



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN
HASTALARDA TNF-ALFA GEN POLİMORFİZMİNİN
SOLUNUM FONKSİYONLARI VE PROGNOZA ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. NEZİHE ÖZDOĞAN

KAYSERİ-2011



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN
HASTALARDA TNF-ALFA GEN POLİMORFİZMİNİN
SOLUNUM FONKSİYONLARI VE PROGNOZA ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. NEZİHE ÖZDOĞAN

Danışman

Prof. Dr. Ramazan DEMİR

KAYSERİ-2011

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez çalıőmamın her aőamasında yardımlarını ve fikirlerini esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Ramazan DEMİR ve Yrd. Doç. Dr. Asiye KANBAY başta olmak üzere anabilim dalı öğretim üyelerimiz Prof. Dr. İnci GÜLMEZ, Doç. Dr. Fatma Sema OYMAK ve Yrd. Doç. Dr. Hakan BÜYÜKOĞLAN ile asistan, hemőire ve diğer çalışma arkadaşlarıma; tez hastalarımın toplanmasına yardımcı olan Biyolog Saadet KOÇ ENGİN'e, gen polimorfizm çalıőmalarını yürüten Nazife Torunoğlu ve őerife Sar'a, tez verilerinin yazılması aőamasında yardımcı olan İnt. Dr. Yasin ve İnt. Dr. Sinan 'a, tezin istatistiksel aőamasında emeklerini esirgemeyen Dr. Mahmut AKPEK ve sevgili eői Dr. Zeynep Selcen AKPEK'e, asistanlık sürecinde destek ve sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim aileme teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KOAH.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.2.1. Mortalite.....	4
2.1.2.2. Morbidite	5
2.1.2.3. Ekonomik Yük.....	5
2.1.3. Risk Faktörleri.....	6
2.1.3.1. Çevresel Faktörler.....	6
2.1.3.1.1. Sigara.....	6
2.1.3.1.2. Çevresel Mesleki Maruziyet.....	6
2.1.3.1.3. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği.....	7
2.1.3.1.4. Akciğer Gelişimine Etkili Faktörler.....	7
2.1.3.1.5. Sosyoekonomik Durum ve Beslenme.....	8

2.1.3.2. Konakçıya Ait Faktörler.....	8
2.1.3.2.1. Cinsiyet.....	8
2.1.3.2.2. Genetik Faktörler.....	8
2.1.4. Tanı.....	9
2.1.4.1. Semptomların Değerlendirilmesi.....	9
2.1.4.2. Fizik Muayene	10
2.1.4.3. Spirometrik İnceleme	10
2.1.5. KOAH'ın Şiddeti ve Evrelerinin Sınıflandırılması	10
2.1.6. Patoloji	12
2.1.7. Fizyopatoloji	13
2.1.7.1. Aşırı Mukus Sekresyonu ve Silier Fonksiyon Bozukluğu.....	13
2.1.7.2. Hava Akımı Kısıtlanması.....	13
2.1.7.3. Pulmoner Hiperinflasyon.....	14
2.1.7.4. Gaz Alışverişinde Bozulma.....	14
2.1.7.5. Pulmoner Hipertansiyon.....	14
2.1.8. Patogenez.....	15
2.1.8.1. İnflamatuvar Hücreler ve Etkileri.....	15
2.1.8.2. Oksidan-Antioksidan Dengesizliği.....	16
2.1.8.3. Proteaz-Antiproteaz Dengesizliği.....	16
2.1.9. KOAH'da Prognoza Etki Eden Faktörler.....	16
2.1.10. Sistemik İnflamasyon	17
2.1.10.1. Tümör Nekroz Faktör-Alfa	18
2.2. TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR-ALFA GEN POLİMORFİZMİ	18
2.2.1. Tümör Nekroz Faktör-Alfa Gen Polimorfizmi İle KOAH İlişkisi ..	20
3. MATERYAL VE METOD	23
3.1. HASTALARIN SEÇİLMESİ	23

3.2. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER.....	24
3.2.1. Boy-Ağırlık Ölçümleri	24
3.2.2. Vücut Kitle İndeksi (VKİ).....	24
3.3. GENOTİPLENDİRME PROTOKOLÜ	24
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	25
4.BULGULAR.....	26
4.1. KOAH'LI GRUP VE SAĞLIKLI GRUBUN KARŞILAŞTIRILMASI. 26	
4.2.GENOTİPE GÖRE GRUPLANDIRILMIŞ KOAH'LI HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI.....	28
5.TARTIŞMA.....	41
6.SONUÇLAR.....	49
7.KAYNAKLAR.....	51
8.EKLER.....	63
9.ONAY SAYFASI	64

KISALTMALAR

A	: Adenin
AAT	: Alfa-1 antitripsin
BOLD	: Burden of Obstructive Lung Disease
C	: Citosine
CD4	: Cluster of differentiation 4
CD8	: Cluster of differentiation 8
CRP	: C-reaktif protein
CXCL9	: Chemokine (C-X-C motif) ligand 9
DALY	: ‘Disability Adjusted Life Years’
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECHRS	: ‘European Community Respiratory Health Study’
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
EGF	: Epidermal growth factor
ET-1	: Endothelin-1
FEV1	: Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesine atılan hava volümü
FVC	: Zorlu vital kapasite
FRC	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
G	: Guanin
GOLD	: ‘Global Initiative for Obstructive Lung Disease’
IFN- γ	: İnterferon-gama
IL-1	: İnterlökin-1

IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LTB4	: Lökotrien B4
MHC	: Major histocompatibility complex
MMP-9	: Matriks metalloproteaz -9
NHANES 3	: The National Health and Nutrition Examination Survey
NO	: Nitrik Oksit
PCR	: Polymerase Chain Reaction
Raw	: Resistance of airway
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
SLPI	: Secretory Leukocyte Peptidase İnhibitor
SNPs	: Single Nucleotide Polymorphisms
T	: Timin
Tc 1	: Sitotoksik T lenfosit
Th 1	: Yardımcı T lenfosit
TIMP	: Tissue İnhibitor of Metalloproteinases
TLC	: Total lung capacity
TNF- α	: Tümör nekrotizan faktör alfa
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YLD	: ‘Year of healty Life lost due to Disability’

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: GOLD standartlarına göre KOAH evrelemesi	11
Tablo 2: KOAH grubu ve sağlıklı grubun demografik verileri ve solunum fonksiyon testi parametrelerinin karşılaştırılması	27
Tablo 3: KOAH grubu ve sağlıklı grubun TNF- α -308 gen polimorfizm varyantı ..	28
Tablo 4: Gen polimorfizmine göre gruplandırılmış KOAH'lı hastaların demografik verileri	29
Tablo 5: Gen polimorfizmine göre gruplandırılmış KOAH'lı hastaların bir yıl önceki ve sonraki SFT parametreleri ve VKİ karşılaştırmaları	31
Tablo 6: Gen polimorfizmine göre gruplandırılmış KOAH'lı hastaların VKİ açısından karşılaştırılması.....	32
Tablo 7: KOAH'lı hastaların bir yıl önceki ve sonraki VKİ karşılaştırılması.....	32
Tablo 8: Gen polimorfizmine göre gruplandırılmış KOAH'lı hastaların KOAH evreleri açısından karşılaştırılması.....	33
Tablo 9: KOAH'lı Hastalarının bir yıl önceki ve sonraki KOAH evrelerine göre karşılaştırılması	33
Tablo 10: KOAH evrelerine göre VKİ kategorilerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 11: Gen polimorfizmine göre gruplandırılmış KOAH'lı hastaların atak ve hastaneye yatış durumları.....	35
Tablo 12: Atakların KOAH evreleri ile ilişkisi.....	36
Tablo 13. KOAH evreleri ile atak geçirme ilişkisi.....	37
Tablo 14: Gen polimorfizmine göre gruplandırılmış atak geçiren KOAH'lı hastaların KOAH evreleri ile ilişkisi	37
Tablo 15: Hastaneye yatışların KOAH evreleri ile ilişkisi.....	38
Tablo 16. KOAH evreleri ile hastaneye yatış ilişkisi.....	38

Tablo 17: Gen polimorfizmine göre gruplandırılmış hastaneye yatan KOAH'lı hastaların KOAH evreleri ile ilişkisi	39
Tablo 18: VKİ kategorileri ile KOAH atak geçirme arasındaki ilişki.....	40
Tablo 19: VKİ kategorileri ile hastaneye yatış arasındaki ilişki	40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: KOAH'lı hastaların bir yıl önceki ve bir yıl sonraki KOAH evreleri ile VKİ değerlerinin karşılaştırılması	35
--	----

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde izlenen Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) hastalarında TNF-alfa (TNF- α) gen polimorfizmi ile KOAH arasındaki ilişkinin araştırılması ve gen polimorfizminin solunum fonksiyonları ve prognoz üzerindeki etkisinin belirlenmesidir.

Hastalar ve yöntem: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde takip edilen solunum fonksiyon testi (SFT) bulguları ile Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) kriterlerine göre KOAH tanısı doğrulanan 60 erkek hasta ve SFT'leri normal olan, sigara içen sağlıklı 30 erkek olgu değerlendirmeye alındı. 40 yaşın üstü erkek, 20-80 paket yıl sigara içme öyküsü olan, SFT'de postbronkodilatör FEV₁ /FVC oranı \leq %70 olan ve anlamlı reverzibilitesi olmayan (FEV₁ veya FVC \leq %12 ve 200ml) KOAH açısından stabil hastalar dahil edildi; son altı hafta içinde atak geçirmiş ve klinik olarak stabil olmayan KOAH hastaları, tüberküloz, astım, bronşektazi, interstisyel akciğer hastalığı, sarkoidoz veya akciğer kanseri olanlar dışlandı. TNF- α gen polimorfizminin solunum fonksiyon parametreleri ve prognoz ile ilişkisini belirlemek amacıyla hastaların bir yıl önceki FEV₁, FEV₁ /FVC değerleri, vücut kitle indeksleri (VKİ) dosyalarından kaydedildi ve yıllık atak sayısı ile hastaneye yatış sayısı sorgulandı. Bir yıl sonundaki SFT'leri deneyimli solunum fonksiyon teknisyenleri tarafından yapıldı ve VKİ'leri hesaplandı. Kontrol grubuna 40 yaşın üzerinde, 20-80 paket yıl sigara içme öyküsü olan, FEV₁ /FVC oranı $>$ %70, FEV₁ ve FVC $>$ %80 ve başka bir pulmoner hastalık öyküsü olmayan 30 erkek olgu dahil edildi. Her hastadan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındıktan sonra EDTA'lı tüpe üç ml periferik kan alındı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalında genomik DNA izolasyon kiti kullanılarak lökositlerden genomik DNA elde edildi ve ardından TNF- α promotor gen fragmanları Real Time PCR yöntemi ile tespit edildi.

Bulgular: Çalışmaya 60 sigara ilişkili KOAH hastası ve 30 sigara içen sağlıklı olgu alındı. Her iki gruptan kan alınarak genotiplendirme yapıldı. KOAH'lı

grubun 16'sında (% 27) TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi, 44'ünde (%73) TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi, sağlıklı grubun 6'sında (%20) TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi, 24'ünde (%80) TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi tespit edildi. İki grupta da TNF- α -308 A/A gen polimorfizmine rastlanmadı. Her iki grubun gen polimorfizimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.488). KOAH'lı hastalar kendi içinde genotiplere göre gruplandırıldı. İki grubun yaş ve sigara paket-yıl öyküsü benzerdi. TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastalar ile TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastaların bir yıl önceki ve sonraki FEV₁, % FEV₁, FEV₁/FVC değerleri, KOAH evresi ve VKİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların atak ve hastaneye yatış sayıları karşılaştırıldığında; son bir yıl içinde TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan KOAH'lıların 11'i (%69), TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'lıların 27'si (%61) KOAH atak geçirmişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.600). TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan KOAH'lılardan altısının (%38), TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'lılardan 14'ünün (%32) KOAH atak nedeni ile hastaneye yatırıldığı belirlendi. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.680).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçlarına göre; Kafkas ırkı olan Türk popülasyonunda TNF- α -308 gen polimorfizmi ile KOAH gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır. Ayrıca TNF- α -308 gen polimorfizminin KOAH prognozunun önemli belirleyicileri olan FEV₁, VKİ, KOAH atak ve hastaneye yatış üzerine etkili olmadığı da gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: KOAH, gen polimorfizmi, TNF-alfa

EFFECT OF GENE POLYMORPHISM TO RESPIRATORY FUNCTIONS AND COPD PROGNOSIS IN PATIENTS WITH COPD

ABSTRACT

Aim: The aim of study was investigated of association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and TNF-alpha (TNF- α) gene polymorphism and effect of gene polymorphism to respiratory functions and COPD prognosis in patients with COPD, were followed in Erciyes University Medical Faculty Hospital.

Patients and method: Sixty male patients with COPD, diagnosis of COPD were verificationed according to GOLD criteria and 30 male smokers with normal respiratory function test (RFT) who were enrolled at Pulmonary Outpatient Department of Erciyes University Medical Faculty Hospital. The patients were included to study as follows: male older than 40 years of age, smoking history of 20-80 pack-years, FEV₁ /FVC <70%, no significant reversibility (FEV₁ or FVC 12% baseline and 200 ml), had stable COPD patients. The patients were excluded from study as follows: had the patients with acute COPD exacerbations in last six week, untabil patients for COPD, had tuberculosis, asthma, bronchiectasis, interstitial lung disease, sarcoidosis or lung cancer. To determine influenced of genetic effects on FEV₁, FEV₁ /FVC, body mass index (BMI), acute COPD exacerbation and hospitalization at last one year datas registered. Pulmonary function tests performed by experienced lung function technicians.

The control group consisted of 30 male smokers with normal lung function and without marked chest complaint. The inclusion criteria were as follows: male older than 40 years of age, heavy smoker with a smoking history of 20-80 pack-years, FEV₁/FVC >70%, FEV₁ % predicted >80%, and FVC % predicted >80%, no other pulmonary disease by history. All participants gave written informed consent. Three milliliters of whole peripheral blood was obtained from each participant by phlebotomy. Genomic DNA was obtained from blood leukocytes using a genomic

DNA purification kit and then TNF- α gene promoter region was determined by the Real Time PCR technique.

Results: In this study, 60 male patients with smoking-related COPD and 30 smoker healthy subjects were included. Peripheral blood was taken for genotyping from both group people. Sixteen patients of COPD groups (27%) had TNF- α -308 G/A gene polymorphism, 44 patients of COPD groups (73%) TNF- α -308 G/G gene polymorphism and six subjects of healthy group (20%) had TNF- α -308 G/A gene polymorphism, 24 subjects of healthy group (80%) had TNF- α -308 G/G gene polymorphism were obtained. There were no statistically significant differences among gene polymorphism in two groups ($p=0.488$). The patients with COPD were divided according to genotypes. The two groups had similar age and smoking history (pack-years). There were no significant differences among two groups of COPD patients, one of them had TNF- α -308 G/A gene polymorphism and one of them had TNF- α -308 G/G gene polymorphism. Between two groups parameters FEV₁, % FEV₁, FEV₁/FVC and BMI were not statistically significant differences before and after one year. When the compared number of acute COPD exacerbations and hospitalization of patients in last year. Acute COPD exacerbations were done in COPD with TNF- α -308 G/A group 11 (69%), in COPD with TNF- α -308 G/G group 27 (61%). These rates were not statistically significant. Hospitalization rate for acute COPD exacerbation in TNF- α -308 G/A group were 38%, in TNF- α -308 G/G group were 32%. When the compared their rate not statistically significant ($p=0.680$).

Conclusion: In conclusion, there were no association between the TNF- α -308 gene polymorphism and development of COPD in Turkish population, is a Caucasian population. Otherwise there were no effect of TNF- α -308 gene polymorphism to parameters of COPD prognosis like FEV₁, BMI, number of acute COPD exacerbations and hospitalization.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, genetic polymorphism, TNF-alpha

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan inflamatuvar bir süreç sonucu gelişir (1-3). Sigara içimi KOAH'ın en yaygın ve en önemli risk faktörü olarak kabul edilir. Ancak sigara içenlerin yalnızca %10-15'inde KOAH gelişir (4). Ayrıca hem akciğer fonksiyonu hem KOAH için ailesel bir yatkınlık olduğu bilinir (5,6). Bu bulgular KOAH'a yatkınlıkta genetik faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir. Alfa-1 antitripsin eksikliği KOAH için en iyi bilinen genetik risk faktörüdür, vakaların yalnızca %1-2'sinde olduğu tahmin edilmektedir (7). Yapılan çalışmalarda KOAH etyopatogenezinde 25'ten fazla farklı gen tespit edilmiştir (8).

TNF- α primer olarak makrofajlardan salınan ve KOAH progresyonunda kritik rol oynayan bir sitokindir. KOAH'lılar sağlıklı sigara içicileri ile karşılaştırıldığında KOAH'lı hastalardan alınan indüklenmiş balgam, bronkoalveolar lavaj ve bronşial biopsilerde TNF- α konsantrasyonunun artmış olduğu bulunmuştur (9-11). Bu bulgular araştırmacıları TNF- α ile daha fazla çalışma yapmaya sevk etmiştir. 1992'de TNF- α gen düzenleyici bölgesinde -308 pozisyonundaki guaninin adeninle yer değiştirmesinde bir polimorfizm bulunmuştur (12). TNF- α geninin -308 pozisyonundaki bu polimorfizminin; TNF- α salınımını indüklediği ve kan seviyesini artırdığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (13,14).

TNF- α -308 gen polimorfizmi ve KOAH ilişkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar yayınlanmıştır. Zhan ve arkadaşlarının yaptığı 2380 hasta ve 3738 kontrol grubunu içeren 24 çalışmalık metaanalizde Asya popülasyonunda TNF- α -308 gen polimorfizminin artmış KOAH riski ile ilişkili olduğu ancak Kafkas popülasyonunda bu ilişkinin anlamlı olmadığı gösterilmiştir (15). Çin ve Japon popülasyonunda TNF- α -308 gen polimorfizminin kronik bronşit ve sigara ilişkili amfizem gelişiminde yüksek risk oluşturduğu rapor edilmiş (16,17) olmasına rağmen Ishii ve arkadaşlarının Japon popülasyonunda yaptığı başka bir çalışmada zıt sonuçlar rapor edilmiştir (18). Boston'da yapılan bir çalışmada erken başlangıçlı KOAH ile TNF- α -308 A alleli arasında ilişki bulunmuştur (19). Gingo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada -863, -1031, -857, -237, -308 ve +488 gen polimorfizimleri ve KOAH arasındaki ilişkiye bakılmış ve -857 ile -308 dışında diğer gen polimorfizmlerinin KOAH gelişimi ile daha az ilişkili olduğu gösterilmiştir (20). Farklı sonuçlar; farklı etnik popülasyonlar, çeşitli kontrol grupları ve solunum fonksiyon testlerinin farklı şekillerde yapılmasından kaynaklanabilir.

TNF- α gen polimorfizminin KOAH gelişimindeki rolü ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. TNF- α gen promotor bölgesindeki genetik polimorfizmlerinin KOAH gelişimi ve hastalığın progresyonu üzerindeki etkilerinin aydınlatılması gereklidir. KOAH'da inflamatuvar sitokinlerin hava yolları üzerindeki etkisi dolayısıyla solunum fonksiyonlarını doğrudan etkilemesi ve düşük şiddetli sistemik inflamasyon geliştiği düşünüldüğünde bu etkenlere yönelik antiinflamatuvar tedavi stratejileri önem kazanmaktadır. TNF- α 'nın KOAH patogenezinde önemli rol oynadığı (9) bilinmesine rağmen inflamatuvar süreci değiştirecek etkili bir tedavinin yokluğu ve diğer inflamatuvar hastalıklarda anti-TNF- α tedavisinin etkili olması KOAH'da böyle bir tedavinin gerekliliğini ortaya koymuştur. Bu veriler doğrultusunda KOAH'lı hastalarda anti-TNF- α tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili çalışmalar gündeme gelmiştir (21,22). Bu çalışma, TNF- α gen polimorfizmi ve KOAH arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması için daha fazla bilgi sağlamakla birlikte solunum fonksiyonları ve prognoz üzerindeki etkiyi de aydınlatmaya yardımcı olacaktır. Ayrıca, KOAH'ın anti-TNF- α tedavisine beklenen cevabı vermesini veya tedavinin yan etkilerinden kaçınılmasını öngörecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH

2.1.1.Tanım

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan inflamatuvar bir süreç sonucu gelişir. İnflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir(1-3). Önlenbilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olan KOAH, şiddeti ve sıklığı artan alevlenmelerle seyrederek eşlik eden hastalıklar hastalığın doğal gidişini etkiler(23).

2.1.2. Epidemiyoloji

Geçmişte KOAH'ın genel kabul gören bir tanımlamasının bulunmaması, hastalığın prevalansı, morbidite ve mortalitesi ile ilgili gerçek bilgilerin elde edilmesini güçleştirmiştir. KOAH'ın yeterince bilinmemesi ve yeterince tanı konulmaması, hastalıkla ilgili raporlamanın yetersiz kalmasına yol açmıştır. Ancak 2003 yılında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim Grubu (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) "GOLD" tarafından KOAH'ın tanısını koymaya ve şiddetini belirlemeye yönelik olarak önerilen spirometrik eşğin yaygın kabul görmesi, 2002 yılında uluslararası düzeyde KOAH'ın yükünü araştırmada standart bir yöntem geliştiren Obstrüktif Akciğer Hastalığı Yüğü

grubunun (Burden of Obstructive Lung Disease) “BOLD” kurulmuş olması ve GOLD’un 70’den fazla ülkede KOAH’ın önemi konusunda bilinç yaratma ve hastalık ile ilgili daha pozitif mesaj verme çabaları bu konuda önemli değişikliklere neden olmuştur (24). 1990-2001 yılları arasında yayınlanan toplum tabanlı 32 prevalans çalışmasının meta-analizinde, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %9-10 olduğu bildirilmiştir (25). Son yıllarda yapılan iki uluslararası çalışma, bu konuda daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Güney Amerika’nın beş kentinde yapılan PLATINO çalışması (26) ve BOLD girişimi tarafından şimdiye kadar 18 ülkede yapılan çalışmalarda (27) KOAH prevalansının %20’ler düzeyinde olduğu gösterilmiştir.

Sigara içme alışkanlığı ve iç ortam hava kirliliği gibi risk faktörlerinin oldukça yaygın olduğu Türkiye’de, KOAH’ın yüküne yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır (28). 1976’da Ankara Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansı %13.6 (erkeklerde %20.1, kadınlarda %8.2) olarak bildirilmiştir (29). Bir Orta Anadolu ili olan Kayseri’nin kırsal bölgesinde 20 yaş üstü nüfusta “European Community Respiratory Health Study” (ECRHS) anketi kullanılarak yapılan bir çalışmada ise, kronik bronşit prevalansı %13.5 (erkeklerde %17.8, kadınlarda %10) olarak bulunmuştur (30). Son on yılda yapılan iki çalışma, ülkemizde KOAH’ın yüküne yönelik önemli verilerin elde edilmesini sağlamıştır. Bunlardan ilki Sağlık Bakanlığınca yürütülen Ulusal Hastalık Yükü Çalışması, ikincisi ise Adana ilinde yapılan BOLD-Türkiye çalışmasıdır. Sağlık Bakanlığınca Küresel Hastalık Yükü (Global Burden of Study) yöntemi kullanarak Türkiye’de ölüm nedenlerini tahmin etmeyi hedefleyen çalışmada, en sık görülen ölüm nedenleri arasında KOAH’ın üçüncü sırada olduğu bildirilmiştir (31,32). Bu çalışmada KOAH, önde gelen sağlık yükü nedenleri içinde 8. sırada yer almaktadır. Aynı çalışmada, tütün kullanımının KOAH’a bağlı ölümlerin %51.4’ünden sorumlu olduğu bildirilmiştir. BOLD metodolojisi kullanılarak Adana ilinde 2004 Ocak ayı içinde yapılan prevalans çalışmasında, bu ildeki 40 yaş üstü yetişkinlerde sabit oran ölçütü kullanıldığında KOAH prevalansının %19.1 olduğu saptanmıştır (33,34).

2.1.2.1. Mortalite

KOAH dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre bugün dünyada 600 milyon KOAH’lı hasta bulunmaktadır ve her yıl

2.3 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir. DSÖ'nün 2002 yılındaki raporuna göre, KOAH dünyada 5. en sık ölüm nedenidir (35) ve tahminlere göre KOAH, 2030 yılında 4. en sık ölüm nedeni haline gelecektir (36). Bu mortalite artışına; sigara içme salgınının giderek yayılması, ülkelerin çoğunda demografik yapının değişmesi ve nüfusun daha büyük bir bölümünün daha uzun yaşaması yol açmaktadır (37).

2.1.2.2. Morbidite

Morbidite ile ilgili değerlendirmede geleneksel olarak poliklinik sayıları, acil servis başvuruları, hastaneye yatışlar gibi ölçütler kullanılmaktadır. Fakat morbiditeyi değerlendirmede kullanılan bu ölçütler, dış faktörlerden etkilenmeye eğilimli oldukları için mortalite verilerinden daha az güvenilirdir (24). Son yıllarda DSÖ tarafından morbiditeyi veya hastalık yükünü değerlendirmede (Year of healthy Life lost due to Disability) "YLD" ve (Disability Adjusted Life Years) "DALY" ölçütleri kullanılmaktadır. Gerek sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar olarak tanımlanan YLD, gerekse erken ölümler ve sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı olarak tanımlanan DALY açısından KOAH, önemli bir morbidite nedenidir ve önümüzdeki yıllarda hastalığın yaygınlaşmasına paralel olarak KOAH'a bağlı YLD ve DALY'nin artması beklenmektedir (36).

2.1.2.3. Ekonomik Yük

KOAH'da tanı ve tedavi harcamaları gibi doğrudan ve sakatlığın ekonomik sonuçları, kaybedilen iş gücü, erken ölüm, hastalık nedeni ile yapılan aile harcamaları gibi dolaylı maliyetler, oldukça yüksek düzeydedir. Gelişmiş ülkelerde KOAH alevlenmelerinin maliyeti, sağlık bütçesi içinde önemli bir yere sahiptir. Avrupa Birliği ülkelerinde; solunum hastalıklarına bağlı ikincil toplam doğrudan maliyetin toplam sağlık hizmeti bütçesinin %6'sını oluşturduğu, KOAH'a ikincil harcamaların da bu maliyetin %56'sı olduğu (38.6 milyar euro) bildirilmiştir . 2002 verilerine göre ABD'de; KOAH'a bağlı doğrudan maliyet 18 milyar dolar, dolaylı maliyet ise 14.1 milyar dolar olarak hesaplanmıştır. Hastalık şiddeti arttıkça, neden olduğu maliyetler de artmaktadır (36).

2.1.3. Risk Faktörleri

KOAH gelişimi ile ilgili risk faktörleri, çevresel ve kişisel faktörler olarak ayrılır. KOAH genellikle sigara dumanı ve genetik faktörlerle, çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır.

2.1.3.1. Çevresel Faktörler

2.1.3.1.1. Sigara

Sigara bilinen en önemli KOAH nedenidir. Genel anlamda sigara içenlerde KOAH gelişme riski %10-15 civarında olup, yaşla birlikte bu oranda belirgin artış görülür (4). Otuzlu yaşlardan sonra sağlıklı kişilerde, FEV₁ değerlerinde yıllık 20-40 ml arasında bir düşüş meydana gelmesi beklenen bir durumdur (37). Sigara içen ve sigara dumanının zararlı etkilerine karşı duyarlı olan kişilerde ise bu düşüş daha hızlı olacağından, ilerleyen yaşla birlikte klinik olarak belirgin KOAH gelişmesi kaçınılmaz olacaktır (38). Son yıllarda yapılan çalışmalarda kadın cinsiyetin sigara dumanına erkeklerden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (3,39). Pasif olarak sigara dumanına maruziyetin de KOAH gelişme riskini, hiç sigara dumanına maruz kalmamış kişilere oranla belirgin olarak arttırdığı bilinmektedir. Haftada 40 saatten fazla ve 5 yıldan uzun süreli sigara dumanı maruziyetinin KOAH gelişme riskini %50 oranında arttırdığı saptanmış olduğundan, bireyler aktif olarak sigara içmeseler dahi yoğun sigara dumanı maruziyetinden kaçınmaları önemlidir (40).

2.1.3.1.2. Çevresel ve Mesleki Maruziyet

Her türlü iş ortamında (fabrikalar, açık veya kapalı üretim tesisleri, çiftlikler gibi) akciğerlere zarar verebilecek çeşitli gaz ve tozlara inhalasyon yolu ile uzun süre maruz kalınması sonucu KOAH gelişebilir. Her işyeri maruziyetinin KOAH'la sonuçlanmıyor olması, saptanabilen veya saptanamayan eşlik eden diğer risk faktörlerinin varlığı ve/veya bu kişilerde KOAH gelişmesi yönünde yatkınlığa yol açan genetik bozuklukların olabileceği ihtimallerini akla getirmektedir. İlk bakışta daha çok gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerin sorunu gibi görünmekle birlikte, NHANES III çalışmasının sonuçları ABD'deki KOAH olgularının %19.2'sinin iş ortamı kaynaklı olduğunu göstermiştir (4). Aynı çalışmanın verilerine göre mesleki maruziyet yaşam boyu hiç sigara içmemiş olanlarda görülen KOAH olgularının %31.1'inden sorumlu bulunmuştur.

2.1.3.1.3. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği

İç ortam havasının kirli olması diğer önemli bir KOAH nedeni olup iş ortamı maruziyetinin aksine özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerin sorunudur. İç ortam hava kirliliğinin en önemli nedeni olan biyomas maruziyetinin tanımı “ısınma veya yemek pişirmek maksadı ile her türlü organik artığın iyi şekilde izole edilmeden yakılması ve o sırada ortaya çıkan zararlı gaz ve partiküllere soluma yolu ile maruz kalınması” olarak yapılmaktadır. Biyomas yakıtları içine genel anlamda odun, odun kömürü, çalı, çırpı ve tezek gibi ürünler girmekle birlikte, bölgelere ve ülkelere göre biyomas yakıt türleri çeşitlilik gösterebilir. Biyomas maruziyetinin özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde, sigara içmeyen kadınlarda ortaya çıkan KOAH’dan büyük oranda sorumlu olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (41). Ülkemizin bazı kırsal kesimlerinde özellikle kadınlar arasında yoğun biyomas maruziyetinin halen devam ettiğini gösteren yeni çalışmalar mevcuttur (42). Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerdeki toplam KOAH olgularının yaklaşık %20’sinden biyomas maruziyetinin sorumlu olduğu gösterilmiş olup, ülkemizde yapılan çalışmaların verileri de benzer niteliktedir (43-45). Dış ortam hava kirliliği potansiyel KOAH nedenlerinden birisi olarak birçok çalışmaya konu edilmekle birlikte, tek başına KOAH’a neden olduğu yönünde yeterli veri elde edilememiştir. Bununla birlikte dış ortam hava kirliliğinin KOAH dahil solunum ve kalp hastalıklarını alevlendirdiği ve kötü seyretmesine yol açtığı bilinmektedir. Yoğun hava kirliliği özellikle çocuklarda akciğer gelişimini olumsuz yönde etkiler (46). Ayrıca solunum yolu enfeksiyonlarını arttırarak ilerleyen yaşlarda KOAH gelişim riskini arttırır.

2.1.3.1.4. Akciğer Gelişimine Etkili Faktörler:

Akciğerlerin gelişimi anne karnında başladığından, akciğer gelişimi üzerinde etkili olabilecek her türlü faktörün anne karnından itibaren çocukluk çağlarına kadar irdelenmesi gerekir. Akciğerin gelişme sürecinde karşılaşılan tüm bu olumsuz faktörler KOAH gelişimine yol açabilir. Sigara içen annelerde düşük doğum ağırlığı ve erken doğum daha sık görülmektedir. Düşük doğum ağırlığı, akciğerlerin gelişimini de olumsuz etkiler. Sigara içimine bağlı olsun veya olmasın bu şekilde doğan çocuklar daha sık ve ağır bakteriyel veya viral solunum yolu enfeksiyonu geçireceklerinden, erişkin yaşlar için beklenen akciğer fonksiyonlarına ulaşmaları zorlaşacaktır. Düşük solunum fonksiyonlarına sahip bireylerde KOAH gelişimi riskinin arttığı gösterilmiştir (47).

Aynı şekilde erken doğum ve düşük doğum ağırlığından bağımsız olarak, çocukluk çağlarında ağır ve sık solunum yolu enfeksiyonu (bakteriyel veya viral) geçirilmesi de benzer mekanizmalarla akciğer fonksiyonlarını etkileyerek KOAH gelişimine zemin hazırlamaktadır. Ayrıca geçmişinde akciğer tüberkülozu öyküsü olan bireylerde KOAH'ın 2-4 kat daha sık ortaya çıktığı yönünde bulgular mevcuttur (26).

2.1.3.1.5. Sosyoekonomik Durum ve Beslenme

Kesin mekanizması bilinmese de; sosyoekonomik düzeyi düşük kişilerde KOAH gelişme riski artmıştır (48). Beslenme ile KOAH gelişimi arasındaki nedensel ilişki tam olarak bilinmemektedir. Fakat, malnütrisyon ve kilo kaybının, solunum kas kitlesinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir ve KOAH'lı hastaların yaşam beklentisinde, beden kitle indeksinin bir kriter olduğu bilinmektedir (49).

2.1.3.2. Konakçıya Ait Faktörler

2.1.3.2.1. Cinsiyet

Geçmiş yıllarda, KOAH prevalansının erkeklerde yüksek olduğu bildirilmesine rağmen; gelişmiş ülkelerde yönetilen son çalışmalarda, tütün kullanımının yaygınlaşmasına bağlı, kadın ve erkeklerde KOAH prevalansının eşitlendiği görülmektedir (50,4). Bazı çalışmalarda, kadınların tütüne karşı daha duyarlı oldukları bildirilmiştir fakat bu konuda yapılan çalışmalar yeterli değildir (51).

2.1.3.2.2. Genetik Faktörler

Sigaranın KOAH gelişimindeki rolü yaklaşık 50 yıldır bilinmesine rağmen, toplumlar arasındaki KOAH prevalansı sigara içme oranlarından bağımsız olarak büyük değişiklikler göstermektedir. Diğer taraftan inhalasyon yolu ile alınan ve hava yollarına zarar verme olasılığı yüksek olan gaz, toz ve partiküllere ne oranda maruz kalırsa kalınsın risk altındaki her bireyde KOAH gelişmediği de bir gerçektir (26,34,42).

Sigara içimi KOAH'ın en yaygın ve en önemli risk faktörü olarak kabul edilir. Ancak sigara içenlerin yalnızca %10-15 'inde KOAH gelişir(4). Ayrıca hem akciğer fonksiyonu hem KOAH için ailesel bir yatkınlık olduğu bilinir (5,6). Sigara bağımlısı olan ya da aynı çevresel karşılaşmanın söz konusu olduğu kişilerin bazılarında KOAH gelişmesi ve bazı ailelerde KOAH'ın sık görülmesi, patogeneizde genetik faktörlerin çok önemli bir yerinin olduğuna işaret eder (52,53). Alfa-1

antitripsin (AAT) eksikliği KOAH için en iyi bilinen genetik risk faktörüdür, vakaların yalnızca %1-2'sinde olduğu tahmin edilmektedir (7). KOAH'lı hastalarda oldukça nadir olarak saptanan AAT eksikliği dışında, henüz tam olarak belirlenememiş genetik birçok faktör rol oynar. Bir çalışmada, KOAH hastalarının kardeşlerinde kontrole göre KOAH gelişme riski 2-3 kat daha fazlaydı ve özellikle erkek kardeşlerde risk artışının daha belirgin olduğu saptanmıştır (54). Prevalanstaki bu artış yaş, cinsiyet, sigara öyküsü ve AAT geni ile ilgili değildi. Üç Avrupa ülkesinde (İngiltere,Hollanda,İtalya) yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, kronik bronşitli hastaların ailelerinin hiç sigara içmemiş bireylerinde bile akciğer fonksiyonlarının etkilendiği görülmüştür (55).

KOAH patogenezinde, çok sayıda hücre tipi, enzimler ve inflamatuvar medyatörler kompleks bir interaksiyonla hava yolu inflamasyonu ve akciğer parankim harabiyetine neden olur. Bu nedenle KOAH'tan sorumlu olabilecek tek bir majör genin bulunması söz konusu değildir. Yapılan çalışmalarda KOAH etyopatogenezinde 25'ten fazla farklı gen tespit edilmiştir (8). KOAH'ın genetik temeli tam olarak anlaşılamamıştır. Muhtemelen farklı gen kombinasyonları çevresel faktörlere karşı duyarlılığı artırmaktadır. KOAH patogenezinde yer alan genler; antiproteoliz, toksik maddelerin metabolizması, antioksidan, oluşan inflamatuvar yanıt ve mukosilyer klirensle ilgili genlerdir. Bu nedenle KOAH, karmaşık bir genetik hastalık olarak tanımlanabilir (56).

2.1.4. Tanı

Kronik öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı yakınmaları ve/veya risk faktörlerine maruziyet öyküsü olanlarda KOAH düşünülmelidir. Risk faktörü taşıyan olgularda semptomlar mutlaka sorgulanmalıdır (37).

2.1.4.1. Semptomların Değerlendirilmesi

Hafif KOAH'da, olguların temel semptomları kronik öksürük ve balgam çıkarmadır. Bu semptomlar, hava akımı kısıtlılığı gelişiminden yıllar önce başlamış olabilir ve genellikle hastalar tarafından önemsenmez. Bu durum genellikle sigara içimine, yaşlanmaya ya da kondüsyon kaybına bağlanır. Orta şiddette KOAH'da, hava akımı kısıtlılığı belirginleştiği için hastalar sıklıkla günlük aktivitelerini etkileyen nefes darlığından yakınır. Olgular genellikle bu evrede semptomlarının belirginleşmesi nedeniyle doktora başvurur ve KOAH tanısı alır.

KOAH, komorbiditelerle seyreden bir hastalıktır. Bu hastalıklara özgü semptomlar KOAH'ın tüm evrelerinde görülebilir ancak hastalık evrelerine paralel olarak artar. Eşlik eden hastalıkların semptomları, hastalığın doğal seyrini olumsuz etkiler.

KOAH'ın en sık rastlanan komplikasyonları; pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, solunum yetmezliği, pnömotoraks ve venöz tromboembolizmdir. Bu nedenle komplikasyonlara özgü semptomlar da sorgulanmalıdır (36).

2.1.4.2. Fizik Muayene

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

2.1.4.3. Spirometrik İnceleme

KOAH düşünülen her olguda kesin tanı için spirometrik inceleme yapılmalıdır. Spirometrik değerlendirme KOAH tanısını kesinleştirmede, ayırıcı tanıda ve hastalığın seyrini izlemede yararlıdır. Spirometrik inceleme mevcut hava akımı kısıtlanmasını göstermede en iyi standardize edilmiş, kolay, tekrarlanabilir ve en objektif yaklaşımdır. Her sağlık biriminde yeterli kalitede spirometre yapılabilmesi ve değerlendirilebilmelidir. KOAH tanısı; hastalık riski olan kişilerde, bronkodilatör uygulamayı takiben solunum fonksiyon testinde kalıcı ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının gösterilmesi ile konur.

Tanı için 400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin verildikten en az 15-20 dakika sonra ölçülen FEV₁/FVC oranı %70'den küçük olmalıdır. Ancak yaşla birlikte bu oran sağlıklı kişilerde de düşebileceği için, ileri yaşlarda KOAH tanısı koyarken dikkatli olunmalıdır (36).

2.1.5. KOAH'ın Şiddeti ve Evrelerinin Sınıflandırılması

KOAH'ta solunum fonksiyon testleri; hastalığın tanısında, hastalığın şiddetinin belirlenmesinde, hastalık seyrinin ve prognozunun değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılır.

Spirometri, tanıda başlıca dayanak olup, hava akımı sınırlanmasının varlığı ve şiddetini değerlendirmede kolay ve tekrarlanabilir olması nedeniyle kullanılır. Uzlaş raporlarında, izlem için yılda bir kez spirometrik inceleme önerilmiştir (57). Hastalığın şiddeti, spirometri ile ölçülen hava akımı sınırlamasına göre ve

postbronkodilatör FEV₁ dikkate alınarak saptanmaktadır. Hastaların %30'unda bronkodilatör inhalasyonundan sonra, FEV₁'de %20'lik bir artış görülebilir. FEV₁ ölçümünün kolaylığı ve hava yolu dinamiğini yansıtan parametrelere oranla değişkenliğinin daha az olması nedeniyle havayolları obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan parametredir. Hem volüm-zaman, hem de akım-volüm eğrilerinden edinilebilir. FEV₁'in azalması havayolları obstrüksiyonunun tipik bulgusudur, ancak genellikle büyük havayollarındaki değişimleri yansıtmaması nedeniyle KOAH'ın erken dönemlerinde hassas olmayabilir. Bu nedenle erken dönemde KOAH'ın değerlendirilmesinde FEV₁/FVC oranının daha duyarlı bir indeks olduğu kabul edilmektedir. Dolayısıyla GOLD, KOAH'da havayolu obstrüksiyonunun şiddetinin ve hastalığın evresinin belirlenmesinde FEV₁'in mutlak değeri ve FEV₁/FVC oranının birlikte değerlendirilme zorunluluğunu getirmiştir ve hastalık şiddetinin dört evreye ayrıldığı basit bir sınıflandırma önermektedir (23) (Tablo 1).

Evre I: Hafif KOAH: Hafif hava akımı sınırlanması ile karakterizedir (FEV₁ / FVC < %70, FEV₁ ≥ %80, beklenenin). Kronik öksürük ve balgam çıkarma semptomları olabilir, ama her zaman yoktur. Bu evrede kişi genellikle akciğer fonksiyonunun anormal olduğunun farkında değildir.

Tablo 1: GOLD standartlarına göre KOAH evrelendirmesi

KOAH'ın Evrelendirilmesi	
Evre	Özellikler
1:Hafif KOAH	FEV ₁ /FVC<%70 FEV ₁ ≥%80 Kronik semptomlar var veya yok
2:Orta KOAH	FEV ₁ /FVC<%70 %50≤ FEV ₁ <%80 (beklenenin) Kronik semptomlar var veya yok
3:Ağır KOAH	FEV ₁ /FVC<%70 %30≤ FEV ₁ <%50 (beklenenin) Kronik semptomlar var veya yok
4:Çok Ağır KOAH	FEV ₁ /FVC<%70 FEV ₁ <%30 veya FEV ₁ <%50 + Solunum yetmezliği ya da sağ kalp yetmezliği bulguları

Evre II: Orta şiddette KOAH: Hava akımı sınırlanmasında artış ile karakterizedir. ($FEV_1/FVC < \%70$ ve $\%50 \leq FEV_1 < \%80$, beklenenin); tipik olarak efora bağlı nefes darlığı vardır ve zaman zaman öksürük ve balgam çıkarma da olabilir. Bu evre tipik olarak hastaların kronik solunum semptomları ya da alevlenme nedeniyle hekime başvurdıkları evredir.

Evre III: Ağır KOAH: Hava akımı sınırlanmasında ağırlaşma ($FEV_1/FVC < \%70$ ve $\%30 \leq FEV_1 < \%50$, beklenenin), nefes darlığında artma, egzersiz kapasitesinde azalma, halsizlik ve hemen her zaman hastanın yaşam kalitesi üzerinde etki yapan tekrarlayan alevlenmelerle karakterizedir.

Evre IV: Çok Ağır KOAH: Ağır hava akımı sınırlanması ($FEV_1/FVC < \%70$ ve $FEV_1 < \%30$, beklenenin ya da $FEV_1 < \%50$, beklenenin ve kronik solunum yetmezliği, kor pulmonale).

Kronik solunum yetmezliği veya kor pulmonalenin bulunduğu bütün hastalar, $FEV_1 \geq \%30$ (beklenenin) olsa bile Evre IV KOAH sayılabilir. Bu evrede yaşam kalitesi ileri derecede bozulmuştur ve alevlenmeler yaşamı tehdit edici nitelikte olabilir.

2.1.6. Patoloji

KOAH'daki patolojik değişiklikler; proksimal hava yolları, periferik hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda görülür. Bunların sonucunda, iki temel olay gelişir. Biri, havayollarını etkiler ve fibrozis, lümende daralma ile bronşit olarak; diğeri, parankimi etkiler ve amfizem olarak sonuçlanır (58). Patolojik değişiklikler; inflamatuvar hücre infiltrasyonuna, bu infiltrasyonun neden olduğu kronik inflamasyona ve tamir mekanizmalarının uygunsuz çalışması sonucu gelişen yapısal değişikliklere bağlıdır (58,59,60).

Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması, büyük hava yollarından kaynaklanmaktadır. Bu durum KOAH atak ve stabil dönemde farklılıklar gösterir. Mukus sekresyonunun artışının ana nedeni, epitelyum altındaki serö-müköz bezlerdeki hiperplazidir. Bu bezlerdeki hiperplazi bronş duvarında kalınlaşmaya neden olur (61). Diğer histopatolojik bulgular ise; sigara ve diğer iritanlara kronik olarak maruziyet sonucu, yüzey epitelindeki mukus salgılayan goblet hücrelerinin sayısında artış, epitel hücrelerinde atrofi, skuamöz metaplazi, siliyer hücrelerin sayı ve fonksiyonunda azalma, submukozal mukus salgılayan bezlerde artış ve genişleme, bronş duvarında kalınlaşma ve inflamasyondur. Bu değişiklikler, hava yolu

duvarında kalınlaşmaya neden olarak lümeni daraltmakta ve hava yolu obstrüksiyonu gelişimine katkıda bulunmaktadır.

KOAH'ta akciğer parankiminde görülen temel değişiklik amfizemdir. KOAH'a özgü patolojik değişiklikler sadece hava yolları ve parankimle sınırlı değildir. Hastalığın erken dönemlerinde intima kalınlaşması ile başlayan yapısal değişiklikler, KOAH ağırlaştıkça damar duvarı kalınlaşmasına kadar ilerleme gösterir (56,62). İntima tabakasında kalınlaşma, düz kas hiperplazisi ve damar duvarının inflamatuvar hücreler tarafından infiltrasyonu damar duvarında görülen yapısal değişikliklerdir (63).

2.1.7. Fizyopatoloji

KOAH'a özgü fizyopatolojik değişiklikler sırasıyla; aşırı mukus sekresyonu, siliyer disfonksiyon, hava akımı kısıtlanması, akciğer hiperinflasyonu, gaz alışverişinde bozulma, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaledir (58).

2.1.7.1. Aşırı Mukus Sekresyonu ve Siliyer Fonksiyon Bozukluğu

KOAH'da lökotrienler, proteazlar ve nöropeptidler gibi inflamatuvar belirteçlerin etkisiyle mukus salgılayan bezlerde hiperplazi ve goblet hücrelerinde sayısal artış meydana gelir (58). Epidermal büyüme faktörü (EGF); mukus hücre hiperplazisi ve aşırı mukus sekresyonu üzerinde önemli rol oynamakta, sigara dumanı gibi uyaranların mukus sekresyonu üzerine etkilerini düzenlemektedir (64).

2.1.7.2. Hava Akımı Kısıtlanması

KOAH'ın en belirgin fizyopatolojik bulgusu eforla daha da belirginleşen ekspiratuvar hava akımı kısıtlanmasıdır (58,65,66). Ekspiratuvar hava akım kısıtlılığı; mukoza inflamasyonu ve ödem, hava yollarında yeniden yapılanma, peribronşiyoler fibrozis ve sekresyonların etkisiyle hava yolu direncinin artması ve elastik yapının parçalanması sonucunda hava yollarını açık tutan alveoler tutamakların kaybı ile ekspirasyon akımı için gerekli itici basıncın azalması sonucunda ortaya çıkar (65). KOAH'da hava yolu obstrüksiyonu genellikle geri dönüşümsüz olup, elastin-kollagen ağının parçalanması sonucunda gelişen elastik 'recoil' (geri çekim basıncı) kaybı ve periferik hava yollarında gelişen fibrozis, distorsiyon ve obliterasyona bağlıdır. Obstrüksiyonun geri dönüşümlü bölümü; hava yolu düz kas kontraksiyonu, aşırı mukus sekresyonu ve inflamasyona bağlıdır (67-69). KOAH'da erken dönemde periferik hava yollarında obstrüksiyon vardır ve

maksimum akım volüm eğrisinin ekspiratuvar kolunda konkavlaşma gözlenir. Ortaları KOAH'da ise başta FEV₁ olmak üzere tüm hava akım hızlarında azalma, hava yolu direncinde (Raw) artma, akciğer volümlerinde ve statik akciğer kompliyansında artma, geri çekim basıncında azalma gözlenir.

2.1.7.3. Pulmoner Hiperinflasyon

Ekspiratuvar hava akım kısıtlanması ve alveoler duvar hasarı nedeniyle destek yapısından yoksun kalan periferik hava yollarının ekspirasyon sırasında pozitif plevral basıncın etkisiyle dinamik kompresyona uğrayarak erken kapanması, hava hapsi ve pulmoner hiperinflasyona neden olur. Hastalığın erken dönemlerinde rezidüel volüm (RV) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) artar, ileri dönemde buna total akciğer kapasitesinde (TLC) artma da eklenir (59).

2.1.7.4. Gaz Alış-Verişinde Bozulma

KOAH'lı hastalarda ventilasyon/perfüzyon dengesizliği; solunum mekaniğinde değişme, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı yüzeysel solunum biçimi gaz alış verişinde bozulmaya ve solunum yetmezliğine neden olabilir (69). KOAH'da hipoksemi gelişiminde en önemli mekanizma, ventilasyon/perfüzyon dengesizliğidir. Ventilasyon/ perfüzyon oranı yüksek ve düşük alveoler birimler bulunabilir ve gaz alışverişini etkiler. Fizyolojik şant ve fizyolojik ölü boşluk oranları da normal kişilere göre belirgin olarak artar (70,71). FEV₁'in %50'nin üzerinde olduğu hastalarda ventilasyon/perfüzyon dengesizliği kısmen vardır ve hafif dereceli bir hipoksemiye neden olur. Bundan periferik hava yollarında ortaya çıkan yapısal değişimler sorumludur. Hastalığın orta-çok ağır evrelerinde ise ventilasyon/perfüzyon dengesizliği ve ölü boşluk oranı çok daha belirgin bulunmuştur (70,71). Alevlenmeler sırasında ventilasyon/perfüzyon dengesizliği daha da artar, ancak birkaç haftalık tedavi sonrasında düzelir. Bu bulgu alevlenmeler sırasındaki ventilasyon/perfüzyon dengesizliğinin bir bölümünün geri dönüşümlü olduğunu, mukus tıkaçları, bronş duvarı ödemi, bronkokonstrüksiyon ve hava hapsi gibi faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (71).

2.1.7.5. Pulmoner Hipertansiyon

KOAH'da hastalığın ileri evrelerinde hafif-orta şiddette pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Progresif seyrettiği durumda sağ ventrikül dilatasyonu ve kor pulmonale ile sonuçlanabilir. KOAH'da pulmoner hipertansiyon prekapiller tiptedir ve

pulmoner vasküler direnç artışıyla ilişkilidir. Sigara dumanı ve inflamasyon endotel hücre hasarına ve fonksiyon bozukluğuna neden olur. Endotel fonksiyon bozukluğu vazoaaktif faktörler ve büyüme faktörleri arasında dengesizliğe yol açarak damar düz kas hücresi proliferasyonunu tetikler. Endotelin-1 (ET-1), anjiotensin gibi vazokonstrüktörler ve nitrik oksit (NO), prostasiklin gibi vazodilatörler arasındaki denge bozulur. Pulmoner hipertansiyon gelişiminde bir diğer faktör hipoksidir. Akut hipoksi pulmoner vazokonstrüksiyona neden olurken, kronik hipoksi vasküler yatakta yeniden yapılanmaya (remodelling) yol açar (72).

2.1.8. Patogenez

KOAH; sigara dumanı, toksik gaz ve partiküllere maruziyet sonucu akciğerde inflamasyon, doku hasarı, tamir ve savunma mekanizmalarında hasarlanma ile oluşan bir hastalıktır (58). KOAH'daki inflamatuvar yanıt aşırı mukus üretimi, hava yollarında fibrozis ve daralma, parankimal yapılarda ve damarlarda hasarlanmaya neden olur. Bunun sonucu olarak hava hapsi ve hava akımı kısıtlanması ortaya çıkar. Bazı KOAH hastaları sigara içicisi değildir. Bu hastalardaki inflamasyonun özellikleri bilinmemektedir. Sigarayı bırakmış kişilerde inflamatuvar değişikliklerin devam ettiği gözlenmektedir. Bu nedenle olayda inflamatuvar sürecin devamlılığını sağlayan endojen mekanizmalar, örneğin otoimmunité veya persistan enfeksiyonlardan şüphe edilmektedir (73). Hücresel inflamasyon, oksidatif stres ve proteaz-antiproteaz dengesizliğinin yarattığı etkiler nedeniyle artar (74).

2.1.8.1. İnflamatuvar Hücreler ve Etkileri

KOAH'daki kronik inflamasyonun başlıca sorumlusu olan inflamatuvar hücreler, salgıladıkları belirteçler aracılığı ile birbirleriyle ve yapısal hücrelerle etkileşime geçerek hastalığın oluşmasına neden olurlar. Makrofajlar KOAH inflamasyonunun temel hücrelerinden biri konumundadır. Salgıladıkları tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin 8 (IL-8) ve lökotrien B4 (LTB4) gibi kemoatraktan mediyatörler ile nötrofilik inflamasyonu artırmaktadır (75,60). Nötrofiller, nötrofil elastaz gibi serin proteazlar salgılayarak mukus hipersekresyonunda ve alveol destrüksiyonunda rol oynar (75). KOAH'da total T lenfosit sayısı akciğer parankiminde, periferik ve santral hava yollarında artmıştır. T lenfositlerin çoğunluğu CD8+ sitotoksik (Tc1) T lenfositlerden oluşur. CD4/CD8 oranı tersine dönmüştür. Ortamda daha az oranda bulunan CD4+ T lenfositler Th1 yönünde dönüşüm gösterirler. T lenfositler; perforin,

granzim B ve TNF- α salgılayarak sitoliz ve alveoler epitelyal hücrelerin apoptozisine neden olur (75). İn hale edilen sigara dumanı ve diğer iritanlar, epitelyum hücrelerini ve makrofajları uyarırlar. Bu uyarım sonrası makrofajlar çeşitli kemotaktik faktörler salgırlar. Kemotaktik faktörler monositler, nötrofiller ile Th1 ve Tc1 hücrelerini ortama çeker. Ortama gelen Tc1 hücreler interferon gamma (IFN- γ) salgılayarak CXCL9 ve 10 salgılanımını stimüle ederler. Ortama toplanan inflamatuvar hücrelerden nötrofil elastaz ya da matriks metalloproteaz 9 (MMP9) gibi proteazlar salgılanır. Bu moleküller elastin degradasyonu ve alveoler duvar destrüksiyonu ile; amfizeme, goblet hücrelerinde ve submukozal bezlerde salgı artışı ile kronik bronşite neden olur. Epitelden salgılanan büyüme hormonları fibroblastları uyarır, fibroblastlar küçük hava yollarında fibrozise ve hava yolu duvarında kalınlaşmaya neden olur (36).

2.1.8.2. Oksidan-Antioksidan Dengesizliği

KOAH'da oksidan-antioksidan dengesi oksidanlar lehine bozulmuştur. Oksidanlar; 1) akciğer hücrelerini direkt hasara uğratarak, 2) mukus hipersekresyonu yaparak, 3) antiproteazları inaktive ederek, 4) direkt proteazların etkinliğini arttırarak, 5) plazma eksudasyonuna neden olarak, 6) redoks duyarlı transkripsiyon faktörleri üzerinden akciğer inflamasyonunu arttırarak, akciğer patogeneze katkıda bulunurlar. Oksidatif stres ayrıca histon deasetilaz aktivitesini azaltarak da inflamatuvar genlerin ekspresyonunu arttırmaktadır (76).

2.1.8.3. Proteaz-Antiproteaz Dengesizliği

KOAH'da proteaz-antiproteaz dengesizliğinin iki nedeni; 1) antiproteaz aktivitenin azalması veya inaktivasyonu, 2) proteaz aşırı üretimi ya da aktivasyon artışıdır. KOAH'da, nötrofilik elastaz dışında, nötrofil kaynaklı katepsin G, nötrofil proteinaz 3 ve makrofaj kaynaklı katepsinler gibi proteazlar ve çeşitli matriks metalloproteazlar (MMPs) da rol oynar. Bu proteazlar alveol duvarı elastinini ve kollageni yıkıma uğratar ve ayrıca mukus sekresyonunu arttırır. Dokulardaki başlıca antiproteaz proteinler; AAT, sekretuvar lökoproteinaz inhibitörü (SLPI), doku MMP inhibitörü (TIMP)'dür (77).

2.1.9. KOAH'da Prognoza Etki Eden Faktörler

KOAH'da hastalığın progresyonu, komplikasyonların gelişimi, farmakoterapi, alevlenmeler ve komobiditeler sürekli değerlendirilmeli ve izlenmelidir. Hastalık

seyrini izlemede rutin olarak kullanılacak parametreler üzerinde kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır. FEV₁ ölçümü hastalık progresyonunun izlenmesinde en sık kullanılan parametredir (23). Fletcher ve arkadaşları, 35 yaşından sonra sigara içmeyenlerin FEV₁ değerlerinde her yıl ortalama 30 ml'lik bir azalma olduğunu göstermişlerdir. Sigara içicilerinde FEV₁ 'deki yıllık azalma miktarı sigara içmeyenlerin yaklaşık iki katıdır ve bu kişilerde FEV₁ 'deki yıllık azalma hızı 120-150 ml' ye ulaşmaktadır (38). FEV₁ 'deki hızlı azalma; aktif olarak sigara içenlerde ve sık alevlenme geçiren hastalarda görülmektedir ve hızlı FEV₁ kaybı mortalitenin belirleyicisidir (78,79).

Prognostik öneme sahip olduğu gösterilen diğer parametreler arasında alevlenme sayısı ve şiddeti, hastane yatış sıklığı ve vücut kitle indeksi (VKİ) bulunur (80,81).

Alevlenmelerin morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etkileri vardır. Hastalık ilerlediğinde alevlenmeler daha sık ve şiddetli olmakta ve alevlenmenin sıklığı, KOAH'lı hastanın yaşam kalitesinin daha da düşmesi ile sonuçlanmaktadır. KOAH'lı hastanın optimum düzeyde bakımının sağlanabilmesi için, alevlenmelerin önlenmesi ve tedavi edilmesi kritik öneme sahiptir (80).

Kilo kaybı KOAH'lı hastalarda sık görülen bir durumdur ve vücut kitle indeksinin azalması (VKİ < 21 kg/m²) artmış mortalite için kendi başına önemli bir risk faktörüdür (82). Beslenme desteği alan 400 KOAH hastası ve beslenme desteği almayan 203 KOAH hastası ile yapılan bir çalışmada, vücut kitle indeksi 25 kg/m² altında olan hastalarda mortalitenin arttığı ve sekiz haftalık izlemde kilo kaybının 25 kg'dan fazla olmasının surveyi belirgin olarak etkilediği gösterilmiştir (82). Vücut kitle indeksi 20'nin altında olan ağır KOAH olgularında beş yıllık sağ kalımın %24 olduğu bildirilmiştir. Kaşektik hastaların yakından takip edilmesi ve pulmoner rehabilitasyon programı kapsamında beslenmenin düzenlenmesi gerekir (81).

2.1.10. Sistemik İnflamasyon

KOAH'da akciğerler ve hava yollarındaki inflamasyonun yanısıra, mekanizması kesin olmamakla birlikte düşük şiddetli sistemik bir inflamasyon geliştiği de kanıtlanmıştır. Akciğer periferindeki inflamasyon; TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin sistemik dolaşıma dökülmesine yol açarak C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A ve sürfaktan protein D gibi akut faz proteinlerinin artmasına neden olmaktadır. Alevlenmeler sırasında bu artış daha da belirgindir.

Sistemik inflamasyon iskelet kas atrofisi ve kaşeksiye neden olmakta, komorbid durumları başlatmakta veya şiddetini arttırmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi), osteoporoz gibi durumlarda da KOAH'da olduğu gibi TNF- α , IL-6, fibrinojen ve CRP'nin artmış bulunması, bütün bu hastalıkların benzer bir sistemik inflamasyonun sonucu olduğunu düşündürmektedir (58).

2.1.10.1. Tümör Nekroz Faktör-Alfa

Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) primer olarak makrofajlardan salgılanan multifonksiyonel bir sitokindir. İnterlökin-8 gibi çeşitli proinflamatuvar mediatörlerin salınımını artırarak KOAH progresyonunda kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir (9). Pro-inflamatuvar özelliklerine ek olarak TNF- α 'nın trakea düz kas proliferasyonu (83) ve farklı düz kas fonksiyonu (84) yapabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. TNF- α 'nın yaş veya genetik defekt sonucu aşırı üretimi bazı inflamatuvar hastalıkları etkiler. KOAH'lılar sağlıklı sigara içicileri ile karşılaştırıldığında KOAH'lı hastalardan alınan indüklenmiş balgam, bronkoalveolar lavaj ve bronşial biopsilerde TNF- α düzeyinin artmış olduğu bulunmuştur(9-11). TNF- α ayrıca KOAH'lıların akut alevlenmeleri sırasında klinik olarak stabil dönemlere göre balgamda artmıştır (85). Bu çalışmalar TNF- α 'nın KOAH'da havayolu remodellingi ve farklı düz kas fonksiyonuna katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca TNF- α sfingomyelin hidrolizini aktive eder ve apoptozis oluşumunda önde gelen seramid seviyesinin artışına neden olur (86,87). Böylelikle, TNF- α alveolar epitelyal hücrelerinin apoptozise uğramalarında önemli rol oynar. TNF- α geninin -308 pozisyonundaki bir polimorfizm in vitro TNF- α sekresyonunun değişimi ile ilişkili bulunmuştur (14).

Ayrıca kaşektik KOAH olgularında, TNF- α 'nın dolaşımdaki hücreler tarafından da salındığı gösterilmiştir (88). TNF- α bu hastalarda miyojenik diferansiasyonu inhibe ederek kas kaybına yol açabilir. Dolaşımda artan TNF- α ; hipoksemi, kaşeksi, iskelet kas atrofisi, anemi ve halsizlik ile ilişkilidir (89).

2.2. TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR-ALFA GEN POLİMORFİZMİ

Gen polimorfizmi bir popülasyondaki genetik çeşitliliği belirleyen genomik DNA'daki nükleotid değişimleridir. Popülasyonun %1 veya daha fazlasında

görülmektedir. Gen polimorfizmlerinin büyük bir kısmını genomik DNA'nın tek baz çiftinde bulunan tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs) oluşturur(90). Genin promotor bölgesinde bulunan tek nükleotid polimorfizmleri gen transkripsiyonunda değişikliğe yol açarken, ekzon bölgesinde bulunan polimorfizmlerin proteinin biyolojik fonksiyonunda değişikliğe yol açabileceği bildirilmiştir (91). Yapılan çalışmalar, tek nükleotid polimorfizmlerinin insanlardaki genetik farklılığın kaynağı olabileceğini göstermiştir. Tek nükleotid polimorfizmleri hem genetik hem çevresel faktörlerin rol oynadığı diyabet, Crohn hastalığı, romatoid artrit ve astım gibi multifaktöriyel hastalıklarda hastalıkla ilişkinin belirlenmesinde genetik marker olarak kullanılırlar. Bu tür kompleks hastalıklarda genetik değişiklikler tek başına hastalıkla zayıf ilişki gösterebilir de çevresel faktörlerle birleştiklerinde sonuç klinik tabloda farklılık yaratabilir (92).

TNF- α geni; 6. kromozom üzerinde majör histocompatibility complex(MHC) klas 3 bölgesinde lokalizedir. TNF- α geninin 5' promoter bölgesinde 27 tek nükleotid polimorfizmi belirlenmiştir. -308G/A, -376G/A, -237G/A, -863C/A, -1031T/C bunlardan bazılarıdır. Bunlar arasında 1992'de ilk bulunan TNF- α geni promoter bölgesinin -308 pozisyonundaki guaninin (G) adeninle (A) yer değiştirmesi ile sonuçlanan TNF- α -308 G/A gen polimorfizmidir (G alleli 1,A alleli 2 olarak ifade edilmiştir) (12). TNF-308 polimorfizminin homozigot allelinin yaygın genotipi G/G (TNF- α -308*1), heterozigot alleli G/A(TNF- α -308*2) ve homozigot allelinin nadir tipi A/A (TNF- α -308*2) olarak bilinir. TNF- α -308*2 allelinin; TNF- α salınımını indüklediği ve kan seviyesini artırdığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (13,14).

İlk bulunan ve üzerinde en çok çalışılan TNF- α -308A alleli dışında TNF- α -863A, TNF- α -1031C allelleri ile yapılmış nadir çalışmalar da mevcuttur (20,93,94). TNF- α geni promoter bölgesinin -863 pozisyonundaki sitozinin (C) adeninle (A) yer değiştirmesi ile sonuçlanan TNF- α -863 C/A gen polimorfizmidir. TNF- α -863A allelinin artmış gen (93) ve mononükleer hücrelerden TNF- α salınımı (94) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

TNF- α -1031C alleli ise TNF- α geni promoter bölgesinin -1031 pozisyonundaki timinin (T) sitozinle (C) yer değiştirmesi ile sonuçlanan TNF- α -1031 T/C gen polimorfizmidir. TNF- α geninin transkripsiyonel aktivitesinin artışı ile ilişkili bulunmuştur (94).

2.2.1. TNF-Alfa Gen Polimorfizmi İle KOAH İlişkisi

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), zararlı partikül ve gazların kronik inhalasyonu sonucu akciğerlerde oluşan anormal inflamatuvar yanıtın neden olduğu, ilerleyici hava akımı obstrüksiyonu ile karakterize bir hastalıktır. Akciğerlerde oluşan kronik inflamasyon; büyük hava yolları, küçük hava yolları ve akciğer parankimini etkilemekte ve sonuçta kronik bronşit, amfizem ve yerleşik hava akımı obstrüksiyonu gelişimine yol açmaktadır. Genetik olarak duyarlı kişilerin uygun çevresel risk faktörleri ile uzun süre karşılaşması, hastalık gelişimine neden olmaktadır (33). Bu risk faktörleri arasındaki etkileşimleri araştırmak, KOAH'da halen devam eden araştırmalar için önemli bir alan oluşturmaktadır. Sigara öyküsü benzer olan kişiler arasında genetik yatkınlığa ve/veya yaşam tarzlarına bağlı olarak KOAH gelişme riski farklı olabilir.

Son yıllarda, KOAH gelişiminde ailesel ve genetik faktörlerin rolü konusunda ciddi tartışmalar sürdürülmektedir (48). Genetik duyarlılığın KOAH da önemli bir risk faktörü olduğunu düşündüren kanıtlar şunlardır:

- a) KOAH'lı hastaların akrabalarında, kontrol grubuna göre KOAH ve kronik bronşit insidansı yüksektir.
- b) Akciğer fonksiyonları yönünden anne-babalarla çocukları ve kardeşler arasında anlamlı ilişkiler vardır.
- c) Genetik yakınlık azaldıkça hastalık prevalansı ve akciğer fonksiyonları arasındaki korelasyon azalmaktadır.
- d) Dizigot ikizlere göre monozigot ikizlerde hastalık ve akciğer fonksiyonları yönünden daha büyük benzerlik vardır.

Sigara içenlerin sadece bir kısmında KOAH gelişimine neden olan bireysel özelliklerin niteliği büyük oranda bilinmemektedir. Fakat, ailevi faktörlerin KOAH gelişme riskini artırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Monozigot ve dizigot ikizlerin aile bireylerinde yapılan çalışmalarda, kişisel veya ailenin sigara içme özelliğinden ve diğer iç ortam hava kirliliğinden bağımsız olarak kronik bronşit gelişimi için genetik eğilimin bulunduğu ileri sürülmüştür. Erken başlangıçlı KOAH 'a sahip hastaların birinci dereceden akrabalarında akciğer fonksiyonlarının daha düşük olduğu bildirilmektedir (95).

Sigara içiciliğinin KOAH gelişmesinde majör risk faktörü olmasına rağmen, yoğun sigara içicilerin sadece %10-15'inde KOAH gelişmesi (4), bazı genetik risk faktörlerinin de etkili olduğunu düşündürür. Ancak diğer kişisel risk faktörleri ve çevresel etkenlerle birlikte bazı genetik bozukluklar, patogenezdeki yolları etkileyerek KOAH'a neden olur. AAT eksikliği KOAH için en iyi bilinen genetik risk faktörüdür, vakaların yalnızca %1-2'sinde olduğu tahmin edilmektedir (7).

Proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α KOAH patogenezinde önemli rol alır. TNF- α salınımının transkripsiyonel seviyede düzenlendiği ve TNF- α üretimindeki farklılıkların kısmen genetik seviyede belirlendiği gösterilmiştir. Bu nedenle TNF- α gen polimorfizmi sonucunda TNF- α sentez düzeyinde değişme görülür (96).

Yapılan çalışmalarda TNF- α -308*2 allelinin; TNF- α salınımindaki değişiklikler ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (13,14). TNF- α -308*2 alleli ile astım (97) ve sarkoidoz (98) gibi inflamatuvar hastalıklar arasında da pozitif ilişki gösterilmiştir. Son yıllarda KOAH'a yatkınlıkta genetik faktörlerin rolünü anlamak için yapılan gen polimorfizmi çalışmaları çerçevesinde TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi ile yapılmış az sayıda çalışma vardır.

Huang ve arkadaşlarının 1997'de Tayvan populasyonunda yaptığı çalışmada TNF- α -308 G/A gen polimorfizminin KOAH riskini artırdığı gösterilmiştir (16). Sakao ve arkadaşlarının Japon popülasyonunda 106 sigara ilişkili KOAH'lı hasta ve iki kontrol grubu oluşturarak bir çalışma yapmışlardır (17). Birinci kontrol grubu olarak sigara içen veya sigarayı bırakmış kişiler arasından 110 kişi seçmişler, ikinci kontrol grubu olarak sigara öyküsü bilinmeyen 129 kan donörü kişileri almışlardır. Kontrol gruplarına göre KOAH'lılarda TNF- α -308 G/A polimorfizminin KOAH gelişimi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Yine Sakao ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada KOAH'lı hastaların yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi görüntüleri incelenmiş ve TNF- α -308 G/A gen polimorfizminin KOAH'lı hastalarda daha ciddi amfizem ile ilişkili olduğu, TNF- α 'nın epitel hücrelerinin apoptozisini indüklediği ve patogenezde önemli rol aldığı gösterilmiştir (95).

Kafkas populasyonunda yapılan çalışmalarda TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi ve KOAH arasında ilişki gösterilememiştir (99,100,101). Patuzzo ve arkadaşları, KOAH'lı 66 ve 23 dissemine bronşektazili hasta grubunu, 98 sağlıklı kontrol ve 45 nonobstrüktif akciğer hastalıklı gruplarla karşılaştırmışlar ve gen kompleksinde

anlamli fark saptamamislardır (99). Ferrarotti de yaptigi çalışmada, TNF genlerinde KOAH'lı ve kontrol grubunda bir fark saptamamis; fakat çalışmaya fenotip olarak çok dar spektumlu hasta popülasyonu alındığını göz önünde bulundurulması gerektiğini belirtmiştir(100). Higham ve arkadaşlarının yaptigi çalışmada da TNF gen polimorfizminin Kafkas popülasyonunda KOAH gelişimini etkilemediği ve TNF genotipinin ne havayolu obstrüksiyon derecesini ne de amfizemin derecesini etkilemediği gösterilmiştir (101).

Keatings, TNF- α -308 A/A homozigot allelinin KOAH' da kötü prognoz ile ilişkili olduğunu vurgulamıştır (102). Homozigot A alleli kişilerin kontrol grubuna göre daha ağır hava yolu obstrüksiyonuna sahip oldukları ve mortalitenin daha fazla olduğunu saptamıştır.

Küçükaycan ve arkadaşları, 169 KOAH'lı ve 358 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada kontrol grubuna göre özellikle amfizem ağırlıklı KOAH'ın TNF- α +489G/A gen polimorfizmi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. TNF- α -376G/A, -308G/A ve -238G/A gen polimorfizmlerinde ise hasta ve kontrol grupları arasında fark saptamamislardır (103).

Çalışma sonuçlarının bazılarının pozitif, bazılarının negatif olması etnik farklılığın prevalansı etkilemesiyle ilişkili olabilir. TNF- α -308A alleli beyaz popülasyonda % 10-17, Asya popülasyonunda % 5- 8 arasında değişmektedir. Alternatif olarak allel, KOAH yatkınlığını arttıran diğer genler ile bağlantılı olabilir denmektedir (103).

IL-8 inflamatuvar hücrelerin kemotaksisinde önemli rol oynamaktadır. IL-8 gen polimorfizmi ve KOAH'ın genetik predispozisyonu arasında bağlantı saptanmamıştır (104). Avustralya'da Matheson ve arkadaşları, 1232 hasta grubunda yaptıkları çalışmada IL8 -251 polimorfizmi ile havayolu hastalığı arasında ilişki saptamamislar; fakat TNF- α 'nın KOAH'ın fenotipleriyle ilişkili olduğunu ve pulmoner inflamasyonda önemli olabileceğini bildirmişler (105).

3.HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. HASTALARIN SEÇİLMESİ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde takip edilen solunum fonksiyon testi (SFT) bulguları ile Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) kriterlerine göre KOAH tanısı doğrulanan 60 hasta ve SFT'leri normal olan, sigara içen sağlıklı 30 olgu değerlendirmeye alındı.

Kırk yaşın üstü erkek, 20-80 paket yıl sigara içme öyküsü olan, SFT'de postbronkodilatör FEV₁ /FVC oranı <%70 olan ve anlamlı reverzibilitesi olmayan (FEV₁ veya FVC ≤%12 ve 200ml) KOAH'lı hastalar dahil edildi. Son altı hafta içinde atak geçirmiş ve klinik olarak stabil olmayan KOAH hastaları, SFT'de bronkodilatör (400µg salbutamol inhalasyonu) sonrası ölçülen FEV₁'de %12 ya da 200 ml ve üzeri reverzibilite saptanan KOAH hastaları, tüberküloz, astım, bronşektazi, interstisyel akciğer hastalığı, sarkoidoz veya akciğer kanseri olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

TNF-α gen polimorfizminin solunum fonksiyon parametreleri ve prognoz ile ilişkisini belirlemek amacıyla hastaların bir yıl önceki FEV₁ , FEV₁ /FVC değerleri, vücut kitle indeksleri (VKİ) dosyalarından kaydedildi ve yıllık atak sayısı ile hastaneye yatış sayısı sorgulandı. Bir yıl sonundaki SFT'leri deneyimli solunum fonksiyon teknisyenleri tarafından yapıldı ve VKİ'leri hesaplandı. KOAH tanısı alan tüm hastalarda KOAH evrelemesi GOLD kriterlerine uygun olarak FEV₁ değerlerine göre yapıldı. GOLD kriterlerine göre KOAH evrelemesinde; FEV₁ ≥ % 80 olan

hastalar hafif KOAH, FEV₁: %80-%50 olan hastalar orta KOAH, FEV₁: %50-%30 olan hastalar ağır KOAH, FEV₁< %30 olanlar ise çok ağır KOAH olarak değerlendirildi (21).

Kontrol grubuna 40 yaşın üzerinde, 20-80 paket yıl sigara içme öyküsü olan, FEV₁ /FVC oranı >%70, FEV₁ ve FVC >%80 ve başka bir pulmoner hastalık öyküsü olmayan 30 erkek olgu dahil edildi.

Çalışma öncesi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (2010/66) ve çalışma projelendirildi (proje no= TSU-11-3573). Çalışmaya alınmasına karar verilen her hastaya çalışma sırasında yapılacak işlemleri detaylı biçimde anlatan hasta bilgilendirme formu imzalatıldı.

3.2. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

3.2.1. Boy-Ağırlık Ölçümleri

Ölçümler oda giysileri içinde ve ayakta gerçekleştirildi. Ağırlık ölçümü hafif kıyafetler ile tartı üzerine çıkılarak, boy ölçümü ise çıplak ayakla, ayakta dik dururken derin inspirasyon sırasında başa temas eden zemine paralel ince çubuk ile ayak tabanı ve başın en üst noktası arası mesafe ölçülerek yapıldı.

3.2.2. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Ağırlığın (kg), boyun karesine (m²) oranı ile hesaplandı ve hastalar VKİ değerlerine göre; düşük kilolu (VKİ<20 kg/m²), normal kiloda (VKİ 20-25 kg/m²), kilolu (VKİ 25-30 kg/m²), obez (VKİ 30-40 kg/m²) ve morbid obez (VKİ >40 kg/m²) olmak üzere 5 kategoriye ayrıldı.

3.3. GENOTİPLENDİRME PROTOKOLÜ

Çalışmaya dahil edilen tüm kişilerden etilen diammin tetra asetik asit (EDTA)'li tüpe üç ml periferik kan alındı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalında genomik DNA izolasyon kiti (Magna Pure LC, Roche) kullanılarak lökositlerden genomik DNA elde edildi. TNF-alfa -308 promotör gen fragmanları (rs 1800629, Tıbbi Molbiol Light SNIp) real time PCR kiti ile tespit edildi ve genotipler belirlendi (Roche Light Cycler Alpha 480). Her bir örnek için 1 µl reaksiyon miks

prob, 2 µl Faststar DNA Master Hybprobe, 1.6 µl MgCl₂, 10.4 µl H₂O ve 5 µl genomik DNA kullanılarak reaksiyon gerçekleştirildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 (Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Nicel değişkenler ortalama ve standart sapma değerleri ile ifade edilirken, nitel değişkenler ise toplam hasta sayısında görülme yüzdeleri ile ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametreler Student-T testi, göstermeyenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Nitel değişkenlerin istatistiksel analizi χ^2 test ile değerlendirildi. Gruplara göre nicel değişkenlerin önceki ve sonraki değer ortalamaları Paired-Sample T testi ile değerlendirildi. Tüm testlerde p <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. KOAH GRUBU İLE SAĞLIKLI GRUBUN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya alınan 60 KOAH'lı hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubunun yaş, sigara öyküleri, SFT parametreleri ve VKİ'leri Tablo 2'de özetlenmiştir.

KOAH'lı hastaların yaş ortalaması 60 ± 10 yıl, sağlıklı grubun yaş ortalaması 54 ± 7 yıl idi. Yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0.002$).

KOAH'lı hastaların sigara kullanımı ortalama 45 ± 17 paket-yıl, sağlıklı grubun sigara kullanımı ortalama 41 ± 19 paket-yıl idi. Sigara paket-yılı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.316$). KOAH'lı 60 hastanın 5'i (%8), sağlıklı 30 bireyin 23'ü (%77) aktif sigara içicisi idi ($P<0.001$).

KOAH'lı hastaların ortalama FEV₁ değeri 1.55 ± 0.55 litre, sağlıklı grubun ortalama FEV₁ değeri ise 3.20 ± 0.44 litre idi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Beklenene göre %FEV₁ ortalama değeri KOAH'lı hastalarda $\%51\pm 17$, sağlıklı grupta ise $\%98\pm 11$ idi. Bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$).

Ortalama FEV₁/FVC değerleri, KOAH'lı hastalarda $\%52\pm 10$, sağlıklı grupta $\%78\pm 4$ idi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$).

KOAH'lı grubun %FEF 25-75 ortalama değeri $\%20\pm 10$, sağlıklı grubun ise $\%82\pm 25$ idi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

KOAH'lı grubun ortalama VKİ değeri 26 ± 4 kg/m², sağlıklı grubun ortalama VKİ değeri 29 ± 4 kg/m² idi. VKİ değeri ile gruplar karşılaştırıldığında; sağlıklı grupta bu oranın anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü (p=0.001).

Tablo 2. KOAH grubu ve sağlıklı grubun demografik verileri ve solunum fonksiyon testi parametrelerinin karşılaştırılması

	KOAH Grubu (n=60)	Sağlıklı Grup (n=30)	P değeri
Yaş (yıl)	60±10	54±7	0.002
Sigara öyküsü (paket-yıl)	45±17	41±19	0.316
Aktif İçici Sayısı	5 (%8)	23 (%77)	<0.001
FEV₁(Litre)	1.55±0.55	3.20±0.44	<0.001
FEV₁(%)	51±17	98±11	<0.001
FEV/FVC(%)	52±10	78±4	<0.001
FEF 25-75 (%)	20±10	82±25	<0.001
VKİ (kg/m²)	26±4	29±4	0.001

KOAH'lı hastalar ile sağlıklı grup gen polimorfizmi açısından karşılaştırıldığında KOAH'lı grubun 16'sında (% 27) TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi, 44'ünde (%73) TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi, sağlıklı grubun 6'sında (%20) TNF- α -308G/A gen polimorfizmi G/A, 24'ünde (%80) TNF- α -308G/G gen polimorfizmi tespit edildi. İki grupta da TNF- α -308 A/A gen polimorfizmine rastlanmadı. Her iki grup arasında gen polimorfizmi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.488) (Tablo 3).

Tablo 3. KOAH grubu ve sağlıklı grubun TNF- α -308 gen polimorfizm varyantı

Gen Polimorfizmi	KOAH Grubu (n=60)(%)	Sağlıklı Grup (n=30) (%)	P Değeri
-308 G/G	44(73)	24(80)	0.488
-308 G/A	16(27)	6(20)	
-308 A/A	0(0)	0(0)	

4.2. GENOTİPE GÖRE GRUPLANDIRILMIŞ KOAH'LI HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI

TNF-alfa gen polimorfizminin solunum fonksiyon parametreleri ve prognoz ile ilişkisini belirlemek amacıyla KOAH hastaları kendi aralarında genotipe göre gruplandırıldı.

TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan KOAH'luların yaş ortalaması 61 \pm 11 yıl, TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'luların yaş ortalaması 60 \pm 10 yıl idi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.754).

TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan KOAH'luların sigara kullanımı ortalama 45 \pm 17 paket-yıl, TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'luların sigara kullanımı ortalama 45 \pm 17 paket-yıl idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.901).

TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan KOAH'luların tümü sigarayı bırakmış iken TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'luların 5'i (%8) halen sigara içmekteydi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.880) (Tablo 4).

Tablo 4. Gen polimorfizmine göre gruplandırılmış KOAH'lı hastaların demografik verileri

	G/A	G/G	P Değeri
Yaş (yıl)	61 ±11	60 ±10	0.754
Sigara öyküsü (paket-yıl)	45±17	45±17	0.901
Aktif İçici (n) (%)	0(0)	5(8)	0.880

TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastalar ile TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastaların bir yıl önceki ve sonraki SFT parametreleri ve VKİ karşılaştırmaları Tablo 5'de verilmiştir.

TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastaların bir yıl önceki ortalama FEV₁ değeri 1.45 ± 0.50 litre, bir yıl sonraki ortalama FEV₁ değeri 1.45 ± 0.58 litre idi. İkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.947). TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastaların ise bir yıl önceki ortalama FEV₁ değeri 1.59 ± 0.57 litre, bir yıl sonraki ortalama FEV₁ değeri 1.64 ± 0.64 litre idi. İkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.309). TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi ve TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastaların bir yıl önceki FEV₁ değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.376). Aynı hasta gruplarının bir yıl sonraki FEV₁ değerleri karşılaştırıldığında ise yine istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.298).

Bir yıl önceki beklenene göre %FEV₁ ortalama değeri TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastalarda %47.7 ±15.4, bir yıl sonundaki beklenene göre %FEV₁ ortalama değeri ise %47.3 ± 20.1 idi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.866). TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastalarda bir yıl önceki beklenene göre %FEV₁ ortalama değeri %52.4 ± 17.5, bir yıl sonundaki beklenene göre %FEV₁ ortalama değeri ise %54.8 ± 20.1 idi. Bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.154).

TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan ile TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastaların bir yıl önceki %FEV₁ değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.345). Aynı hasta gruplarının bir yıl sonraki %FEV₁ değerleri karşılaştırıldığında ise yine istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.185).

Bir yıl önceki beklenene göre %FEV₁/FVC ortalama değeri TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastalarda %50.9 \pm 10.8, bir yıl sonundaki beklenene göre %FEV₁/FVC ortalama değeri ise %51.4 \pm 10.6 idi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.835). TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'lılarda bir yıl önceki beklenene göre %FEV₁/FVC ortalama değeri %52.2 \pm 9.8, bir yıl sonundaki beklenene göre %FEV₁ ortalama değeri ise %53.0 \pm 10.4 idi. İkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0.364).

TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan ile TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastaların bir yıl önceki %FEV₁/FVC değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.661). Aynı hasta gruplarının bir yıl sonraki %FEV₁ değerleri karşılaştırıldığında ise yine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0.605).

TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastaların bir yıl önceki ortalama VKİ değeri 24.9 \pm 3.6 kg/m², bir yıl sonraki ortalama VKİ değeri 25.1 \pm 3.8 kg/m² idi. İkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.721). TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastaların ise bir yıl önceki ortalama VKİ değeri 26.1 \pm 4.6 kg/m², bir yıl sonraki ortalama VKİ değeri 25.9 \pm 4.9 kg/m² idi. İkisi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.428).

TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan ile TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastaların bir yıl önceki VKİ değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.375). Aynı hasta gruplarının bir yıl sonraki VKİ değerleri karşılaştırıldığında ise yine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.548).

Tablo 5. Gen polimorfizmine göre gruplandırılmış KOAH'lı hastaların bir yıl önceki ve sonraki SFT parametreleri ve VKİ karşılaştırmaları

	G/A (n=16)			G/G (n=44)			p1*	p2**
	Önce	Sonra	p	Önce	Sonra	p		
FEV ₁ (L)	1.45 ± 0.50	1.45 ± 0.58	0.947	1.59 ± 0.57	1.64 ± 0.64	0.309	0.376	0.298
FEV ₁ (%)	47.7 ± 15.4	47.3 ± 15.7	0.866	52.4 ± 17.5	54.8 ± 20.1	0.154	0.345	0.185
FEV ₁ /FVC (%)	50.9 ± 10.8	51.4 ± 10.6	0.835	52.2 ± 9.8	53.0 ± 10.4	0.364	0.661	0.605
VKİ(kg/m ²)	24.9 ± 3.6	25.1 ± 3.8	0.721	26.1 ± 4.6	25.9 ± 4.9	0.428	0.375	0.548

*G/A ve G/G'nin bir yıl önceki karşılaştırmaları

**G/A ve G/G'nin bir yıl sonraki karşılaştırmaları

Bir yıl önce TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastaların 10'u (%63) normal kilolu, dördü (%25) kilolu, ikisi (%12) obez, TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastaların üçü (%7) düşük kilolu, 20'si (%45) normal kilolu, 13'ü (%30) kilolu, yedisi (%16) obez, biri (%2) morbid obez idi. Bu dağılım da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.678) (Tablo 6).

Bir yıl sonraki değerlere bakıldığında TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastaların biri (%6) düşük kilolu, 10'u (%63) normal kilolu, dördü (%25) kilolu, biri (%6) obez, TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastaların üçü (%7) düşük kilolu, 20'si (%46) normal kilolu, 14'ü (%32) kilolu, altısı (%13) obez, biri (%2) morbid obez idi. Bu dağılım da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.776) (Tablo 6).

Tüm KOAH'lı hastaların bir yıl önceki ve sonraki VKİ değerleri karşılaştırıldığında ise anlamlı fark bulunmadı (p=0.157) (Tablo 7).

Tablo 6. Gen polimorfizmine göre gruplandırılmış KOAH'lı hastaların VKİ açısından karşılaştırılması

	Bir yıl önce		P değeri	Bir yıl sonra		P değeri
	G/A (n)(%)	G/G (n)(%)		G/A (n)(%)	G/G (n)(%)	
Düşük Kilo	0(0)	3(7)	0.678	1(6)	3(7)	0.776
Normal Kilo	10(63)	20(45)		10(63)	20(46)	
Kilolu	4(25)	13(30)		4(25)	14(32)	
Obez	2(12)	7(16)		1(6)	6(13)	
Morbid Obez	0(0)	1(2)		0(0)	1(2)	

Tablo 7. KOAH'lı hastaların bir yıl önceki ve sonraki VKİ karşılaştırılması

	Bir yıl önce (n)(%)	Bir yıl sonra (n)(%)	P değeri
Düşük Kilo	3(5)	4(6)	0.157
Normal Kilo	30(50)	30(50)	
Kilolu	17(28)	18(30)	
Obez	9(15)	7(12)	
Morbid Obez	1(2)	1(2)	

Bir yıl önceki KOAH evrelerine bakıldığında TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan hastaların sekizi (%50) orta, altısı (%37.5) ağır, ikisi (%12.5) çok ağır KOAH'lı, TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan hastaların ikisi (%4.5) hafif, 22'si (%50) orta, 16'sı (%36.4) ağır, dördü (%9.1) çok ağır KOAH'lı idi. TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan ile TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastaların bir yıl önceki KOAH evreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.833). Bir yıl sonraki KOAH evrelerine bakıldığında ise TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan hastaların biri(%6.2) hafif, yedisi (%43.8) orta, altısı (%37.5) ağır, ikisi (%12.5) çok ağır KOAH'lı, TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan hastaların yedisi (%15.9) hafif, 17'si (%38.6) orta, 15'i (%34.1) ağır, beşi (%11.4) çok ağır KOAH'lı idi. TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan ile TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastaların bir yıl sonundaki KOAH evreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.813) (Tablo 8).

Tüm KOAH hastalarının bir yıl önceki ve sonraki KOAH evreleri karşılaştırıldığında da anlamlı istatistiksel farklılık yoktu ($p=0.297$)(Tablo 9).

Tablo 8. Gen polimorfizmine göre gruplandırılmış KOAH'lı hastaların KOAH evreleri açısından karşılaştırılması

KOAH Evreleri	Bir yıl önce		P değeri	Bir yıl sonra		P değeri
	G/A (n)(%)	G/G (n)(%)		G/A (n)(%)	G/G (n)(%)	
Hafif KOAH	0(0)	2(4.5)	0.833	1 (6.2)	7(15.9)	0.813
Orta KOAH	8(50)	22(50)		7(43.8)	17(38.6)	
Ağır KOAH	6(37.5)	16(36.4)		6(37.5)	15(34.1)	
Çok ağır KOAH	2(12.5)	4(9.1)		2(12.5)	5(11.4)	

Tablo 9. KOAH'lı Hastalarının bir yıl önceki ve sonraki KOAH evrelerine göre karşılaştırılması

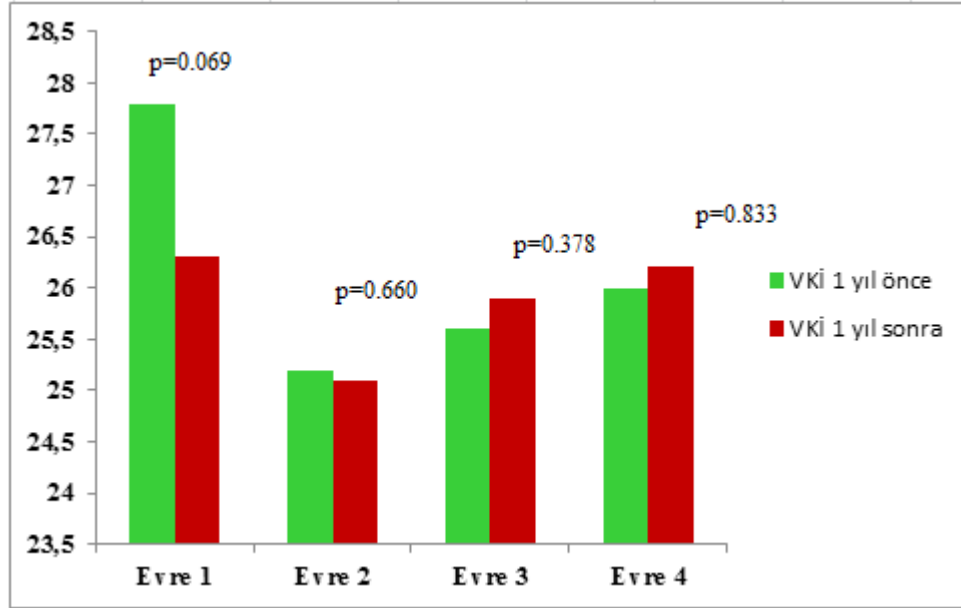
KOAH Evreleri	Bir yıl önce (n)(%)	Bir yıl sonra (n)(%)	P değeri
Hafif KOAH	2(3.3)	8(13.3)	0.297
Orta KOAH	30(50)	24(40)	
Ağır KOAH	22(36.7)	21(35)	
Çok ağır KOAH	6(10)	7(11.7)	

Tüm KOAH hastaları KOAH evrelerine göre VKİ kategorileri karşılaştırıldığında ise hafif KOAH'ı olan iki hastanın ikisi de kilolu; orta derecede KOAH'ı olan 30 hastanın biri düşük kilolu, 17'si normal kiloda, altısı kilolu, altısı obez; ağır KOAH'ı olan 22 hastanın ikisi düşük kilolu, 10'u normal kiloda, yedisi kilolu, ikisi obez ve biri morbid obez; çok ağır KOAH'ı olan altı hastanın üçü normal kiloda, ikisi kilolu ve biri obez idi ve bu dağılım da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.597$)(Tablo 10).

Tablo 10. KOAH evrelerine göre VKİ kategorilerinin karşılaştırılması

	Düşük Kilolu (n)	Normal Kilolu (n)	Kilolu (n)	Obez (n)	Morbid Obez (n)	P
Hafif KOAİ	0	0	2	0	0	0.597
Orta KOAİ	1	17	6	6	0	
Ağır KOAİ	2	10	7	2	1	
Çok Ağır KOAİ	0	3	2	1	0	

Tüm hastaların bir yıl önceki ve bir yıl sonraki KOAİ evreleri ile VKİ değerleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel fark anlamlı değildi. Bu karşılaştırma Şekil 1’de grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 1. KOAİ’lı hastaların bir yıl önceki ve bir yıl sonraki KOAİ evreleri ile VKİ değerlerinin karşılaştırılması

Son bir yıl içinde TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan KOAİ’lıların 11’i (%69), TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAİ’lı hastaların 27’si (%61) KOAİ atak geçirmişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.600)(Tablo 11).

TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastalardan 6'sının (%38), TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastaların 14'ünün (%32) KOAH atak nedeni ile hastaneye yattığı belirlendi. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.680$)(Tablo 11).

Tablo 11. Gen polimorfizmine göre gruplandırılmış KOAH'lı hastaların atak ve hastaneye yatış durumları

	G/A (n=16)	G/G (n=44)	p değeri
Atak	11(%69)	27(%61)	0.600
Yatış	6(%38)	14(%32)	0.680

TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan 16 KOAH'lı hastanın beşi hiç atak geçirmemiş, ikisi yılda bir, biri yılda iki, altısı yılda üç, biri yılda altı, biri yılda 10 kez atak geçirmişti. TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan 44 KOAH'lı hastanın 17'si hiç atak geçirmemiş, 10'u yılda bir, altısı yılda iki, dördü yılda üç, biri yılda dört, ikisi yılda beş, biri yılda altı, biri yılda sekiz, ikisi yılda 10 kez atak geçirmişti.

Yıllık hastane yatış sayılarına bakıldığında TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan 16 KOAH'lı hastanın 10'u hiç yatmamış, ikisi bir kez, ikisi iki kez, ikisi üç kez hastaneye yatmıştı. TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan 44 KOAH'lı hastanın 30'u hiç yatmamış, yedisi bir kez, beşi iki kez, ikisi üç kez hastaneye yatmıştı.

Atakların KOAH evreleri ile ilişkisine bakıldığında atak geçiren hastaların üçü (%8) hafif KOAH, 14'ü (%37) orta KOAH, 14'ü (%37) ağır KOAH ve yedisi (%18) çok ağır KOAH evresinde idi. Atak geçirmeyen hastaların beşi (%23) hafif KOAH, 10'u (%46) orta KOAH, yedisi (%31) ağır KOAH evresinde idi. Ataklar ile KOAH evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.082$)(Tablo 12).

Tablo 12. Atakların KOAH evreleri ile ilişkisi

KOAH Evreleri	Atak(+) (n=38)	Atak(-) (n=22)	p değeri
Hafif KOAH	3(%8)	5(%23)	0.082

Orta KOAH	14(%37)	10(%46)	
Ağır KOAH	14(%37)	7(%31)	
Çok ağır KOAH	7(%18)	0(%0)	

Her KOAH evresi için atak geçirme durumu esas alındığında ise hafif KOAH'lı sekiz hastanın üçü (%28), orta KOAH'lı 24 hastanın 14'ü (%58), ağır KOAH'lı 21 hastanın 14'ü (%67), çok ağır yedi KOAH'lı hastanın yedisi de (%100) atak geçirmişti. KOAH evresinin ağırlığı ile atak geçirme arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0.039$)(Tablo 13).

Tablo 13. KOAH evreleri ile atak geçirme ilişkisi

	Hafif KOAH (n=8)	Orta KOAH (n=24)	Ağır KOAH (n=21)	Çok Ağır KOAH (n=7)	P
Atak(+) (n=38)	3(%28)	14(%58)	14(%67)	7(%100)	0.039

TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan ve atak geçiren 10 KOAH'lı hastanın biri hafif, dördü orta, üçü ağır ve ikisi çok ağır KOAH'lı idi. TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastalardan atak geçiren 28 hastanın ikisi hafif, 10'u orta, 11'i ağır, beşi çok ağır KOAH'lı idi. TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan ile TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan hastaların KOAH evresine göre atak geçirme durumlarına bakıldığında bu karşılaştırmada da anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.953$)(Tablo 14).

Tablo 14. Gen polimorfizmine göre gruplandırılmış atak geçiren KOAH'lı hastaların KOAH evreleri ile ilişkisi

KOAH Evreleri	Grup 1* (n=11)	Grup 2** (n=27)	p değeri
Hafif KOAH	1(%10)	2(%7)	0.953
Orta KOAH	5(%40)	9(%36)	
Ağır KOAH	3(%30)	11(%39)	
Çok ağır KOAH	2(%20)	5(%18)	

* TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan ve atak geçiren

** TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan ve atak geçiren

KOAH atak nedeni ile hastaneye yatırılan hastaların KOAH evresi ile ilişkisine bakıldığında sekiz(%40) hasta orta KOAH, altı (%30) hasta ağır KOAH, altı (%30) hasta çok ağır KOAH idi. Yatış öyküsü olmayan hastaların ise sekizi (20%) hafif KOAH, 16'sı (40%) orta KOAH, 15'i (37%) ağır KOAH, biri (%3) çok ağır KOAH idi. KOAH evresinin ağırlığı ile hastaneye yatış arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0.005)(Tablo 15).

Tablo 15. Hastaneye yatışların KOAH evreleri ile ilişkisi

KOAH Evreleri	Yatış(+) (n=20)	Yatış (-) (n=40)	p değeri
Hafif KOAH	0(%0)	8(%20)	0.005
Orta KOAH	8(%40)	16(%40)	
Ağır KOAH	6(%30)	15(%37)	
Çok ağır KOAH	6(%30)	1(%3)	

Her KOAH evresi için hastaneye yatış durumu esas alındığında ise hafif KOAH'lı 8 hastanın hiçbiri hastaneye yatmamıştı, orta KOAH'lı 24 hastanın sekizi(%33), ağır KOAH'lı 21 hastanın altısı(%40), çok ağır yedi KOAH'lı hastanın altısı(%86) atak nedeni ile hastaneye yatırılmıştı. KOAH evresinin ağırlığı ile hastaneye yatış arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.010)(Tablo 16).

Tablo 16. KOAH evreleri ile hastaneye yatış ilişkisi

	Hafif KOAH (n=8)	Orta KOAH (n=24)	Ağır KOAH (n=21)	Çok Ağır KOAH (n=7)	P
Yatış(+) (n=20)	0(%0)	8(%33)	6(%40)	6(%86)	0.010

TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan ve KOAH atak nedeni ile hastaneye yatırılan altı KOAH'lı hastanın ikisi (%33) orta, ikisi (%33) ağır ve ikisi (%33) çok ağır KOAH'lı idi. TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastalardan KOAH atak nedeni ile hastaneye yatırılan 14 hastanın altısı (%42) orta, dördü (%29) ağır, dördü (%29) çok ağır KOAH'lı idi. TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan ile TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan hastaların KOAH evresine göre hastaneye yatış durumlarına bakıldığında bu karşılaştırmada da anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p=0.599)(Tablo 17).

Tablo 17. Gen polimorfizmine göre gruplandırılmış hastaneye yatan KOAH'lı hastaların KOAH evreleri ile ilişkisi

KOAH Evreleri	Grup 1* (n=6)	Grup 2** (n=14)	p değeri
Hafif KOAH	0(0)	0(0)	0.599
Orta KOAH	2 (%33)	6(%42)	
Ağır KOAH	2(%33)	4(%29)	

Çok ağır KOAH	2(%33)	4(%29)	
----------------------	--------	--------	--

*TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan ve yatış yapılan

**TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan ve yatış yapılan

VKİ kategorileri ile KOAH atak geçirme arasındaki ilişkiye bakıldığında; KOAH atak geçiren 38 hastanın üçü (%8) düşük kilolu, 21'i (%55) normal kilolu, dokuzu (%24) kilolu, dördü (%10) obez, biri (%3) morbid obez idi. KOAH atak geçirmeyen 22 hastanın biri (%5) düşük kilolu, dokuzu (%41) normal kilolu, dokuzu (%41) kilolu, üçü (%13) obez idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.578) (Tablo 18).

Tablo 18. VKİ kategorileri ile KOAH atak geçirme arasındaki ilişki

	Atak(+)(n=38)	Atak(-)(n=22)	p değeri
Düşük Kilo	3(%8)	1(%5)	0.578
Normal Kilo	21(%55)	9(%41)	
Kilolu	9(%24)	9(%41)	
Obez	4(%10)	3(%13)	
MorbidObez	1(%3)	0(%0)	

VKİ kategorileri ile hastaneye yatış ilişkisine bakıldığında; yatış yapılan 20 hastanın ikisi (%10) düşük kilolu, 14'ü (%70) normal kilolu, ikisi (%10) kilolu, biri (%5) obez, biri (%5) morbid obez idi. Yatış yapılmayan 40 hastanın ikisi (%5) düşük kilolu, 16'sı (%40) normal kilolu, 16'sı (%40) kilolu, altısı (%15) obez idi. KOAH atak nedeni ile hastaneye yatan hastaların VKİ'leri yatmayan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu (p=0.040)(Tablo19).

Tablo 19. VKİ kategorileri ile hastaneye yatış arasındaki ilişki

	Yatış (+) (n=20)	Yatış (-) (n=40)	p değeri
--	-------------------------	-------------------------	-----------------

Düşük Kilo	2(%10)	2(%5)	0.040
Normal Kilo	14(%70)	16(%40)	
Kilolu	2(%10)	16(%40)	
Obez	1(%5)	6(%15)	
MorbidObez	1(%5)	0(%0)	

5. TARTIŞMA

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan inflamatuvar bir süreç sonucu gelişir (1-3). Proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α KOAH patogenezinde önemli rol alır. TNF- α gen bölgesinin -308 pozisyonundaki polimorfizmde (TNF- α -308*2), TNF- α sentezi artar (13,14). KOAH'a duyarlılıkta genetik faktörlerin rolünü anlamak için yapılan gen polimorfizmi çalışmaları çerçevesinde, TNF- α -308 gen polimorfizmi ile yapılmış az sayıda çalışma vardır. Yapılan bu çalışmada, 60 sigara ilişkili KOAH'lı hastanın 16'sında (% 27) TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi, 30 ağır sigara içicisi sağlıklı grubun 6'sında (%20) TNF- α -308G/A gen polimorfizmi tespit edilmiştir (P=0.488)(Tablo 3). Böylelikle, Kafkas ırkı olan Türk popülasyonunda TNF- α -308G/A gen polimorfizmi ile KOAH gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır. TNF- α -308 gen polimorfizmi ile KOAH ilişkisini araştıran çalışmalarda zıt sonuçlar elde edilmiştir. Huang ve arkadaşlarının (16) 1997'de Tayvan popülasyonunda yaptığı çalışmada TNF- α -308 G/A gen polimorfizminin KOAH riskini artırdığı gösterilmiştir. Sakao ve arkadaşları (17)Japon popülasyonunda 106 sigara ile ilişkili KOAH'lı hasta ve iki kontrol grubu oluşturarak bir çalışma yapmışlardır. Birinci kontrol grubu olarak sigara içen veya sigarayı bırakmış kişiler arasından 110 kişi seçmişler, ikinci kontrol grubu olarak sigara öyküsü bilinmeyen 129 kan donörü kişileri almışlardır. Kontrol gruplarına göre

KOAH'lılarda TNF- α -308 G/A polimorfizminin KOAH gelişimi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Yine Sakao ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada (95)KOAH'lı hastaların yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi görüntüleri incelenmiş ve TNF- α -308 G/A gen polimorfizminin KOAH'lı hastalarda daha ciddi amfizem ile ilişkili olduğu, TNF- α 'nın epitel hücrelerinin apoptozisini indüklediği ve patogeneizde önemli rol aldığı gösterilmiştir.

Kafkas popülasyonunda yapılan çalışmalardan ikisi İtalya'da (99,100), biri Kuzey Amerika'da (101) ve biri de İngiltere'de (102) yapılmıştır. Bu çalışmaların tümünde TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi ve KOAH arasında ilişki gösterilememiştir. Patuzzo ve arkadaşları, KOAH'lı 66 ve 23 disemine bronşektazili hasta grubunu, 98 sağlıklı kontrol ve 45 nonobstrüktif akciğer hastalıklı gruplarla karşılaştırmışlar ve gen kompleksinde anlamlı fark saptamamışlardır (99). Ferrarotti de yaptığı çalışmada(100), TNF- α genlerinde KOAH'lı ve kontrol grubunda bir fark saptamamış; fakat çalışmaya fenotip olarak çok dar spektumlu hasta popülasyonu alındığını göz önünde bulundurulması gerektiğini belirtmiştir. Higham ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da(101) TNF- α gen polimorfizminin Kafkas popülasyonunda KOAH gelişimini etkilemediği ve TNF- α genotipinin ne havayolu obstrüksiyon derecesini ne de amfizemin derecesini etkilemediği gösterilmiştir. Bu durumda, sitokin yapımını stimüle eden TNF- α genlerindeki polimorfizm Kafkas ırkında KOAH için önemli bir genetik belirleyici olamaz. Yalnızca İngiltere'de yapılan çalışmada, Keating(102), TNF- α -308 A/A homozigot allelinin KOAH' da kötü prognoz ile ilişkili olduğunu vurgulamıştır. Homozigot A allelli kişilerin kontrol grubuna göre daha ağır hava yolu obstrüksiyonuna sahip oldukları ve mortalitenin daha fazla olduğunu saptamıştır. Küçükaycan ve arkadaşları, 169 KOAH'lı ve 358 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada kontrol grubuna göre özellikle amfizem ağırlıklı KOAH'ın TNF- α +489G/A gen polimorfizmi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. TNF- α -376G/A, -308G/A ve -238G/A gen polimorfizmlerinde ise hasta ve kontrol grupları arasında fark saptamamışlardır (103). Ancak Asya popülasyonunda yapılmış bazı çalışmalarda da TNF- α -308 polimorfizmi ile KOAH riski arasında ilişki bulunamamıştır (18,106). Japonya'da yapılan bir çalışmada, -308 alleli ile KOAH arasında bir ilişki saptanamamıştır (18). Tayvan popülasyonunda yapılan başka bir çalışmada 145 erkek sigara ilişkili KOAH hastası ve 139 sigara içicisi sağlıklı kontrol grubu oluşturulmuştur. TNF- α -863C/A, -308G/A ve

-1031T/C gen polimorfizmlerinin solunum fonksiyon parametreleri üzerindeki etkilerine bakılmıştır (106). TNF- α -308G/A ve -1031T/C gen polimorfizmlerinin solunum fonksiyon parametrelerindeki herhangi bir değişiklik ile ilişkili olmadığı ancak TNF- α -863C/A gen polimorfizminin daha iyi FEV1/FVC değerleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Zhan ve arkadaşlarının (15) yaptığı 2380 hasta ve 3738 kontrol grubunu içeren 24 çalışmalık metaanalizde Asya popülasyonunda TNF- α -308 polimorfizminin artmış KOAH riski ile ilişkili olduğu ancak Kafkas popülasyonunda bu ilişkinin tespit edilemediği gösterilmiştir. Benzer sonuçlar Zhang ve arkadaşlarının (107) yaptığı 4975 hasta ve 6518 kontrol grubunu içeren 36 çalışmalık metaanalizde de elde edilmiş olup dünya çapında Kafkas ve Kafkas olmayan ırklarda TNF- α gen polimorfizminin KOAH riski ile ilişkisini değerlendirebilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.

KOAH dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre bugün dünyada 600 milyon KOAH'lı hasta bulunmaktadır ve her yıl 2.3 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir. DSÖ'nün 2002 yılındaki raporuna göre, KOAH dünyada 5. en sık ölüm nedenidir (35) ve tahminlere göre KOAH, 2030 yılında en sık 4. ölüm nedeni haline gelecektir (36). Ülkemizde kesin rakamlar bilinmemekle birlikte yaklaşık 2.5-3 milyon KOAH hastasının olduğu tahmin edilmektedir (108). Böylesine büyük bir toplumsal sağlık sorunu oluşturan KOAH, genellikle birden çok risk faktörünün etkileşimi ile ortaya çıkar. Bugünün epidemiyolojik verilerini gelecekte çok aşağı değerlere çekebilmek için hastalığın tedavisi kadar, sorumlu risk faktörlerinin de bilinerek engellenmesi önemlidir. Sigara içiciliğinin KOAH gelişiminde majör risk faktörü olduğu bilinmesine rağmen, yoğun sigara içicilerin sadece %10-15'inde KOAH gelişmesi KOAH'a yatkınlıkta genetik faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir (4). Bu nedenle pek çok risk faktöründen hangisinin ne derece sorumlu olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu risk faktörleri arasındaki etkileşimleri araştırmak, KOAH'da halen devam eden araştırmalar için önemli bir alan oluşturmaktadır. Sigara öyküsü benzer olan kişiler arasında genetik yatkınlığa ve/veya yaşam tarzlarına bağlı olarak KOAH gelişme riski farklı olabilir. Yapılan bu çalışmada KOAH'lı hastaların yaş ortalaması sağlıklı sigara içicilerinin yaş ortalamasından anlamlı olarak yüksek (sırasıyla 60 ± 10 , 54 ± 7 , $p=0.002$) olmasına rağmen her iki grubun sigara öyküleri benzerdi (sırasıyla 45 ± 17 paket-yıl, 41 ± 19 paket-yıl, $p=0.316$). Antioksidan genler ve KOAH arasındaki

ilişkiyi araştıran bir vaka-kontrol çalışmasında KOAH gelişmeyen sigara içicileri için "rezistan smoker" tanımlaması yapılmıştır (109). Epidemiyolojik çalışmalara dayalı bu yaklaşım otörler tarafından kullanılmıştır (106). Biz böylelikle sigara içme öyküsü 20-80 paket-yıl olan bireyleri belirleyerek benzer hasta ve kontrol grubu oluşturduk. Sigara öyküsü açısından benzer bu grupların KOAH gelişiminde TNF- α -308 G/A gen polimorfizminin etkisiz olduğu sonucuna vardık. Huang ve arkadaşlarının (16) Tayvan popülasyonunda TNF- α -308 G/A gen polimorfizminin KOAH riskini artırdığını gösteren çalışmada KOAH'lı hastaların yaklaşık üçte birinin sigara içme öyküsü yoktu. Ayrıca, Japonya ve Güneydoğu Asya'da hava yolu obstrüksiyonuna neden olan diffüz panbronşiolit gibi diğer nedenler de ekarte edilmemişti. Bu nedenle homojen olmayan bu gruplarda TNF- α -308 G/A gen polimorfizminin KOAH riskini artırdığı sonucuna varmak yanıltıcı olabilir.

İç ortam hava kirliliğinin en önemli nedeni olan biyomas maruziyeti diğer önemli bir KOAH nedeni olup iş ortamı maruziyetinin aksine özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerin sorunudur. Biyomas maruziyetinin sigara içmeyen kadınlarda ortaya çıkan KOAH'dan büyük oranda sorumlu olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (41). Ülkemizin bazı kırsal kesimlerinde özellikle kadınlar arasında yoğun biyomas maruziyetinin halen devam ettiğini gösteren yeni çalışmalar mevcuttur (42). Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerdeki toplam KOAH olgularının yaklaşık %20'sinden biyomas maruziyetinin sorumlu olduğu gösterilmiş olup, ülkemizde yapılan çalışmaların verileri de benzer niteliktedir (43-45). Bu nedenle bu çalışmaya alınan KOAH'lı hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun tümü erkeklerden oluşmaktaydı.

KOAH'da hastalığın progresyonu, komplikasyonların gelişimi, farmakoterapi, alevlenmeler ve komobiditeler sürekli değerlendirilmeli ve izlenmelidir. Hastalık seyrini izlemede rutin olarak kullanılacak parametreler üzerinde kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır. FEV1 ölçümü hastalık progresyonunun izlenmesinde en sık kullanılan parametredir (23). Bu çalışmada TNF-alfa gen polimorfizminin solunum fonksiyonları ve prognoz üzerindeki etkisinin belirlenmesi amacıyla KOAH'lı hastalar gen polimorfizmlerine göre gruplandırıldı. Hastaların 44'ünde (%73) TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi, 16'sında (%27) G/A gen polimorfizmine rastlanırken hastaların hiçbirinde TNF- α -308 A/A gen polimorfizmine rastlanmadı (Tablo 3). Gen polimorfizmine göre gruplandırılan KOAH'lı hastaların yaş, sigara paket-yıl

öyküleri ve aktif sigara içici sayıları benzerdi (Tablo 4). Bu hastaların bir yıl önceki FEV₁ değerlerine bakıldığında TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastaların ortalama FEV₁ değeri 1.45 ± 0.50 , TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olmayan KOAH'lı hastaların ise ortalama FEV₁ değeri 1.59 ± 0.571 idi. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.376$). Aynı hasta gruplarının bir yıl sonraki FEV₁ değerleri karşılaştırıldığında ise yine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.298$)(Tablo 5). Literatürde TNF- α -308 G/A gen polimorfizminin KOAH prognozuna etkisini araştıran sadece bir çalışmaya rastlanmıştır (110). Keatings ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada 106 KOAH'lı hasta grubu ve 99 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. TNF- α -308 gen polimorfizmlerine bakıldığında iki grup arasında G/G, G/A, A/A polimorfizmleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Gen polimorfizmlerinin KOAH şiddetine etkisini belirlemek amacı ile KOAH'lı hastalar kendi içinde genotip açısından gruplandırılmıştır. TNF- α -308 A/A gen polimorfizimli hastaların daha düşük sigara paket-yıl öyküleri olmasına rağmen daha düşük FEV₁ reverzibiliteleri mevcuttu. İki yıllık takip sonrası TNF- α -308 A/A gen polimorfizimli bu hastaların mortalitesi diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Prognostik öneme sahip olduğu gösterilen diğer bir parametre de VKİ'dir (81). Yapılan çalışmalarda düşük VKİ ile kötü prognoz ve mortalite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Wilson ve arkadaşlarının KOAH'lı erkek hastalarda yaptığı bir çalışmada VKİ'nin FEV₁'den sonra prognozun önemli bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (111). Gray-Donald ve arkadaşları ağır KOAH'lı hastalarda düşük VKİ'nin mortalite ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (112). Beş Latin Amerika şehrinde yapılan çalışmada 759 KOAH'lı hasta grubu ve 4555 kontrol grubu oluşturulmuştur (113). Sağlıklı grupla karşılaştırıldığında KOAH'lı hastaların büyük bir kısmının düşük ve normal kilolu kategoride olduğu gösterilmiştir. VKİ'nin yaş, sigara ve KOAH evrelerinden bağımsız olarak KOAH ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, KOAH'lı hastaların VKİ sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.001$). VKİ kategorileri ile KOAH evreleri arasında ise anlamlı ilişki saptanamamıştır ($p=0.597$)(Tablo 10). TNF- α -308 gen polimorfizminin VKİ üzerindeki etkisine baktığımızda ise TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi ve TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastaların ne bir

yıl önceki ne de bir yıl sonraki ortalama VKİ değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 6).

KOAH'ın atakları hastalar ve sağlık sistemi için ağır bir yük oluşturmaktadır. Ataklar hastaneye yatışların büyük bir kısmından sorumludur ve yaşam kalitesi (114) ile prognozu (115) olumsuz yönde etkiledikleri bilinmektedir. Mortalite oranları hastane yatışı sırasında %10 civarında iken (78,116) yıl boyu %40'a kadar yükselebilmektedir (80,117). Ataklardan etkilenen yaklaşık %10'luk küçük bir KOAH kesimi acil başvuruları ve hastaneye yatışlardan dolayı KOAH'ın sağlık harcamalarının %70'den fazlasına neden olmaktadır (118,119,120). Hastalık ilerlediğinde alevlenmeler daha sık ve şiddetli olmakta ve alevlenmenin sıklığı, KOAH'lı hastanın yaşam kalitesinin daha da düşmesi ile sonuçlanmaktadır (23).

Bizim çalışmamızda 60 KOAH'lı hastanın 38'i (%63) KOAH atak geçirmişti. Çok ağır KOAH'lı yedi hastanın tümü atak geçirmiş iken atak geçirmeyenler arasında ise çok ağır KOAH'lı hasta bulunmamakta idi. Böylelikle atak geçiren KOAH'lı hastaların KOAH evresi ağırlaştıkça atakların sıklaştığı bulundu.

Son bir yıl içinde TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan KOAH'luların 11'i (%69), TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'luların 27'si (%61) KOAH atak geçirmişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.600$)(Tablo 11). Bu sonuç TNF- α -308 gen polimorfizminin KOAH atak üzerine etkisinin olmadığını göstermiştir.

Bu çalışmaya alınan 60 KOAH'lı hastanın 20'si (%33) bir yıl içinde KOAH atak nedeni ile hastaneye yatırılmıştı. Hastaneye yatanların %60'ı ağır ve çok ağır KOAH'lı idi. Sonuç olarak KOAH evresinin ağırlığı ile hastaneye yatış arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($p=0.005$). TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan KOAH'lulardan altısının (%38), TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'lulardan 14'ünün (%32) KOAH atak nedeni ile hastaneye yatırıldığı belirlendi. Böylelikle, TNF- α -308 gen polimorfizminin hastaneye yatışı etkilemediği sonucuna varıldı ($p=0.680$).

Vücut kitle indeksinin KOAH prognozunda önemli bir belirleyici olduğu gösterilmesine rağmen KOAH ataklardaki rolü hakkında yeterli bilgiye sahip olunmamıştır. Yaptığımız çalışmada, VKİ ile KOAH atak geçirme arasındaki ilişkiye bakılmış ve atak geçirenler ile geçirmeyenlerin VKİ arasında bir ilişkiye

rastlanmamıştır (p=0.578). Amerika ve Kanada'da çok merkezli yapılan çalışmaya 395 hasta dahil edilmiştir (121). Düşük VKİ ile KOAH atak arasında bir ilişki gösterilmemiştir.

Bu çalışmada, VKİ ve KOAH atak nedeni ile hastaneye yatış arasındaki ilişkiye bakıldığında hastaneye yatan hastaların VKİ'lerinin yatmayanlara oranla daha düşük olduğu bulunmuştur (p=0.04). Slovenya'da 968 KOAH hastası ile yapılan çalışmada, atak nedeni ile hastaneye yatırılan KOAH hastalarında düşük VKİ (<21 kg/m²)'nin sık olduğu ve yüksek VKİ'nin daha iyi uzun dönem surveyinde bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (122). Spruit ve arkadaşlarının (123) Belçika'da yaptığı çalışmada atak nedeni ile hastanede yatan 34 KOAH'lı hasta ve stabil 13 KOAH'lı hastanın VKİ'leri karşılaştırılmıştır. Hastanede yatan KOAH'lı hastaların VKİ'leri stabil KOAH'lılara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

KOAH'da akciğerler ve hava yollarındaki inflamasyonun yanısıra, mekanizması kesin olmamakla birlikte düşük şiddetli sistemik bir inflamasyon geliştiği de kanıtlanmıştır. Sistemik inflamasyonun eşlik ettiği romatoid artrit (124) ve Crohn (125) gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda anti-TNF- α tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir. TNF- α 'nın KOAH patogenezinde önemli rol oynadığı (9) bilinmesine rağmen inflamatuvar süreci değiştirecek etkili bir tedavinin yokluğu ve diğer inflamatuvar hastalıklarda anti-TNF- α tedavisinin etkili olması KOAH'da böyle bir tedavinin gerekliliğini ortaya koymuştur. Suissa ve arkadaşlarının Kanada'da yaptığı çalışmaya hem RA hem de KOAH tanısı olan 15,771 hasta alınmıştır (21). Bunlardan 1205'i takip sırasında KOAH atak nedeni ile hastaneye yatırılmıştır ve bunların %62'sinin anti-TNF- α tedavisi kullandığı tespit edilmiştir. Hastalar arasında etanercept kullanımı infliximaba göre daha düşük bulunmuştur. Çalışmanın sonuçlarına göre; infliximab ile değil ama etanercept kullanımı ile hastane yatışlarının yarıya düşmesi KOAH patogenezinde TNF- α 'nın önemli rol oynadığını kuvvetlendirmiştir. Amerika'da bir anti-TNF- α ajan olan infliximabın KOAH 'lı hastalarda güvenilirliği ve etkinliğini araştıran bir çalışma yapılmıştır (22). Çok merkezli, randomize ve çift kör yapılan çalışmada 78 orta ve ağır KOAH'lı hastaya infliximab, 77 hastaya plasebo verilmiştir. 44 hafta sonra ilacın etkinlik ve güvenilirliğine bakıldığında orta ve ağır KOAH'lı hastaların infliximab tedavisinden yarar görmediği ve pnömoni ve olası malignensiler açısından yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda Türkiye gibi tüberküloz prevalansı yüksek

lkelerde KOAH tedavisinde anti-TNF- α ajanlarının kullanılması sakıncalı gzlmektedir.

Sonuç olarak; Kafkas ırkı olan Türk popülasyonunda TNF- α -308 gen polimorfizmi ile KOAH gelişimi arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ayrıca TNF- α -308 gen polimorfizminin KOAH prognozunun önemli belirleyicileri olan FEV1, VKİ, KOAH atak ve hastaneye yatış üzerine etkili olmadığı da gösterilmiştir. Bu alışma Türk popülasyonunda TNF- α -308 gen polimorfizmi ile KOAH ilişkisini araştıran ilk çalışma olmakla birlikte TNF- α -308 gen polimorfizminin solunum fonksiyon parametreleri ve prognoz üzerine etkisine bakılan tek çalışma özelliğini taşımaktadır. Bu alışma, TNF- α gen polimorfizmi ve KOAH arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamanın yanı sıra Türkiye gibi tüberküloz prevelansı yüksek ülkelerde KOAH için anti-TNF- α tedavisinin uygunluğu konusunda da fikir verecektir.

6. SONUÇLAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde takip edilen 60 KOAH'lı hasta ile SFT'leri normal olan, sigara içen sağlıklı 30 olgunun ve genotipe göre gruplandırılan KOAH'lı hastaların kendi içinde karşılaştırıldığı bu çalışmada;

- KOAH'lı hastaların yaş ortalaması 60 ± 10 yıl, sağlıklı grubun yaş ortalaması 54 ± 7 yıl idi.
- KOAH'lı hastaların sigara kullanımı ortalama 45 ± 17 paket-yıl, sağlıklı grubun sigara kullanımı ortalama 41 ± 19 paket-yıl idi.
- FEV1, % FEV1, FEV1/FVC ve VKİ değerleri KOAH'lı hastalarda sağlıklı gruba göre belirgin düşük tespit edildi.
- KOAH'lı grubun 16'sında (% 27) TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi, 44'ünde (%73) TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi, sağlıklı grubun 6'sında (%20) TNF- α -308G/A gen polimorfizmi G/A, 24'ünde (%80) TNF- α -308G/G gen polimorfizmi tespit edildi. İki grupta da TNF- α -308 A/A gen polimorfizmine rastlanmadı.
- TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan KOAH'luların yaş ortalaması 61 ± 11 yıl, TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'luların yaş ortalaması 60 ± 10 yıl idi.

- TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan KOAH'luların sigara kullanımı ortalama 45 ± 17 paket-yıl, TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'luların sigara kullanımı da ortalama 45 ± 17 paket-yıl idi.
- TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan ile TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastaların bir yıl önceki ve bir yıl sonraki FEV1, % FEV1, FEV1/FVC ve VKİ değerleri arasında anlamlı fark yoktu.
- TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan ile TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan KOAH'lı hastaların yıllık atak ve hastaneye yatış durumları arasında fark saptanmadı.
- Atak geçiren TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi ve TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi hastaların KOAH evreleri ile ilişkisi yoktu.
- TNF- α -308 G/A gen polimorfizmi olan ile TNF- α -308 G/G gen polimorfizmi olan hastaların KOAH evresine göre hastaneye yatış durumlarına bakıldığında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.
- VKİ ile KOAH atak geçirme arasında bir ilişki bulunmadı.
- KOAH atak nedeni ile hastaneye yatan hastaların VKİ'leri yatmayan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu.

KAYNAKLAR

1. Jeffrey PK. Remodelling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:28-38.
2. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-2653.
3. Fabri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 418-424.
4. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51:1-16.
5. Silverman EK. Genetic epidemiology of COPD. *Chest* 2002; 121:1-6.
6. Sandford AJ, Silverman EK. Chronic obstructive pulmonary disease: susceptibility factors for COPD the genotype environment interaction. *Thorax* 2002;57:736-741.
7. Koyama H, Geddes DM. Genes, oxidative stress, and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53:10-14.
8. Molfino NA. Genetics of COPD. *Chest* 2004; 125:1929-1940.
9. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:530-534.
10. Churg A, Wang RD, Tai H, et al. Macrophage metalloelastase mediates acute cigarette smoke-induced inflammation via tumour necrosis factor- α release. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1083-1089.

11. Mueller R, Chanez P, Campbell AM, Bousquet J, Heusser C, Bullock GR. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Respir Med* 1996; 90: 79-85.
12. Wilson AG, Di Giovine FS, Blakemore AIF, et al. Single base polymorphism in the human TNF- α gene detectable by NcoI restriction of PCR product. *Hum Mol Genet* 1992; 1:353.
13. Kroeger KM, Carville KS, Abraham LJ. The -308 tumor necrosis factor- α promoter polymorphism effects transcription. *Mol Immunol* 1997; 34:391-399.
14. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor- α promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:3195-3199.
15. Zhan P, Wang J, Wei SZ, Qian Q, Qiu LX, Yu LK, Song Y. TNF-308 gene polymorphism is associated with COPD risk among Asians: meta-analysis of data for 6,118 subjects. *Mol Biol Rep* 2011; 38:219-227.
16. Huang SL, Su CH, Chang SC. Tumor necrosis factor- α gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1436-1439.
17. Sakao S, Tatsumi K, Igari H, Shino Y, Shirasawa H, Kuriyama T. Association of tumor necrosis factor α gene promoter polymorphism with the presence of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:420-422.
18. Ishii T, Matsuse T, Teramoto S et al. Neither IL-1 β , IL-1 receptor antagonist, nor TNF- α polymorphism are associated with susceptibility to COPD. *Respir Med* 2000; 94:847- 851.
19. Brogger J, Steen VM, Eiken HG, Gulsvik A, Bakke P. Genetic association between COPD and polymorphisms in TNF, ADRB2 and EPHX1. *Eur Respir J* 2006; 27:682-688.
20. Gingo MR, Silveira LJ, Miller YE et al. Tumour necrosis factor gene polymorphisms are associated with COPD. *Eur Respir J* 2008 31:1005–1012.

21. [Suissa S](#), [Ernst P](#), [Hudson M](#). TNF-alpha antagonists and the prevention of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease. [Pulm Pharmacol Ther](#). 2008; 21:234-238.
22. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:926-934.
23. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Report 2009.
24. Chapman KR, Mannino DM, Sorino JB et al. Epidemiology and cost of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27:188-207.
25. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav A, Buist AS, Manino DM. Global burden of COPD: systemic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523-532.
26. Menezes AMB, Perez –Padilla R, Jardim JRB et al. COPD in five Latin American Cities (The PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366:1875-1881.
27. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): Rationale and Design. *COPD* 2005; 2:227-283.
28. Kocabas A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı epidemiyolojisi ve doğal gelişim. Umut S, Erdiñç E (editörler). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları Türk Toraks Derneği Yayınları 2000; s:8-25.
29. Baykal Y. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. *Tüberküloz ve Toraks* 1976; 24:3-18.
30. Çetinkaya F, Gülmez İ, Aydın T, Öztürk Y, Özesmi M, Demir R. Prevalance of chronic bronchitis and associated risk factors in a rural area of Kayseri, Central Anatolia. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55:189-193.
31. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey National Burden of Disease and Cost Effectiviness Study: National Household Survey 2003. Basic Findings. Ankara, Turkey 2006.

32. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey Burden of Disease Study 2004. Ankara, Turkey 2006.
33. Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, et al. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006; 3:543.
34. Buist AS, McBurnia MA, Vollmer WM, et al. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): A population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741-750.
35. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004; 364:613-620.
36. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu, Mayıs 2010 ,11(Ek:1); s:6-20
37. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7:1056-1061.
38. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645-1648.
39. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2152-2158.
40. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007; 370: 751-717.
41. Lopez AD, Mathers CD, Ezatti M. Global burden of disease and risk factors. Washington, DC: World Bank, 2006.
42. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, et al . Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 499-504.

43. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, et al. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res* 2005; 99: 93-98.
44. Kiraz K, Kart L, Demir R, et al. Chronic pulmonary disease in rural women exposed to biomass fumes. *Clin Invest Med* 2003; 26: 243-248.
45. Regional COPD Working Group. COPD prevalence in 12-Asia-Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model. *Respirology* 2003; 8:192-198.
46. Grigg J. Particulate matter exposure in children: Prevalence to chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6:564-569.
47. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303:671-675.
48. Fraser RS, Müller NL, Colman NC, Pare PD. Fraser and Pare's Disease of the Chest. 4th edit, Vol III. Philadelphia: wb Saunders, 1999; s:2168-264.
49. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, et al. Nutritional status and mortality in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:961-966.
50. Kocabaş A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Tanısı, Tedavisi ve Önlenmesi İçin Küresel Strateji (GOLD çalışma raporu özeti). *Türk Toraks Derneği Okulu Kitabı* 2009; s:249-292
51. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:532-555.
52. Chen Y. Genetics and pulmonary medicine. 10: Genetic epidemiology of pulmonary function. *Thorax* 1999; 54:818-824.
53. Cohen BH, Diamond EL, Graves CG, et al. A common familial component in lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1977; 2:523-526.
54. Kueppers F, Miller RD, Gordon H, et al. Familial prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a matched pair study. *Am J Med* 1977; 63:336-342.

55. Carrozzi L, Rijcken B, Burney P, et al. Family history for chronic lung diseases and epidemiological determinants of COPD in three European countries. *Eur Respir Rev* 2001; 11:49-54.
56. Suerdem M. Patogenez. KOAH özel sayısı Türkiye Klinikleri Dahili bilimler. Tatlıcıoğlu T (editör) 2005; 1(49): 15-22.
57. Saryal S. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Solunum Fonksiyon Testleri. Umut S, Erdinç E (editörler). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları Türk Toraks Derneği Yayınları 2008; s: 93-106.
58. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2008.
59. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1277-1285.
60. Köktürk N, Tatlıcıoğlu T, Memiş L, Türkkani G. The cellular inflammation of bronchial biopsies in chronic obstructive pulmonary diseases. *Tüberküloz ve Toraks* 2003; 51: 123-131.
61. Öz B. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Patoloji. Umut S, Erdinç E (editörler). Tanımdan tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları Türk Toraks Derneği Yayınları 2008; s:23-35.
62. Spurzem JR, Rennard SI. Pathogenesis of COPD. *Semin Respir and Crit Care Med* 2005; 26: 142-153.
63. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008; 134: 808-14.
64. Milic-Emili J. Expiratory flow limitation. Detection and clinical implications. *Chest* 2000; 117: 219-223.
65. Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004; 59:992-996.

66. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364:709-721.
67. O'Donnell DE. Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exercise* 2001; 33:647-655.
68. Paré PD, Bai TR. Airway wall remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 1996; 6:259-263.
69. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770-777.
70. Rodriguez-Roisin R, Wagner PD. Clinical relevance of ventilation-perfusion inequality determined by inert gas elimination. *Eur Respir J* 1990; 3:469-482.
71. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008; 134:808-814.
72. Barnes PJ, Celli BE. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33:1165-1185.
73. Barnes PJ. The Cytokine Network In COPD. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009; 41:631-638.
74. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22:672-688.
75. Turato G, Zuin R, Saetta M. Pathogenesis and pathology of COPD. *Respiration* 2001; 68: 117-128.
76. Owen CA. Proteinases and Oxidants as Targets in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:373-385.
77. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp C, Fabbri L. Cellular and structural bases of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1304-1309.
78. Wise RA. The Value of Forced Expiratory Volume in 1 Second Decline in the Assessment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Progression. *Am J Med* 2006; 119:4-11.

79. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:847-852.
80. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:959-967.
81. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:79-83.
82. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1791-1797.
83. Amrani Y, Panettieri RA, Frossard N, et al. Activation of the TNF- α p55 receptor induces myocyte proliferation and modulates agonist-evoked calcium transients in cultured human tracheal smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 15:55-63.
84. Emala CW, Kuhl J, Hungerford CL, et al. TNF- α inhibits isoproterenol-stimulated adenylyl cyclase activity in cultured airway smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1997; 272:644-650.
85. Aaron SD, Angel JB, Lunau M, Wright K, Fex C, Le Saux N, Dales RE. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:349-355.
86. Chinnaiyan AM, Tepper CG, Seldin MF, et al. FADD/MORT1 is a common mediator of CD95 (Fas/APO-1) and tumor necrosis factor receptor-induced apoptosis. *J Biol Chem* 1996; 271:4961-4965.
87. Tepper CG, Jayadev S, Liu B, et al. Role for ceramide as an endogenous mediator of Fas-induced cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:8443-8447.

88. Goday I, Danohoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM. Elevated TNF- α production by peripheral blood monocytes of weight losing COPD patients. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 153:633-637.
89. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the TNF- α system in patients with COPD. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 161:1179-1184.
90. Mannsmann U, Herzig M. The use of SNP profiles as clinical markers. IMBI, University of Heidelberg. <http://www.biometrie.uni-heidelberg.de/mitarbeiter/MannsmannUlrich>
91. Chakravarti A. Population genetics-making sense out of sequence. *Nature genetics* 1999; 21:56-60.
92. Papadakis KA, Targan SR. The role of chemokines and chemokine receptors in mucosal inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6:303-313.
93. Udalova IA, Richardson A, Denys A, et al. Functional consequences of a polymorphism affecting NF κ B p50-p50 binding to the TNF promoter region. *Mol Cell Biol* 2000; 20:9113-9119.
94. Higuchi T, Seki N, Kamizono S, et al. Polymorphism of the 5'-flanking region of the human TNF- α gene in Japanese. *Tissue Antigens* 1998; 51: 605-612.
95. Sakao S, Tatsumi K, Igari H, Watanabe R, Shino Y, Shirasawa H, Kuriyama T. Association of tumor necrosis factor- α gene promoter polymorphism with low attenuation areas on high resolution CT in patients with COPD. *Chest* 2002 ;122:416-420.
96. Sariban E, Imamura K, Luebbers R, Kufe D. Transcriptional and posttranscriptional regulation of tumor necrosis factor gene expression in human monocytes. *J Clin Invest* 1988; 81:1506-1510.
97. Albuquerque RV, Hayden CM, Palmer LJ, Laing IA, Rye PJ, Gibson NA, Burton PR, Goldblatt J, Lesouef PN. Association of polymorphisms within the tumour necrosis factor (TNF) genes and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:578-584.

98. Seitzer U, Swider C, Stuber F et al. Tumor necrosis factor alpha promoter gene polymorphism in sarcoidosis. *Cytokine* 1997; 9:787-790.
99. Patuzzo C, Gile LS, Zorzetto M, Trabetti E, Malerba G, Pignatti PF, Luisetti M. Tumor Necrosis Factor Gene Complex in COPD and Disseminate Bronchiectasis. *Chest* 2000; 117: 1353-1358.
100. Ferraroti I, Zorzetto M, Beccaria M, Gile LS. Tumour necrosis factor family genes in a phenotype of COPD associated with emphysema. *Eur Resp J* 2003; 21:444-449.
101. Higham M, Pride N, Alikhan A, Morrell M. Tumor necrosis factor- α gene promoter polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000; 15:281-284.
102. Keating VM, Cave S, Henry M, Morgan K, O'Connor CM, FitzGerald M, Kalsheker N. A Polymorphism in the Tumor Necrosis Factor- α Gene Promoter Region may Predispose to a Poor prognosis in COPD. *Chest* 2000; 118:971-975.
103. Küçükaycan M, Krugten M, Pennings HJ, Huizinga T, Buurman W, Dentener M, Wouters E. Tumor Necrosis Factor- α +489G/A gene polymorphism is associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2002; 3:29.
104. Arinir U, Klein W, Rohde G, Stemmler S, Epplen JT, Schultze-Werninghaus G. Polymorphisms in the interleukin-8 gene in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Electrophoresis* 2005; 26:2888-2891.
105. Matheson MC, Abeyseena C, Raven JM, Skoric B, Johns DP, Abramson MJ, WaltersEH. How have we been managing chronic obstructive pulmonary disease in Australia? *Intern Med J* 2006; 36:92-99.
106. Yung C, Shih FL, Chien HC et al. Association of Tumor Necrosis Factor- α -863C/A Gene Polymorphism with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung* 2010; 188:339–347.
107. Zhang S, Wang C, Xi B, Li X . Association between the tumour necrosis factor- α -308G/A polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease:An update. *Respirology* 2010; 188:339-347.

108. Samurkaşoğlu B: Epidemiyoloji ve risk faktörleri. İn: Saryal S.B, Acıcan T (eds). Güncel Bilgiler Işığında KOAH. Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi. 2003: 9-19.
109. Young RP, Hopkins R, Black PN et al. Functional variants of antioxidant genes in smokers with COPD and in those with normal lung function. *Thorax* 2006; 61:394-399.
110. Keatings VM, Cave SJ, Henry MJ, Morgan K, O'Connor CM, FitzGerald MX, Kalsheker Noor. A Polymorphism in the Tumor Necrosis Factor- α Gene Promoter Region May Predispose to a Poor Prognosis in COPD. *Chest* 2000; 118:971-975.
111. Wilson DO, Rogers MR, Wright EC, et al. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1989; 139: 1414-1435.
112. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, et al. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:961-966.
113. [Montes de Oca M](#), [Táلامo C](#), [Perez-Padilla R](#) et al, [PLATINO Team](#). Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities: the PLATINO study. *Respir Med*. 2008; 102:642-650.
114. Seemungal T, Donaldson G, Paul E, Bestall J, Jeffries D, Wedzicha JADW: Effect of Exacerbation on Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1418-1422.
115. Mannino DM.COPD*. Epidemiology, Prevalence, Morbidity and Mortality, and Disease Heterogeneity. *Chest* 2002, 121:121-126.
116. Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters EFM. Mortality and Mortality-Related Factors After Hospitalization for Acute Exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124:459-467.
117. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA: Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute

exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease 1. JAMA 1995; 274:1852-1857.

118. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA: The economic burden of COPD. Chest 2000; 117:5-9.
119. National Heart LBI, U.S.Deapartment of Health and Human Services NIH, Bethesda: Data Fact Sheet: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/lung/other/copd_fact.htm#cost 2001.
120. J.B. O, Rutten-van Molken M: Resource use and risk factors in high-cost exacerbations of COPD. Respir Med 2004; 98:883-891.
121. [Tsai CL](#), [Camargo CA](#). The role of body mass index in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. [Emerg Med J](#). 2009; 26:701-705.
122. Mitja L, Stephan VH, Wolfram D et al. Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. J Cachex Sarcopenia Muscle. 2011; 2: 81-86.
123. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. Thorax 2003; 58:752-756.
124. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW et al. For the Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 343:1594-1602.
125. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med 2004; 350:876-885.

8. EK 1. HASTA BİLGİ FORMU

AD-SOYAD:

YAŞ:

DOSYA NO:

TELEFON NO:

SİGARA KULLANIMI:

AKTİF İÇİCİLİK DURUMU:

FEV₁:

FEV₁/FVC:

% FEV₁:

VKİ:

YILLIK ATAK SAYISI:

YILLIK HASTANE YATIŞ SAYISI:

GEN POLİMORFİZMİ:

SON ALTI HAFTA İÇİNDE ATAK:

DİĞER HASTALIKLARIN EKARTE EDİLMESİ:

- ASTİM
- BRONŞEKTAZİ
- İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI
- TÜBERKÜLOZ
- AKCİĞER KANSERİ

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr.Nezihe ÖZDOĞAN'a ait "Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Hastalarda Tnf-alfa gen polimorfizminin solunum fonksiyonları ve prognoza etkisi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 29.12.2014

İmza

Başkan.....*R. Murat Demirel*..... İmza

Üye.....*Doç. Dr. İsmail Güneş*..... İmza

Üye.....*Doç. Dr. Feride Sene Öztepe*..... İmza

Üye.....*Yrd. Doç. Dr. Hakan Baş*..... İmza

Üye.....*Yrd. Doç. Dr. Feride Sene Öztepe*..... İmza