dr. Nurettin Yiyit'e ve sayın dekanımız Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda yardımlarını esirgemeyen tecrübelerini ve bilgilerini benimle paylaşan başta Uzm. Dr. Belma Akbaba Bağcı olmak üzere uzman hekimlerimize,

Bana her zaman desteğini ve dostluğunu hissettiren canım arkadaşım Dr.Aslı Biçen'e, kliniğimizde beraber uyum içinde çalıştığım 5. Klinik asistanları Dr. Kadriye Nazlı Kara, Dr. Kardelen Karaca Şenkal, Dr. Furkan Doğan, Dr. Aliye Arslan, Dr. Ecem Ataş ve beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimimin zorlu başlangıç döneminde yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen sevgili kıdemlilerim Dr. Neslihan Boyracı, Dr. Tuğçe Özen Adıgüzel, Dr. Zehra Büşra Parlar ve Dr. Banu Kahriman'a,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım değerli eş kıdemlerim Dr. Gülnihal Sebiha Darçın, Dr. Neval Alagöz, Dr. Merve Bayrak ve Dr. Hüseyin Yunus Doğan'a

Beraber uyum içinde çalıştığım, tez süreci başta olmak üzere hiçbir zaman desteklerini esirmegeyen başta 5. Klinik sorumlu hemşiremiz Uzm. Hemşire Sevinç Kırdök, Hemşire Elif Söylemez olmak üzere tüm hemşire arkadaşlarıma, sekreter ablalarım Aynur Ekim ile Çiğdem Başoğlu'na ve tüm personel ekibine,

Yedikule'nin bana kattığı en güzel şeylerden biri olan dostluğuyla, yalnızca mutlu anlarımı değil, en zor zamanlarımı da paylaşan, birlikte daha nice güzellikleri tadıp nice zorlukları aşacağımızı bildiğim canım dostum Dr. Büşra Kulaksız'a ve tez sürecime verdiği desteği hiçbir zaman unutmayacağım kıymetli eşi Dr. Yasin Kulaksız abime,

Beni daima destekleyen, hayatımın her anında yanımda olduklarını hissettiğim, her düştüğümde kaldıran her başarıma benden fazla sevinen, hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim canım annem ve canım babam Ayşe Demirci ve Muhammet Demirci'ye ve ablaları olduğum için her zaman gurur duyduğum canım kardeşlerim Ekrem ve Furkan Demirci'ye,

Her zaman yanımda olan, tüm zorlukları birlikte aşıp birlikte nice güzel anlara tanıklık ettiğim, sevgisi ve varlığıyla bana hep güç veren ve sonsuz desteğini her zaman hissettiren canım eşim Abdullah Harun Kınık'a,

Asistanlık sürecimi annelikle güzelleştiren, varlığına her an şükrettiğim, bana her şeyden çok anne olmayı sevdiren canım oğlum İbrahim Hamza Kınık'a

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Betül Kınık

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... İ

TABLO LİSTESİ V

ŞEKİL LİSTESİ ..... Vİ

KISALTMALAR ..... Vİİ

STABİL KOAH HASTALARINDA SOLUBLE ST2 DÜZEYİNİN HASTALIĞIN SEYRİNİ ÖNGÖRMEDEKİ YERİ ..... İX

ÖZET ..... İX

THE ROLE OF SOLUBLE ST2 LEVELS IN PREDICTING DISEASE PROGRESSION IN STABLE COPD PATIENTS ..... Xİ

ABSTRACT ..... Xİ

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1. KRONİK OBTRUKTİF AKCİĞER HASTALIĞI(KOAH) 2

2.1.1. Tanımı 2

2.1.2. Epidemiyoloji 2

2.1.2.1. Prevelans 2

2.1.2.2. Morbidite 3

2.1.2.3. Mortalite 3

2.1.2.4. Ekonomik Yük 3

2.1.2.5. Sosyal Yük 4

2.1.3. Risk Faktörleri 4

2.1.3.1. Demografik Risk Faktörleri 4

2.1.3.2. Çevresel Risk Faktörleri 5

2.1.3.3. Genetik Risk Faktörleri 6

2.1.4. Klinik Bulguları ve Tanısı 6

2.1.5. KOAH Yönetimi ve Tedavisi 8

2.2. İNTERLÖKİNLER 9

2.2.1. İnterlökin-1 10

2.2.1.1. IL-33 ve Soluble ST2 11

3. GEREÇ VE YÖNTEM 13

3.1. ETİK KURUL ONAMI 13
3.2. PROJE DESTEĞİ 13
3.3. MATERYAL VE METOD 13
3.3.1. Hastalar 13
3.3.2. Çalışmada Kullanılan Anketler ve Testler 15
3.3.3. Çalışma İçin Belirlenen Laboratuvar Tetkikleri 16
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMİ 17

4. BULGULAR 18

5. TARTIŞMA 28

6. SONUÇ 38

7. KAYNAKLAR 40

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. GOLD Evreleri ve KOAH'ta Hava Akımı Kısıtlılığının Şiddeti (Post-bronkodilatör FEV1'e Göre) 7
Tablo 2. KOAH Birleşik Evreleme 8
Tablo 3. IL-1 Aile Üyeleri 11
Tablo 4. Kontrol ve Vaka Grubuna Ait Demografik Özellikler ve sST2 18
Tablo 5. Vaka Grubuna Ait Demografik Özellikler 19
Tablo 6. Kontrol ve Vaka Grubu Ayrımında sST2 Değeri 20
Tablo 7. KOAH Grubunun Sınıflamasında Kullanılan Cut-Off Değeri 21
Tablo 8. KOAH Alt Gruplarına Ait Yaş, Cinsiyet, Sigara, Hastalık ve İlaç Kullanım Verileri 22
Tablo 9. KOAH Alt Gruplarına Ait Hemogram Parametrelerinin Analizi 23
Tablo 10. KOAH Alt Gruplarına Ait Biyokimya Parametrelerinin Analizi 24
Tablo 11. KOAH Alt Gruplarına Ait Solunum Fonksiyon Testi Parametrelerinin Analizi 24
Tablo 12. KOAH Alt Gruplarına Ait mMRC, CAT, Morisky İlaç Uyum Skorlamaları, GOLD Evre ve Sınıflamasının Karşılaştırılması 25
Tablo 13. KOAH Alt Gruplarının Tetkik Öncesi ve Sonrası Ataklarının ve Mortalitelerinin Karşılaştırılması 26

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. IL-33 ve ST2L arasındaki etkileşim, sST2'nin IL-33'e bağlanmasıyla IL-33 ile ST2L arasındaki etkileşimin inhibisyonu 12
Şekil 2. Kontrol ve Vaka Grubu Ayrımında sST2 Değeri ROC Eğrisi..... 20
Şekil 3. KOAH Grubu ROC Eğrisi 21
Şekil 4. KOAH Alt Gruplarının Tetkik Öncesi ve Sonrası Ataklarının..... 27

KISALTMALAR

ALT Alanin Transferaz

AST Aspartat Transferaz

BOLD Burden of Obstructive Lung Disease

BUN Kan Üre Azotu

CAT KOAH Değelendirme Testi

CRP C Reaktif Protein

DALY Disability-Adjusted Life Year

DSÖ Dünya Sağlık Örgütü

EO Eozinofil

EO% Eozinofil Yüzdesi

FEV1 1. Saniye Zorlu Ekspirasyon Hacmi

FVC Zorlu Vital Kapasite

GFR Glomeruler Filtrasyon Hızı

GGT Gama Glutamil Transferaz

GOLD Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

HCT Hematokrit

HGB Hemoglobin

ICD Uluslararası Hastalık Sınıflandırması

IKS İnhale Kortikosteroid

IL İnterlökin

KOAH Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

LABA Uzun Etkili Beta Agonist

LABA+IKS Uzun Etkili Beta Agonist+ İnhale Kortikosteroid

LAMA Uzun Etkili Anti Muskarinik

mMRC Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi

MPV Ortalama Trombosit Volümü

NE Nötrofil

NE% Nötrofil Yüzdesi

NLR Nötrofil/Lenfosit Oranı

PDW Trombosit Dağılım Genişliği

RDW Eritrosit Dağılım Genişliği

ROC Receiver Operating Characteristic

RDW-CV Kırmızı Kan Hücresi Dağılım Genişliği- Varyasyon Katsayısı

RDW-SD Kırmızı Kan Hücresi Dağılım Genişliği- Standart Sapma

RSV Solunum Sinsityal Virüsü

SARS COV-2 Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü 2

SFT Solunum Fonksiyon Testi

sST2 Soluble ST2

STABİL KOAH HASTALARINDA SOLUBLE ST2 DÜZEYİNİN HASTALIĞIN SEYRİNİ ÖNGÖRMEDEKİ YERİ

ÖZET

Amaç: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), yaygın sistemik inflamasyona neden olan bir hastalıktır. IL-1 reseptör ailesine ait bir protein olan soluble ST2 (sST2) ise inflamasyonun düzenlenmesinde kritik bir rol oynar ve doku hasarının bir göstergesi olarak kabul edilen bir biyomarkerdır. Bu durumun klinik sonuçlarla da yakından ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiş ve çeşitli hastalıklarda inflamasyonun ve kötü prognozun bir göstergesi olarak incelenmiştir. Bu çalışmanın amacı, stabil KOAH hastalarında sST2 düzeylerinin morbidite ve mortaliteyi öngörmedeki rolünü araştırmak ve klinik parametrelerle, akut alevlenme sıklığı, hastaneye yatışlar ve mortalite ile olan ilişkisini değerlendirilmektedir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi polikliniğine Mayıs 2023-Aralık 2023 tarihleri arasında ayaktan başvuran 18-90 yaş aralığında, daha önce yapılan SFT'sinde FEV1/FVC oranı<%70 olan, son 90 günde alevlenme yaşamamış olan 76 stabil KOAH hastası (Vaka Grubu) ve kronik hastalığı olmayan 39 sağlıklı gönüllü (Kontrol Grubu) olmak üzere toplam 115 kişi dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm hastalara Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi (mMRC) Dispne Skalası, KOAH Değelendirme Testi (CAT), Morisky İlaç Uyum Anketi uygulandı. Periferik kandan soluble ST2 ölçümü ELISA (YL-biont, Cat.No: YLA3837HU) kiti ile yapıldı. sST2 düzeyinin KOAH tanılı hastalarda hastalığın seyrini öngörmede kullanılıp kullanılamayacağını tespit etmek için hastaların 1 yıllık mortalite ve morbiditeleri ile sST2 ilişkisine bakıldı. Ayrıca hastaların sigara kullanımları, hastalıklarının kontrolü, ağırlığı, klinik ve biyokimyasal parametrelerin sST2 düzeyi ile olan ilişkisi değerlendirildi. Kontrol grubunda ise sST2 düzeyi için eşik değer oluşturulması hedeflendi.

Bulgular: Vaka grubunun 14'ü kadın, 62'si erkek; kontrol grubunun ise 20'si kadın, 19'ü erkektir. Yapılan analizlerde; vaka grubundaki erkek oranı, hastaların yaş ortalaması ve sigara kullanım miktarı, kontrol grubundan anlamlı ($p<0.01$) olarak daha yüksekti. Vaka grubunda hiç sigara içmeyenlerin oranı kontrol grubundan anlamlı

(p<0.01) olarak daha düşük bulundu. ROC analizi ile kontrol ve vaka grubu ayrımında sST2 6.0 cut-off değerinin anlamlı etkinliği gözlenmiştir ve vaka grubunun sST2 değeri kontrol grubundan anlamlı (p<0.01) olarak daha yüksek bulunmuştur. KOAH grubunda sST2 9.1 cut-off değerinin anlamlı etkinliği gözlenmiştir (p<0.05). sST2 ≥ 9.1 olan grupta hastaların yaşı (p=0,01) ve sigara kullanım miktarı (p<0.05) sST2 < 9.1 olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. sST2 ≥ 9.1 olan grupta EO, EO%, HGB, ALT, total bilirubin, GFR, FEV1 ve FVC değeri sST2<9.1 olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha düşük; LABA+IKS kullanımı, NE, NE%, NLR, WBC, BUN değerleri ve mMRC skoru anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında GOLD evresi anlamlı farklılık göstermemiştir, ancak sST2 ≥ 9.1 olan grupta GOLD sınıfı B ve E olanların oranı sST2 <9.1 olan gruptan anlamlı (p=0.01) olarak daha yüksek bulunmuştur. sST2 < 9.1 ve ≥ 9.1 olan gruplar arasında sST2 bakılmadan önceki 1 yılda geçirdiği ataklarla anlamlı farklılık saptanmamıştır. sST2 bakıldıktan sonraki 1 yılda geçirilen hafif-orta, ağır atak sayıları, acil başvuruları ve servis yatışları arasında anlamlı (p<0,01) farklılık saptandı ve atakların sST2≥ 9.1 olan grupta daha çok olduğu görüldü. Ancak yoğun bakım yatışlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. sST2 < 9.1 ve ≥ 9.1 olan gruplar arasında mortalite anlamlı farklılık göstermemiştir.

Sonuç: Çalışmamız sST2'nin KOAH ataklarını öngörmedeki yerini saptamak için yapılmış tek çalışma ve mortalitesini öngörmek için yapılmış nadir çalışmalardandır. sST2 düzeyindeki artış; bir yıllık takip süresince hafif, orta ve ağır atak sayılarındaki artışla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, alt sınıflamalarda sST2'nin acil başvuru ve servis yatışlarını öngörebildiği gösterilmiştir. Kardiyak komorbiditeleri dışlanmış KOAH hastalarında sST2'nin 1 yıllık mortalite ile ilişkisi saptanamamıştır. Çalışmamız, sST2'nin hastalık prognozunda kullanılabilecek bir belirteç olduğuna işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: KOAH, Interlökin, soluble ST2, mortalite, alevlenme

THE ROLE OF SOLUBLE ST2 LEVELS IN PREDICTING DISEASE PROGRESSION IN STABLE COPD PATIENTS

ABSTRACT

Objective: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a condition that causes widespread systemic inflammation. Soluble ST2 (sST2), a protein from the IL-1 receptor family, plays a critical role in regulating inflammation and is recognized as a biomarker indicating tissue damage. Numerous studies have shown that this condition is closely associated with clinical outcomes and have investigated sST2 as an indicator of inflammation and poor prognosis in various diseases. This study aims to evaluate the role of sST2 levels in predicting morbidity and mortality in stable COPD patients and to assess its relationship with clinical parameters, frequency of acute exacerbations, hospitalizations, and mortality.

Materials and Methods: The study included a total of 115 participants: 76 stable COPD patients (Case Group) aged between 18-90 years with a previous spirometry showing FEV1/FVC ratio <70% who had not experienced an exacerbation in the last 90 days, recruited from the outpatient clinic of University of Health Sciences Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital between May 2023 and December 2023, and 39 healthy volunteers (Control Group) with no chronic diseases. All participants completed the Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale, COPD Assessment Test (CAT), and the Morisky Medication Adherence Questionnaire. Soluble ST2 levels were measured in peripheral blood using an ELISA kit (YL-biont, Cat.No: YLA3837HU). To determine whether soluble ST2 levels can predict the progression of COPD, the 1-year mortality and morbidity outcomes of the patients were evaluated. Additionally, the relationships between smoking status, disease control, severity, and clinical and biochemical parameters with sST2 levels were analyzed. In the control group, an attempt was made to establish a threshold value for sST2 levels.

Results: The case group consisted of 14 women and 62 men, while the control group included 20 women and 19 men. Analyses showed that the proportion of males, mean age, and smoking levels in the case group were significantly higher ($p<0.01$) compared to the control group. The proportion of non-smokers in the case group was significantly

lower ($p<0.01$) than in the control group. ROC analysis revealed the significant efficacy of an sST2 cut-off value of 6.0 in distinguishing between the case and control groups. The sST2 levels in the case group were significantly higher ($p<0.01$) than those in the control group. In the COPD group, an sST2 cut-off value of 9.1 showed significant efficacy ($p<0.05$). Patients with sST2 ≥ 9.1 had significantly higher age ($p=0.01$) and smoking levels ($p<0.05$) than those with sST2 < 9.1. In the sST2 ≥ 9.1 group, EO, EO%, HGB, ALT, total bilirubin, GFR, FEV1, and FVC values were significantly lower ($p<0.05$), while LABA+ICS use, NE, NE%, NLR, WBC, BUN values, and mMRC scores were significantly higher ($p<0.05$). There was no significant difference in the GOLD stage between groups; however, the proportion of patients with GOLD class B and E was significantly higher ($p=0.01$) in the sST2 ≥ 9.1 group compared to the sST2 <9.1 group. No significant difference was found in the number of exacerbations experienced in the previous year between the sST2 <9.1 and ≥ 9.1 groups. However, the number of mild-to-moderate and severe exacerbations, emergency visits, and hospitalizations within the year following sST2 measurement showed significant differences ($p<0.01$), being higher in the sST2 ≥ 9.1 group. No significant difference was found in ICU admissions between the groups. Mortality rates also did not show a significant difference between the sST2 <9.1 and ≥ 9.1 groups.

Conclusion: Our study is the only one conducted to determine the role of sST2 in predicting COPD exacerbations and one of the few studies aiming to predict mortality. Increased sST2 levels were found to be associated with an increase in mild, moderate, and severe exacerbations during a one-year follow-up period. Additionally, in subcategories, sST2 was shown to predict emergency visits and hospital admissions. Among COPD patients without cardiac comorbidities, no association between sST2 levels and one-year mortality was identified. Our findings suggest that sST2 may serve as a potential marker for disease prognosis in COPD.

Keywords: COPD, Interleukin, soluble ST2, mortality, exacerbation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); geri dönüşümsüz hava akımı kısıtlaması ile karakterize, progresif bir hastalıktır ve dünya genelinde milyonlarca insanı etkilemektedir(1). KOAH akciğer fonksiyonlarının azalmasına neden olduğu gibi yaygın sistemik inflamasyona da neden olur. İnflamatuar süreç, hastalığın ilerlemesiyle birlikte alevlenme sıklığının artmasına, komorbiditelere ve artan mortalite riskine katkıda bulunur. KOAH için yeni prognostik değerlerin ortaya konulması ve yeni biyobelirteçlerin tanımlanması, hastalığın ilerlemesini öngörmeye, alevlenme riskini daha iyi değerlendirmeye ve yüksek riskli hastaların daha erken tanınmasına olanak sağlayarak, tedavi stratejilerinin optimize edilmesine katkı sunabilir. Bu sayede hastanın morbidite ve mortalitenin azaltılması sağlanabilir ve sağlık sisteminin de yükü azaltılabilir.

Soluble ST2 (sST2), IL-1 reseptör ailesine ait bir proteindir ve IL-33'ün reseptörüdür. sST2, IL-33 ile bağlanarak IL-33'ün biyolojik etkilerini engeller ve bu sayede inflamasyonun düzenlenmesinde ve hücresel strese karşı yanıtın modülasyonunda kritik bir rol oynar. sST2 düzeylerinin artışı, inflamatuar yanıtın ve doku hasarının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu durumun klinik sonuçlarla da yakından ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. sST2, kardiyovasküler hastalıklardan sepsise kadar çeşitli hastalıklarda inflamasyonun ve kötü prognozun bir göstergesi olarak incelenmiştir(2–4). KOAH hastalarında sST2'nin rolü ve hastalığın prognozuna olan etkisi hakkında sınırlı çalışma ve veri mevcuttur(5).

Bu çalışmanın amacı, stabil KOAH hastalarında sST2 düzeylerinin morbidite ve mortaliteyi öngörmedeki rolünü incelemek ve sağlıklı grup için bir eşik değer oluşturup stabil KOAH hastaları ile sağlıklı grubu karşılaştırmaktır. Çalışma kapsamında, KOAH hastalarında sST2 seviyeleri ile klinik parametreler, akut alevlenme sıklığı, hastaneye yatışlar ve mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi hedeflenmektedir. Bu sayede, sST2 düzeylerinin prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı ve hastalığın seyrini öngörmedeki etkinliği de araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK OBTRUKTİF AKCİĞER HASTALIĞI(KOAH)

2.1.1. Tanımı

KOAH çoğunlukla zararlı gaz ve partiküllerin neden olduğu hava yolu ve/veya alveolar inflamasyon hasarına bağlı nefes darlığı, öksürük ve balgam üretimi gibi kronik solunum yolu semptomları ile karakterize edilen yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Bu semptomlar, ilerleyen, kronik hava yolu obstrüksiyonu ile seyreder(6).

2.1.2. Epidemiyoloji

2.1.2.1. Prevelans

Dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olan KOAH'ın ekonomik ve sosyal yükü giderek artmaktadır(7,8).

KOAH prevalansı, tütün kullanımının yaygınlığı ile doğrudan ilişkili olmakla birlikte birçok ülkede ev içi hava kirliliği, dış ortam ve mesleki maruziyetler önemli risk faktörleridir(9,10). KOAH'ın prevalansı, mortalitesi ve morbiditesi ülkeler arasında değişkenlik göstermektedir(11,12). Bu farklılığın en önemli nedenleri arasında, tanı kriterlerindeki çeşitlilik ve analitik yaklaşımlardaki farklar yer almaktadır(13). KOAH'ın prevalansı ve yükünün, KOAH risk faktörlerine maruziyetin devam etmesi ve dünya nüfusunun yaşlanması nedeniyle önümüzdeki on yıllarda artması beklenmektedir(14).

Obstrüktif Akciğer Hastalıkları Yükü (BOLD) programı, 40 yaş üstü bireylerde KOAH prevalansını ve risk faktörlerini incelemek amacıyla 38 ülkede büyük bir kısmı tamamlanmış fakat hala devam eden çalışmalar yürütmektedir. BOLD programı, KOAH prevalansı ve risklerini değerlendirmek için anketler ve bronkodilatör öncesi ve sonrası spirometriyi içeren standart bir metodoloji kullanmıştır(15–17). BOLD, genel KOAH prevalansının erkeklerde %11,8, kadınlarda ise %8,5 olduğunu; sigara içmeyenlerde ise bu oranın dikkat çekici bir şekilde %3 ile %11 arasında değişkenlik gösterdiğini bildirmiştir(18). BOLD ve diğer geniş çaplı epidemiyolojik araştırmalara dayanarak, dünya genelindeki KOAH prevalansının %10,3 olduğu öngörülmektedir(19,20).

2.1.2.2. Morbidite

Morbidite ölçümü çalışmalarda genel olarak poliklinik başvurularını, acil servis başvurularını ve hastane yatışlarını kapsar. Yapılan çalışmalar, KOAH'a bağlı morbiditenin yaşla birlikte arttığını göstermiştir(21–23). KOAH'ın morbiditesi; yaştan, sigaradan ve KOAH'a eşlik eden kronik rahatsızlıklardan da etkilenebilmektedir.

2.1.2.3. Mortalite

Dünya Sağlık Örgütü, her yıl kendi belirlediği bölgeler için seçilmiş olan ölüm nedenlerine ilişkin istatistikler yayınlamaktadır(24). Bu veriler dikkatle yorumlanmalıdır, çünkü KOAH terminolojisinde önemli tutarsızlıklar bulunmaktadır. Uluslararası Hastalık Sınıflandırması'nın 10. Revizyonunda (ICD-10), "KOAH ve ilişkili durumlar" başlığı altında geniş bir kategori tanımlanmıştır ve bu başlık altında KOAH veya kronik hava yolu obstrüksiyonu kaynaklı ölümler, yer almaktadır (ICD-10 kodları J42-46).

KOAH'ın çoğu ülkede en önemli ölüm nedenlerinden biri olduğu açıktır. 2011 yılında KOAH, Amerika Birleşik Devletleri'nde ölüm nedenleri arasında üçüncü olmuştur(25). Dünya genelinde ise her yıl KOAH'a bağlı ölümün yaklaşık üç milyon olduğu tahmin edilmektedir(26). Yüksek gelirli ülkelerde nüfusun yaşlanması, düşük ve orta gelirli ülkelerde ise artan sigara kullanımı 2060 yılına kadar KOAH ve ilişkili durumlara bağlı yıllık ölümlerin 5,4 milyonu aşacağı öngörülmektedir(13,27).

2.1.2.4. Ekonomik Yük

KOAH, ciddi bir ekonomik yükle ilişkilidir. Solunum yolu hastalıklarının toplam maliyetlerinin, Avrupa Birliği'ndeki yıllık sağlık bütçesinin yaklaşık %6'sını oluşturduğu tahmin edilmekle birlikte bunun da %56'sının KOAH'tan kaynaklandığı bildirilmiştir(28).

Sağlık sistemi üzerindeki toplam KOAH yükünün en büyük kısmını KOAH alevlenmeleri oluşturmaktadır(29). KOAH'ta bakım maliyeti ile hastalık şiddeti arasında doğrudan ve çarpıcı bir ilişki bulunmaktadır ve hastalığın progresyonuyla maliyetin dağılımı değişmektedir. Hastalığın şiddeti beraberinde hastaneye yatış ve ayakta oksijen tedavilerini getirmekte bu da maliyetleri hızla artmaktadır. Bu hastaların evde bakım hizmetleri için sağlanan tıbbi harcamalar hesaplanırken, aile

bireylerinin sağladığı bakımın ekonomik değerini göz ardı edildiğinden hesaplanan bakım maliyetleri gerçek maliyeti tam yansıtmamaktadır.

2.1.2.5. Sosyal Yük

Bir hastalığın hasta birey üzerindeki sosyal yükünü hesaplarken bunun yalnızca ölüm oranlarıyla hesaplanması sınırlı bir bakış açısını yansıttığı için, daha tutarlı ve ölçülebilir, ulusal ve uluslararası düzeyde kullanılabilecek başka hastalık yükü ölçütlerine ihtiyaç duyulmuştur. Küresel Hastalık Yükü (GBD) çalışması, "Hastalık Yükü'nün bileşik bir ölçüsü olan Engelliliğe Uyarlanmış Yaşam Yılları (DALY) yöntemini geliştirmiştir. Bu yöntem ciddi hastalık ve yaralanmalara bağlı ölüm ve sakatlık oranlarını tahmin etmek için kullanılmaktadır(30).

DALY, Kaybedilen Yıllar ve Engellilikle Geçirilen Yıllar olarak tanımlanan iki bileşenin toplamıdır. Kaybedilen Yıllar, erken ölümler nedeniyle kaybedilen yılları tanımlamaktadır. Kişinin yaşam beklentisi ile ölüm yaşı arasındaki fark hesaplanarak bulunur. Engellilikle Geçirilen Yıllar ise bireyin yaşadığı engelliliğin süresi ve şiddeti dikkate alarak hesaplanır ve engellilik nedeniyle geçirilen yılları temsil eder. KOAH'ın küresel sağlık yükü, 1990'da 59,2 milyon DALY'den 2019'da 74,4 milyon DALY'ye çıkarak %25,7 arttı ve bu artış en çok Güneydoğu Asya, Hindistan, Sahra Altı Afrika ve Güney Amerika'da görüldü(31). Amerika Birleşik Devletleri'nde, DALY kaybına neden olan etmenler arasında iskemik kalp hastalığından sonra ikinci sırada KOAH yer almaktadır(32).

2.1.3. Risk Faktörleri

KOAH, gen-çevre etkileşimini içerir. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) tarafından 2023'te ilk kez kullanılan "GETomics" terimi, hastalığın ortaya çıkışındaki karmaşık süreçleri özetleyen pratik bir yaklaşımdır. Bir kişinin (omics), yaşamı boyunca (life Time=T) normal ya da yaşlanma sürecine girmiş veya hasar görmüş akciğerleri ile gen-çevre (Gene=G) etkileşimi KOAH'a neden olur(33).

2.1.3.1. Demografik Risk Faktörleri

Yaş, çoğunlukla KOAH için risk faktörleri arasında listelenir, çünkü yaşla birlikte akciğer fonksiyonlarında fizyolojik bir düşüş meydana gelir. Çoğu kesitsel çalışma; yaş ilerledikçe FEV1 değerinde doğrusal bir azalma olduğunu ve bu azalma

oranının genellikle olduğundan düşük tahmin edildiğini ortaya koymuştur. Buna karşılık; uzunlamasına çalışmalar, yaşla birlikte doğrusal olmayan bir azalma eğilimi olduğunu göstermektedir. FEV1'in yıllık tahmini düşüş hızı, genellikle 35-40 yaşlarından itibaren yılda 25-30 ml olarak başlamakta ve 70 yaşından sonra bu hız iki katına çıkarak yılda 60 ml'ye ulaşabilmektedir(34). Fakat, sağlıklı yaşlanmanın bir risk faktörü olup olmadığı veya yaşam boyunca maruz kalınan etkileri yansıtıp yansıtmadığı net değildir(35). Hızlanmış telomer kısalması hızlanmış yaşlanmanın bir göstergesidir. Prospektif bir çalışma, KOAH hastalarında 10 yıl boyunca izlenen progresif pulmoner gaz değişiminde kötüleşme, akciğer hiperinflasyonu ve akciğer dışı etkilenmelerle hızlanmış telomer kısalması arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir(36). Aynı çalışmada daha kısa telomerlerin, tüm nedenlere bağlı mortalite riskini artırdığı da gösterilmiştir(36). Bağışıklık hücrelerindeki yaşa bağlı epigenetik değişiklikler de KOAH hastalarında alevlenme ve mortalite riskinin artışı ile ilişkilidir(37,38).

Son yapılan çalışmalar gösteriyor ki gelişmiş ülkelerdeki KOAH prevalansı artık erkekler ve kadınlar arasında neredeyse eşit düzeydedir. Kadınlar, benzer derecede hava akımı kısıtlılığı yaşayan erkeklere kıyasla daha fazla nefes darlığı, daha düşük sağlık durumu skorları ve daha yüksek alevlenme oranlarına sahiptirler(39).

2.1.3.2. Çevresel Risk Faktörleri

Çevresel risk faktörleri arasında en önemli olanı sigara içimidir. Puro, nargile gibi diğer tütün ürünleri ve pasif sigara dumanına maruz kalmak da KOAH riskini artıran unsurlardır. Sigara içen bireylerde, sigara içmeyenlere göre yıllık FEV1 (Birinci Saniye Zorlu Ekspirasyon Volümü) kaybı ve ölüm oranları daha fazladır(40). Sigara tüketimi, özellikle paket-yıl (yıllık sigara paketi sayısı) ölçüsü kullanılarak değerlendirilir. Paket-yıl, bir kişinin sigara içme alışkanlığının yoğunluğunu ve süresini gösterir. KOAH gelişimini ve hastalığın şiddetini etkileyen önemli bir faktördür.

Yüksek gelirli ülkelerde KOAH için sigara içimi, vakaların %70'inden fazlasını oluşturmaya devam ederken, düşük ve orta gelirli ülkelerde tütün kullanımı toplam yükün yaklaşık %30 ile %40'ına katkıda bulunmaktadır(41). Düşük ve orta gelirli ülkelerden daha fazla çalışma yapıldıkça, sigara içmeyle ilişkili olmayan risk faktörlerinin bu bölgelerde daha önemli olduğu ortaya çıkmaktadır.

Genellikle açık ateşte veya verimsiz ocaklarda yakılan odun, hayvan gübresi, tarım atıkları ve kömür hanelerde çok yüksek düzeyde hava kirliliğine ve dolayısıyla biyomass maruziyetine yol açabilmektedir(42). Dünya genelinde neredeyse üç milyar insan ihtiyaçları için biyomass ve kömürü ana enerji kaynağı olarak kullanmaktadır; bu da risk altındaki dünya nüfusunun oldukça fazla olduğunu göstermektedir(43,44).

Hiç sigara içmeyenlerde hava kirliliği, KOAH için bilinen en önemli risk faktörüdür(45). Hava kirliliğinin bireyler üzerindeki solunum riski doz bağımlıdır ve belirgin bir "güvenli" eşik yoktur. Hava kirliliğinden kaynaklanan kötü hava kalitesi aynı zamanda KOAH alevlenmeleri, hastaneye yatışlar ve mortalite riskini artırır(46,47). Bu nedenle hem kapalı hem de açık hava kirliliğinin azaltılması, KOAH'ın önlenmesi ve yönetimi açısından önemli bir hedeftir.

Çocukluk dönemindeki ağır ve sık solunum yolu enfeksiyon geçmişi, yetişkinlikte solunum semptomlarının artması ve akciğer fonksiyonlarının azalması ile ilişkili bulunmuştur(48). Özellikle Pseudomonas aeruginosa ile ilişkili olan kronik bronşit öyküsü de FEV1 düşüşünün hızlanmasıyla bağlantılı bulunmuştur(49).

2.1.3.3. Genetik Risk Faktörleri

Ağır KOAH hastası kardeşleri olan ve sigara içen bireylerde, hava akımı kısıtlılığı açısından önemli bir ailevi risk gözlemlenmiştir. Bu durum, genetik faktörlerin çevresel risk faktörleri ile bir arada bu duyarlılığı etkileyebileceğini göstermektedir(50). KOAH için en iyi deklare edilmiş genetik risk faktörü SERPINA1 genindeki mutasyonlardır ve bu mutasyonlar α-1 antitripsin (AATD) kalıtsal eksikliğine yol açar(51).

2.1.4. Klinik Bulguları ve Tanısı

KOAH tanısı; dispne, kronik öksürük ve balgam şikayeti olan ve/veya hastalığın risk faktörlerine maruz kalma öyküsü bulunan her hasta için akla gelmelidir. KOAH tanısını kesinleştirmek için post-bronkodilatör solunum fonksiyon testinin yapılmasına ihtiyaç vardır. Postbronkodilatör solunum fonksiyon testinde FEV1/FVC oranının 0.7'nin altında olduğunun gösterilmesi ile tanı kesinleştirilir(52). Spirometrik değerlendirme; tekrarlanabilir olması ve basit uygulanabilmesine ek olarak nesnel ve invaziv olmayan bir test olması nedeniyle tercih edilir(53). Postbronkodilatatör FEV1'in beklenen değere oranının hesaplanmasıyla hastalığın şiddeti belirlenir.

Sınıflama Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastalığın şiddetinin belirlenmesinde semptomların şiddeti, hava akımı kısıtlılığının düzeyi, alevlenme sıklığı, olası komplikasyonlar ve eşlik eden komorbiditelerin varlığı, solunum yetmezliği durumu ve kullanılan ilaçlar da önemlidir.

Tablo 1. GOLD Evreleri ve KOAH'ta Hava Akımı Kısıtlılığının Şiddeti (Post-bronkodilatör FEV1'e Göre)

Gold Evresi	**Hava Akım Kısıtlılığı (Postbronkodilatör FEV1)**
Evre 1(Hafif)	FEV1 ≥%80 beklenen
Evre 2 (Orta)	%50 ≤ FEV1 <%80 beklenen
Evre 3 (Ağır)	%30 ≤ FEV1 <%50 beklenen
Evre 4 (Çok Ağır)	FEV1 <%30 beklenen

Hava akımı kısıtlılığının şiddeti ile hastanın yaşadığı semptomlar veya sağlık durumundaki bozulma arasında yalnızca zayıf bir ilişki olduğu için, semptomların doğrulanmış anketlerle resmi olarak değerlendirilmesi gereklidir(54,55).

2011 yılında GOLD, hastalık şiddetinin değerlendirilmesi ve tedavisi için kullanılan basit spirometrik derecelendirme sisteminden, semptom düzeyi (mMRC veya CAT), hava akımı kısıtlılığının şiddeti (GOLD dereceleri 1-4) ve önceki alevlenme sıklığına dayanan bir kombine değerlendirme stratejisine geçiş önermiştir. Bu sınıflandırma, başlangıç farmakolojik tedavisine rehberlik etmek amacıyla önerilmiştir. Bu kombine değerlendirme stratejisinin en önemli adımı, hasta bildirimli sonuçların dahil edilmesi ve KOAH yönetiminde alevlenmelerin önlenmesinin öneminin vurgulanmasıdır.

2023 GOLD raporunda ise GOLD, hastanın semptom düzeyinden bağımsız olarak alevlenmelerin klinik önemini tanıyan ABCD kombine değerlendirme aracının daha ileri bir evrimini önermiştir. A ve B grupları değişmeden kalmış, ancak C ve D grupları, alevlenmelerin klinik önemini vurgulamak amacıyla "E" olarak adlandırılan tek bir grup altında birleştirilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. KOAH Birleşik Evreleme

Grup	Semptom Seviyesi	Alevlenme Riski
A	Düşük (mMRC 0-1, CAT <10)	Düşük (Son 12 ayda 0-1 alevlenme, hastaneye yatış yok)
B	Yüksek (mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10)	Düşük (Son 12 ayda 0-1 alevlenme, hastaneye yatış yok)
E	Yüksek veya Düşük (Herhangi bir semptom seviyesi)	Yüksek (Son 12 ayda ≥ 2 alevlenme veya hastaneye yatış)

2.1.5. KOAH Yönetimi ve Tedavisi

KOAH yönetiminin temel hedefleri, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve hastalığın ilerlemesini durdurmaktır. Bu hedefler arasında semptomları rahatlatmak, egzersiz toleransını iyileştirmek ve genel yaşam kalitesini artırmak öncelikli yer tutar. Ayrıca, hastalığın progresyonunu önlemek ve alevlenmeleri tedavi ederek, gelecekteki alevlenmeleri önlemek de kritik öneme sahiptir. Tüm bu çabalar, hastaların mortalitesini azaltmaya yönelik bir stratejinin parçası olarak değerlendirilmelidir. Riskleri azaltmak ve semptomları etkili bir şekilde yönetmek, KOAH'la yaşayan bireylerin sağlık durumunu iyileştirmek için gereklidir.

KOAH yönetimi, hastalığın seyrini iyileştirmek ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla bir dizi strateji içermektedir. Öncelikle, risk faktörlerinden kaçınılmalı, özellikle sigara bırakma önerilmelidir. Aşılamalar; influenza, pnömokok, SARS-Cov2, difteri, zona ve RSV gibi hastalıklara karşı koruma sağlamak için uygulanmalıdır. Farmakolojik tedaviler, hastalığın yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır. Düzenli fiziksel aktivite, hastaların genel sağlık durumlarını iyileştirirken, pulmoner rehabilitasyon ve eğitim-öz yönetim programları da hastaların öz bakım becerilerini geliştirmelerine yardımcı olur. Ayrıca, bazı hastalar için uzun süreli oksijen tedavisi ve noninvaziv ventilatör desteği gereklidir. Cerrahi ve bronkoskopik volüm azaltıcı girişimler, belirli hasta gruplarında fayda sağlayabilir.

Son olarak, palyatif bakım, KOAH'ın ileri evrelerinde hastaların yaşam kalitesini artırmak için önemli bir bileşendir.

GOLD 2024 rehberine göre, KOAH hastalarının farmakolojik tedavisi, hastaların semptomları ve alevlenme sıklığına göre gruplandırılmıştır (53). Grup A'da, kısa veya uzun etkili bronkodilatörler önerilmektedir. Grup B hastalarında ise alevlenme sıklığı birden az ve CAT puanı ondan yüksek olan bireylerde, yapılan randomize kontrollü çalışmalarda LABA ve LAMA kombinasyonunun LAMA'ya üstün olduğu gösterilmiştir(56). Eğer LABA ve LAMA kombinasyonu uygun değilse, diğer uzun etkili bronkodilatörlerden birinin tercih edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. LABA veya LAMA'dan birinin tek başına diğerine üstünlüğüne dair kanıt bulunmamaktadır. Aynı zamanda bu gruptaki hastalarda komorbiditelerin sık görüldüğü dikkate alınmalıdır. Grup E'de ise LABA ve LAMA kombinasyonunun, KOAH alevlenmelerini azaltmada en etkili tedavi seçeneği olduğu belirtilmektedir. Kombinasyonun tekli uzun etkili bronkodilatatör tedaviyle karşılaştırıldığı Cochrane Sistematik Derleme ve Meta-analiz'de KOAH alevlenmelerini azaltmak için LABA+LAMA kombinasyonu en yüksek etkiyi gösterdiği belirtilmiştir (57). Ayrıca, eozinofil sayısı 300 hücre/μL ve üzerindeki hastalarda LABA, LAMA ve IKS kombinasyonu önerilmektedir. Bu kombinasyonun, alevlenmeleri önlemedeki etkisi eozinofil sayısıyla ilişkilidir. KOAH'ta LABA+IKS kullanımını teşvik edilmemekle birlikte, IKS kullanımı için endikasyon varsa, LABA+LAMA+IKS'nin LABA+IKS'ye üstün olduğu çalışmalarda gösterildiği için tercih edilen seçim LABA+LAMA+IKS'dir (58,59). Astım hastalığı olan KOAH hastalarının ise astım tedavisi gibi İKS kullanarak tedavi edilmeleri gerekmektedir.

2.2. İNTERLÖKİNLER

Sitokinler, inflamatuar olaylarda ve immün sisteminin regülasyonunda rol oynayan önemli moleküllerdir. Bir sitokin olan lenfokin lenfositler tarafından meydana getirilirken, monokin monositler tarafından meydana getirilir. Sitokinler yabancı antijenlere karşı organizmanın reaksiyonlarını düzenler ve kontrol eder. Aynı zamanda lokal ve sistemik inflamatuar cevapta önemli rol oynarlar bunu hücreler arası ilişkileri düzenleyerek yapar. İmmün sistemden salgılanan sitokinlerin önemli bir kısmı, interlökinlerdir. İnterlökinlerin de başlıca görevleri immün sistem hücrelerini uyarmaktır.

İmmün hücrelerin aktivasyonu ve farklılaşması, ayrıca çoğalma, olgunlaşma, migrasyon ve yapışma gibi işlevlerde önemli roller oynarlar. Hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar özellikleri vardır. İnterlökinlerin temel işlevi, inflamatuar ve immün yanıtlar sırasında büyüme, farklılaşma ve aktivasyonu düzenlemektir. Ayrıca, hayvan çalışmalarında klinik tıpla ilgili konuları araştırmak için de kullanılmaktadır(60).

İnterlökinler, KOAH patogenezi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Özellikle interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6), inflamatuar süreçleri tetikleyerek akciğer hasarını artırmakta ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle, interlökin hedefli tedavi yaklaşımları KOAH yönetiminde umut verici bir alan olarak değerlendirilmektedir.

IL-1, makrofajlar ve diğer immün hücreler tarafından salınarak inflamasyonun sürdürülmesine ve KOAH'ın alevlenmesine neden olurken, IL-6, sistemik inflamasyonu artırarak hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkileyebilir(61,62).

2.2.1. İnterlökin-1

İnterlökin-1 ailesi, 11 sitokin ve 10 reseptör üyesinden oluşur. Bu aile, diğer sitokin ailelerinden daha fazla inflamasyonla ilişkilidir. Aynı zamanda enfeksiyona karşı spesifik olmayan direnç ve bağışıklık yanıtının gelişimini artırır. Bu inflamatuvar ve savunma özellikleri "doğal bağışıklık" olarak adlandırılırken, antijenlere karşı verilen tepkinin güçlendirilmesi "kazanılmış bağışıklık" olarak bilinir.

İnterlökin-1 ailesi sitokinleri ve reseptörleri doğal inflamatuar cevaplarda mediyatördürler ve hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar işlev görürler(63). IL-1 aile üyelerinin sitokin isimleri, bağlandıkları reseptörler ve ko-reseptörleri ve immün cevapta oynadıkları rollere göre özellikleri Tablo 3'te verilmiştir.

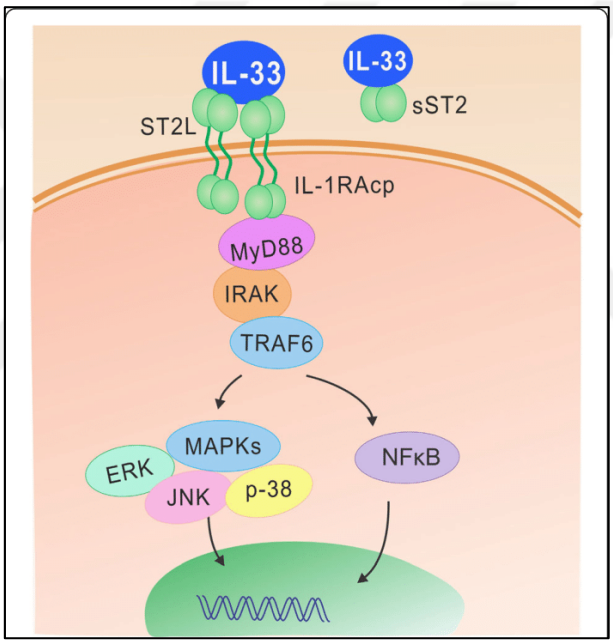
Tablo 3. IL-1 Aile Üyeleri

Sitokin	Aile adı	Reseptör	Ko-Reseptör	Özellik
IL-1α	IL-1F1	IL-1RI	IL-1RAcp	Proinflamatuar
IL-1β	IL-1F2	IL-1RI	IL-1RAcp	Proinflamatuar
IL-1Ra	IL-1F3	IL-1RI		IL-1α, IL-1β için antagonist
IL-18	IL-1F4	IL-18Ra	IL-1Rβ	Proinflamatuar
IL-36Ra	IL-1F5	IL-36R		IL-36α, IL-36β, IL-36γ için antagonist
IL-36α	IL-1F6	IL-36R	IL-1RAcp	Proinflamatuar
IL-37	IL-1F7	IL-18Ra		Anti-inflamatuar, transkripsiyon düzenleyici faktör
IL-36β	IL-1F8	IL-36R	IL-1RAcp	Proinflamatuar
IL-36γ	IL-1F9	IL-36R	IL-1RAcp	Proinflamatuar
IL-38	IL-1F10	IL-36R		IL-36α, IL-36β, IL-36γ için antagonist
IL-33	IL-1F11	ST2	IL-1RAcp	Proinflamatuar, transkripsiyon düzenleyici faktör

2.2.1.1. IL-33 ve Soluble ST2

Interlökin-1 reseptör ailesi, inflamatuar ve immünolojik yanıtlarda önemli rol oynar. ST2 geni ilk olarak Werenskiold ve çalışma arkadaşları tarafından onkogenlere ve serum büyüme faktörlerine yanıt olarak aktive edilen genleri ararken tanımlanmıştır(64). ST2 geni, IL-1 reseptör ailesinin bir üyesidir ve çözünür ST2 (sST2) ile ST2L olmak üzere, bir çözünür sekrete form ve bir transmembran form üretmektedir(65–67). Bu proteinler, pre-mRNA'nın splicing işlemi ile üretilir. ST2L'nin yapısı, üç ekstraselüler immünoglobulin alanı ve bir intraselüler Toll-interlökin-1 reseptör alanı içeren IL-1 reseptör tipi I (IL-1RI)'in yapısıyla benzerdir. Ekstraselüler alan, sST2 ve ST2L için ortaktır. Ancak sST2, transmembran ve intraselüler Toll-interlökin-1 reseptör alanlarını içermez. ST2 geni, fibroblastlar ve mast hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücrelerde sentezlenmektedir, bu genin daha geniş bir biyolojik sistem yelpazesinde daha kapsamlı bir rolü ve etkisi olduğunu gösterir(65,68). sST2, geniş bir dağılıma sahip olup, farklı dokularda farklı sonuçlara yol açan çeşitli bağışıklık yanıtları ve mekanizmalarına dahil olur. Bu nedenle, potansiyel patofizyolojik rolü, onu bir dizi inflamatuar hastalığın izlenmesinde önemli bir biyokimyasal belirteç haline getirebilmektedir.

Hem ST2L hem de sST2, IL-33'e bağlanarak bağışıklık sistemini düzenler. ST2L, IL-33 ile etkileşime girip MAPK ve NF-kB sinyal yollarını aktive ederek hücrelerde çeşitli etkiler oluşturur. sST2 ise IL-33'ün bu etkilerini engelleyip bloke eder(69). sST2 IL-33'e bağlanarak onun ST2L'ye bağlanmasını engeller. Bu şekilde, Th2 hücre yanıtının aktivasyonu ve anti-inflamatuar sitokinlerin (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) salınımını da inhibe eder ve yanıtı Th1 aktivasyonu yönünde modüle eder; bu da inflamatuar sitokinlerin (TNF-α) aktivasyonu ve salınımına dolayısıyla inflamasyona yol açar(70,71). Bu süreçler, çeşitli inflamatuar ve otoimmün hastalıklara neden olur(70–73). sST2, ST2L ve IL-33 arasındaki bu ilişki Şekil 1 de şematize edilmiştir.



Şekil 1. IL-33 ve ST2L arasındaki etkileşim, sST2'nin IL-33'e bağlanmasıyla IL-33 ile ST2L arasındaki etkileşimin inhibisyonu

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onamı

Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak tasarlandı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'na başvuru yapılarak 18.08.2022 tarihindeki 2022-272 sayılı karar ile onay alındı.

3.2. Proje Desteği

Araştırma bütçesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nden 2023/005 proje numarasıyla destek alınarak karşılanmıştır.

3.3. Materyal ve Metod

3.3.1. Hastalar

Çalışmaya; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi polikliniğine Aralık 2022- Kasım 2023 tarihleri arasında ayaktan başvuran 18-90 yaş aralığında, daha önce yapılan solunum fonksiyon testinde FEV1/FVC oranı<%70 olan, son 90 günde KOAH alevlenmesi yaşamamış olan 76 stabil KOAH hastası ve kronik hastalığı olmayan 39 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 115 kişi dahil edilmiştir. Çalışmamız tek merkezli, 2 farklı metodoloji içeren bir çalışmadır. Amaçlarımızdan biri sağlıklı grup için eşik değer oluşturmak olduğundan tanımlayıcı/kesitsel bir çalışma iken KOAH hasta grubunun mortalite ve morbidite takibi yapılıp sağlıklı gönüllüler ile soluble ST2 değerleri karşılaştırılacağından prospektif/kohort çalışmasıdır. Toplam 1604 hasta değerlendirilmiş olup dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun olanlar çalışmaya davet edilerek çalışmaya katılmayı kabul edip onam veren hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18-90 yaş arasında daha önce yapılan SFT'sinde FEV1/FVC oranı<%70 olan, son 90 günde alevlenme yaşamamış olan stabil KOAH tanılı hastalar
- Araştırmayı kabul edip onam formunu imzalayan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- Hastanın çalışmaya katılmak istememesi

- Doktor tanılı olarak mortalitesi 6 ay içerisinde %50 olan komorbidite varlığı (End-stage kalp veya böbrek yetmezliği, hemodiyaliz hastası, metastatik kanser varlığı, hepatik yetmezlik, hepatoselüler karsinom, malnütrisyon vs)

- Kardiyovasküler ve iskemik damar hastalığı varlığı

- Pulmoner Emboli

- Astım

Hastaların yaşları, sigara kullanımları, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçları, son 1 yıl içinde KOAH atak nedenli ayaktan hastane başvuruları ve yatışları kendilerine soruldu. Laboratuvar tetkiklerinden BUN, GFR, kreatinin, albümin, total protein, direkt bilüribin, indirekt bilüribin, total bilüribin, AST, ALT, GGT, Laktat Dehidrogenaz, CRP, Sodyum, Potasyum, Kalsiyum, Klor, Lökosit, Hemoglobin, Hemotokrit, RDW-cv, RDW-sd, Trombosit, MPV, PDW, lenfosit, monosit, nötrofil, eozinofil, bazofil, lenfosit %, monosit %, nötrofil %, eozinofil %, bazofil %, eozinofil/bazofil oranı, nötrofil/lenfosit oranı, FEV1, FEV1%, FVC, FVC%, FEV1/FVC değerleri kaydedildi. Hastalardan alınan kan örneklerinin bir kısmı hastanemiz laboratuvarında çalışılırken bir kısmı santrifüj edilip serumlara ayrılarak -80°C'de muhafaza edildi. Soluble ST2 düzeyleri standardize sertifikalı biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Sağlıklı gönüllüler Kontrol Grubu olarak tanımlandı. Stabil dönemdeki KOAH tanılı hastalar ise Vaka Grubu olarak tanımlandı. Vaka grubundaki hastalar, KOAH açısından alt grup analizlerinde kullanılmak üzere GOLD 2024 ABE Değerlendirme Aracı tablosuna uygun şekilde sınıflandırıldı ve evrelendirildi. Ayrıca çalışmaya katılan tüm hastaların ilaç uyumlarının, hastalık kontrollerinin ve yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi için Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi (mMRC) Dispne Skalası, KOAH Değelendirme Testi (CAT), Morisky İlaç Uyum Anketi uygulandı.

Çalışmaya dahil edilen 39 sağlıklı kişi Kontrol Grubu, 76 KOAH tanılı kişi ise Vaka Grubu olarak tanımlandı. Sağlıklı grup için soluble ST2 düzeyi açısından bir eşik değeri oluşturmak hedeflenirken; soluble ST2 düzeyinin KOAH tanılı hastalarda hastalığın seyrini öngörmede kullanılıp kullanılamayacağını tespit etmek için mortalite ve morbidite ile ilişkisine bakıldı. Ayrıca hastaların sigara kullanımları, hastalıklarının kontrolü, ağırlığı, klinik ve biyokimyasal parametrelerin soluble ST2 düzeyi ile olan ilişkisi değerlendirildi.

3.3.2. Çalışmada Kullanılan Anketler ve Testler

GOLD ABE sınıflandırması, hastaların alevlenme sıklığı, nefes darlığı (mMRC veya CAT skoru ile değerlendirilir) ve günlük yaşam üzerindeki etkileri göz önünde bulundurularak yapılır. Bu sınıflama, hastaları üç ana gruba ayırmaktadır: A, B ve E. A Grubu, düşük alevlenme riski ve hafif semptomlarla karakterize edilir. Bu gruptaki hastaların son bir yıl içinde alevlenme geçirme durumu yoktur veya çok azdır. Nefes darlığı ve diğer semptomlar hafif düzeyde olup, mMRC skoru 0-1 veya CAT skoru <10 olarak değerlendirilir. B Grubu, düşük alevlenme riski ancak belirgin semptomlarla öne çıkar; bu grup, nefes darlığı ve diğer semptomların daha belirgin olduğu, mMRC skoru ≥2 veya CAT skoru ≥10 olan hastaları içerir. E Grubu ise yüksek alevlenme riski ve şiddetli semptomlarla karakterizedir; bu gruptaki hastalar, son bir yıl içinde iki veya daha fazla alevlenme geçirmiştir ve nefes darlığı ile diğer semptomlar belirgin ve rahatsız edici bir düzeydedir (mMRC ≥2 veya CAT ≥10) (53).

Ayrıca, GOLD rehberi KOAH'ı evrelerine ayırarak hastalığın şiddetini belirler; evre I (hafif) hastalarda FEV1 değerinin %80 veya üzerinde olduğu, evre II (orta) hastalarda %50-79 arasında, evre III (şiddetli) hastalarda %30-49 arasında ve evre IV (çok şiddetli) hastalarda ise %30'un altında olduğu durumları tanımlar. Bu evreleme hem hastalığın seyrini izlemek hem de tedavi stratejilerini belirlemek için kritik bir rol oynamaktadır (53).

GOLD ABE sınıflandırması ve KOAH evrelemesi, hastaların bireysel ihtiyaçlarını belirlemeye ve hastalık yönetimini optimize etmeye yardımcı olur.

mMRC skoru, KOAH hastalarında nefes darlığı şiddetini değerlendiren bir ölçektir. 0'dan 4'e kadar bir puanlama sistemi kullanarak nefes darlığı seviyesini belirler. 0 puan, hastanın nefes darlığı hissetmediğini, 4 puan ise dinlenme sırasında bile nefes darlığı yaşandığını gösterir(74).

CAT skoru, KOAH tanılı hastaların semptomları ve yaşam kaliteleri için kullanılan bir ölçektir. 0'dan 40'a kadar bir puanlama sistemine dayanır; daha yüksek puanlar, daha kötü semptomlar ve yaşam kalitesi kaybını gösterir. Test; nefes darlığı, enerji seviyeleri, günlük aktivitelerdeki kısıtlamalar ve genel sağlık durumu gibi faktörleri değerlendirir(75).

Her iki skorlama sistemi de KOAH'lı hastaların nefes darlığı seviyelerini objektif bir şekilde değerlendirerek uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olur.

Morisky İlaç Uyum Ölçeği, hastaların tedavi süreçlerine ne ölçüde uyum sağladığını değerlendirmek için kullanılan, 8 maddeden oluşan bir öz bildirim aracıdır. Bu ölçek, hastaların ilaçlarını zamanında alıp almadıkları, dozaj talimatlarına uyumları ve tedavi planlarına bağlı kalma durumları hakkında bilgi sunar. Hastaların ilaç uyumunu ölçerek, tedavi süreçlerinde karşılaşılan zorlukları anlamaya ve bu sorunlara yönelik stratejiler geliştirmeye yardımcı olur (76).

Solunum fonksiyon testi (SFT), solunum sisteminin performansını değerlendirmek için kullanılan bir testtir. FEV1, bir kişinin bir saniyede zorla çıkarabildiği hava miktarını ölçen bir akciğer fonksiyon testi iken FVC ise bir kişinin mümkün olan en derin nefesi aldıktan sonra zorla çıkarabildiği toplam hava miktarını ölçen bir akciğer fonksiyon testidir. KOAH tanısında ve hastalığın derecesini değerlendirmede önemli bir rol oynar. Çalışmamızda hastaların bronkodilatatör öncesi ve sonrasında ile FEV1, FVC ve FEV1/FVC değerleri ölçüldü. Çıkan değerler her hasta için kaydedildi.

3.3.3. Çalışma İçin Belirlenen Laboratuvar Tetkikleri

Çalışma grubundaki her hastadan hemogram ve biyokimya tetkiklerine ek olarak 1 sarı tüp (jelli serum ayırma tüpü) kan alındı. Her sağlıklı gönüllüden ise yalnızca 1 sarı tüp (jelli serum ayırma tüpü) kan alındı. Hastalardan hemogram ve biyokimya parametrelerinin çalışılması için alınan kanlar hemen sonrasında Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarında çalışıldı.

Sarı tüp kanlar ise 20 dakika koagülasyon sonrası 3000 devirde 15 dakika santrifüj edildi ve 2 ayrı ependorfa serum örnekleri ayrıldı. Bu örnekler Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde -80°C'de muhafaza edildi. Hasta toplama süreci bittikten sonra soluble ST2 düzeyleri standardize sertifikalı biyokimya laboratuvarında çalışıldı ve kaydedildi.

Periferik kandan soluble ST2 ölçümü ELISA (YL-biont, Cat.No: YLA3837HU) kiti ile yapıldı. Kitler üretici firmanın yönergelerine uygun şekilde standardize sertifikalı biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Öncelikle -80 °C' de

muhafaza edilen serum örneklerinin oda ısısına gelmesi beklendi. Standartlar (80,40,20,10,5,2.5 ng/L olarak) hazırlandı. Test edilecek numunelerin sayısına ek olarak, kullanılacak standartların sayısına göre gerekli şerit sayısı belirlendi. Boş kuyuya sadece kromojen solüsyon A ve B eklendi ve daha sonra reaksiyon durduruldu. Her standart çözelti kuyusuna 50 µl standart çözelti ve 50 µl streptavidin-HRP eklendi. Her test örneği kuyusuna önce 40 µl test örneği, ardından 10 µl S-ST2 antikoru ve 50 µl streptavidin-HRP eklendi. Plakanın üzeri mühür plakası membranı ile kapatıldı ve karışması için hafifçe çalkalandı. 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası mühür plakası membranını dikkatlice çıkarıldı, sıvı boşaltıldı ve kalan sıvı da çalkalayarak atıldı. Yıkama konsantresi (30X) damıtılmış su ile seyreltildi ve hazırlanan yıkama solüsyonu ile tüm kuyular dolduruldu. 30 saniye bekletilip tekrar boşaltıldı. Bu işlem toplamda beş kez tekrarlandı, ardından plaka kurulandı. Her kuyuya sırasıyla 50 µl kromojen solüsyon A ve 50 µl kromojen solüsyon B eklenip karıştırmak için hafifçe çalkalandı ve ardından plaka ışıktan uzakta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Sonrasında reaksiyonu durdurmak için her kuyuya 50 µl durdurma solüsyonu eklendi ve bu esnada mavi renk sarıya döndü. Boş kuyuyu sıfır olarak alarak, her kuyunun 450 nm dalga boyunda absorbansı (OD) ölçüldü. Standartların konsantrasyonları ve karşılık gelen OD değerlerine dayanarak, standart eğrinin doğrusal regresyon denklemi hesaplanıp numunelerin OD değerlerine göre konsantrasyonları belirlendi.

3.4. İstatistiksel Analiz Yöntemi

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov, Shapiro-Wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde Mann Whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Etki düzey ve cut-off değeri ROC eğrisi ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi polikliniğine ayaktan başvuran 18-90 yaş aralığında, son 90 günde KOAH alevlenmesi yaşamamış olan 76 stabil KOAH hastası ve kronik hastalığı olmayan 39 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 115 kişi dahil edilmiştir. Vaka grubunda 14 kadın, 62 erkek hasta olup yaş ortalamaları 61'dir. Kontrol grubunda ise 20 kadın, 19 erkek sağlıklı birey olup yaş ortalamaları 34'dür. Çalışmaya dahil edilen vaka ve kontrol grubuna ait karşılaştırılmalı demografik veriler ve sST2 değerleri Tablo 4'te, yalnızca vaka grubunda sorgulanan demografik veriler ise Tablo 5'te verilmiştir.

Yapılan analizlerde; vaka grubundaki erkek hastaların oranı ve hastaların yaş ortalaması kontrol grubundan anlamlı ($p<0.01$) olarak daha yüksekti.

Vaka grubunda hiç sigara içmeyenlerin oranı kontrol grubundan anlamlı ($p<0.01$) olarak daha düşükken; sigara kullanım miktarı, vaka grubunda kontrol grubundan anlamlı ($p<0.01$) olarak daha yüksekti.

Vaka grubunda sST2 değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.01$) olarak daha yüksekti.

Tablo 4. Kontrol ve Vaka Grubuna Ait Demografik Özellikler ve sST2

		Kontrol Grubu (n=39)		Vaka Grubu (n=76)		p	
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
Yaş		34,4 ± 10,9	31,0	61,0 ± 8,0	61,5	***0,000***	m
Cinsiyet	Kadın	20 51,3%		14 18,4%		***0,000***	X^2
	Erkek	19 48,7%		62 81,6%			
Sigara Kullanımı	Hiç İçmemiş	24 64,9%		3 3,9%		***0,000***	X^2
	Bırakmış	2 5,4%		45 59,2%			
	İçiyor	11 29,7%		28 36,8%			
Sigara Kullanımı (P/Y)		14,5 ± 21,3	9,0	50,7 ± 32,4	45,0	***0,000***	m
Soluble ST-2		6,8 ± 4,5	4,8	9,9 ± 5,4	8,5	***0,000***	m

[m] Mann-whitney u test / [X^2] Ki-kare test

Tablo 5. Vaka Grubuna Ait Demografik Özellikler

		Min-Mak	Medyan	Ort.	±ss/n-%
Ek Hastalık	(-)			48	63.2%
	(+)			28	36.8%
	Böbrek Yetmezliği			1	1.3%
	Hipotiroidi			3	3.9%
	Diyabet			6	7.9%
	BPH			2	2.6%
	Diğer			21	27.6%
İlaç Kullanımı	(-)			1	1.3%
	(+)			75	98.7%
	Bronkodilatör			55	72.4%
	Antihistaminik			1	1.3%
	Oral Antidiyabetik			1	1.3%
	İnsülin			1	1.3%
	Diğer			14	18.4%
	Bilgi Yok			4	5.3%
Kullandığı Molekül	LABA			1	1.3%
	LAMA			47	61.8%
	LABA+LAMA			8	10.5%
	LABA+IKS			40	52.6%
	LABA+LAMA+IKS			12	15.8%
	Bilgi Yok			1	1.3%

Kontrol ve vaka grubu hastaların ayrımında soluble ST2 değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.735 (0.618- 0.853)] etkinliği gözlenmiştir (Tablo 6).

Kontrol ve vaka grubu hastaların ayrımında soluble ST2 6.0 cut-off değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.807 (0.710-0.904)] etkinliği gözlenmiştir.

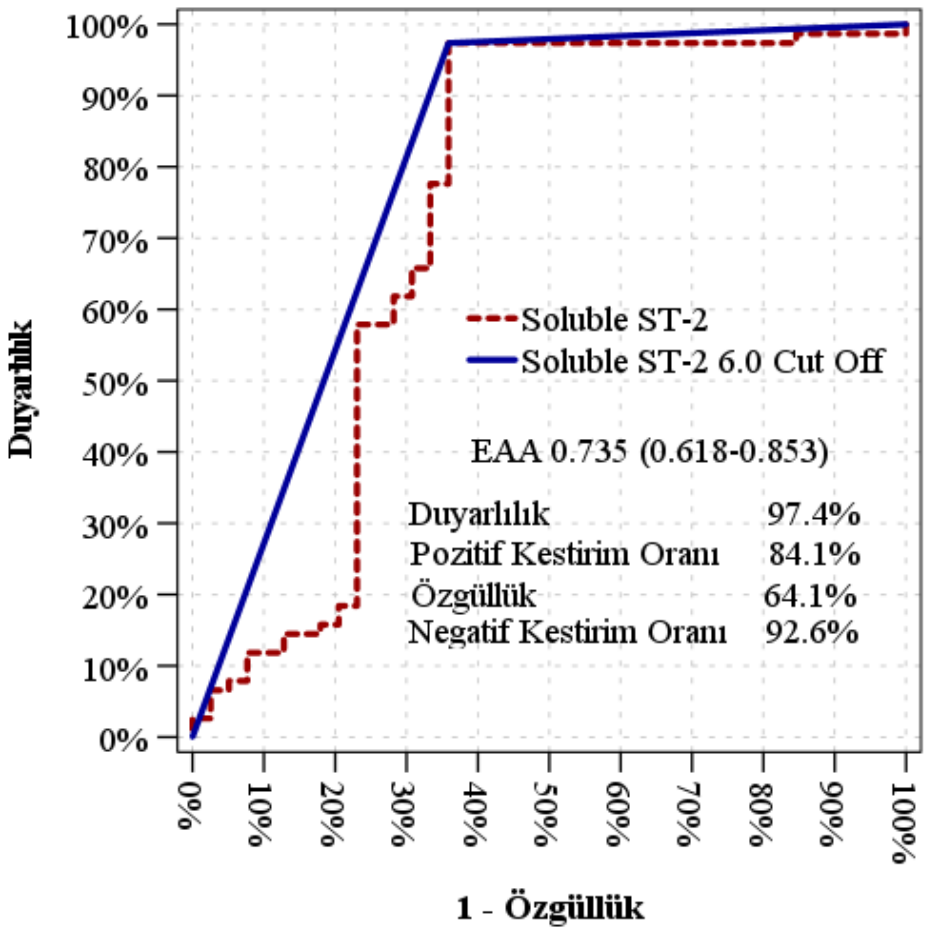
Soluble ST2 6.0 cut-off değerinde kontrol ve vaka grubu hastaları ayırmada duyarlılık % 97.4, pozitif kestirim % 84.1, özgüllük % 64.1, negatif kestirim % 92.6 dır (Tablo 6).

Soluble ST2 ≤ 6 ve soluble ST2>6 olan gruplar arasında hastaların yaşı, cinsiyet dağılımı, sigara kullanım durumları ve miktarları anlamlı farklılık göstermemiştir.

Tablo 6. Kontrol ve Vaka Grubu Ayrımında sST2 Değeri

		Eğri Altı Alan		% 95 Güven Aralığı	p
Soluble ST-2		0.735		0.618 - 0.853	***0.000***
Soluble ST-2 6 Cut off		0.807		0.710 - 0.904	***0.000***
		Kontrol Grubu	Vaka Grubu		%
Soluble ST-2	< 6	25	2	Duyarlılık	97.4%
	≥ 6	14	74	Pozitif Kestirim Oranı	84.1%
				Özgüllük	64.1%
				Negatif Kestirim Oranı	92.6%

ROC Eğrisi



Şekil 2. Kontrol ve Vaka Grubu Ayrımında sST2 Değeri ROC Eğrisi

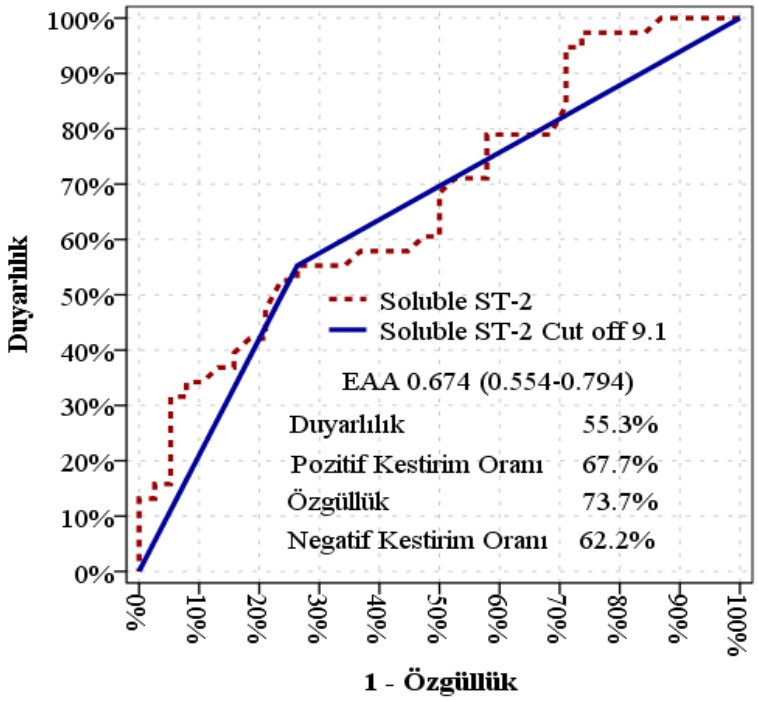
Hastaların takibinin yapıldığı 1 yıllık süreçte, atak olan ve olmayan hastaların ayrımında soluble ST2 değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.674 (0.554-0.794)] etkinliği gözlenmiştir ($p<0.01$).

Hastaların takibinin yapıldığı 1 yıllık süreçte, atak olan ve olmayan hastaların ayrımında soluble ST2 9.1 cut-off değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.645 (0.520-0.770)] etkinliği gözlenmiştir ($p<0.05$).

Tablo 7. KOAH Grubunun Sınıflamasında Kullanılan Cut-Off Değeri

		Eğri Altı Alan		% 95 Güven Aralığı	p
Soluble ST-2		0.674		0.554 - 0.794	***0.009***
Soluble ST-2 9.1 Cut off		0.645		0.520 - 0.770	***0.030***
		Son 1 Yılda Tekrarlayan			
		Atak (-)	Atak (+)		%
Soluble ST-2	< 9.1	28	17	Duyarlılık	55.3%
	≥ 9.1	10	21	Pozitif Kestirim Oranı	67.7%
				Özgüllük	73.7%
				Negatif Kestirim Oranı	62.2%

ROC Eğrisi



Şekil 3. KOAH Grubu ROC Eğrisi

Yapılan ROC eğrisi analizi sonuçlarına göre KOAH grubumuzu sST2< 9.1 ve sST2≥ 9.1 olarak iki gruba ayırdık. Analizlerimize bu gruplama üzerinden devam ettik.

sST2 < 9.1 ve ≥ 9.1 olan KOAH grupları arasında cinsiyet, ek hastalıklar, ilaç kullanım durumu, sigara kullanım durumu anlamlı farklılık göstermemiştir. sST2 ≥ 9.1 olan grupta hastaların yaşı sST2 < 9.1 olan gruptan anlamlı olarak (p=0,01) daha yüksek bulunmuştur. sST2 ≥ 9.1 olan grupta sigara kullanım miktarı(paket/yıl) sST2 < 9.1 olan gruptan anlamlı olarak (p<0.05) daha yüksek bulunmuştur (Tablo 8).

Gruplar arasında LABA, LAMA, LABA+LAMA, LABA+LAMA+IKS kullanımı anlamlı farklılık göstermezken; LABA+IKS kullanımı sST2 ≥ 9.1 olan grupta sST2 <9.1 olandan anlamlı olarak (p<0.05) yüksek bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 8. KOAH Alt Gruplarına Ait Yaş, Cinsiyet, Sigara, Hastalık ve İlaç Kullanım Verileri

		Soluble ST2 < 9.1 (n=45)			Soluble ST2 ≥ 9.1 (n=31)			p	
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan		
Yaş		58.4 ± 8.2		59.0	64.8 ± 6.2		65.0	***0.001***	t
Cinsiyet	Kadın	8	17.8%		6	19.4%		0.862	X²
	Erkek	37	82.2%		25	80.6%			
Ek Hastalık	(-)	26	57.8%		23	74.2%		0.142	X²
	(+)	19	42.2%		8	25.8%			
Sigara Kullanımı	Hiç İçmemiş	2	4.4%		1	3.2%		0.779	X²
	Bırakmış	27	60.0%		18	58.1%			
	İçiyor	16	35.6%		12	38.7%			
Sigara Paket/Yıl		43.9 ± 29.4		40.0	60.9 ± 34.3		50.0	***0.034***	m
İlaç Kullanımı	(-)	0	0.0%		1	3.2%		0.408	X²
	(+)	45	100.0%		30	96.8%			
Kullandığı Molekül									
LABA		1	2.2%		0	0.0%		1.000	X²
LAMA		25	55.6%		22	73.3%		0.119	X²
LABA+LAMA		7	15.6%		1	3.3%		0.093	X²
LABA+IKS		19	42.2%		21	70.0%		***0.018***	X²
LABA+LAMA+IKS		9	20.0%		3	10.0%		0.247	X²

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test / [X²] Ki-kare test (Fischer test)

sST2 <9.1 ve ≥ 9.1 olan gruplar arasında BA, BA%, HCT, LY, LY%, MCH, MCHC, MCV, MO, MO%, MPV, PCT, PDW, PLT, RBC, RDW-CV, RDW-SD değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir. sST2 ≥ 9.1 olan grupta EO, EO%, HGB değeri sST2<9.1 olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha düşük; NE, NE%, NLR ve WBC değerleri anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 9).

Tablo 9. KOAH Alt Gruplarına Ait Hemogram Parametrelerinin Analizi

	Soluble ST2 < 9.1(n=45)		Soluble ST2 ≥ 9.1 (n=31)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
BA	0,04 ± 0,02	0,04	0,05 ± 0,03	0,04	0,855 [m]
BA %	0,56 ± 0,31	0,50	0,50 ± 0,30	0,40	0,222 [m]
EO	0,24 ± 0,16	0,18	0,18 ± 0,14	0,13	***0,029*** [m]
EO %	2,87 ± 1,59	2,50	1,95 ± 1,42	1,50	***0,002*** [m]
HCT	43,3 ± 3,8	42,2	42,1 ± 3,5	42,2	0,210 [m]
HGB	14,3 ± 1,4	13,9	13,7 ± 1,2	13,8	***0,050*** [m]
LY	2,30 ± 0,95	2,27	2,14 ± 0,70	2,12	0,586 [m]
LY%	27,4 ± 10,6	24,9	23,3 ± 6,5	23,9	0,113 [t]
MCH	29,5 ± 2,2	29,7	28,7 ± 2,4	28,7	0,071 [m]
MCHC	33,0 ± 1,1	33,1	32,6 ± 1,0	32,6	0,072 [t]
MCV	89,3 ± 5,2	90,1	87,8 ± 5,9	87,6	0,128 [m]
MO	0,58 ± 0,19	0,52	0,61 ± 0,18	0,62	0,308 [m]
MO%	6,97 ± 1,29	7,10	6,65 ± 1,74	6,70	0,406 [t]
MPV	9,86 ± 0,91	9,70	9,53 ± 1,30	9,20	0,108 [m]
NE	5,28 ± 2,35	5,17	6,38 ± 1,87	6,19	***0,005*** [m]
NE %	61,5 ± 11,1	63,8	67,6 ± 7,6	66,5	***0,035*** [t]
NLR	2,65 ± 1,51	2,43	3,34 ± 1,88	2,84	***0,049*** [m]
PCT	0,24 ± 0,06	0,24	0,25 ± 0,07	0,23	0,543 [m]
PDW	15,8 ± 1,3	16,2	16,1 ± 0,4	15,9	0,528 [m]
PLT	244,8 ± 61,2	228,0	277,0 ± 119,3	239,0	0,300 [m]
RBC	4,86 ± 0,44	4,81	4,81 ± 0,49	4,75	0,529 [m]
RDW-CV	14,1 ± 1,2	13,9	14,5 ± 1,7	14,2	0,453 [m]
RDW-SD	44,3 ± 2,6	44,1	44,8 ± 4,0	44,3	0,923 [m]
WBC	8,44 ± 2,90	8,31	9,35 ± 2,03	9,46	***0,040*** [m]

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test

sST2 <9.1 ve ≥ 9.1 olan gruplar arasında CRP, albümin, total protein, AST, GGT, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, kreatinin, LDH, NA, K, CA, CL değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir. sST2 ≥ 9.1 olan grupta BUN değeri , sST2<9.1 olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekken; ALT, total bilirubin ve GFR değerleri anlamlı (p<0.05) olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 10).

Tablo 10. KOAH Alt Gruplarına Ait Biyokimya Parametrelerinin Analizi

	Soluble ST2 <9.1(n=45)		Soluble ST2 ≥ 9.1 (n=31)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
CRP	4,67 ± 4,42	3,10	7,49 ± 8,94	4,20	0,230 [m]
Albümin	42,4 ± 4,2	42,7	41,4 ± 4,0	42,1	0,236 [t]
T.Protein	70,9 ± 5,2	72,1	72,3 ± 5,1	73,7	0,277 [t]
ALT	22,3 ± 13,2	19,0	15,2 ± 6,5	16,0	***0,010*** [m]
AST	20,3 ± 7,9	19,0	17,4 ± 4,5	16,0	0,079 [m]
GGT	25,8 ± 12,4	24,0	23,9 ± 12,9	21,0	0,534 [m]
T.Bilirubin	0,45 ± 0,20	0,43	0,34 ± 0,16	0,32	***0,029*** [m]
Bilirubin Direkt	0,15 ± 0,08	0,14	0,14 ± 0,06	0,12	0,460 [t]
İ.Bilirubin	0,28 ± 0,15	0,27	0,21 ± 0,11	0,19	0,052 [t]
BUN	29,3 ± 8,9	28,0	34,2 ± 8,2	35,0	***0,011*** [t]
GFR	92,9 ± 15,4	97,5	88,6 ± 14,3	89,0	***0,046*** [m]
Kreatinin	0,83 ± 0,18	0,81	0,83 ± 0,20	0,85	0,615 [m]
LDH	225,1 ± 64,2	210,5	234,9 ± 124,3	212,5	0,916 [m]
NA	139,4 ± 2,6	139,5	139,8 ± 2,9	139,5	0,461 [m]
K	4,59 ± 0,39	4,60	4,79 ± 0,47	4,70	0,098 [t]
CA	9,21 ± 0,50	9,20	9,37 ± 0,43	9,40	0,253 [t]
CL	99,4 ± 15,6	102,0	102,3 ± 2,9	102,0	0,902 [m]

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test

sST2 < 9.1 ve ≥ 9.1 olan gruplar arasında FEV1%, FVC%, FEV1/ FVC değeri anlamlı farklılık göstermemiştir. sST2 ≥ 9.1 olan grupta FEV1, FVC değeri sST2 < 9.1 olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 11).

Tablo 11. KOAH Alt Gruplarına Ait Solunum Fonksiyon Testi Parametrelerinin Analizi

	Soluble ST2 <9.1(n=45)		Soluble ST2 ≥9.1 (n=31)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
FEV1	1.83 ± 0.71	1.86	1.49 ± 0.65	1.26	***0.035*** [m]
FEV1 %	59.9 ± 20.1	62.6	54.1 ± 20.7	53.1	0.243 [t]
FVC	2.88 ± 0.91	2.72	2.41 ± 0.89	2.14	***0.020*** [t]
FVC %	75.1 ± 17.1	77.5	68.6 ± 20.4	65.6	0.119 [t]
FEV1/FVC	61.1 ± 8.4	61.5	59.3 ± 10.1	61.7	0.582 [m]

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test

sST2 < 9.1 ve ≥ 9.1 olan gruplar arasında CAT skoru ve Morisky İlaç Uyum Ölçeği anlamlı farklılık göstermezken, sST2 ≥ 9.1 olan grupta MMRC skoru sST2 < 9.1 olan gruptan anlamlı (p=0.01) olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 12).

Gruplar arasında Gold evresi anlamlı farklılık göstermemiştir, ancak sST2 ≥ 9.1 olan grupta GOLD sınıfı B ve E olanların oranı sST2 < 9.1 olan gruptan anlamlı (p=0.01) olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12. KOAH Alt Gruplarına Ait mMRC, CAT, Morisky İlaç Uyum Skorlamaları, GOLD Evre ve Sınıflamasının Karşılaştırılması

		Soluble ST2 <9.1(n=45)		Soluble ST2 ≥9.1 (n=31)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
MMRC Skoru		1.49 ± 1.27	1.00	2.10 ± 1.01	2.00	***0.011*** [m]
CAT Skoru		16.1 ± 9.7	17.0	17.5 ± 8.0	17.0	0.427 [m]
Gold Evre	I	6 13.3%		6 19.4%		0.333 [X²]
	II	25 55.6%		12 38.7%		
	III	11 24.4%		12 38.7%		
	IV	3 6.7%		1 3.2%		
Gold Sınıflama	A	14 31.1%		1 3.2%		***0.010*** [X²]
	B	15 33.3%		13 41.9%		
	E	16 35.6%		17 54.8%		
Morisky İlaç Uyum Ölçeği		5.1 ± 2.7	5.0	5.8 ± 2.3	6.0	0.304 [m]

[m] Mann-whitney u test / [X²] Ki-kare test

sST2 < 9.1 ve ≥ 9.1 olan gruplar arasında sST2 bakılmadan önceki 1 yılda geçirdiği hafif-orta ve ağır atak sayıları anlamlı farklılık göstermemiştir (Şekil 4). Aynı şekilde sST2 bakılmadan önceki 1 yılda olan acil servis başvuruları, servis ve YBÜ yatışlarında da anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 13).

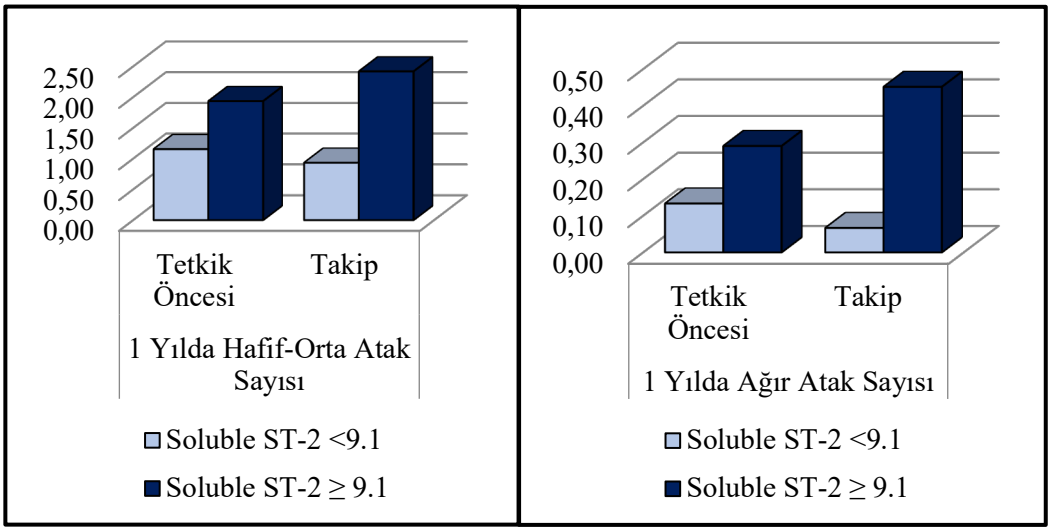
sST2 bakıldıktan sonraki 1 yıllık takibi içeren sürede; sST2 < 9.1 ve ≥ 9.1 olan gruplar arasında hafif-orta ve ağır atak sayıları arasında anlamlı (p<0,01) farklılık saptanmış olup atakların daha çok sST2≥ 9.1 olan grupta olduğu görülmüştür (Şekil 4). Benzer şekilde sST2≥ 9.1 olan grupta 1 yıllık takip süresinde acil başvuruları ve servis yatışlarının da daha fazla olduğu görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı (p=0,01) saptanmıştır. Ancak YBÜ yatışlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 13).

sST2 < 9.1 ve ≥ 9.1 olan gruplar arasında mortalite anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 13).

Tablo 13. KOAH Alt Gruplarının Tetkik Öncesi ve Sonrası Ataklarının ve Mortalitelerinin Karşılaştırılması

		Soluble ST2 <9.1(n=45)		Soluble ST2 ≥9.1 (n=31)		p	
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
Hafif-Orta Atak Sayısı							
Tetkik Öncesi 1 yıl		1.16 ± 2.16	0.00	1.94 ± 2.66	2.00	0.125	m
Takipteki 1 yıl		0.93 ± 1.75	0.00	2.42 ± 2.74	1.00	***0.004***	m
Ağır Atak Sayısı							
Tetkik Öncesi 1 yıl		0.13 ± 0.50	0.00	0.29 ± 0.74	0.00	0.318	m
Takipteki 1 yıl		0.07 ± 0.45	0.00	0.45 ± 0.96	0.00	***0.006***	m
Acil Başvurusu							
Tetkik Öncesi 1 yıl		1.02 ± 2.09	0.00	1.77 ± 2.60	1.00	0.095	m
Takipteki 1 yıl		0.82 ± 1.67	0.00	1.90 ± 2.30	1.00	***0.011***	m
Servis Yatışı							
Tetkik Öncesi	(-)	42	93.3%	26	83.9%	0.187	X^2
	(+)	3	6.7%	5	16.1%		
Takip	(-)	44	97.8%	25	80.6%	***0.011***	X^2
	(+)	1	2.2%	6	19.4%		
YBÜ Yatışı							
Tetkik Öncesi	(-)	44	97.8%	30	96.8%	1.000	X^2
	(+)	1	2.2%	1	3.2%		
Takip	(-)	45	100.0%	29	93.5%	0.163	X^2
	(+)	0	0.0%	2	6.5%		
Mortalite	(-)	44	97.8%	29	93.5%	0.563	X^2
	(+)	1	2.2%	2	6.5%		

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test / [X^2] Ki-kare test (Fischer test)



Şekil 4. KOAH Alt Gruplarının Tetkik Öncesi ve Sonrası Ataklarının Karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

KOAH, geri dönüşü olmayan hava akımı kısıtlaması ve yaygın sistemik inflamasyonla tanımlanan, ilerleyici bir hastalıktır. İnflamasyon, KOAH'ta yalnızca akciğer dokusuna zarar vermekle kalmaz, aynı zamanda hastalığın ilerlemesine ve eşlik eden sağlık sorunlarının gelişmesine zemin hazırlar. Bu süreçte IL-1 ve IL-6 gibi interlökinler, inflamasyonun tetiklenmesinde ve sürdürülmesinde kilit bir rol oynar. İnterlökinleri hedef alan tedavi yaklaşımları ve yeni biyomarkerların tanımlanması, hastalığın daha etkin yönetimi ve yüksek risk taşıyan bireylerin erken tespiti açısından büyük bir potansiyel taşımaktadır. Ayrıca, IL-1 reseptör ailesine bağlı bir protein olan sST2, inflamasyonun düzenlenmesinde ve hücresel stres yanıtının kontrolünde önemli bir işlev üstlenir. Artan sST2 seviyeleri, inflamatuar yanıtın ve doku hasarının belirgin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

sST2, geniş bir dağılım göstererek farklı dokularda çeşitli bağışıklık tepkileri ve mekanizmalarını etkiler, bu da dokudan dokuya değişen sonuçlara yol açar. Bu özelliği, sST2'yi birçok inflamatuar hastalığın izlenmesinde değerli bir biyokimyasal belirteç olarak öne çıkarmaktadır.

Farklı laboratuvar yöntemleri ve test kitleri, ölçümlerde değişken sonuçlara yol açabilir. sST2 seviyeleri genellikle ELISA veya immünoturbidimetrik yöntemlerle ölçülür. Ancak, kullanılan test kitlerinin hassasiyeti, kalibrasyon standartları ve antikor özgüllüğü ölçüm sonuçlarını etkileyebilir. Örneğin, Mueller ve arkadaşlarının çalışmasında üç farklı ELISA test kullanıldığında, medyan sST2 konsantrasyonlarının büyük ölçüde değiştiği görülmüştür (43.5 ng/mL, 0.375 ng/mL ve 0.144 ng/mL) (77). Kullanılan cihaz ve kitlerin farklı üreticiler tarafından kalibre edilmesi, sonuçlar arasındaki uyumsuzluklara neden olabilir. Her test, kendi referans aralığını kullanır ve bu aralıklar arasında tutarsızlık olabilir. Örneğin, bazı testler ng/mL, diğerleri U/mL gibi farklı birimler kullanabilir. Ölçüm için kullanılan biyolojik örneğin türü ve bu örneklerin saklama koşulları sonuçları etkileyebilir. Ölçümlerdeki farklılıkların bir kısmı da bireylerin biyolojik özelliklerinden kaynaklanabilir. Yaş, cinsiyet, ırk gibi demografik faktörler sST2 seviyelerini etkileyebilir. Beetler ve arkadaşlarının 2023 yılında yayımlanan çalışması, miyokardit, kardiyomiyopati ve miyokard enfarktüsü gibi hastalıklarda sST2 seviyelerinde cinsiyet ve yaş farklılıkları olduğunu, ancak koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğinde bu farkların görülmediğini

göstermiştir. Bulgular, sST2 seviyelerindeki cinsiyet ve yaş farklılıklarını daha ayrıntılı incelemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır(78).

Biz de çalışmamızda yaş ortalaması 34 olan, 19 erkek (%48,7) ve 20 kadından (%51,3) oluşan sağlıklı grubumuz için demografik özelliklerin sST2 ile olan ilişkisini analiz ettik ve sST2 ile yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve sigara kullanım miktarı arasında anlamlı ilişki saptayamadık.

Kardiyak hastalıklarda sST2, özellikle akut ve kronik kalp yetmezliği, akut koroner sendrom ve kalp nakli sonrası rejeksiyon reaksiyonlarında prognostik bir biyobelirteç olarak öne çıkar. Yüksek sST2 seviyelerinin, mortalite, hospitalizasyon ve komplikasyon riskini öngörmede kullanılabilir bir belirteç olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Ip ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladığı, sST2 seviyeleri ile kardiyovasküler hastalık şiddeti ve mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendiren 14 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde; sST2'nin kardiyovasküler hastalıklarda hastalık şiddetini ve mortaliteyi öngörmede anlamlı bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Stabil koroner arter hastalığı ve kronik kalp yetmezliği olan hastalarda mortaliteyi öngörmede iyi bir prediktör olarak değerlendirilmektedir(79). Januzzi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda; yüksek sST2 konsantrasyonları, tanının varlığı ve şiddeti ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte kalp yetmezliği komplikasyonlarını, aritmiyi, ölüm riskinin artışını güçlü bir şekilde öngördüğü gösterilmiştir. sST2 seviyeleri ne kadar yüksekse, kardiyovasküler ölüm oranı da o kadar yüksek bulunmuştur(2).

Hoogerwerf ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde sepsis nedeniyle takip edilmekte olan 95 hasta ile yaptığı bir çalışmada; hastalardan sepsis nedeni ile yoğun bakıma kabul edildikleri gün ve sonrasında günlük olarak 7. güne kadar ve son olarak 14. günde kan örnekleri alınmıştır. Bu prospektif çalışma ile sepsis gibi ciddi inflamatuar durumlarda da sST2'nin önemli bir prognostik belirteç olabileceği gösterilmiş; yüksek sST2 seviyeleri, sepsis hastalarında artan mortalite ile ilişkilendirilmiştir(4). Benzer şekilde, COVID-19 pandemisi döneminde Omland ve arkadaşlarının COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarla yaptığı bir çalışmada, yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalarda daha yüksek sST2

seviyeleri ve yaşamını yitiren hastalarda en yüksek seviyeler tespit edilmiştir. Olumsuz sonuçlarla ilişkisi; bilinen risk faktörleri, inflamatuar ve kardiyovasküler biyobelirteçlerden bağımsız olarak bulunmuştur. Yoğun bakımda tedavi gören veya yaşamını yitiren hastalarda 3. ve 9. günlerde de sST2 artışı devam etmiştir. Çalışmada sST2 seviyeleri, inflamatuar biyobelirteçler, kardiyovasküler biyobelirteçler, SARS-CoV-2 viremi ve hipoksemi ile ilişkilendirilmiş ve COVID-19'un temel patofizyolojik yollarını yansıttığı görülmüştür(3). Bu veriler, sST2'nin inflamasyon ve doku hasarının belirgin olduğu kardiyak dışı hastalıklarda da dikkate değer bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymaktadır.

Pulmoner hastalıklarda ise sST2'nin önemi giderek daha fazla vurgulanmakta olup, bu biyobelirtecin inflamasyon, fibrozis ve akciğer dokusunda meydana gelen patofizyolojik süreçleri yansıttığına dair kanıtlar artmaktadır. Oshikawa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; stabil dönemdeki 56 atopik astım hastası ile 200 atopik olmayan sağlıklı gönüllü incelenmiş ve serum sST2 seviyelerinin astım şiddeti, akciğer fonksiyonu ve laboratuvar verileri ile ilişkisi analiz edilmiştir. Bu çalışmada; serum sST2 seviyeleri, atopik astım hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu yüksek seviyeler, astım alevlenmesinin şiddetiyle doğrusal bir ilişki göstermiştir(80). Portelli ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladığı bir çalışmada ise sST2'nin genetik varyantlarının özellikle şiddetli ve eozinofilik fenotiplerde astımın gelişimine ve ilerleyişine önemli katkılar sağlayabileceği ortaya konulmuştur. Bu varyantların, çevresel faktörlerle etkileşime girerek astımın klinik özelliklerini şekillendirebildiği gösterilmiştir. Bu bulgular, sST2'nin hem astım alt tiplerinde bir biyobelirteç hem de şiddetli astım fenotiplerinde hedefe yönelik tedavi yaklaşımları için umut vaat eden bir molekül olabileceğini desteklemektedir(81). Tajima ve arkadaşlarının 49 IPF tanılı hasta ile yaptığı çalışmada ise; akut alevlenme döneminde IPF hastalarının serum sST2 seviyelerinin hem stabil durumdaki hastalara hem de sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir(82).

Non-kardiyak dispne nedenleri ile sST2 arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, bu biyobelirtecin özellikle dispneye yol açan durumların prognozunu belirlemede önemli bir gösterge olduğunu ortaya koymaktadır. Martinez-Rumayor ve arkadaşlarının çalışması, dispne ile acil servise başvuran hastalarda sık karşılaşılan

akut pulmoner hastalıkların, sST2 konsantrasyonlarının yükselmesine önemli ölçüde katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle KOAH alevlenmesi (80 hasta), astım alevlenmesi (69 hasta), pnömoni (64 hasta) ve pulmoner emboli (18 hasta) gibi farklı pulmoner hastalık gruplarında sST2 seviyelerinin yükselmesi, bu biyobelirtecin inflamatuar süreçlerdeki rolünü vurgulamaktadır. Çalışmanın sonuçları, yüksek sST2 seviyelerinin 1 yıl içinde ölüm için güçlü bir prognostik belirteç olduğunu göstererek, sST2'nin akut pulmoner hastalıkların ciddiyetini ve uzun dönem sonuçlarını öngörmede klinik uygulamalarda değerli bir araç olabileceğini düşündürmektedir(83). Benoit ve arkadaşlarının yayınladığı prospektif bir çalışmada ise non-kardiyak nedenlerle 3. basamak bir acil servise başvuran 82 hastanın 180 günlük takibi yapılmıştır. 180 gün içinde ölen veya hastaneye yeniden yatırılan hastalarda sST2 seviyelerinin, hastaneye yatırılmayan hayatta kalanlara göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışmada, yüksek sST2 seviyelerine rağmen olumsuz sonuç yaşamayan hastalar olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, sST2'nin mortalite için duyarlı ancak spesifik olmayan bir belirteç olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle sST2, düşük riskli dispne hastalarının güvenle taburcu edilmesinde kullanılabilir bir biyobelirteç olabileceği yorumu çıkarılmıştır(84).

Watanabe ve arkadaşlarının 2022'de yayınladığı bir çalışmada; astım, KOAH ve astım KOAH overlap (ACO) olan hastaların balgamında sST2 düzeyi araştırılmıştı. ACO ve astım hastalarında sST2 düzeyi yüksek saptanırken KOAH hastalarında saptanmamış(85). Bu farklılığın serum sST2 değil, balgam sST2 düzeyi araştırılmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü; KOAH hastalarında serumda yüksek sST2 seviyeleri sistemik inflamasyonu yansıtırken, balgamda sST2'nin düşük veya tespit edilemez olması lokal inflamasyonun farklı bir profil sergilemesiyle ilişkilendirilebilir. Bu durum, hava yollarındaki sST2 salınım mekanizmalarının bozulması, proteazlarla hızlı yıkımı veya balgam örneğinin kalitesindeki farklılıklarla açıklanabilir. Vergaro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise kalp yetmezliğine eşlik eden KOAH'ın serum sST2 düzeyinde anlamlı bir değişikliğe neden olup olmadığı araştırılmıştır. KOAH'ın eşlik ettiği grupta sST2 seviyelerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir, bu durumun sST2 sonucu mevcut hasta sayısının karşılaştırılan diğer parametrelere göre daha az olması kaynaklı olabileceği öngörülmüştür (86).

Mueller ve arkadaşlarının Avusturya'da yapmış olduğu bir çalışmada farklı klinik durumlardaki sST2 düzeyi sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve sST2 konsantrasyonunun KOAH'ta 5 kat arttığı bulunmuştur(87). Xia ve arkadaşlarının KOAH grubu ile yaş ve ırk açısından eşleştirilmiş kontrol grubuyla yaptığı çalışmada sST2 düzeyinin vaka grubunda kontrole oranla çarpıcı bir şekilde arttığı bulunmuş(88). Jiang ve arkadaşlarının toplamda 107 KOAH hastası ve 110 eşleştirilmiş sağlıklı kontrol birey ile yapmış olduğu çalışmada KOAH hastalarının serumunda IL-33 seviyelerinin sağlıklı bireylerden anlamlı derecede daha yüksek olduğunu gösterilmiş buna ek olarak IL-33 konsantrasyonu arttıkça sST2 seviyelerinin de arttığı görülmüştür. Artan sST2'nin, IL-33'ün etkisini hafifleterek gözlemlenen sitokin seviyelerindeki azalmalara neden olabileceği düşünülmüştür(89). Tworek ve arkadaşlarının 40 KOAH hastası, 20 sigara içen sağlıklı birey, 20 sigara içmeyen sağlıklı birey ile yaptığı çalışmada sST2 seviyelerinin; KOAH hastalarının serumunda, sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı bir artış gösterdiği belirtilmiştir(90). Çalışmamızda, kontrol ve vaka grubu hastaların ayrımında sST2 için 6.0 cut-off değeri kullanılmış ve KOAH grubunda sST2 seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu, daha önceki çalışmaları destekler şekilde gösterilmiştir.

Bildiğimiz kadarıyla sST2'nin stabil KOAH hastaları için atak öngörmedeki yeri hakkında literatürde hiçbir çalışma bulunmamakla birlikte, 10 yıllık mortalitesini öngörüp öngöremediğine yönelik tek çalışma da Urban ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladığı bir prospektif kohort çalışmasıdır. Çalışmaya 20 aktif sigara içicisi sağlıklı birey, 20 sigara içmeyen sağlıklı birey, 59 stabil KOAH hastası ve 29 akut alevlenme sırasındaki KOAH hastası katılmış olup KOAH grubunda sST2 seviyesi sigara içmeyen sağlıklılara oranla yüksek bulunmuştur(5). Daha önce de vurguladığımız gibi, elde edilen bu sonuçlar, çalışmamızın bulgularıyla tam bir uyum içerisindedir ve literatürde yer alan önceki çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Vaka-kontrol gruplarının karşılaştırıldığı analizlerde Urban ve arkadaşları iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptamazken bizim çalışmamızda vaka grubundaki hastaların yaşı, kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu yaş farkının nedeni de kontrol grubumuzun ek hastalığı olmayan sağlıklı bireylerden oluşuyor olmasıdır. Ayrıca vaka grubundaki erkek hastaların oranı da kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu

sonucun çıkmasında, KOAH'ın gelişmekte olan ülkelerdeki demografik dağılımında yaş ve cinsiyet ile olan ilişkisinin etkili olduğunu düşünüyoruz. Urban ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vaka ve kontrol grubu arasında aktif sigara içiciliği ve sigara paket/yıl sayısı açısından anlamlı farklılık izlenirken bizim çalışmamızda da benzer şekilde; hiç sigara içmeyenlerin oranı kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek, sigara kullanım miktarı ise vaka grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur(5). Bunun nedeni de bilindiği üzere KOAH'ın gelişmesini etkileyen en önemli çevresel faktörün sigara içiciliği olmasıdır.

Urban ve arkadaşlarının çalışmasıyla örtüşecek şekilde çalışmamızda sST2 ≥ 9.1 olan grupta sigara kullanım miktarı sST2 <9.1 olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durum uzun süreli sigara dumanına maruz kalma sonrası artan sST2 üretimini işaret etmektedir(5).

Urban ve arkadaşlarının çalışmasında GOLD evresi ile sST2 seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanırken, eski adı ile ABCD yeni adı ile ABE sınıflamasına göre hastalar kategorize edilmediğinden buna dair bir veri paylaşılmamıştır(5). Bunun nedeni olarak da ABCD gruplarına göre analiz yapılması için yeterli sayıda katılımcıya sahip olmamaları belirtilmiştir. Bu sonuçlardan farklı olarak bizim çalışmamızda sST2 <9.1 ve ≥9.1 olan gruplar arasında GOLD evresi anlamlı farklılık göstermemiştir. Ancak sST2 ≥ 9.1 olan grupta GOLD sınıfı B ve E olanların oranı sST2 <9.1 olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu sınıflamaların hastaların semptom şiddetini ve gelecekteki alevlenme risklerini değerlendirmek için kullanılan bir sistem olduğu düşünülünce çalışmamız hipotezini destekler yöndedir. Nitekim bizim çalışmamızda mMRC skoru ile sST2 arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır. mMRC skoru arttıkça yani hastalar semptomatikleştikçe sST2 düzeyi de artmıştır. GOLD evrelemesi ile arasında anlamlı bir ilişki saptanamamasının hastalar arasındaki evre dağılımlarının homojen olmamasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Urban ve arkadaşlarının çalışmasında FEV1, KOAH grubunda ciddi derecede düşük saptanmıştır ve kontrol grubu ile arasında anlamlı bir fark bulunmaktadır(5). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sST2 ≥ 9.1 olan grupta FEV1 ve buna ek olarak FVC değeri, sST2 <9.1 olan gruptan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Urban ve arkadaşları sST2 ile nötrofil ve LDH arasında da pozitif bir korelasyon saptamış olup bu durumun daha önce de bahsettiğimiz gibi sST2'nin inflamasyon sürecini gösteren bir marker olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Ek olarak akut alevlenme dönemindeki hasta grubunda diğer gruplara oranla CRP değeri de yüksek bulunmuştur ki bu beklenilen bir durumdur(5). Benzer şekilde biz de çalışmamızda nötrofil, nötrofil/lenfosit, wbc, BUN değerlerini sST2 ≥ 9.1 olan grupta sST2<9.1 olan gruba göre daha yüksek bulduk. Bu sonuçların; KOAH'ta, nötrofillerin kronik ve kalıcı inflamasyonun önemli bir bileşeni olmasından ve hastalığın ilerlemesinde merkezi bir rol oynamasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Çünkü; sST2, IL-33 için bir "decoy" reseptör (tuzak reseptör) gibi davranır ve koruyucu mekanizma olarak IL-33'ün arttığı durumlarda artar. IL-33 ise nötrofillerden IL-1β, TNF-α gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını uyararak inflamasyonun şiddetini artırabilir. Ayrıca yüksek NLR kronik inflamatuar hastalıklarda hastalığın ilerleyişi veya kötü prognoz ile de ilişkilidir. Prognozu kötü seyreden grubumuzda NLR yükseliği olması da beklenilen bir durumdur. Dahil edilme kriterlerimize göre, stabil KOAH hastaları çalışmamıza dahil edildiğinden CRP için doğal olarak korelasyon saptanmadı. Analizlerimiz sonucunda; sST2 ≥ 9.1 olan grupta sST2<9.1 olan gruba göre hemoglobin değerleri daha düşük saptanmıştır. KOAH'lı hastalarda anemi, kötü prognozla yakından ilişkilidir. Her iki hasta grubunda da henüz anemi olarak tanımlanacak düzeyde hemoglobin düşüklüğü olmamakla birlikte, sST2 düzeyi yüksek olan grupta hemoglobin düzeyinin daha düşük olması, takip sürecinde kronik hastalık anemisi gelişebileceğini ve bunun da prognoza negatif etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda ek olarak GFR ve total bilirubin ile sST2 arasında ters bir ilişki saptanmıştır. İnflamatuar süreçler, endotelyal disfonksiyona ve böbrek perfüzyonunun azalmasına neden olabilir, bu da GFR'yi olumsuz etkileyebilir. Bilirubin, reaktif oksijen türlerini (ROS) temizleyerek inflamasyonu baskılayabilir. Dolayısıyla düşük bilirubin düzeyleri, azalmış antioksidan kapasiteye bağlı olarak inflamasyona yatkınlık gösterebilir. GFR ve total bilirubin ile sST2 arasında elde ettiğimiz bu negatif korelasyonun bu mekanizmalardan kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda; sST2 ≥ 9.1 olan grupta LABA+IKS kullanımı sST2 <9.1 olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bunun semptom ve alevlenme

sıklığının artmasına bağlı olarak hastaların tedavisine IKS eklenmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Nitekim LABA+IKS kullanımı çok olan grupta da eozinofil sayısı ve yüzdesi LABA+IKS az olana oranla daha düşük saptanmıştır. Hastaların tedavi öncesi eozinofil sayıları bilinmemekle birlikte bu durumun IKS'nin inflamatuar süreçte eozinofil üretimini ve akciğer dokusuna göçünü azaltmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. IKS tedavisi alan hastaların takibinde kan eozinofil sayısının bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı net değilken IKS tedavisi alan hastaların takiplerinde eozinofil sayılarında düşüş olduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir(91). Tedavide rehberlere uyum, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yüksek seviyelerde değildir. Buna bağlı olarak da değişik basamaklarda farklı tedavi protokolleri saptanmakta ve gereğinden fazla tedavi ile sık karşılaşılmaktadır. Biz de çalışmamızda bunun bir yansıması olarak 3'lü tedavinin (LABA+LAMA+IKS), sST2 <9.1 olan yani atak riski daha düşük olan grupta daha yüksek olduğunu gördük. Morisky ilaç uyum ölçeğine göre her iki KOAH grubunda da düşük uyum saptanmış olup, hastalık şiddeti fark etmeksizin tedaviye uyumun hasta popülasyonda düşük olduğu görülmüştür.

Urban ve arkadaşları yaptığı çalışmada 10 yıllık mortalite sonuçlarını paylaşmış olup sST2'nin ilk kez tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğunu ve KOAH'taki klinik risk faktörlerine ek olarak prognostik bilgi sağladığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda takip süremizin 1 yıl gibi kısa bir süre olması nedeniyle ölen yalnızca 3 hasta olduğundan 1 yıllık mortalite ile sST2 arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Ancak 2. en yüksek sST2 değerine (sST2 değeri: 35) sahip olan hastamız KOAH'ın en önemli komorbiditelerinden biri olan akciğer kanseri nedeniyle ex olmuştur.

Bu çalışmamızda diğer yapılmış tüm çalışmalardan farklı olarak hastalığın morbiditesine ve seyrine dair de önemli veriler elde ettik ve sST2'nin ilk kez tüm nedenlere bağlı KOAH ataklarının bir prediktörü olduğunu gösterdik. 1 yıllık takip sürecimizde sST2 ≥ 9.1 olan grupta, sST2 <9.1 olan gruptan daha fazla hafif-orta atak ve ağır atak nedeniyle hastane başvurusu olduğunu gördük. Ataklar başvurularına göre alt sınıflara ayrıldığında ise 1 yıllık takipte sST2≥ 9.1 olan grupta, acil servis başvurusu ve servis yatışlarının daha fazla olduğunu gördük. Yoğun bakım yatışlarına dair anlamlı bir veri elde edemeyişimizin nedeninin örneklem sayımızda az hasta

olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çünkü bu 1 yıllık takip sürecimizde yoğun bakım yatışı olan iki hastadan biri en yüksek sST2 düzeyine sahip (sST2 değeri: 39,8) hastamızdır. Elde ettiğimiz bu sonuçların literatürde bir ilk olmasından dolayı oldukça önemli olduğunu düşünmekteyiz, çünkü soluble ST2'nin KOAH yönetiminde proaktif bir yaklaşım sunarak hem klinik hem de ekonomik açıdan büyük faydalar sağlayabileceğini öngörmekteyiz. Atakların erken tanınmasını mümkün kılan bu biyobelirteç, hastaların yaşam kalitesini yükseltirken, ataklara bağlı hastane yatışlarını ve beraberinde gelen sağlık maliyetlerini önemli ölçüde azaltma potansiyeline sahiptir. Ayrıca hastaların takip ve tedavi süreçlerinde bireyselleştirilmiş stratejilerin planlanmasına da önemli katkılar sunacağı aşikârdır.

Astım ve KOAH'ta hedefe yönelik tedavi yaklaşımları arasında IL-33/ sST2'yi inhibe eden ilaçlar dikkat çekmektedir. Bu biyolojik ajanlar, inflamasyonun baskılanması ve hava yolu hastalıklarının kontrol altına alınması açısından umut verici bir potansiyele sahiptir. Örneğin tozorakimab, yüksek afiniteli bir insan monoklonal antikoru olup IL-33'ü nötralize eder. England ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; tozorakimabın ST2 ve RAGE/EGFR yolları üzerinden IL-33 sinyalini engelleyerek KOAH ve diğer IL-33 kaynaklı hastalıklarda iltihabı ve doku yeniden yapılanmasını azaltma potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir(92). Astegolimab ise, ST2 reseptörünü hedefleyen bir monoklonal antikordur. IL-33'ün ST2 reseptörüne bağlanmasını engelleyerek bu sinyal yolunu inhibe eder. Astegolimab, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi solunum yolu hastalıklarının tedavisi için araştırılmaktadır. Bu biyolojik ajanların KOAH tedavisinde yeni umutlar olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın örneklemi, oldukça fazla KOAH hastasının dahil edilme kriterlerine göre sıkı kontrolü sonucunda katı bir alım sürecinden geçirilerek oluşturulmuştur. Literatürde, sST2 ile ilgili çalışmalarda bu şekilde örnekleme nadir sayılabilecek düzeyde rastlanmıştır. Önemli kardiyovasküler risk faktörleri veya belirgin kardiyovasküler hastalıklar içermeyen çok seçkin bir örnek elde edilmesi hedeflenmiş olup; bu da çalışmanın iç geçerliliğini artırmıştır. Ancak kardiyovasküler hastalıklar dışlandığından, KOAH'la birlikteliği sık ve mortal seyreden bir durum mortalite sürecinden neredeyse tamamen ekarte edilmiş olup gerçek popülasyona göre düşük mortalite sonucu vermesi beklenmektedir. Kısıtlılıklarımızın en önemlisi ise

takip süremizdir. Takip süremiz olan 1 yıl özellikle de kardiyak komorbiditeleri dışlanmış bir KOAH hasta grubu için mortaliteyi öngörmek açısından oldukça kısadır. Ayrıca çalışmamızda biyobelirteçler yalnızca bir zaman noktasında ölçülmüştür; seri ölçümler, tedavi sonrası biyobelirteçlerin nasıl değiştiğini görmek için faydalı olabilir.

Akciğer kanserinde IL-6, IL-1β ve TNF-α gibi pro-inflamatuar sitokinler, tümör büyümesi, anjiyogenez ve bağışıklık baskılanmasında kritik rol oynar. TGF-β ve VEGF ise tümör hücrelerinin metastazını ve kanlanmasını destekleyerek kanser progresyonunu hızlandırır. Bu sitokinler, inflamasyonun tümör mikro çevresini şekillendirmesindeki temel aracılardır. Çalışmamızın sonuçlarından da yola çıkarak akciğer kanseri ile sST2 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olabileceğini öngörmekteyiz. Bu alanda ek çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

KOAH, yalnızca akciğer fonksiyonlarında belirgin bir azalmaya yol açmakla kalmaz, aynı zamanda sistemik inflamasyonun yaygın bir tetikleyicisi olarak da karşımıza çıkar. Bu inflamatuar süreç, hastalığın ilerlemesiyle birlikte alevlenmelerin daha sık yaşanmasına, komorbidite yükünün artmasına ve ölüm riskinin yükselmesine neden olur. KOAH'ın yönetiminde, yeni prognostik parametrelerin geliştirilmesi ve biyomarkerların tanımlanması, hastalık progresyonunun öngörülmesini kolaylaştırmanın yanı sıra alevlenme riski yüksek bireylerin erken tanınmasını sağlar. Bu ilerlemeler, tedavi yaklaşımlarının daha etkin bir şekilde planlanmasına olanak tanıyarak hem morbidite ve mortalitenin azaltılmasına hem de sağlık sistemi üzerindeki yükün hafifletilmesine katkıda bulunabilir.

Çalışmamız sST2'nin KOAH ataklarını öngörmedeki yerini saptamak için yapılmış tek çalışma, stabil KOAH hastalarında 1 yıllık mortaliteyi öngörmek için yapılmış nadir çalışmalardandır. KOAH hastalarının sağlıklı popülasyona göre daha yüksek sST2 düzeyine sahip olduğu sonucu daha önce yapılmış benzer çalışmaları destekler nitelikteyken; KOAH grubundaki bireylerin sağlıklı gruba göre daha ileri yaş olduğu, erkek cinsiyetin daha fazla olduğu ve bilinen üzere sigara kullanımı ve paket/yıl sayısı ile hastalığın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunlara ek olarak KOAH'ın inflamatuar sürecinde sST2'nin önemini belirtecek şekilde sST2 düzeyi arttıkça nötrofil, nötrofil/lenfosit, wbc ve BUN değerlerinin arttığı gösterilmiştir. Nötrofillerin KOAH'ta kronik ve kalıcı inflamasyonun önemli bir bileşeni olduğunu destekler niteliktedir. Ayrıca sST2 yüksek olan grupta hastaların Hb düzeyinin daha düşük olması takip sürecinde gelişebilecek kronik hastalık anemisine işaret olabilir.

GOLD sınıflamasına göre B ve E sınıfına giren hastaların sayısı sST2 düzeyinin yüksek olduğu grupta daha fazla bulunmuştur. Bunu destekler şekilde hastalığın semptom şiddetini gösteren mMRC skorlaması arttıkça sST2 düzeyi artmıştır. Akciğer fonksiyonlarını gösteren FEV1 ve FVC değerleri sST2 ile ters orantılı bulunmuş olup inflamatuar süreci yoğun olan progrese hastalığın, akciğer fonksiyonlarını kötü etkilediğinin bir göstergesidir. GOLD; alevlenmesi fazla, eozinofil sayısı yüksek hastalara tedavide LABA+IKS kullanımını önermektedir. LABA+IKS kullanımı doktorlar tarafınca uygun görülen ve mevcut tedavisinde bulunan hastalarda inflamasyon göstergesi olarak sST2 düzeyleri yüksek, tedaviye

yanıtın göstergesi olabileceğini düşündüğümüz eozinofil sayıları baskılanmış bulunmuştur.

Çalışmamızda takip süresi kısalığı ve kardiyak komorbiditelerin dışlanması nedeniyle mortal seyreden 3 hastamız olduğundan mortalite ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir veri elde edilememiştir. Çalışmanın uzun dönemde sonuçları tekrar analiz edilip paylaşılması planlanmaktadır.

Klinik ve bilimsel veri anlamında literatüre ilk ve önemli bir katkı sunacağını düşündüğümüz birincil hedefimiz ise sST2 düzeyi arttıkça bir yıllık takip süresince hastaların hafif-orta ve ağır atak sayılarının artması olmuştur. Bir alt sınıflamada ise sST2 'nin acil başvurusu ve servis yatışlarını öngörebildiğini göstermiştir. Bu da sST2'nin hastalık prognozunda kullanılabilir bir marker olduğuna işarettir.

KOAH hastalarının takibinde marker olarak kullanılıp hastaların atak sıklıkları öngörülerek tedavi planlamaları bireyselleştirilebilir ve takip sıklıkları düzenlenebilir. Her atak hasta için yaşam kalitesi ve fonksiyon kaybı oluştururken sağlık sistemine de maddi yük olarak yansımaktadır. Bireyselleştirilmiş tedavi protokolleri KOAH'ın geleceğinde ön plana çıkacağından henüz çalışma aşamasındaki Astegolimab gibi biyolojik ajanların hangi hastalar için nokta atışı tedavi olacağı da bu marker sayesinde tespit edilebilir ve hastalar için tedavide yeni bir umut olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Umut S, Bartu S, Yardımcıları SE, Zeynep AE, Önen P, Polatlı M, et al. Editörler Editors. [cited 2024 Sep 30]; Available from: www.toraks.org.tr
2. Januzzi JL, Mebazaa A, Di Somma S. ST2 and Prognosis in Acutely Decompensated Heart Failure: The International ST2 Consensus Panel. Am J Cardiol. 2015 Apr;115(7):26B-31B.
3. Omland T, Prebensen C, Jonassen C, Svensson M, Berdal JE, Seljeflot I, et al. Soluble ST2 concentrations associate with in-hospital mortality and need for mechanical ventilation in unselected patients with COVID-19. Open Heart. 2021 Dec 21;8(2):e001884.
4. Hoogerwerf JJ, Tanck MWT, Van Zoelen MAD, Wittebole X, Laterre PF, Van Der Poll T, et al. Soluble ST2 plasma concentrations predict mortality in severe sepsis. 2010;
5. Urban MH, Stojkovic S, Demyanets S, Hengstenberg C, Valipour A, Wojta J, et al. Soluble ST2 and all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease—A 10-year cohort study. J Clin Med. 2022 Jan 1;11(1).
6. Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. Am J Respir Crit Care Med. 2022 Dec 1;206(11):1317–25.
7. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2024 Oct 2];380(9859):2095–128. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23245604/
8. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet [Internet]. 2012 [cited 2024 Oct 2];380(9859):2163–96. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23245607/
9. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2024 Oct 2];182(5):693–718. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20802169/
10. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. Lancet [Internet]. 2009 Sep 4 [cited 2024 Oct 2];374(9691):733–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19716966/
11. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. Lancet [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2024 Oct 2];370(9589):758–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765525/
12. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, Connett JE, Kanner RE, Wondra Wong Lee, et al. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. The Lung

Health Study Research Group. Am Rev Respir Dis [Internet]. 1992 [cited 2024 Oct 2];145(2 Pt 1):301–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1736734/
13. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med [Internet]. 2006 Nov [cited 2024 Oct 2];3(11):2011–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17132052/
14. Meghji J, Mortimer K, Agusti A, Allwood BW, Asher I, Bateman ED, et al. Improving lung health in low-income and middle-income countries: from challenges to solutions. Lancet [Internet]. 2021 Mar 6 [cited 2024 Oct 2];397(10277):928–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33631128/
15. Schirnhofer L, Lamprecht B, Vollmer WM, Allison MJ, Studnicka M, Jensen RL, et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. Chest [Internet]. 2007 [cited 2024 Oct 14];131(1):29–36. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17218553/
16. BOLD study | Faculty of Medicine | Imperial College London [Internet]. [cited 2024 Oct 14]. Available from: https://www.imperial.ac.uk/nhli/bold/
17. Burney P, Patel J, Minelli C, Gnatiuc L, Amaral AFS, Kocabaş A, et al. Prevalence and Population-Attributable Risk for Chronic Airflow Obstruction in a Large Multinational Study. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Oct 14];203(11):1353–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33171069/
18. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. Chest [Internet]. 2011 [cited 2024 Oct 14];139(4):752–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20884729/
19. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. Lancet Respir Med. 2022 May;10(5):447–58.
20. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta–analysis. J Glob Health. 2015 Dec;5(2).
21. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J [Internet]. 2006 Sep [cited 2024 Oct 14];28(3):523–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16611654/
22. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. Lancet [Internet]. 2005 Nov 26 [cited 2024 Oct 14];366(9500):1875–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16310554/
23. Quach A, Giovannelli J, Chérot-Kornobis N, Ciuchete A, Clément G, Matran R, et al. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-

aged adults in northern France: The ELISABET study 2011–2013. Respir Med. 2015 Dec;109(12):1553–61.
24. Evidence-informed Policy Network (EVIPNet) [Internet]. [cited 2024 Oct 14]. Available from: https://www.who.int/initiatives/evidence-informed-policy-network
25. Deaths: preliminary data for 2011 - PubMed [Internet]. [cited 2024 Oct 14]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24984457/
26. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet. 2015 Jan;385(9963):117–71.
27. Lopez AD. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. European Respiratory Journal. 2006 Feb 1;27(2):397–412.
28. Levine S, Marciniuk D, Aglan A, Celedón JC, Fong K, Horsburgh R, et al. The Global Impact of Respiratory Disease THIRD EDITION 2 WRITING COMMITTEE.
29. Villegas CG, Paz-Zulueta M, Herrero-Montes M, Parás-Bravo P, Madrazo Pérez M. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review. [cited 2024 Oct 14]; Available from: https://doi.org/10.1186/s13561-021-00329-9
30. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet [Internet]. 1997 May 24 [cited 2024 Oct 14];349(9064):1498–504. Available from: http://www.thelancet.com/article/S0140673696074922/fulltext
31. Li H, Liang H, Wei L, Shi D, Su X, Li F, et al. Health Inequality in the Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Findings from the Global Burden of Disease Study 2019. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis [Internet]. 2022 [cited 2024 Oct 14];17:1695. Available from: /pmc/articles/PMC9342709/
32. Murray CJL, Abraham J, Ali MK, Alvarado M, Atkinson C, Baddour LM, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. JAMA [Internet]. 2013 Aug 14 [cited 2024 Oct 14];310(6):591–608. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23842577/
33. Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene–environment interactions across the lifespan. Lancet Respir Med. 2022 May;10(5):512–24.
34. Morris J, Koski A, Respiratory LJAR of, 1971 undefined. Spirometric standards for healthy nonsmoking adults. atsjournals.orgJF Morris, A Koski, LC JohnsonAmerican Review of Respiratory Disease, 1971•atsjournals.org [Internet]. [cited 2024 Dec 6]; Available from: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/arrd.1971.103.1.57
35. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. Thorax [Internet]. 2015 May 1 [cited 2024 Oct 15];70(5):482–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25739910/
36. Córdoba-Lanús E, Cazorla-Rivero S, García-Bello MA, Mayato D, Gonzalvo F, Ayra-Plasencia J, et al. Telomere length dynamics over 10-years and related outcomes in patients with COPD. Respir Res [Internet]. 2021 Dec 1 [cited

2024 Oct 15];22(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33608013/
37. Hernandez Cordero AI, Yang CX, Milne S, Li X, Hollander Z, Chen V, et al. Epigenetic blood biomarkers of ageing and mortality in COPD. Eur Respir J [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Oct 15];58(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34561282/
38. Hernández Cordero AI, Yang CX, Li X, Milne S, Chen V, Hollander Z, et al. Epigenetic marker of telomeric age is associated with exacerbations and hospitalizations in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Oct 15];22(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34937547/
39. DeMeo DL, Ramagopalan S, Kavati A, Vegesna A, Han MK, Yadao A, et al. Women manifest more severe COPD symptoms across the life course. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis [Internet]. 2018 [cited 2024 Sep 26];13:3021. Available from: /pmc/articles/PMC6171761/
40. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Sonia Buist A, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2024 Sep 26];180(1):3–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19342411/
41. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. Lancet Respir Med [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Oct 15];10(5):497–511. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427530/
42. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramírez-Sarmiento A, Antó JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J [Internet]. 2006 Mar [cited 2024 Oct 15];27(3):542–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16507854/
43. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease - PubMed [Internet]. [cited 2024 Oct 15]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2205437/
44. Assad NA, Balmes J, Mehta S, Cheema U, Sood A. Chronic obstructive pulmonary disease secondary to household air pollution. Semin Respir Crit Care Med [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2024 Oct 15];36(3):408–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26024348/
45. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet [Internet]. 2020 Oct 17 [cited 2024 Oct 15];396(10258):1223–49. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069327/
46. Li J, Sun S, Tang R, Qiu H, Huang Q, Mason TG, et al. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis [Internet]. 2016 Dec 12 [cited 2024 Oct 15];11(1):3079–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28003742/

47. Ross BA, Doiron D, Benedetti A, Aaron SD, Chapman K, Hernandez P, et al. Short-term air pollution exposure and exacerbation events in mild to moderate COPD: a case-crossover study within the CanCOLD cohort. Thorax [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Oct 15];78(10):974–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37147124/
48. De Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2024 Oct 15];183(7):891–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20935112/
49. Martínez-García MÁ, Faner R, Oscullo G, la Rosa-Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Ballester M, et al. Chronic Bronchial Infection Is Associated with More Rapid Lung Function Decline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ann Am Thorac Soc [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Oct 15];19(11):1842–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35666811/
50. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2001 Oct 15 [cited 2024 Oct 15];164(8 Pt 1):1419–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11704589/
51. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. Lancet [Internet]. 2005 Jun 25 [cited 2024 Oct 15];365(9478):2225–36. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15978931/
52. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. The Lancet. 2007 Sep;370(9589):741–50.
53. 2024 GOLD Report - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD [Internet]. [cited 2024 Oct 1]. Available from: https://goldcopd.org/2024-gold-report/
54. Jones PW. Health Status and the Spiral of Decline. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2009 Jan 2;6(1):59–63.
55. Han MLK, Muellerova H, Curran-Everett D, Dransfield MT, Washko GR, Regan EA, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. Lancet Respir Med [Internet]. 2013 Mar [cited 2024 Oct 15];1(1):43–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24321803/
56. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, Jones PW, Watkins ML, Tombs L, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. Respir Res [Internet]. 2019 Oct 30 [cited 2024 Oct 16];20(1):238. Available from: https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-019-1193-9
57. Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018 Dec 3 [cited 2024 Oct 16];12(12). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30521694/

58. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. N Engl J Med [Internet]. 2018 May 3 [cited 2024 Oct 16];378(18):1671–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668352/
59. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. N Engl J Med [Internet]. 2020 Jul 2 [cited 2024 Oct 16];383(1):35–48. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32579807/
60. Akdis M, Burgler S, Crameri R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E, et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon-γ: receptors, functions, and roles in diseases. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2011 [cited 2024 Oct 17];127(3):701-721.e70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21377040/
61. Barnes PJ, Burney PGJ, Silverman EK, Celli BR, Vestbo J, Wedzicha JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2015 Dec 3 [cited 2024 Oct 17];1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189863/
62. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med [Internet]. 2008 Nov 27 [cited 2024 Oct 17];359(22):2355–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19038881/
63. DB B, R S, CJ T, CA D, JA van D. IL-1 family members in the pathogenesis and treatment of metabolic disease: Focus on adipose tissue inflammation and insulin resistance. Cytokine [Internet]. 2015 [cited 2024 Nov 17];75(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26194067/
64. Werenskiold AK, Hoffmann S, Klemenz R. Induction of a mitogen-responsive gene after expression of the Ha-ras oncogene in NIH 3T3 fibroblasts. Mol Cell Biol [Internet]. 1989 Nov 1 [cited 2024 Oct 17];9(11):5207–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2689874/
65. letters STF, 1989 undefined. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. ElsevierS TominagaFEBS letters, 1989•Elsevier [Internet]. [cited 2024 Oct 17]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0014579389816795
66. Löhning M, Stroehmann A, Coyle AJ, Grogan JL, Lin S, Gutierrez-Ramos JC, et al. T1/ST2 is preferentially expressed on murine Th2 cells, independent of interleukin 4, interleukin 5, and interleukin 10, and important for Th2 effector function. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1998 Jun 9 [cited 2024 Oct 17];95(12):6930. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC22690/
67. Yanagisawa K, Takagi T, Tsukamoto T, Tetsuka T, Tominaga S ichi. Presence of a novel primary response gene ST2L, encoding a product highly similar to the interleukin 1 receptor type 1. FEBS Lett [Internet]. 1993 Feb 22 [cited 2024 Oct 17];318(1):83–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7916701/

68. Gächter T, Werenskiold AK, Klemenz R. Transcription of the Interleukin-1 Receptor-related T1 Gene Is Initiated at Different Promoters in Mast Cells and Fibroblasts. Journal of Biological Chemistry. 1996 Jan 5;271(1):124–9.
69. Lingel A, Weiss TM, Niebuhr M, Pan B, Appleton BA, Wiesmann C, et al. Structure of IL-33 and Its Interaction with the ST2 and IL-1RAcP Receptors—Insight into Heterotrimeric IL-1 Signaling Complexes. Structure. 2009 Oct;17(10):1398–410.
70. Dinarello CA, Simon A, Van Der Meer JWM. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. Nature Reviews Drug Discovery 2012 11:8 [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2024 Oct 17];11(8):633–52. Available from: https://www.nature.com/articles/nrd3800
71. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. Annu Rev Immunol [Internet]. 2009 Apr 23 [cited 2024 Oct 17];27(Volume 27, 2009):519–50. Available from: https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev.immunol.021908.132612
72. Lunderius-Andersson C, Enoksson M, Nilsson G. Mast cells respond to cell injury through the recognition of IL-33. Front Immunol. 2012;3(APR).
73. Boga S, Alkim H, Koksal AR, Ozagari AA, Bayram M, Neijmann ST, et al. Serum St2 in Inflammatory Bowel Disease: A Potential Biomarker for Disease Activity. https://doi.org/101136/jim-2016-000062 [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 Oct 17];64(5):1016–24. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1136/jim-2016-000062
74. Surveillance for respiratory hazards in the occupational setting [American Thoracic Society]. Am Rev Respir Dis. 1982 Nov;126(5):952–6.
75. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. European Respiratory Journal. 2009 Sep 1;34(3):648–54.
76. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care [Internet]. 1986 [cited 2024 Oct 1];24(1):67–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3945130/
77. Mueller T, Zimmermann M, Dieplinger B, Ankersmit HJ, Haltmayer M. Comparison of plasma concentrations of soluble ST2 measured by three different commercially available assays: The MBL ST2 assay, the Presage ST2 assay, and the R&D ST2 assay. Clinica Chimica Acta. 2012 Oct;413(19–20):1493–4.
78. Beetler DJ, Bruno KA, Di Florio DN, Douglass EJ, Shrestha S, Tschöpe C, et al. Sex and age differences in sST2 in cardiovascular disease. Front Cardiovasc Med. 2023 Jan 18;9.
79. Ip C, Luk KS, Yuen VLC, Chiang L, Chan CK, Ho K, et al. Soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) for predicting disease severity or mortality outcomes in cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol Heart Vasc [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Nov 27];37:100887. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8528731/
80. OSHIKAWA K, KUROIWA K, TAGO K, IWAHANA H, YANAGISAWA K, OHNO S, et al. Elevated Soluble ST2 Protein Levels in Sera of Patients

with Asthma with an Acute Exacerbation. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Jul 15;164(2):277–81.
81. Portelli MA, Dijk FN, Ketelaar ME, Shrine N, Hankinson J, Bhaker S, et al. Phenotypic and functional translation of IL1RL1 locus polymorphisms in lung tissue and asthmatic airway epithelium. JCI Insight. 2020 Apr 23;5(8).
82. Tajima S, Oshikawa K, Tominaga S ichi, Sugiyama Y. The Increase in Serum Soluble ST2 Protein Upon Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Chest. 2003 Oct;124(4):1206–14.
83. Martinez-Rumayor A, Camargo CA, Green SM, Baggish AL, O'Donoghue M, Januzzi JL. Soluble ST2 Plasma Concentrations Predict 1-Year Mortality in Acutely Dyspneic Emergency Department Patients With Pulmonary Disease. Am J Clin Pathol. 2008 Oct 1;130(4):578–84.
84. Benoit JL, Hicks CW, Engineer RS, Hart KW, Lindsell CJ, Peacock WF. ST2 in emergency department patients with noncardiac dyspnea. Academic Emergency Medicine. 2013 Nov;20(11):1207–10.
85. Watanabe M, Nakamoto K, Inui T, Sada M, Chibana K, Miyaoka C, et al. Soluble <scp>ST2</scp> enhances <scp>IL</scp> -33–induced neutrophilic and pro-type 2 inflammation in the lungs. Allergy. 2022 Oct 16;77(10):3137–41.
86. Vergaro G, Aimo A, Januzzi JL, Richards AM, Lam CSP, Latini R, et al. Cardiac biomarkers retain prognostic significance in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. Journal of Cardiovascular Medicine. 2022 Jan;23(1):28–36.
87. Mueller T, Leitner I, Egger M, Haltmayer M, Dieplinger B. Association of the biomarkers soluble ST2, galectin-3 and growth-differentiation factor-15 with heart failure and other non-cardiac diseases. Clinica Chimica Acta. 2015 May;445:155–60.
88. Xia J, Zhao J, Shang J, Li M, Zeng Z, Zhao J, et al. Increased IL-33 expression in chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2015 Apr 1;308(7):L619–27.
89. Jiang M, Tao S, Zhang S, Wang J, Zhang F, Li F, et al. Type 2 innate lymphoid cells participate in IL-33-stimulated Th2-associated immune response in chronic obstructive pulmonary disease. Exp Ther Med. 2019 Aug 20;
90. Tworek D, Majewski S, Szewczyk K, Kiszałkiewicz J, Kurmanowska Z, Górski P, et al. The association between airway eosinophilic inflammation and IL-33 in stable non-atopic COPD. Respir Res. 2018 Dec 1;19(1):108.
91. Djukanović R, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Walls AF, Roche WR, et al. Effect of an Inhaled Corticosteroid on Airway Inflammation and Symptoms in Asthma. American Review of Respiratory Disease. 1992 Mar;145(3):669–74.
92. England E, Rees DG, Scott IC, Carmen S, Chan DTY, Chaillan Huntington CE, et al. Tozorakimab (MEDI3506): an anti-IL-33 antibody that inhibits IL-33 signalling via ST2 and RAGE/EGFR to reduce inflammation and epithelial dysfunction. Sci Rep. 2023 Jun 17;13(1):9825.