

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**KOAH'TA TNF- α 308 G/A, TGF- β 1 G/A GEN POLİMORFİZMLERİ
VE HAVA YOLU DİRENCİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Kevser MELEK

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Gaye ULUBAY

Ankara, 2008

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) periferik hava yollarında obstrüktif bronşiyolit ve parankimal harabiyet sonucu gelişen kronik hava akım kısıtlanmasıyla karakterize bir hastalıktır. KOAH gelişiminde diğer risk faktörlerinin yanı sıra genetik faktörlerin belirleyici olduğu bildirilmektedir. En belirgin fizyopatolojik değişiklik olan hava akımı kısıtlanması ise hava yolu direncinde artma ve akciğerin elastik geri çekilme gücündeki azalmaya bağlıdır. Rutin spirometrik testler ile hava akımı kısıtlanması saptanır. Hava yolu direnci ölçümü doğrudan hava yolunun çapını yansıtan bir parametre olması nedeni ile önemlidir.

Bu araştırmada bazı sitokin gen polimorfizmlerinin KOAH gelişimindeki rolü araştırıldı. Ayrıca KOAH olguları ve sağlıklı sigara içicilerinde hava yolu direnci değerlendirildi.

KOAH'lı olgularda TNF- α 308 G/A ve TGF- β 1 800 G/A gen polimorfizmleri ile hava yolu direncinin değerlendirilmesi amacıyla toplam 264 olgu çalışmamıza dahil edildi. Olgular SFT ve sigara içme öykülerine göre 3 gruba ayrıldı. 75 KOAH'lı (Grup I), 139 sağlıklı sigara içicisi (Grup II) ve 50 sigara içmemiş sağlıklı kontrol (Grup III) olmak üzere TNF- α 308 G/A polimorfizm ve TGF- β 1 800 G/A polimorfizm sıklığı açısından gruplar karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Ayrıca, ortalama Raw açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Ortalama sRaw KOAH olgularında anlamlı bir şekilde farklı ve Grup I'de daha yüksek saptandı ($p < 0.0001$). FEV₁, FEV₁/FVC ve sRaw değerleri arasında anlamlı ve negatif bir korelasyon bulundu ($p < 0.05$).

Sonuç olarak, bu çalışma TNF- α 308 G/A polimorfizm ve TGF- β 1 800 G/A polimorfizmlerinin KOAH gelişimi için bir risk oluşturmayabileceğini ortaya koymuştur. Ayrıca çalışmamızda hava yolu direncini değerlendirmede sRaw'ın Raw'dan daha tercih edilebilir olduğunu gösterdik. Toplumuz için KOAH gelişimine risk oluşturabilecek genetik faktörlere ve hava yolu direncine yönelik yeni çalışmaların daha geniş hasta gruplarında ülkemizin farklı bölgelerinden yapılması gerektiği inancındayız.

Anahtar Sözcükler: KOAH, gen polimorfizmi, hava yolu direnci.

İNGİLİZCE ÖZET

Evaluation of TNF- α 308 G/A, TGF- β 1 G/A Gene Polymorphisms and Airway Resistance in COPD

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is characterized by chronic air flow limitation developed due to small airway disease and parenchymal destruction. It is suggested that genetic factors are predictor of the development for COPD as well as other risk factors. The most significant pathophysiological change that is air flow limitation is due to increase in air flow resistance and decrease in elastic recoil. Routine spirometric tests determine the air flow restriction. Measurement of the air flow resistance is also a very important parameter because of directly reflects the airway diameter.

The role of some cytokin gen polymorphisms in the development of COPD was investigated in this study. In addition air flow resistance was evaluated in COPD patients and healthy cigarette smokers.

264 patients with COPD was included to evaluate TNF- α 308 G/A, TGF- β 1 800 G/A gene polymorphisms and airway resistance in our study. The subjects divided into three groups according to their PFTs and smoking history. 75 patients with COPD (Group I), 139 healthy cigarette smokers (Group II) and 50 healthy non-smokers (Group III) were compared in terms of TNF- α 308 G/A and TGF- β 1 800 G/A polymorphisms. There was no statistically significant difference between groups ($p>0.05$). Furthermore, there was no statistically significant difference between the groups for the mean Raw ($p> 0.05$). Mean sRaw was determined as statistically significant and high in the first group ($p< 0.0001$). There was a significant and negative correlation between the FEV₁, FEV₁/FVC and sRaw values ($p< 0.05$).

In conclusion, this study established that TNF- α 308 G/A polymorphism and TGF- β 1 800 G/A polymorphism may not be a risk factor for the development of COPD. Furthermore, we demonstrated that using sRaw is more preferable than Raw to evaluate airway resistance in our study. We believe that new the studies of the genetic factors that could be a risk for development of COPD and airway resistance should be performed with larger patients population from different regions of our country.

Keywords: COPD, gene polymorphism, airway resistance.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İç Kapak.....	ii
Özet.....	iii
İngilizce Özet.....	iv
İçindekiler.....	v
Şekiller	vii
Tablolar.....	viii
Teşekkür.....	ix
Simgeler ve Kısaltmalar.....	x
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	2
2.1. Tanım.....	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Risk Faktörleri	3
2.3.1. Genler	
2.3.2. İnhalasyon Yolu ile Maruziyet	
2.3.3. Akciğer Gelişimi	
2.3.4. Oksidatif Stres	
2.3.5. Cinsiyet	
2.3.6. Solunum Yolu Enfeksiyonları	
2.3.7. Sosyoekonomik Durum	
2.3.8. Beslenme	
2.3.9. Hava yolu Aşırı Duyarlılığı (Bronş Hiperreaktivitesi = BHR), Atopi ve Astım	
2.4. Patogenez ve İnflamasyon	10
2.4.1. İnflamatuar Hücreler	
2.4.2. İnflamatuar Medyatörler	
2.5. Patofizyoloji	14
3. Gereç ve Yöntem.....	19
3.1. Çalışma Hastaları	19
3.2. Genotip Tayini	20
3.2.1. DNA ekstraksiyonu	
3.2.2. TGF- β 1 800 G/A ve TNF- α 308 G/A genotiplemeesi	
3.3. Solunum Fonksiyon Testi (SFT) ve Vücut Pletismografisi ile Hava Yolu	

Sayfa

Direncinin Ölçümü	21
3.4. İstatistiksel Analiz	22
4. Bulgular.....	23
5. Tartışma.....	32
6. Sonuç.....	37
7. Kaynaklar.....	38

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. KOAH'ta hava akım kısıtlılığının mekanizması	2

Şekil 2.2. KOAH'daki inflamasyonun artması.....	10
Şekil 2.3. Poiseuille denklemi	16
Şekil 3.1. Hava yolu direncinin hesaplanması.....	22
Şekil 4.1. KOAH'lı olguların evrelere göre % dağılımı	24
Şekil 4.2. Grup I ve II'deki olguların sigara paket yılı ortalamaları.....	24
Şekil 4.3. Gruplar arasında aktif sigara içicisi ve sigarayı bırakmış olguların % dağılımı	25
Şekil 4.4. Olguların ortalama Hct değerleri.....	25
Şekil 4.5. FEV ₁ ile sRaw arasındaki korelasyon.....	27
Şekil 4.6. FEV ₁ / FVC ile sRaw arasındaki korelasyon.....	27

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2.1. KOAH'ta risk faktörleri	3
Tablo 2.2. AAT yetmezliğinin araştırılması gereken durumlar.....	4
Tablo 2.3. KOAH ile ilişkili olabilecek genetik faktörler	5
Tablo 2.4. KOAH'ta inflamatuvar medyatörler	12
Tablo 2.5. KOAH'ta fizyolojik respiratuvar bozukluklar.....	14
Tablo 2.6. Hava yollarında direncin dağılımı.....	15

Tablo 3.1. Çalışma Grubu.....	19
Tablo 4.1. Olguların yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı ve spirometrik parametrelerin ortalama değeri.....	23
Tablo 4.2. Tüm gruplarda pletismografik parametrelerin dağılımı.....	26
Tablo 4.3. FEV ₁ / FVC, FEV ₁ , %FEF ₂₅₋₇₅ değerleri ile Raw ve sRaw değerleri arasındaki ilişki.....	26
Tablo 4.4. Gruplar arasında TNF- α 308 G/A polimorfizm dağılımı.....	28
Tablo 4.5. KOAH evrelerine göre TNF- α 308 G/A polimorfizm dağılımı.....	29
Tablo 4.6. Gruplar arasında TGF- β 1 800 G/A polimorfizm dağılımı.....	29
Tablo 4.7. KOAH evrelerine göre TGF- β 1 800 G/A polimorfizm dağılımı.....	30
Tablo 4.8. Grup II için TNF- α 308 G/A polimorfizm dağılımı.....	30
Tablo 4.9. Grup II için TGF- β 1 800 G/A polimorfizm dağılımı.....	31

TEŞEKKÜR

Göğüs Hastalıkları eğitimimiz boyunca sağladığı bilimsel ve destekleyici imkanlar için Sayın Rektörümüz Prof. Dr. Mehmet Haberal'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel katkıları ile bizlere yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sayın Prof. Dr. Füsün Öner Eyüboğlu'na; her zaman anlayış ve desteğini gördüğüm Sayın Hocam Doç. Dr. Şule Akçay'a; çalışma disiplini ve bilgi birikimini kendime örnek aldığım ve manevi desteğini hep yanımda hissettiğim tez danışmanım Değerli Hocam Doç. Dr. Gaye Ulubay'a;

Tezime olan katkılarından ve aktardığı bilgilerden dolayı Sayın Doç. Dr. Belgin Ataç'a, laboratuvar çalışmalarındaki özverili yardımları nedeni ile Biyolog Hasibe Verdi ve Tendü Gözkaya'ya; istatistiksel analiz aşamasındaki yardımları nedeni ile Dr. Elif Durukan'a, çalışmama desteklerinden dolayı solunum fonksiyon testi laboratuvarı

alışanlarından Elif Erdem ile Gökhan Altıntaş'a ve tüm Gögüs Hastalıkları AD alışanlarına;

Amaç birliği içinde beraber çalıştığım asistan doktor arkadaşlarıma ve diğer tüm hastane çalışanlarına,

Bu günlere gelebilmem için maddi manevi hiç bir fedakârlıktan kaçınmayan annem, babam ve her iki ablama;

Hep yanımda ve destek olan eşim Engin Melek'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kevser Melek
Ankara 2008

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAT	: α 1 antitripsin
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BHR	: Bronş hiperreaktivitesi
COPD	: Chronic obstructive pulmonary disease
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECP	: Eozinofilik katyonik protein
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit
EPO	: Eozinofilik peroksidaz
FEV₁	: 1. saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü
FVC	: Zorlu vital kapasite
GOLD	: Global Initiative for chronic obstructive pulmonary disease
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HLA	: İnsan lökosit antijen
Ig	: İmmunoglobulin
İnterlökin	: IL
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LAV	: Latent adenovirüs
LT	: Lökotrien
MMP	: Matriks metalloproteinaz
<i>mRNA</i>	: Messenger ribonükleik asit
NF-kB	: Nükleer faktör kappa B
O₂-	: Süper oksit anyonu
OH-	: Hidroksil anyonu
ONOO-	: Peroksinitrit anyonu
PEEP	: Ekspirasyon sonu pozitif basınç
Raw	: Hava yolu direnci
SFT	: Solunum fonksiyon testi
sGaw	: Spesifik hava yolu iletimi
SLPI	: Sekretuar lökosit proteinaz inhibitörü
sRaw	: Spesifik hava yolu direnci
TGF-β	: Transforming growth faktör beta
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör alfa
VQ	: Ventilasyon perfüzyon oranı

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) küresel olarak artmaktadır ve 2020 yılında üçüncü sıklıkta ölüm nedeni olacağı düşünülmektedir (1). Günümüze dek hastalığın ilerleyişini azaltacak ya da seyrini değiştirecek bir tedavi yöntemi geliştirilememiştir. Epidemiyolojik verileri düşük değerlere çekebilmek için, hastalığın tedavisi kadar, sorumlu risk faktörlerinin de bilinmesi ve engellenmesi önemlidir. Poligenik kalıtım gösteren KOAH'ın gelişiminden pek çok genetik faktör sorumlu olabilir. Her ne kadar KOAH için spesifik bir gen bölgesi tanımlanmamış olsada özellikle inflamatuvar süreçte rol alan Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF- α), Transforming Growth Faktör beta (TGF- β) 1, İnterlökin (IL)-1 gibi sitokin genlerine ait bazı polimorfizmlerin KOAH gelişiminde etkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Üzerinde araştırmalar yapılan diğer genlere glutatyon-S-transferaz, α_2 -makroglobulin, mikrozomal epoksid hidrolaz, vitamin D bağlayan protein örnek gösterilebilir.

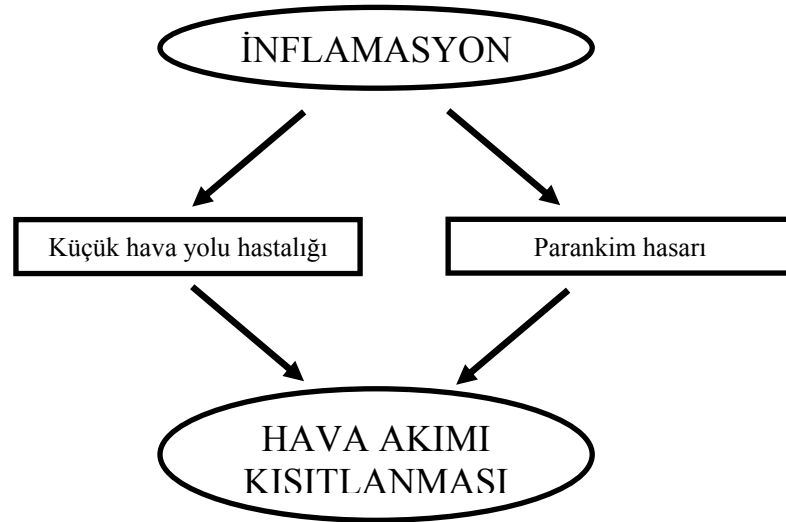
KOAH hastalarında hava akımı kısıtlanmasını ortaya koyan en sağlıklı tanı yöntemi spirometredir. Spirometrik incelemeler aracılığıyla ekspiratuar akım hızları ayrıntılı olarak incelenebilir ve 1. saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü (FEV₁), zorlu vital kapasite (FVC), FEV₁/ FVC gibi parametreler elde edilebilir. Ancak periferik hava yolu direncinde hafif bir artış konvansiyonel spirometrik testlere yansımamaktadır. Günümüzde rutin kullanılmayan hava yolu direnci (Raw) ölçümü ise doğrudan hava yolunun çapını yansıtan bir parametredir.

Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamız; 1.KOAH'lı olgularda TGF- β 1 G/A ve TNF- α 308 G/A gen polimorfizmlerinin rolünü, 2. KOAH'lı olgularda gen polimorfizminin hava yolu direncine etkisini, 3. KOAH'lı olgularda hava yolu direnci ile hava yolu obstrüksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirilmek amacı ile yapıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

KOAH, ciddi akciğer dışı etkileri de olan önlenabilir ve tedavi edilebilir sistemik bir hastalıktır. Hastalığın akciğerdeki seyri tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanmasıyla karakterizedir. Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partikül ve gazlara karşı anormal inflamatuvar yanıtı ile ilişkilidir. Hava akımı kısıtlılığı kişiye göre değişmekle birlikte küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ve parankim harabiyeti (amfizem) ile gelişmektedir. Kronik inflamasyon yeniden yapılanmaya ve küçük hava yollarında daralmaya yol açarken, parankim hasarı sonucu elastik geri çekilme gücünün azalması ekspirasyon süresince hava yollarının açıklığının korunmasını güçleştirir (2) (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. KOAH'ta hava akım kısıtlılığının mekanizması (2)

2.2. Epidemiyoloji

KOAH ile ilgili epidemiyolojik veriler genellikle gelişmiş ülke verileridir. Bu verilerin sorunu gerçek boyutlarından daha küçük olarak yansıttığı, çünkü KOAH'ın genellikle klinik olarak belirginleşene kadar teşhis edilemediği bildirilmektedir. Buna rağmen, KOAH'ın sıklığının arttığı konusunda genel bir görüş birliği vardır ve bu durumun özellikle gelişmekte olan ülkelerde sigara kullanımındaki artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir (3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) küresel KOAH prevalansını dünya nüfusunun yaklaşık %0.8'i olarak öngörmektedir. Bu değer kadınlara (%0.7) göre erkeklerde (%0.9) daha yüksek oranlara ulaştığı bildirilmektedir (4). KOAH çok sayıda

ülkede en önemli ölüm nedenlerindedir. Küresel hastalık yükü çalışmasına göre 1990 yılında dünyada önde gelen altıncı ölüm nedeni olan KOAH'ın, 2020'de üçüncü sıraya yükseleceği tahmin edilmektedir (1).

2.3. Risk Faktörleri

KOAH, genellikle birden çok risk faktörünün etkileşimi ile ortaya çıkar (Tablo 2.1.). Gelecekte epidemiyolojik verileri düşük değerlere çekebilmek için, hastalığın tedavisi kadar, sorumlu risk faktörlerinin de bilinmesi ve engellenmesi önemlidir.

Tablo 2.1. KOAH'ta risk faktörleri (5).

1. Genler
2. İnhalasyon yolu ile maruziyet
Tütün dumanı
Mesleksel tozlar ve kimyasallar
İç ve dış ortam hava kirliliği
3. Akciğer gelişimi
4. Oksidatif stres
5. Cinsiyet
6. Yaş
7. Solunum yolu enfeksiyonları
8. Sosyoekonomik durum
9. Beslenme
10. Komorbiditeler

2.3.1. Genler

KOAH gelişiminde, ailesel ve genetik faktörlerin rolü konusunda tartışmalar sürmektedir (6). Genetik duyarlılığın KOAH'ta önemli bir risk faktörü olduğunu düşündüren kanıtlar şunlardır (7):

1. KOAH'lı hastaların akrabalarında, kontrol grubuna göre KOAH ve kronik bronşit insidansı yüksektir,
2. Akciğer fonksiyonları yönünden anne-babalarla çocukları ve kardeşler arasında anlamlı ilişkiler vardır,
3. Genetik yakınlık azaldıkça hastalık prevalansı ve akciğer fonksiyonları arasındaki ilişki azalmaktadır,
4. Dizigot ikizlere göre monozigot ikizlerde hastalık ve akciğer fonksiyonları yönünden daha büyük benzerlik vardır.

KOAH hastalarının yaklaşık %20'sinin yaşamları boyunca sigara içmemiş olması (8), buna karşın yoğun sigara içicilerinin sadece %10-20'sinde KOAH gelişmesi (9,10) ve bazı ağır içicilerde normal akciğer fonksiyonlarının devam etmesi henüz tanımlanmamış genetik faktörlerin varlığı ile ilişkilendirilebilir (11).

KOAH'taki kronik hava akımı obstrüksiyonu hem küçük hava yollarında hem de parankimdeki patolojiden kaynaklanmaktadır. Bu anatomik bölümlerin hastalığın patogenezine ne oranda katılacağı kişiden kişiye değişmektedir. Bu noktada genetik faktörlerin belirleyici olduğu düşünülmektedir (12).

KOAH için kesin olarak tanımlanan tek genetik risk faktörü herediter α 1 antitripsin (AAT) yetmezliğidir (13). Bu durum resesif geçişli olup erken yaşlarda ve hızla gelişen panlobüler amfizemden sorumludur. En sık Kuzey Avrupa kökenli kişilerde saptanmaktadır (14). Ancak KOAH hastalarının tahminen sadece %1-2'sinde ciddi AAT yetmezliği vardır (Tablo 2.2.).

Tablo 2.2. AAT yetmezliğinin araştırılması gereken durumlar (15)

<ol style="list-style-type: none">1. Sigara içmeyen bir kişide hava yolu obstrüksiyonu ile birlikte kronik bronşit olması2. Risk faktörü olmaksızın bronşektazi varlığı3. Elli yaşın altında başlayan KOAH olması4. Bazal amfizem görünümü olması5. Özellikle 50 yaşın altında düzelmeyen astım olması6. Ailede AAT yetmezliği ve 50 yaş altında başlayan KOAH öyküsü olması7. Risk faktörü olmaksızın siroz varlığı
--

Henüz tam olarak ispatlanmamış olmakla birlikte, bazı farklı genlerin KOAH gelişimine katkıda bulunduğunu ileri süren hipotezler bulunmaktadır (16) (Tablo 2.3.).

Tablo 2.3. KOAH ile ilişkili olabilecek genetik faktörler (16)

<p>PROTEAZ VE ANTİPROTEAZ DÜZENLEYİCİ GENLER</p> <ol style="list-style-type: none">1. α1 antitripsin2. Serpine 23. α1-Antikimotripsin4. α2-Makroglobulin5. Sekretuar lökosit proteinaz inhibitörü (SLPI)6. Matriks metalloproteinaz (MMP)7. Disintegrin ve metalloproteaz, ADAM338. Proteazlarca aktive edilen reseptör-2
<p>ANTİOKSİDAN GENLER</p> <ol style="list-style-type: none">1. Mikrozomal epoksid hidrolaz2. Glutasyon-S-transferaz3. Sitokrom p450 1A14. Ekstraselüler superoksid dismutaz
<p>MUKOSİLYER KLİRENS DÜZENLEYİCİ GENLER</p> <ol style="list-style-type: none">1. Kistik fibrozis transmembran düzenleyicisi2. Müsin
<p>İNFLAMATUAR MEDYATÖRLER</p> <ol style="list-style-type: none">1. Vitamin D bağlayıcı protein2. TNF-α3. IL-114. IL-1 ailesi5. IL-136. TGF-β7. İmmunoglobulin (Ig) eksikliği8. Kan grubu antijenleri9. İnsan lökosit antijen (HLA) bölgesi

KOAH'ın genetik zeminini araştıran çalışmalar, özellikle sitokin genlerinin polimorfizminde odaklanmıştır. En çok proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α geni üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Serum TNF- α düzeyinin yükselmesi ile sonuçlanan TNF- α gen polimorfizmi KOAH için risk faktörü olabilir. Bu sitokini kodlayan gen 6.

kromozomda major histokompatibilite kompleksi bölge III'de bulunmaktadır. Bu gene ait birkaç biallelik polimorfizm bilinmektedir. Bunlar TNF- α -308 G/A, TNF- α 376 G/A, TNF- α -238 G/A gen polimorfizmleridir (7).

TNF- α -308 G/A polimorfizmi KOAH gelişiminde önemlidir. KOAH'lılarda TNF- α -308 G/A polimorfizminin artmış TNF- α sitokin seviyesi ile bağlantılı olduğu, bunun da KOAH gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17). Başka bir çalışmada, TNF- α -308 G/A polimorfizminin ciddi amfizem ile ilişkili olduğu ve epitel hücrelerinin apoptozisini indükleyip patogeneze önemli rol aldığı belirtilmiştir (18,19). Bu sonuçlara karşılık, TNF- α gen polimorfizminin KOAH ile ilişkili olmadığını öne süren çalışmalar da vardır (20,21). Amfizem ağırlıklı KOAH'ın TNF- α +489G/A gen polimorfizmi ile ilişkili olduğunu, TNF- α -376G/A, -308G/A ve -238G/A gen polimorfizmlerinin ise ilişkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (22).

Üzerinde çalışılan bir diğer sitokin olan TGF- β 1, hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve inflamasyonunda değişik etkileri olan önemli bir sitokindir. Bu etkilerden bazıları KOAH gelişimini engelleyici niteliktedir. TGF- β 1 amfizem gelişimine neden olan matriks metalloproteinaz enzimini inhibe eder. Aynı zamanda tamir mekanizmalarında önemli rol oynayan elastin formasyonunda görev alır.

KOAH ve TGF- β 1 gen polimorfizmi arasındaki ilişki çok sayıda çalışma ile araştırılmıştır. TGF- β 1 geninin 10. kodunda prolin allelin KOAH'lılarda normal popülasyona göre daha az saptandığını gösteren çalışmalar vardır. Bu allelin yüksek konsantrasyonlarda TGF- β 1 seviyesi ile ilişkili olduğu ve TGF- β 1'in KOAH gelişiminde koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir (23). Başka bir çalışma ise TGF- β 1 promoter bölgesindeki tek nükleotid polimorfizmin KOAH ile ilişkili olduğu ve -800A/-509 haplotipinin KOAH'a yatkınlığı arttıran bir faktör olabileceğini göstermiştir. (24).

2.3.2. İnhalasyon Yolu ile Maruziyet

Tütün Dumanı

Sigara içiciliği KOAH için en önemli risk faktörüdür. DSÖ tarafından yapılan tahminlere göre dünya genelindeki KOAH olgularının %75'i doğrudan sigara ile bağlantılıdır. Gelişmiş ülkelerde bu oran %90'lara yaklaşmaktadır (25,26). Sigara içmeyen kişilerle karşılaştırıldığında, sigara içenlerde solunum semptomları ve akciğer fonksiyonu anormalliklerinin prevalansı daha yüksek, FEV₁ değerindeki yıllık azalma daha fazla ve KOAH mortalitesi daha önemli boyutlardadır. Sigaranın bu etkileri sigara içiminin

yoğunluğu ile doğru orantılı olarak artar. Sigara başlama yaşı, toplam sigara paket-yılı ve sigara içiciliğinin o andaki durumu KOAH mortalitesini etkiler (15).

Pasif sigara içiminin akciğer sağlığı üzerindeki etkisi halen tartışmalıdır. Fakat genel olarak pasif sigara içiminin solunum semptomlarına ve akciğer fonksiyon kaybına neden olabileceği kabul edilir (27, 28).

Mesleki Tozlar ve Kimyasallar

KOAH sigara içmeyen kişiler arasında da yaygın bir hastalıktır. Mesleki maruziyet KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Madenlerde, fırınlarda, ulaşımda, metal- odun- kağıt- inşaat- beton- tahıl ve pamuk işlerinde, hayvan yemi ile ilgili sahalarda çalışan işçilerde ve çiftçilerde KOAH gelişme riski yüksektir. Populasyon çalışmaları, dumanlı ve özellikle de tozlu iş yerlerinde çalışanlarda bu riskin daha yüksek olduğunu göstermektedir.

İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği

Dünyanın pek çok bölgesinde, ısınma ve pişirme amacıyla katı yakıt olarak bilinen odun, bitki ve tezek (biyomas) kullanılmaktadır. Katı yakıtların kullanıldığı ve havalandırmanın yetersiz olduğu evlerde yaşayanlar, çocukluklarından itibaren bu dumanı yoğun bir şekilde inhale ederler. Biyomas kullanılan evlerde karbonmonoksit, nitrojen ve sülfüroksit düzeyleri kabul edilebilir sınırların çok üzerinde bulunur (29). Bu nedenle ev içi hava kirliliğinden en çok kadınlar ve çocuklar etkilenir.

Dış ortam hava kirliliğinin KOAH gelişimindeki rolü tam olarak açık değildir. Hava kirliliğinin hangi spesifik elementlerinin zararlı olduğu tam olarak bilinmese de 10 mikrometreden küçük partiküllere yoğun maruz kalma KOAH gelişiminden sorumlu olabilir (30). Maruz kalınan ve inhale edilen bu partiküllerin toplam etkisi bireyin duyarlılık derecesiyle bir araya geldiğinde KOAH geliştirme riski de belirlenmektedir.

2.3.3. Akciğer Gelişimi

İntrauterin hayatta karşı karşıya kalınan sigara, malnutrisyon gibi olumsuz etkenler ve düşük doğum ağırlığı, ileri yaşta kişinin ulaşacağı maksimum akciğer fonksiyonlarının normalden az olmasına yol açar. Maksimum akciğer fonksiyonlarına kavuşamayan kişilerde ise KOAH gelişme riski artmıştır (31).

2.3.4. Oksidatif Stres

Hücre ve dokuların yapısal bütünlüğünün korunmasında ve normal fonksiyonlarını yerine getirmelerinde oksidan ve antioksidan sistem arasındaki mevcut dengenin korunması büyük önem taşımaktadır. Bu dengenin bozulması organizmada oksidatif strese; oluşan serbest radikaller ise vücudumuzun temel yapısal molekülleri olan lipidlerin, proteinlerin ve deoksiribonükleik asitin (DNA) oksidatif hasarlanmasına neden olur (32-34). KOAH patogenezinde oksidatif stresin önemli bir yeri vardır. Çünkü vücutta en fazla oksijen ile karşılaşan organ akciğerdir ve akciğerdeki hemen her doku, oksidanlara duyarlıdır. KOAH'ta en önemli oksidatif stres nedeni sigaradır. Sigara dumanı çok sayıda oksidan ürün içerir. Sigaranın yanı sıra, sayıca artmış olan nötrofil ve makrofajlar da önemli oksidan kaynaklarıdır. Klasik oksidanlar süper oksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil (OH^-), peroksinitrit ($ONOO^-$) (35,36).

Oksidanlar çeşitli yollarla KOAH gelişimine katkıda bulunmaktadır;

1. Protein, lipid ve nükleik asit gibi çeşitli biyolojik moleküller ile reaksiyona girmektedirler. Bu şekilde ekstrasellüler matriks hasarının yanı sıra, hücre disfonksiyonu ya da ölümüne yol açmaktadırlar,
2. Matriks metalloproteinaz gibi proteinazları aktive ederek ve AAT, SLPI gibi antiproteinazları inaktive ederek, proteinaz/antiproteinaz dengesizliğine neden olmaktadır,
3. IL-8, TNF- α gibi multipl inflamatuvar genlerin ekspresyonunu yöneten transkripsiyon faktörü nükleer faktör kappa B'nin (NF-kB) aktivasyonu ile inflamasyonu da kolaylaştırmaktadırlar (37).

Artmış oksidanların karşılığında glutatyon, süperoksid dismutaz, katalaz, ürik asit, bilirubin, A ve C vitaminleri ve flavonoidleri içeren antioksidan sistemde bir yetersizlik olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. KOAH'lı olgularda, glutatyon düzeyi artmış bulunmakla birlikte, bu düzey belirgin artış gösteren oksidan sistemi karşılamaya yeterli değildir (35,36).

2.3.5. Cinsiyet

KOAH patogenezinde risk faktörü olarak cinsiyetin rolü açık değildir (38). Geçmişte KOAH prevalansı ve mortalitesinin erkeklerde daha fazla olduğu biliniyordu. Gelişmiş ülkelere ait yeni çalışmalar kadın ve erkeklerde hastalık prevalansının hemen hemen aynı olduğunu bildirmektedir. Bunun da tütün kullanımında değişen kalıpları

yansıtır olabileceği düşünölmektedir (39,40). Bazı alışmalar ise kadınların tütöünün etkilerine erkeklerden daha duyarlı olabileceğini düşünörmektedir (41,42).

2.3.6. Solunum Yolu Enfeksiyonları

Alt solunum yolu enfeksiyonlarıyla KOAH gelişimi arasındaki ilişkiler üç başlıkta özetlenebilir;

1. Çocukluk dönemi enfeksiyonları, akciğer fonksiyonlarını, akciğer gelişimini veya akciğer savunma mekanizmalarını etkileyerek daha ileri yaşlarda KOAH gelişme riskini artırabilir,
2. KOAH hastalarında solunum sistemi enfeksiyonları daha sonraki fonksiyonel bozulmayı hızlandırabilir,
3. KOAH varlığı, solunum sistemi enfeksiyonlarının insidansını ve şiddetini artırabilir.

Son yıllarda, latent adenovirüs (LAV) enfeksiyonlarının KOAH'ta hava yolu inflamasyonunun oluşmasında ya da mevcut inflamasyonun artışında önemli bir neden olduğu bildirilmektedir (43). Adenovirüsler akut enfeksiyonu takiben hava yolu hücrelerinde uzun yıllar sebat edip sigara içenlerde hava yolu inflamasyonunu başlatabilmekte ya da mevcut inflamasyonu artırabilmektedir (44).

2.3.7. Sosyoekonomik Durum

KOAH gelişme riskinin sosyoekonomik durumla ters orantılı olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır (45). Bununla birlikte, bu ilişkinin sigara dumanına maruz kalma, kalabalık konutlarda yaşama, kötü beslenme ya da düşük sosyoekonomik düzeyle ilişkili faktörlerden hangisini yansıttığı henüz net değildir (46).

2.3.8. Beslenme

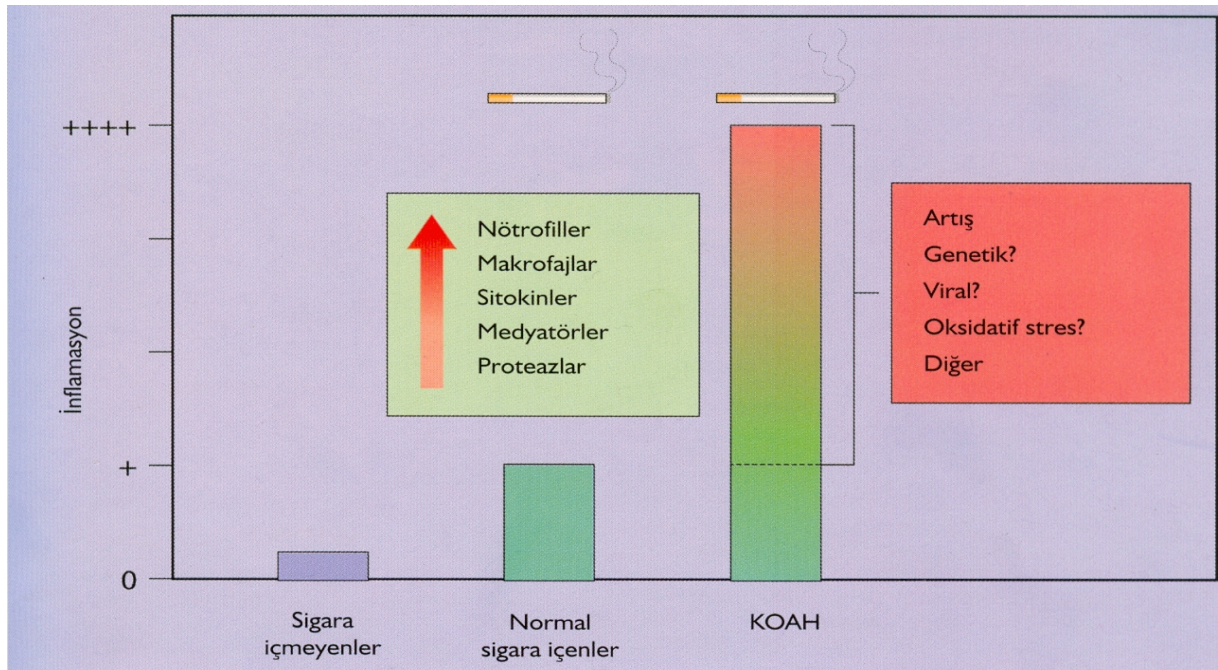
Bağımsız bir faktör olarak beslenmenin KOAH gelişimindeki rolü de tartışılmaktadır. Kötü beslenme ve kilo kaybı solunum kas kitlesini ve kas liflerinin dayanıklılığını azaltarak risk oluşturabilir. Açlık ve anabolik/ katabolik denge bozukluğu ile amfizem gelişimi arasında ilişki saptayan hayvan çalışmaları vardır. Kronik olarak kötü beslenen anoreksiya nervozalı kadınlarda bilgisayarlı akciğer tomografisi ile amfizem benzeri değişiklikler saptandığı bildirilmiştir (5).

2.3.9. Hava yolu Aşırı Duyarlılığı (Bronş Hiperreaktivitesi = BHR), Atopi ve Astım

Atopi ve BHR'nin KOAH gelişimindeki rolü halen tartışmalıdır. Atopi ve yüksek IgE varlığının KOAH gelişiminin ana nedeni olduğunu ileri sürenler olmakla birlikte bu görüşü destekleyen yeterli kanıt bulunmamaktadır. "Akciğer Sağlığı" çalışmasında, erken dönemde hava akımı obstrüksiyonuna sahip sigara içiciler arasında BHR insidansı oldukça yüksek bulunmuştur (erkek sigara içicilerde % 59, kadın sigara içicilerde % 85). Mevcut kanıtlar, BHR ile KOAH gelişimi arasında temeli henüz bilinmeyen bir ilişkinin bulunduğunu düşündürmektedir (47).

2.4. Patogenez ve İnflamasyon

Sigara içimi ve diğer inhale edilen irritanlar periferik hava yolları ve akciğer parankiminde inflamatuvar bir yanıt başlatır. Normal sigara içicilerinde saptanan inflamasyon; inflamatuvar hücreler, medyatörler ve proteazlar açısından KOAH hastalarında gözlenen inflamasyona çok benzer, ancak daha az belirgindir. Bu da KOAH'da meydana gelen inflamasyonun normal inflamatuvar yanıtın artmış veya abartılı olduğunu düşündürmektedir (48) (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. KOAH'daki inflamasyonun artması (49)

KOAH'ta inflamasyonun mekanizması henüz net değildir, ancak genetik faktörler, adenovirüs gibi latent virüsler ve oksidatif stres gibi faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

İnflamasyona ek olarak proteinaz-antiproteinaz dengesinin bozulması ve inflamatuvar hücrelerden açığa çıkan serbest oksijen radikallerinin neden olduğu oksidan/antioksidan dengesizliği de KOAH patogenezinde önemli rol oynar.

2.4.1. İnflamatuvar Hücreler

KOAH nötrofilleri, makrofajları ve lenfositleri içeren inflamasyonun tipik bir örneğidir. Bu hücreler inflamatuvar medyatörleri salgılayarak hava yollarındaki ve akciğer parankimindeki yapısal hücreler ile reaksiyona girer.

Nötrofiller

KOAH hastalarının indükte balgam ve bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinde nötrofillerin sayısı artmıştır (50). Bronş biyopsileri ve indükte balgamdaki nötrofil oranları, bir yandan hastalığın şiddeti ile ilişki gösterirken, diğer yandan solunum fonksiyon testlerindeki düşüş hızıyla da paralellik gösterirler (51).

Makrofajlar

Normal akciğerlerde makrofajlar temel savunma hücreleridir. Patogenezdaki rolleri hala tartışmalı olsa da makrofajların KOAH'ın patofizyolojisinde temel rol oynadığı düşünülmektedir. Hava yollarında, akciğer parankimi, BAL sıvısı ve balgamda belirgin şekilde sayıları artmıştır. Makrofajlar KOAH'ta özellikle sigaranın etkisiyle TNF- α ve bazı monositlere duyarlı kemokinlerin salınımını artırır. Makrofajlar aynı zamanda MMP-1, MMP-9 ve MMP-12 gibi birçok MMP'nin salınımına da yol açar (51,52).

T lenfositler

Gerek CD4 gerekse CD8 hücreleri ve CD4/CD8 oranı hava yolları ve akciğer parankiminde artmıştır. (53). T hücre sayısı ile alveoler yıkım ve hava yolu kısıtlanmasının ciddiyeti arasında ilişki vardır (54). Özellikle CD8 T lenfositleri tip 1 alveoler hücrelerde apoptozisi indükleyen perforinler ve TNF- α 'yı oluşturarak patofizyolojiye katkıda bulunur (55). Ancak T hücre patofizyolojisi henüz netleşmemiştir.

B lenfositler

Hava yollarının kronik kolonizasyonuna ve enfeksiyonuna bir yanıt olarak periferik hava yollarında ve lenfoid folliküllerde arttığı tahmin edilmektedir (53).

Eozinofiller

Eozinofillerin KOAH patogenezindeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Stabil KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde eozinofil sayısında artış görülmezken eozinofilik katyonik protein (ECP) ve eozinofilik peroksidaz (EPO) düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu durum degranüle olan eozinofillerin ışık mikroskopunda görülememeleri ile açıklanmıştır. Eozinofil degranülasyonundan, balgamda aktive nötrofillerden kaynaklanan nötrofil elastazın sorumlu olduğu düşünülmektedir (37). Ataklar sırasında balgamda eozinofil proteinleri ve hava yolu duvarındaki eozinofiller artmaktadır (53).

Epitel hücreleri

Sigara kullanımı inflamatuvar medyatörlerin kaynağı olan epitel hücrelerini aktive eder. Özellikle küçük hava yollarındaki epitel hücreleri, lokal fibrozis gelişiminde etkili bir medyatör olan TGF- β 'nın önemli bir kaynağıdır (56).

2.4.2. İnflamatuvar Medyatörler

KOAH hastalarında arttığı gösterilen inflamatuvar medyatörlerin çoğu dolaşımdan inflamatuvar hücreleri çeker (kemotaktik faktörler), inflamatuvar sürecin şiddetini artırır (proinflamatuvar sitokinler) ve yapısal değişikliklere neden olur (büyüme faktörleri) (53) (Tablo 2.4.).

Tablo 2.4. KOAH'ta inflamatuvar medyatörler

A- Kemotaktik Faktörler:

- a. Lipid Medyatörler: Lökotrien (LT) B4 vb.
- b. Kemokinler: IL-8 vb.

B- Proinflamatuvar Sitokinler: TNF- α , IL-1 β , IL-6 vb.

C- Büyüme Faktörleri: TGF- β vb.

LTB4

KOAH'lı hastalarda balgamda büyük oranda alveolar makrofaj kaynaklı olduğu düşünülen ve güçlü bir nötrofil kemoatraktanı olan LTB4 düzeyi artmıştır (57). Ortama çağırılan nötrofillerden salınan nötrofil elastaz, makrofajları daha fazla LTB4 sekrete etmesi için uyarır. Sonuçta akciğerlere daha fazla nötrofil göçü meydana gelir ve nötrofil aracılıklı hasarlanma artar (37).

IL-8

Nötrofiller için oldukça güçlü bir kemoatraktan olan IL-8 KOAH'lı hastaların indüklenmiş balgam ve BAL sıvısında yüksek konsantrasyonlarda bulunur (50,58). IL-8 makrofajlar, nötrofiller ile hava yolu epitel hücrelerinden salgılanmaktadır (59). IL-8 aynı zamanda nötrofil ve eozinofil aktivasyonunda rol alır ve hava yolundaki inflamasyonun ciddiyetinin saptanmasında belirleyici olarak kullanılabilir. Özellikle ataklar sırasında balgamda IL-8 düzeylerindeki artışın daha belirgin olduğu gösterilmiştir (37).

TNF- α

Makrofajlar başta olmak üzere, T hücreleri, mast hücreleri ve epitel hücrelerinden salınan önemli bir proinflamatuvar sitokin olan TNF- α aktive ettiği NF- κ B yardımıyla makrofaj ve epitel hücrelerindeki IL-8 gen transkripsiyonunu artırır (37). TNF- α aşırı üretimi amfizeme ve inflamasyona yol açar (60,61) ve sigara içimine bağlı gelişen amfizem ve inflamasyonun %70'ini oluşturduğu düşünülmektedir (62,63). TNF- α bu etkisini makrofaj metalloelastaz gibi enzimlerin salınımını uyararak gösterir (64). KOAH hastalarının bronş biyopsilerinde (65), indükte balgam (50) ve BAL örneklerinde (66) kontrol grubuna göre TNF- α konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. KOAH akut atakta da balgamdaki TNF- α seviyesi belirgin derecede atmaktadır (67,68). Artmış serum TNF- α seviyesi KOAH hastalarının %30-50'sinde gözlenen nedeni açıklanamayan kilo kaybı, kas güçsüzlüğü ve azalmış vücut kitle indeksi ile ilişkilidir (69).

TGF- β 1

KOAH'ta hava yollarındaki fibrozisin mekanizması henüz net değildir. Yapılan son çalışmalar küçük hava yollarındaki yeniden yapılanmada-remodelling fibrojenik büyüme faktörlerinin yer aldığı üzerinde yoğunlaşmaktadır (70). En çok araştırılan ve en potent büyüme faktörlerinden biri olan TGF- β 1, fibroblast proliferasyonunu indükler, kollajen ve

diğer ekstrasellüler matriks proteinlerinin yapımını artırır ve kollajen yıkımını azaltır (71). TGF- β 1 KOAH'ta küçük hava yolu ve alveoler epitel hücrelerinde artmıştır ve küçük hava yollarında yer alan fibrotik sürece katkıda bulunur (56). de Boer ve arkadaşları KOAH'ı olan ve olmayan sigara içicilerinin periferik akciğer doku örneklerinde TGF- β 1'e ait messenger ribonükleik asit (mRNA) ve proteinlerinin arttığını göstermiştir. Bu nedenle periferik hava yolu epitel hücrelerinin büyüme faktörlerinin önemli bir kaynağı olduğu ve hava yolu mukozasının tamir süreci ile hava yolu duvarında kollajen birikiminin artışında yer aldığı düşünülmektedir (56). Ayrıca TGF- β 'nın hava yollarında kollajen depolanmasını stimüle eden konnektif doku büyüme faktörü salınımını artırmak yolu ile de fibrozisi indüklediği belirtilmektedir (10).

TGF- β 1 ekspresyonunun KOAH hastalarında artmış olduğuna dair bilgilere rağmen son çalışmalar TGF- β 1'in KOAH'ta koruyucu bir rolü olduğunu göstermiştir. Yapılan bir hayvan modeli çalışmasında; latent TGF- β 1'in aktive olmamasının amfizem benzeri alveoler yıkıma neden olduğu gösterilmiştir (72).

2.5. Patofizyoloji

Kronik bronşit, amfizem ve persistan küçük hava yolu obstrüksiyonu bileşenlerine sahip olan KOAH'ta büyük ve küçük hava yolları ile akciğer parankiminde ilerleyici değişiklikler oluşur (73) (Tablo 2.5.).

Tablo 2.5. KOAH'ta fizyolojik respiratuar bozukluklar

1. Tamamen geriye dönüşümlü olmayan bir hava yolu kısıtlamasına neden olan artmış hava yolu direnci
2. Akciğerlerin elastik geri çekilme özelliğinde azalma
3. Statik ve dinamik hiperinflasyon
4. Farmakolojik tedavi (özellikle de brokodilatör) sonrasında hava akımı kısıtlanmasının ve/ve ya aşırı havalanma artışının kısmen geri dönüşümlü olması
5. Heterojen ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu (V/Q); bazı akciğer alanlarında V/Q oranlarının yüksek (ölü boşluk) diğer alanlarda ise düşük seyretmesi
6. Azalmış difüzyon kapasitesi
7. Hipoksemi
8. İlerlemiş hastalıkla bağlantılı olarak ortaya çıkan hiperkarbi

KOAH'ta; amfizematöz değişiklikler, akciğerin elastik geri çekilme özelliğinde kayıp ve hava yolu obstrüksiyonu oluşur. Hava yolları ekspiryumun erken döneminde kapanır ve böylece akciğerlerde hava hapsi meydana gelir. Küçük hava yollarındaki inflamasyon ve peribronşiyal fibrozis ile hava yolu obstrüksiyonu ilerler. Obstrüksiyon derecesi tüm hava yollarında aynı değildir; bu nedenle akciğer ventilasyonu bölgesel farklılıklar gösterir. Şiddetli tutulan bölgeler daha az ventile olurlar, bu bölgelerde akciğerde hava hapsi olur (V\Q uyumsuzluğu) ve ekspirasyon sonu pozitif basınç (intrinsik PEEP) gelişir. Aşırı hava birikimi ile rezidüel volüm, zorlu respiratuar kapasite ve bazen total akciğer kapasitesinde artış gözlenir.(74)

KOAH'ta en belirgin fizyopatolojik değişim hava akımındaki kısıtlanmadır (75). Zorlu ekspirasyon sırasında gerçekleşen hava akışı; akımın itici gücünü oluşturan akciğer dokusuna ait elastik geri çekilme ile akımı engelleyen hava yolu direnci arasındaki dengeye bağlıdır. Maksimal hava akım hızını etkileyen en önemli faktörlerden biri olan hava yolu direnci, hava akımının her bir ünitesine karşı ağız (atmosferik basınç) ve alveol basıncı arasındaki farktır. Bu basınç farkı iletici hava yollarında bulunan gaz moleküllerinin sürtünme etkisi sonucunda ortaya çıkar. Hava yolu direncinin resiproku olan hava yolu iletimi ise hava yollarında her bir birim basınç azalmasına karşılık gelen akımdır. Akciğer volümünün etkisini azaltmak için hava yolu direnci volüm ile çarpılarak spesifik hava yolu direnci (sRaw) hesaplanır. Spesifik hava yolu direncinin resiproku ise spesifik hava yolu iletimidir (sGaw) (76,77).

Hava akımına karşı oluşan direncin büyük kısmı yukarı hava yollarına aittir. Nazal solunum sırasında burun total hava yolu direncinin % 50'sini oluşturur. Ağızdan normal soluma yapıldığında ise ağız, farinks, larinks ve trakea total hava yolu direncinin % 20-30'unun oluştururken, egzersiz gibi dakika ventilasyonunun arttığı durumlarda bu oran %50'ye çıkar. Geri kalan direncin büyük kısmı ise orta çaplı lob, segment ve subsegment bronşlarından (7. jenerasyona kadar) kaynaklanır. Periferik hava yollarının total hava yolu direncine katkısı azdır (77) (Tablo 2.6.).

Tablo 2.6. Hava yollarında direncin dağılımı

Burun, ağız, yukarı hava yolları	→	%50
Trakea, bronşlar	→	%30
Periferik hava yolları	→	%20

Hava yolu direncini etkileyen başlıca 3 faktör vardır (78);

1- *Solunan gazın fiziksel özellikleri:* Hava yolu direnci, gaz moleküllerinin birbirleri arasındaki ve bu moleküller ile hava yolu duvarı arasındaki sürtünmeden kaynaklanır. Bir gazın viskozitesi ya da dansitesi ne kadar fazla ise, hava yolu direncine katkısı o kadar fazladır.

2- *Hava akımının şekli:* Küçük hava yollarındaki akımın şekli olan laminer akım, çapı uniform olan ve içinde hiç bir tıkanıklık bulunmayan bir tüp içinde gazın düzgün bir şekilde çok küçük yön değişiklikleri ile akmasıdır. Laminer akım düşük akım hızlarında oluşur, akım aksiyel yöndedir ve bronşun merkezine doğru artar. Bu tür akımda basınç ile akım hızı arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Poiseuille kanununa göre laminer akım hava yolu çapının dört üssü ile doğru orantılıdır (79) (Şekil 2.3.) Yani akım hızı, hava yolu yarıçapının daralması halinde dördüncü kuvveti şeklinde azalmaktadır. Yarıçap yarıyarıya azalır, direnç 16 kat artmaktadır. Bu durum sadece basıncın sabit kaldığı durumlarda geçerlidir.

$$\dot{V} = \frac{\Delta P \pi r^4}{8 \eta l}$$
$$\Delta P = \frac{\dot{V} 8 \eta l}{\pi r^4}$$
$$\text{Akım} = \frac{\text{Basınç}}{\text{Direnç}}$$
$$\text{Direnç} = \frac{\Delta P}{\dot{V}} = \frac{8 \eta l}{\pi r^4}$$

ΔP : İlerletici basınç
 η : Viskozite katsayısı
 l : Tüpün uzunluğu
 \dot{V} : Gaz akım hızı

Şekil 2.3. Poiseuille denklemi (79)

Bronş çapındaki en küçük değişiklik, alveollere belirli bir zaman içinde erişen hava miktarını büyük ölçüde değiştirebilir. Yani; hava yolu darlığı varlığında sabit bir ventilasyonun sağlanabilmesi için itici basıncın büyük ölçüde artması gerekir. Bronş duvarında kalınlaşma, bronş düz kas kontraksiyonu, intraluminal mukus ve hücre artıkları hava yolu lümeninin daralmasına neden olur. Ayrıca, amfizemde ortaya çıkan doku harabiyeti sonucunda destek dokusunu kaybeden hava yolu kollabe olur. Poiseuille

kanununa göre hava yolundaki bu daralma daha büyük direnç artışına neden olmaktadır (79).

Türbülant akım ise, akım hızının fazla olduğu büyük hava yollarındaki akımın şeklindedir ve büyük hava yolları direncinde önemli rol oynar. Türbülant akım, akım yönünün ani değişiklikler ve hava yolu çapının ani daralması sonucu ortaya çıkar. Bu tür bir akımı sağlamak için gerekli basınç, laminar akıma göre daha fazladır. Türbülant akımda basınç ile akım arasında doğrusal bir ilişki bulunmaz. Basınç, akım hızının karesi ile doğru orantılıdır. Türbülant akımın oluşturduğu direnç, gazın yoğunluğu ile ilişkilidir. Yoğunluk azaldıkça türbülant akımın meydana getirdiği direnç azalır dolayısıyla akım hızı artar (80).

3-Hava yollarının total kesit alanı: Tek küçük bir hava yolunda, tek geniş bir hava yolundan daha yüksek direnç oluşurken, hava akımına direnç mevcut paralel yollara bağlıdır (total kesit alanı=çapların toplamı). Bu nedenle, geniş ve özellikle orta hacimli hava yollarında, akıma direnç çok sayıdaki küçük hava yollarından daha yüksektir. Deneysel çalışmalar trakeobronşiyal ağaçta esas direncin, çapı 4-8mm arasında olan santral hava yollarında olduğunu göstermiştir. Çapı 2mm'nin altındaki periferik hava yollarının ise toplam pulmoner dirence katkısının sadece %10-20 arasında olduğu bulunmuştur. Bu yüzden periferik direnç toplam direncin çok küçük bir bileşenini oluşturur ve hava yollarındaki büyük bir obstrüksiyon bile toplam hava yolu direnci ölçümlerinde saptanamayabilir (81).

Hava yolu direnci ölçümünde birbirinden farklı özellik taşıyan dört metod kullanılmaktadır (82).

1- Özofagus balon kateter metodu: Tidal soluk sırasında akciğerin elastik geri çekilme gücü (dinamik komplians, C_{dyn}) ve akciğerin direnç özelliklerine (R_L) karşı koyacak bir plevra (ya da özofagus) basıncı oluşur. Ağızda simultane akım ve akciğer volümlerindeki değişmelerin ölçümü ile özofagus basıncındaki değişme C_{dyn} ve R_L bölümlerine ayrılarak ölçüm yapılır. En büyük dezavantajı invazif bir yöntem olmasıdır.

2- Zorlu osilasyon tekniği: Dışarıdan osilatör ve amplifikatör aracılığıyla uygulanan değişik frekanslardaki ses titreşimlerinin yarattığı mekanik değişiklikler yoluyla total hava yolu direnci ile birlikte akciğer ve göğüs duvarı doku direncini de içeren total respiratuar direnci ölçer. Hastanın kooperasyonuna gerek olmaması, değişik pozisyonlarda uygulanabilmesi, uyku ve anestezi durumlarında uygulanabilmesi bu yöntemin avantajlarıdır. Hava yolu direncini olduğundan daha fazla göstermesi dezavantajıdır.

3- Hava akımı kesilme (interrupter) tekniği (R_{int}): Hava yolu direncini ölçen en basit yöntemdir. Bu teknik spontan solunum sırasında hava akımının sistemin oklüzyonu

ile kesilmesi, oklüzyondan hemen önce ölçülen akımın oklüzyondan sonra ölçülen ağız basıncı aracılığıyla yansıtılan alveoler basıncına oranlanması esasına dayanır. Diğer metodlara göre duyarlılığı daha azdır. Direncin artmış olduğu olgularda daha düşük sonuçlar verebilmektedir. Basit bir yöntem olması nedeniyle hasta başı test olarak kullanılabilmesi ise avantajıdır.

4- *Vücut pletismografisi*: İnsanda direkt olarak hava yolu direncini ölçebilen tek yöntemdir. Aynı zamanda akciğer volümlerinin ölçülmesi de mümkün olduğundan spesifik direnç ve iletimin ölçülmesine de olanak tanır. Çalışmamızda bu yöntem kullanılmış olup, yöntem hakkındaki bilgiler metod bölümünde sunulmuştur.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma Hastaları

Çalışma grubumuza dahil edilen hastalar Eylül 2007- Ağustos 2008 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğimize başvuran hastalar arasından randomize olarak seçildi. Çalışma için Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Kurulu etik kurul onayı alındı ve hastalar bilgilendirme ve onam formu kendilerine okutulup imzaları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya toplam 264 olgu dahil edildi. Olgular sigara ve KOAH varlığı özelliklerine göre 2 gruba ayrıldı, grup 3 sağlıklı kontrol olgularından oluşturuldu.

Grup 1; GOLD’da tanımlanan kriterlere göre (2) yeni tanı KOAH ya da önceden KOAH tanısı almış 75 hastadan oluşmuştur. Hastaların stabil dönemde olmaları göz önüne alınarak son 6 hafta içerisinde enfeksiyon bulgularının olmaması, son 6 haftada alevlenme olmaması ve laboratuvar değerlerinde önemli bir değişiklik olmamasına dikkat edilmiştir.

Grup 2; en az 10 paket yılı sigara içmiş ancak GOLD’da tanımlanan kriterlere göre KOAH tanısı olmayan 139 hastadan oluşmuştur. Bu grupta kendi içinde hava yolu direnci artmayan 28 hasta ve hava yolu direnci artmış 111 hasta olarak 2 alt gruba ayrılmıştır. Hastalarda son 6 hafta içerisinde ateş, balgam miktarı ya da pürülansında artış gibi enfeksiyon bulgularının olmamasına dikkat edilmiştir.

Grup 3 -kontrol grubu ise hiç sigara içmemiş 50 sağlıklı gönüllüden oluşmuştur (Tablo 3.1.).

Tablo 3.1. Çalışma Grubu

	Stabil KOAH grubu	Obstrüksiyonu olan, hava yolu direnci artmamış olgular	Obstrüksiyonu olan, hava yolu direnci artmış olgular	Kontrol grubu
Erkek	61	26	75	20
Kadın	14	2	36	30
Toplam	75	28	111	50

Çalışmamızdan dışlama kriterleri;

1. Son 6 hafta içinde KOAH atak/ enfeksiyon tablosu olan hastalar
2. Bronkodilatasyon testi pozitif olan hastalar: Bronkodilatasyon testi pozitifliği bazal değere göre FEV₁'de en az %12'lik ve 200ml'lik artış olması olarak değerlendirilmiştir (83).
3. SFT bulgularına göre restriktif akciğer hastalığı olan hastalar
4. 40 yaşından küçük- 70 yaşından büyük olan hastalar

3.2. Genotip Tayini:

Her bir hastadan moleküler analiz için 0.072 ml %7.5 K3-etilendiamintetraasetik asit (EDTA) solüsyonu içeren standart tüplere 10'ar cc tam kan alındı. Moleküler analiz için gerekli olan genomik DNA izole edilip -80°C'de saklandı.

Olguların TGF-β1 800 G/A ve TNF-α 308 G/A genotiplemeşi Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı DNA Analiz Laboratuvarında yapıldı.

3.2.1. DNA ekstraksiyonu

Olgulara ait DNA'lar fenol kloroform ekstraksiyon yöntemi kullanılarak elde edildi.

Fenol-kloroform yöntemi: 500 µL EDTA'lı kan üzerine 1000 µL TRIS-EDTA (10 mM TRIS, 1 mM EDTA) konarak vortekslendi. 12 000 RPM'de 2 dakika santrifüj edildikten sonra üst kısmı döküldü. Kalan çökelti üzerine 750 µL TRIS-EDTA eklenerek tekrar vortekslendi. 12.000 RPM'de 2 dakika santrifüj edildikten sonra üst kısmı döküldü. Çökelti üzerine 450 µL TRIS-EDTA + 50 µL 1 M'lık NaCl + 50 µL %10'luk SDS (sodyum dodesil sülfat) ve 25 µL proteinaz K enzimi koyularak bir gece 37 °C etüvde bekletildi. Ertesi gün üzerine 400 µL fenol ve 400 µL kloroform koyulduktan sonra vortekslendi. 2500 RPM'de 5 dakika santrifüjlendikten sonra üst faz temiz eppendorflara aktarıldı. Üzerine 500 µL kloroform koyularak vortekslendi. 2500 RPM'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra üst faz tekrar temiz eppendorflara aktarılarak üzerine 800 µL %100'lük etil alkol konularak -20 °C'de 2-3 saat bekletildi. Daha sonra 13.000 RPM'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra supernatan atılarak alkolün uçması beklendi. DNA'lar distile suda çözüldü.

3.2.2. TGF- β 1 800 G/A ve TNF- α 308 G/A genotiplenmesi

Hedef bölgelere özgü primerler kullanılarak yapılan polimeraz zincir reaksiyonunu (PZR) takiben uygun restriksiyon enzimi ile keserek RFLP analizi ile genotiplenme gerçekleştirilmiştir. Örnekler TGF- β 1 800 için G/A, G/G ve A/A; TNF- α 308 için G/A, G/G ve A/A olmak üzere üç genotip şeklinde sınıflandırılmıştır.

3.3 Solunum Fonksiyon Testi (SFT) ve Vücut Pletismografisi ile Hava Yolu Direncinin Ölçümü

Solunum fonksiyon testi manevraları, deneyimli bir teknisyen tarafından işlem öncesi olgulara anlatıldı. Tüm manevralar hasta 90° dik oturur konumda iken, spirometri cihazı (Sensormedics, V_{max} Spectra 229 Biltoven, The Netherlands) kullanılarak yapıldı, ATS/ ERS kriterlerine uyan testler kabul edildi. (84) Tüm olguların FEV₁ ve FVC değerleri ölçüldü, FEV₁/FVC bu değerlerden hesaplandı. FEV₁/FVC beklenen değerlerin %70'inin altında olan olgulara 200 mikrogram salbutamol inhalasyonunu takiben 20 dakika sonra FEV₁ değeri tekrar ölçüldü. FEV₁'de beklenen değere göre %12 ve mutlak değere göre 200 ml'lik artış olan olguların bronkodilatasyon testi kabul edilerek çalışma dışı bırakıldı.

SFT laboratuvarımızda yer alan volüm-sabit vücut pletismografisi (MasterScope Body version 5.0; Viasys Healthcare GmbH, Hoechberg, Germany) ile olguların hava yolu dirençleri ölçüldü. Cihaz her gün 2,46 litre şırınga kullanılarak kalibre edildi. Elektronik olarak volümlerin BTPS karşılığı hesaplandı.

Cihaz, hastanın uygun oturabileceği şekilde (boyun fleksiyonu/ ekstansiyonu olmadan ağızlığı erişebilecek şekilde) ayarlandı. Ölçüm sırasında burun mandalı kullanıldı ve hasta yanaklarını elleri ile destekledi. Kapı kapanıp hasta ağız parçasını ağızına aldıktan sonra shutter (hava yolu kapatıcı) açık olarak hastaya saniyede 2 kez ve yüzeysel solunumla (tidal volümden düşük volümde) kısa kesik soluma manevrası (panting) yaptırıldı. Hava akımı direkt olarak pnömotakograf aracılığıyla ağızdan ölçüldü ve akım ile pletismograf basıncı arasında S biçiminde bir eğri elde edildi. Daha sonra shutter kapatıldı ve hasta normal nefes alıp vermeye devam ettirildi. Shutter 3- 5 saniye sonra otomatik açıldığında hastaya güçlü bir ekspiryum yaptırıldı. Ekspiryum sonunda FVC manevrasıda yaptırılıp test sonlandırıldı. Bu manevralar sırasında ölçülen hava yolu akımı, alveoler basınç, ağız içi basınç kullanılarak hava yolu direnci sistem tarafından aşağıda verilen formül ile otomatik olarak hesaplandı (85-87).

$$Raw = \frac{P_A - P_{ao}}{V}$$

Raw: Hava yolu direnci (cmH₂O/L/s)
P_{ao}: Ağız içi basınç (cmH₂O)
P_A: Alveoler basınç (cmH₂O)
V: Akım (L/s)

Şekil 3.1. Hava yolu direncinin hesaplanması

3.4. İstatistiksel Analiz

Bu araştırmada elde edilen veriler SPSS 15.0 (SPSS INC, Chicago, IL, USA) istatistik paket programına aktarılarak analiz edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, numerik değişkenler “ortalama ± SD” cinsinden sunuldu. Gruplara göre değişkenler (cinsiyet, aktif sigara içicisi ve sigarayı bırakmış olma durumu, TNF-α 308 G/A, TGF-β 1 800 G/A polimorfizmlerinin varlığı) açısından farklılık *Ki-kare* testi ile değerlendirildi. Ayrıca KOAH evrelerine ve Raw değerine göre TNF-α 308 G/A ve TGF-β 1 800 G/A polimorfizmleri açısından farklılık yine *Ki-kare* testi ile değerlendirildi. Gruplara göre yaş ortalaması, Hct ortalaması, spirometrik ve pletismografik parametreler tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. FEV₁/ FVC, FEV₁, %FEF₂₅₋₇₅ değerleri ile Raw ve sRaw değerleri arasındaki ilişki *Pearson Korelasyon Analizi* ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi “p<0.05” olarak kabul edildi.

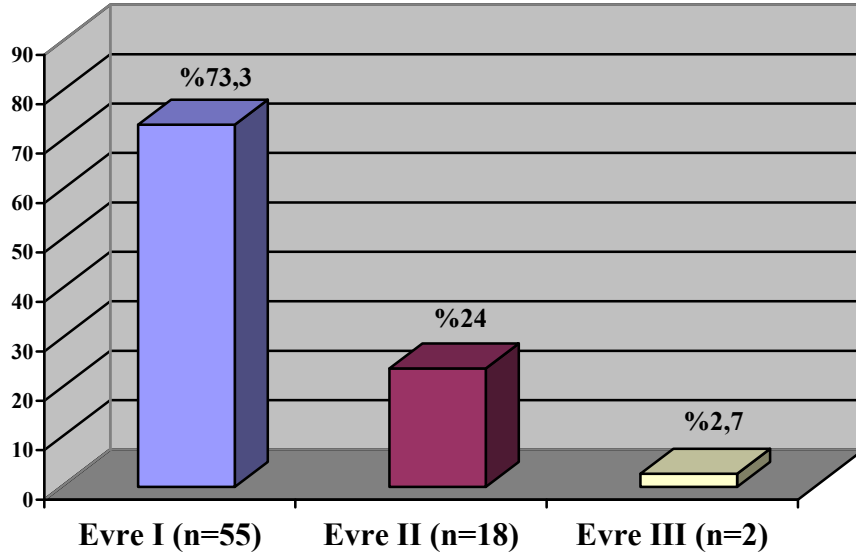
4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 264 olgu dahil edildi. Olguların 75'i stabil KOAH'lı (Grup I), 139'u sigara içicisi ancak KOAH'ı olmayan (Grup II) ve 50'si sigara içmemiş sağlıklı kontrol olgularıydı (Grup III). Gruplar arası yaş dağılımında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.1). Gruplar arasında cinsiyet dağılımına bakıldığında istatistiksel anlamlı farklılık vardı ($p<0.0001$). Sigara içen sağlıklı olgular ve KOAH grubunda olguların çoğunluğu erkekti (Tablo 4.1). Grup I'deki olguların ortalama FEV₁ (lt) değeri 2.5 ± 0.7 , grup II'de 3.3 ± 0.7 ve grup III'de 3.0 ± 0.9 olarak bulundu. KOAH grubunda ortalama FEV₁ (lt) değerleri daha düşüktü ($p<0.0001$). Grup I'de olguların ortalama FEF₂₅₋₇₅ (lt/sn) değeri 1.2 ± 0.5 , grup II'de 4.4 ± 6.1 ve grup III'de 3.2 ± 1.4 olarak bulundu. Gruplar arasında küçük hava yolu obstrüksiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Tüm gruplarda spirometrik parametrelerin ortalama \pm SS değerleri Tablo 4.1.'de görülmektedir.

Tablo 4.1. Olguların yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı ve spirometrik parametrelerin ortalama değeri

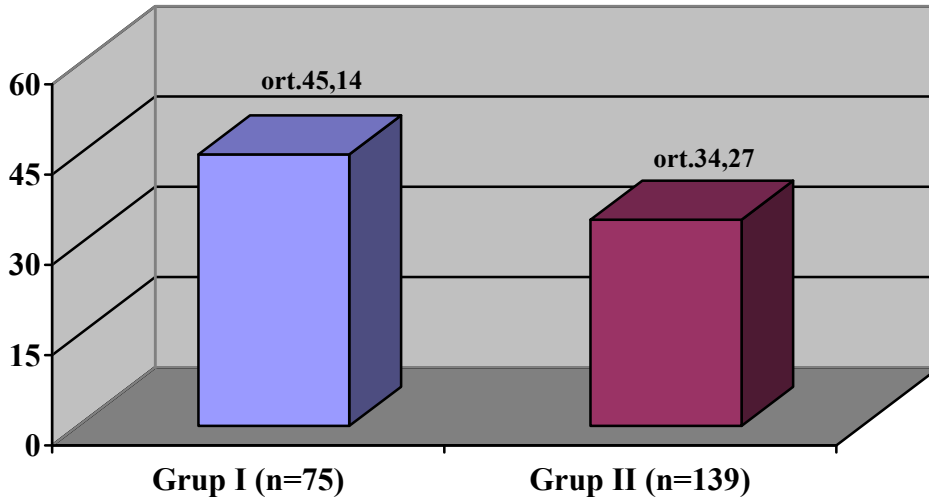
	Grup I (n=75)	Grup II (n=139)	Grup III (n=50)	p
Yaş (yıl)	55.2 ± 6.9	53.2 ± 7.3	54.5 ± 9.8	>0.05
Cinsiyet (K/E)	14/61	38/101	30/20	<0.0001
FVC (lt)	4.17 ± 1.0	4.33 ± 0.9	3.7 ± 0.1	<0.05
FEV₁ (lt)	2.5 ± 0.7	3.3 ± 0.7	3.0 ± 0.9	<0.0001
FEV₁/FVC (%)	60 ± 7.4	77 ± 4.0	80 ± 3.9	<0.0001
FEF₂₅₋₇₅ (lt/sn)	1.2 ± 0.5	4.4 ± 16.1	3.2 ± 1.4	>0.05

Evrelere göre KOAH'lı olgulara bakıldığında 55 olgu evre I, 18 olgu evre II ve 2 olgu evre III KOAH'lıydı (Şekil 4.1.).



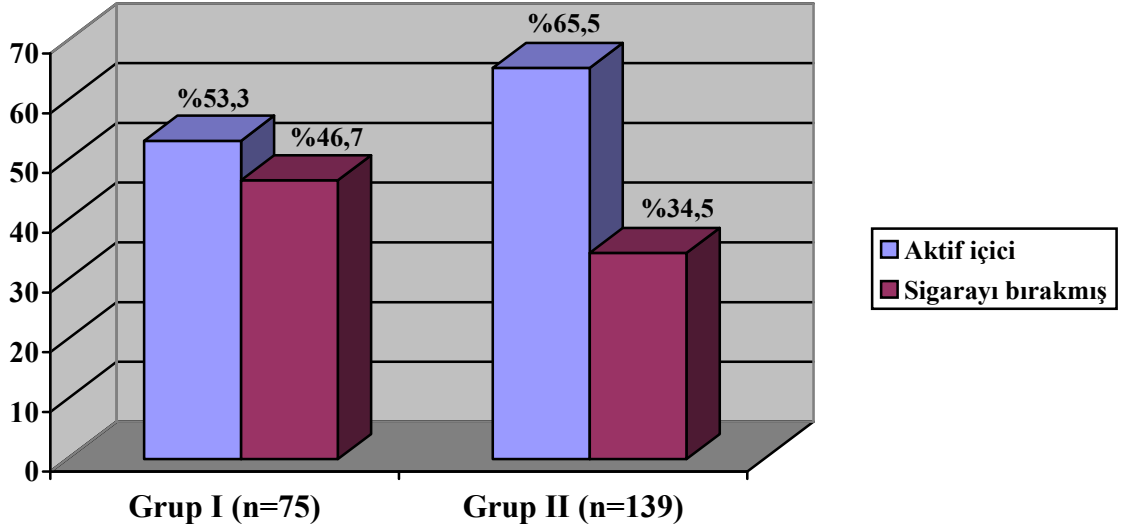
Şekil 4.1. KOAH'lı olguların evrelere göre % dağılımı

Grup I'deki olguların sigara paket yılı ortalaması 45.14 ± 29.4 , grup II'deki olguların sigara paket yılı ortalaması 34.27 ± 17.9 idi. Grup I ile grup II arasında sigara paket yılı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı, ortalama paket yıl sayısı KOAH'lı grupta daha fazlaydı ($p < 0.05$) (Şekil 4.2.).



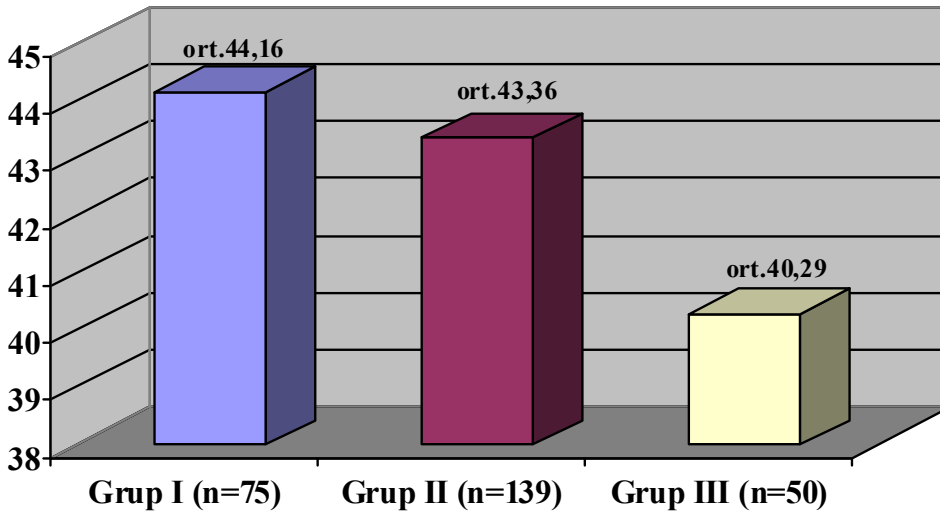
Şekil 4.2. Grup I ve II'deki olguların sigara paket yılı ortalamaları

Grup I'deki 40 (%53.3) olgu aktif sigara içicisi iken 35 (%46.7) olgu sigarayı bırakmıştı. Grup II ise 91'i (% 65.5) aktif sigara içicisi ve 48'i (%34.5) sigarayı bırakmış olgulardan oluşmaktaydı. Gruplar arasında aktif sigara içicisi ve sigarayı bırakmış olma açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Gruplar arasında aktif sigara içicisi ve sigarayı bırakmış olguların % dağılımı

Grup I'deki olguların ortalama Hct değeri 44.16 ± 4.4 , grup II'deki olguların 43.36 ± 4.5 ve grup III'deki olguların ise 40.2 ± 4.1 saptandı. Sigara içmemiş sağlıklı kontrol grubundaki olguların Hct değeri daha düşük bulundu ($p < 0.0001$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Olguların ortalama Hct değerleri

Olguların Grup I’de ortalama Raw (cmH₂O.sn/lt) ve sRaw (cmH₂O.sn) değerleri sırasıyla 3.4± 1.5 ve 15.3± 7.1, grup II’de 3.1± 1.4 ve 11.2± 4.1, grup III’de ise 3.3± 1.5 ve 10.6± 4.4 olarak saptandı. Gruplar arasında ortalama Raw değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken (p> 0.05), ortalama sRaw’ın KOAH olgularında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı ve daha yüksek olduğu saptandı (p< 0.0001). Raw 2 cmH₂O.sn/lt eşik değeri olarak kabul edildiğinde Grup I’deki olguların 60’ında (%80), grup II’deki olguların 111’inde (%79.9) ve grup III’deki olguların 44’ünde (%88) yüksek bulundu ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p> 0.05). Tüm gruplarda pletizmografik ölçüm sonuçları Tablo 4.2.’de verilmiştir.

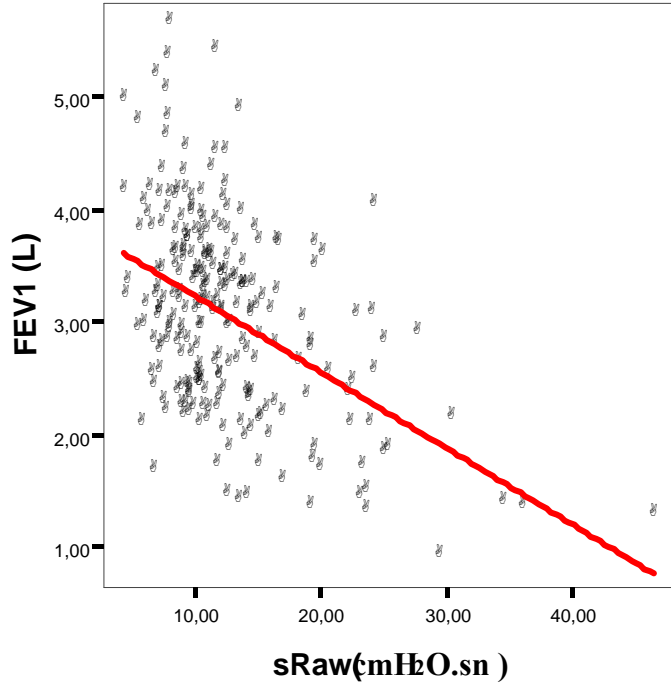
Tablo 4.2. Tüm gruplarda pletizmografik parametrelerin dağılımı

	Grup I (n=75)	Grup II (n=139)	Grup III (n=50)	p
Raw (cmH₂O.sn/lt)	3.4± 1.5	3.1± 1.4	3.3± 1.5	> 0.05
sRaw (cmH₂O.sn)	15.3± 7.1	11.2± 4.1	10.6± 4.4	< 0.0001
Raw ≥ 2 (cmH₂O.sn/lt)	60 (%80)	111 (%79.9)	44 (%88)	> 0.05
Raw < 2 (cmH₂O.sn/lt)	15 (%20)	28 (%20.1)	6 (% 12)	> 0.05

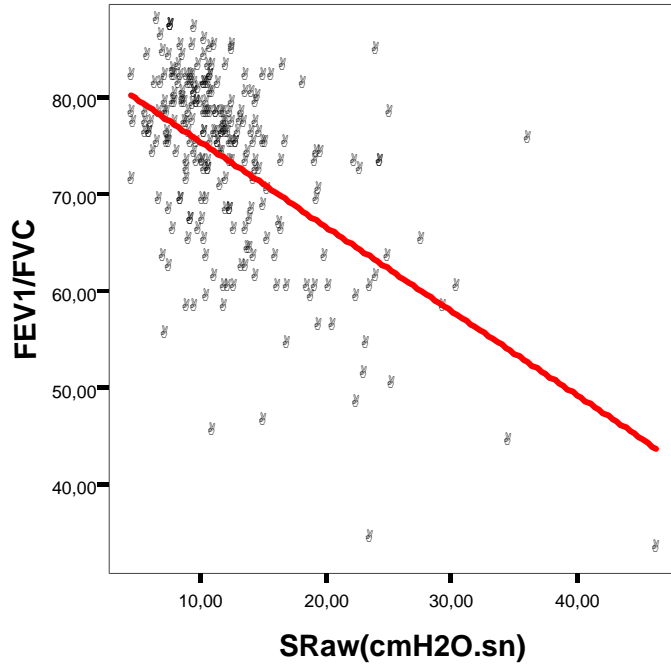
Olguların FEV₁/ FVC, FEV₁, %FEF₂₅₋₇₅ değerleri ile Raw ve sRaw değerleri arasında negatif bir korelasyon saptadık (p< 0.05) (Tablo 4.3) (Şekil 4.5.-4.6.)

Tablo 4.3. FEV₁/ FVC, FEV₁, %FEF₂₅₋₇₅ değerleri ile Raw ve sRaw değerleri arasındaki ilişki

	FEV₁/ FVC		%FEF₂₅₋₇₅		FEV₁	
	r	p	r	p	r	p
Raw (cmH₂O.sn/lt)	-0.174	<0.05	-0.308	< 0.0001	-0.544	< 0.0001
sRaw (cmH₂O.sn)	-0.518	< 0.0001	-0.485	< 0.0001	-0.437	< 0.0001



Şekil 4.5. FEV₁ ile sRaw arasındaki korelasyon



Şekil 4.6. FEV₁/ FVC ile sRaw arasındaki korelasyon

Gruplar TNF- α genotipi yönünden karşılaştırıldığında; Grup I'de A/A genotipi 45 (%60) olguda, G/A genotipi 13 (%17.3) olguda, G/G genotipi ise 17 (%22.7) olguda saptandı. Grup II'de A/A genotipi 84 (%60.4) olguda, G/A genotipi 32 (%23) olguda, G/G genotipi ise 23 (%16.5) olguda saptandı. Grup III'de ise A/A genotipi 35 (%70) olguda, G/A genotipi 8 (% 16) olguda, G/G genotipi 6 (%12) olguda ve A/G genotipi sadece 1 (%2) olguda saptandı. Gruplar arasında TNF- α genotipi yönünden istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). TNF- α 308 G/A polimorfizm sıklığı açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Gruplara göre TNF- α 308 G/A polimorfizm dağılımı Tablo 4.4.'de verilmiştir.

Tablo 4.4. Gruplar arasında TNF- α 308 G/A polimorfizm dağılımı

	Grup I (n=75)	Grup II (n=139)	Grup III (n=50)	p*
A/A	45 (%60)	84 (%60.4)	35 (%70)	
G/A	13 (%17.3)	32 (%23)	8 (% 16)	> 0.05
G/G	17 (%22.7)	23 (%16.5)	6 (%12)	
A/G	0 (%0)	0 (%0)	1 (% 2)	
p*	> 0.05			

p*: TNF- α 308 G/A polimorfizminin gruplar arasındaki dağılımı için

p: Gruplar arasındaki TNF- α 308'e ait genotipik dağılım için

KOAH olguları evrelerine göre TNF- α 308 G/A polimorfizm açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p< 0.05$). Evre I olguların 13 (%23.6)'ünün bu polimorfizmi taşıdığı, evre II ve evre III olgularda bu polimorfizmin olmadığı saptandı. KOAH evrelerine göre TNF- α 308 G/A polimorfizm dağılımı Tablo 4.5.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. KOAH evrelerine göre TNF- α 308 G/A polimorfizm dağılımı

	Evre I (n= 55)	Evre II (n= 18)	Evre III (n=2)	p*
A/A	29 (%52.7)	14 (%77.8)	2 (%100)	
G/A	13 (%23.6)	0 (%0)	0 (%0)	< 0.05
G/G	13 (%23.6)	4 (%22.2)	0 (%0)	
p*	< 0.05			

p*: TNF- α 308 G/A polimorfizminin KOAH evreleri arasındaki dağılımı için

p*: KOAH evreleri arasındaki TNF- α 308'e ait genotipik dağılım için

Gruplar TGF- β 1 genotipi yönünden karşılaştırıldığında; Grup I'de A/A genotipi 1 (%1.3) olguda, G/A genotipi 35 (%46.7) olguda, G/G genotipi ise 39 (%52) olguda saptandı. Grup II'de A/A genotipi 2 (%1.4) olguda, G/A genotipi 49 (%35.3) olguda, G/G genotipi ise 88 (%63.3) olguda saptandı. Grup III'de ise A/A genotipi 1 (%2) olguda, G/A genotipi 21 (%42) olguda ve G/G genotipi ise 28 (%56) olguda saptandı. Gruplar arasında TGF- β 1 genotipi yönünden farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Ayrıca TGF- β 1 800 G/A polimorfizm sıklığı açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Gruplar arasında TGF- β 1 800 G/A polimorfizm dağılımı Tablo 4.6.'de verilmiştir.

Tablo 4.6. Gruplar arasında TGF- β 1 800 G/A polimorfizm dağılımı

	Grup I (n=75)	Grup II (n=139)	Grup III (n=50)	p*
A/A	1 (%1.3)	2 (%1.4)	1 (%2)	
G/A	35 (%46.7)	49 (%35.3)	21 (%42)	> 0.05
G/G	39 (%52)	88 (%63.3)	28 (%56)	
p*	> 0.05			

p*: TGF- β 1 800 G/A polimorfizminin gruplar arasındaki dağılımı için

p*: Gruplar arasındaki TGF- β 1 800'e ait genotipik dağılım için

KOAH olguları evrelerine göre TGF- β 1 800 G/A polimorfizm açısından değerlendirildiğinde ise evre I olgularının 26 (%47.3)'sının, evre II olgularının 8 (% 44.4)'inin ve evre III olgularının 1 (%50)'inin bu polimorfizmi taşıdığı saptandı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). KOAH evrelerine göre TGF- β 1 800 G/A polimorfizm dağılımı Tablo 4.7.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. KOAH evrelerine göre TGF- β 1 800 G/A polimorfizm dağılımı

	Evre I (n= 55)	Evre II (n= 18)	Evre III (n=2)	p[*]
A/A	1 (%1.8)	0 (%0)	0 (%0)	
G/A	26 (%47.3)	8 (% 44.4)	1 (%50)	> 0.05
G/G	28 (%50.9)	10 (%55.6)	1 (%50)	
p[*]	> 0.05			

p^{*}: TGF- β 1 800 G/A polimorfizminin KOAH evreleri arasındaki dağılımı için

p^{*}: KOAH evreleri arasındaki TGF- β 1 800' e ait genotipik dağılım için

Grup II'de sigara içimi, Raw ve TNF- α 308 G/A polimorfizmi arasındaki ilişkiyi göstermek amacı ile olgular değerlendirildiğinde; hava yolu direnci 2 ve üzeri olan 24 (% 21.6) olguda ve hava yolu direnci 2'inin altında olan 8 (%28.6) olguda TNF- α 308 G/A polimorfizmi saptandı. Ancak hava yolu direnci artmış ve artmamış olgular arasında TNF- α 308 G/A polimorfizmi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Grup II olguların TNF- α 308 G/A polimorfizm dağılımı Tablo 4.8.'de verilmiştir.

Tablo 4.8. Grup II için TNF- α 308 G/A polimorfizm dağılımı

Grup II (n=139)	Raw \geq 2 (cmH₂O.sn/lt) (n=111)	Raw < 2 (cmH₂O.sn/lt) (n=28)	p[*]
A/A	70 (%63.1)	14 (%50)	
G/A	24 (% 21.6)	8 (%28.6)	> 0.05
G/G	17 (% 15.3)	6 (%21.4)	
p[*]	> 0.05		

p^{*}: TNF- α 308 G/A polimorfizminin hava yolu direncine göre dağılımı için

p^{*}: Hava yolu direncine göre TNF- α 308'e ait genotipik dağılım için

Grup II’de sigara içimi, Raw ve TGF-β 1 800 G/A polimorfizmi arasındaki ilişkiyi göstermek amacı ile olgular değerlendirildiğinde; hava yolu direnci 2 ve üzeri olan 37 (%33.3) olguda ve hava yolu direnci 2’inin altında olan 12 (%42.9) olguda TGF-β 1 800 G/A polimorfizmi saptandı. Ancak hava yolu direnci artmış ve artmamış olgular arasında TGF-β 1 800 G/A polimorfizmi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Grup II olguların TGF-β 1 800 G/A polimorfizm dağılımı Tablo 4.9.’de verilmiştir.

Tablo 4.9. Grup II için TGF-β 1 800 G/A polimorfizm dağılımı

Grup II (n=139)	Raw \geq 2 (cmH₂O.sn/lt) (n=111)	Raw < 2 (cmH₂O.sn/lt) (n=28)	p[*]
A/A	2 (%1.8)	0 (%0)	
G/A	37 (%33.3)	12 (%42.9)	> 0.05
G/G	72 (% 64.9)	16 (%57.1)	
p[*]	> 0.05		

p^{*}: TGF-β 1 800 G/A polimorfizminin hava yolu direncine göre dağılımı için

p^{*}: Hava yolu direncine göre TGF-β 1 800’e ait genotipik dağılım için

5. TARTIŞMA

Günümüzde KOAH hastalarının yaklaşık %20'sinin yaşamları boyunca sigara içmemiş olması, buna karşılık yoğun sigara içicilerinin sadece %10-20'sinde KOAH geliştiğinin bilinmesi nedeniyle (8-10) KOAH'ın etyolojisine yönelik çalışmalar özellikle sitokin genlerinin polimorfizmine yönelmiştir.

Bu çalışma KOAH'lı olgularda TGF- β 1 G/A ve TNF- α 308 G/A gen polimorfizmleri ile hava yolu direnci artışını değerlendirmek amacıyla yapıldı.

Çalışmamızda KOAH'lı ve sigara içen grupta erkek cinsiyetin daha fazla olduğu (sırasıyla %81.3 ve %72.7) görüldü. Çalışma sonuçlarımızla benzer olarak DSÖ verilerinde KOAH'ın erkeklerde daha fazla olduğu bildirilmektedir (4). Ülkemiz verilerine baktığımızda ise 2003- 2004 yılları arasında Adana Bölgesinde yapılan BOLD çalışmasında da erkeklerde KOAH oranı %29.3 ve kadınlara göre daha yüksek (%9.9) olarak bulunmuştur (88). Cinsiyet farklılığı, erkeklerde sigara içme oranının daha yüksek olması, çalışma hayatında toz ve partiküllerle daha çok karşılaşması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda ortalama sigara içim miktarı KOAH'lı hastalarda daha fazlaydı. KOAH gelişme riski sigaraya başlama yaşı ve ortalama sigara paket yılı ile artmaktadır. KOAH'ın 20 paket/yıldan fazla sigara içenlerde sıklığının arttığı bildirilmektedir (89). Ayrıca sigara içmeyen bireylerde 35 yaşından sonra yıllık FEV₁ kaybı ortalama 30 ml iken sigara içenlerde bu azalma iki kat daha fazla olup, duyarlı sigara içicileri olarak adlandırılan grupta ise yıllık FEV₁ kaybı 120- 150 ml'ye ulaşmaktadır (89). Bizim çalışmamızda da bu literatür verileri ile uyumlu olarak, KOAH'ı olmayan sigara içicisi gruba göre KOAH'lı olgularda ortalama paket yılının daha fazla ve ortalama FEV₁ değeri daha düşük olarak bulundu.

Çalışmamızda KOAH'lı olgular ile sağlıklı sigara içicileri arasında aktif ve eski içicilik açısından anlamlı bir fark bulamadık. Yapılan bir çalışmada 12 aylık dönemde KOAH'lı olgularda sigara bırakma oranının %15-20 arasında ve sağlıklı popülasyona göre daha az olduğu bildirilmiştir (90). Buna karşılık çalışmamızda KOAH grubunda aktif sigara içen olgular, sigara içen sağlıklı gruba göre daha azdı. Bu farklı sonucun çalışmamıza alınan olguların sigara bırakma polikliniğine başvuran hastalardan değil, KOAH semptomları nedeniyle ya da rutin kontrole gelen aktif içicilerden oluşmasına bağlı olduğunu düşündük.

KOAH'lı hastalarda sekonder polisitemi arteryel hipoksemiye ikincil olarak dokulara oksijen sunumunu artırmak amacı ile gelişebilir ve bu durum özellikle de sigara içmeye devam edenler ile FEV₁ değeri %50'nin altında olan olgularda daha belirgindir. Yine sigara içen olgularda da karbonmonoksite bağlı eritropoetin artışına ikincil polistemi geliştiği bilinmektedir (91-94). Çalışmamızın sonuçlarına baktığımızda KOAH'lı ve sigara içen sağlıklı olgularda polistemili olgu olmadığı görüldü. Bu sonucun olgularımızın çoğunluğunun (%97.3) hafif-orta KOAH'lı olmasına bağlı olduğunu düşündük. KOAH'lı olgularımız ve sigara içen sağlıklı olgularımızda, sigara içmeyen sağlıklı kontrol grubuna göre ortalama Hct değerleri daha yüksekti ve bu fark istatistiksel analiz ile anlamlı ve literatür ile uyumluydu.

KOAH'ın tanısı, şiddetinin belirlenmesi, hastalık seyrinin izlenmesi ve prognozun takibi için solunum fonksiyon testleri kullanılmaktadır. Rutin uygulamada hava yolları obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde maksimal ekspiratuar akım hızlarının ölçümü kullanılmaktadır (95). KOAH'lı olgularda hava yolu direnci ölçümünün hava yolu çapı hakkında maksimal ekspiratuar akım hızlarına göre daha direkt bilgiler verdiği ve bu olgularda hava yolu direncinin arttığı bilinmektedir (77). Ancak çalışmamızda, KOAH'lı olgular ile sigara içen sağlıklı olgular ve kontrol grubu arasında hava yolu direnci açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Raw'ın özellikle ileri derecede hava yolu obstrüksiyonu olan olgularda arttığı buna karşın erken ve hafif hava yolu obstrüksiyonu olan olgularda Raw'ın artmasının beklenmediği bildirilmektedir (77). Bu nedenle çalışmamızda gruplar arasında ortalama Raw değeri açısından farklılık olmamasının olgularımızın çoğunluğunun hafif (n:55) ve orta (n:18) KOAH'lı olmasına bağlanabileceğini düşündük.

Diğer yandan Saryal ve ark. bizim çalışmamızdan farklı olarak kronik hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre hava yolu direncinin arttığını bildirmiştir (96). Ancak bu çalışmada hasta grubu olarak KOAH'lı olgular dışında hava yolu obstrüksiyonu olan bronşektazili ve astımlı olgular da çalışmaya dahil edilmiştir ve olgularının %59'unun orta ve ileri derecede hava yolu obstrüksiyonu vardır. Bu nedenle sonuçlarımız arasındaki farklılığın seçilen hasta grubu ve hastalık şiddetinin farklılığına bağlı olduğunu düşündük.

Wagner ve ark. maksimal ekspiratuar akım hızları normal olan asemptomatik sigara içicilerinde periferik hava yolu direncini normalden yüksek bulmuşlardır ve bu artıştan küçük hava yollarındaki inflamasyonu sorumlu tutmuşlardır (97). Bizim çalışmamızda sigara içen sağlıklı olgularda ve sigara içmeyen sağlıklı kontrol olguları arasında Wagner

ve ark. tarafından yapılan çalışma sonuçlarından farklı olarak hava yolu direnci açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Wagner ve ark. çalışmalarında daha az sayıda (n:19) olguyu değerlendirmişler ve yöntem olarak bronkoskopik yolla sağ üst lobtan hava yolu direncini ölçmüşlerdir (97). Bu nedenle çalışmalarımız arasındaki farklı sonuçların hasta sayısı ve yöntemdeki farklılığa bağlı olduğunu düşündük. Çalışmamıza dahil edilen KOAH'lı, sigara içen sağlıklı olgular ve kontrol grubunda ortalama Raw değeri normalden daha yüksekti. Bu nedenle gruplar arasında Raw açısından anlamlı farklılık olmamasına yönelik diğer bir açıklama; ev içi ve ev dışı kullanılan yakıtlar ile çevresel maruziyete bağlı olarak çalışmamızda tüm gruplarda hava yolu obstrüksiyonu gelişme dahi hava yolu inflamasyonunun ve direncinin artmış olabileceğidir (99). Biyomass maruziyetinin hava yolu direnci üzerine etkisini göstermeye yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Günümüzde Raw ölçümü için beklenen değer olarak, hasta özelliklerine göre değişmeyen farklı sabit değerler (1.5-2cmH₂O.sn/L ve 0.6-2.41.5-2cmH₂O.sn/L) kullanılmaktadır. Bu kaynakların ışığında çalışmamızda Raw için üst sınırı 2cmH₂O/L/sn olarak kabul ederek grupları karşılaştırdığımızda da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamadık. Bazı laboratuvarlar kendi gruplarında erişkin olgularda normal Raw değerinin bu değerlerden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (76,77). Aynı düşünceden yola çıkarak gruplar arasında Raw açısından anlamlı farklılık olmamasına yönelik üçüncü bir açıklama; kullandığımız beklenen Raw değerinin toplumuz için uygun olmayabileceğidir.

Hava yolu direncini burun, ağız, yukarı havayolları %50, trakea, bronşlar %30, periferik havayolları %20 katkı ile oluştururlar (77). Çalışmamızda büyük, orta ve küçük hava yolu obstrüksiyonunu gösteren parametreler olan FEV₁, FEV₁/FVC ve FEF_{%25-75} ile Raw ve sRaw arasında korelasyon bulunmasının hava yolu direncini oluşturan unsurlara bağlı olduğunu düşündük.

Diğer yandan sRaw ile FEV₁, FEV₁/FVC ve FEF_{%25-75} arasındaki korelasyonun Raw'a göre daha kuvvetli olmasının sRaw'ın KOAH'lı olgularda daha tercih edilebilir bir parametre olduğu görüşünü desteklediği inancındayız.

Raw'ın volüm ile çarpılması sonucu elde edilen sRaw, Raw'dan farklı olarak yaş ve vücut ölçümlerinden bağımsız bir şekilde hava yolu direncinin değerlendirilmesine olanak verir (99-102). Klug ve ark.'da çalışmalarında sRaw ile yaş, boy ve kilo arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır (103). sRaw ve Raw'ı karşılaştıran yeterli çalışma olmamasına rağmen, çeşitli kaynaklarda sRaw'ın yaş, boy ve kilodan bağımsız olması nedeni ile Raw'a göre kullanımının daha uygun olduğu belirtilmektedir (77,103).

Çalışmamızda KOAH'ı olan olgularımızda sRaw düzeyi obstrüksiyonu olmayan sağlıklı ve sigara içen kontrol olgularına göre anlamlı olarak yüksek ve istatistiksel olarak farklı bulundu. Olguların FEV₁, FEV₁/FVC ve sRaw değerleri arasında anlamlı ve negatif bir korelasyon saptandı. sRaw'ın KOAH'lı olgularda sigara içen sağlıklı ve sigara içmeyen kontrol olgularına göre daha yüksek olması, hava yolu direncinin belirgin obstrüksiyonu olan olgularda arttığı bilinmesi nedeni ile beklenen ve literatür ile uyumlu bir sonuçtu. KOAH' da erken tanıya yönelik çalışmalar devam etmektedir ancak bu konuda henüz kesin bir yöntem belirlenmemiştir (104-107). Çalışmamızda ortalama sRaw düzeyi, sigara içen (11.28± 4.14) ve içmeyen olgularda (10.61 ±4.43) birbirine yakındı. Bu nedenle sRaw düzeyinin sigara içen olgularda henüz akım kısıtlanması oluşmadan KOAH'ın erken tanısında kullanılmasının uygun olmayacağı inancındayız.

Genetik olarak duyarlı kişilerin uygun çevresel risk faktörleri ile uzun süre karşılaşması KOAH gelişimine neden olmaktadır. Bugüne kadar etkisi kesin olarak ispatlanmış tek genetik risk faktörü herediter AAT yetmezliğidir (13). KOAH etyolojisinde rol aldığı düşünülen diğer önemli bir gen adayı TNF- α genidir. Günümüze dek yapılan çalışmalara bakıldığında KOAH'lı olgularda en çok araştırılan TNF- α -308 G/A polimorfizmidir. Sakao ve ark. iki ayrı çalışmada Japon halkındaki sağlıklı kontrol gruplarına göre KOAH'lı olgularda TNF- α -308 G/A polimorfizminin; artmış TNF- α sitokin seviyesi ile bağlantılı olduğunu, bunun da KOAH gelişimi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (17,18). Ancak Chierakul ve ark.'nın (108) Tayland popülasyonunu içeren çalışması ve Ishii ve ark.'nın (109) Japon halkını içeren çalışmasında TNF- α 'nın tek nükleotid polimorfizmi ile KOAH arasında ilişki bulamamıştır. Benzer şekilde Patuzzo ve ark. ise Kafkasya halkında TNF gen kompleksinin KOAH gelişiminde rolü olmadığını belirtmişlerdir (20). Bu bulgu Ferraroti ve ark.'nın çalışması ile desteklenmiştir (21). Küçükaycan ve ark.'da Kafkas ırkında çalışmalarında TNF- α -376G/A,-308G/A ve -238G/A gen polimorfizmlerinin KOAH'lı olgular ile kontrol grupları arasında fark saptamamışlardır (22). Bizde çalışmamızda TNF- α -308 G/A polimorfizm sıklığı açısından KOAH'lı olgularımız, sigara içen sağlıklı olgularımız ve sağlıklı kontrol grubumuz arasında anlamlı fark bulamadık.

KOAH evrelerine göre olgularımıza baktığımızda ise evre I'de %23.6 olguda TNF- α -308 G/A polimorfizmi vardı, ancak evre II ve III'te TNF- α -308 G/A polimorfizmi hiç yoktu. Bu sonucun çalışmamıza dahil edilen KOAH'lı olguların çoğunluğunun (%73.3) evre I KOAH'lı olmasına bağlı olabileceğini düşündük.

Literatürde TGF- β 1'in etkilerinden bazılarının KOAH gelişimini engelleyici nitelikte olabileceğine işaret eden bazı çalışmalar vardır. Bir çalışmada TGF- β 1 geninin 10. kodunda prolin allelini KOAH'lılarda normal popülasyona göre daha az olduğu, bu allelin yüksek konsantrasyonlarda TGF- β 1 seviyesi ile ilişkili ve TGF- β 1'in KOAH gelişiminde koruyucu rol oynadığı öne sürülmüştür (23). Bu sonuç Celedon ve ark.'nın yaptığı daha fazla sayıda KOAH'lı ve kontrol olguları içeren bir çalışma ile desteklenmiştir (110). Aksine TGF- β 1 -509 C/T, 869 T/C, 915 G/C polimorfizmleri ile FEV₁ kayıp hızına bakılan bir çalışmada ise anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (111). Su ve ark. ise Japon halkında yaptıkları bir çalışmada TGF- β 1 -800A/ -509C haplotipinin KOAH'a yatkınlığı arttıran bir faktör olduğunu göstermiştir (24). Biz çalışmamızda TGF- β 1 800 G/A polimorfizm sıklığı açısından KOAH'lı olgularımız, sigara içen sağlıklı olgularımız ve sağlıklı kontrol grubumuz arasında anlamlı fark saptamadık. KOAH olgularının evreleri arasında da TGF- β 1 800 G/A polimorfizmi açısından da bir farklılık yoktu. TGF- β 1 800 G/A polimorfizminin araştırıldığı çalışmalar, farklı alleller çalışılmış olmakla birlikte Japonya, Amerika ve Avrupa halkını kapsamaktadır. Bizim toplumumuza benzer özellikler taşıdığı düşünülen Kafkas Irkında yapılan Ogawa ve ark.'nın (111) çalışma sonuçları ise bizim sonuçlarımız ile uyumludur. Bu sonuçların ışığında TGF- β 1 800 G/A polimorfizminin toplumumuzdaki KOAH'lı olgular için bir risk faktörü olmayacağı öngörülebilir. Kesin sonuçlar için daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim vardır.

Sonuç olarak; çalışmamızda KOAH olgularında spesifik hava yolu direncinin sağlıklı kontrol olgularından daha yüksek olduğu saptanmıştır. Olguların FEV₁, FEV₁/FVC ve sRaw değerleri arasında anlamlı ve negatif bir korelasyon bulunmuştur. Bu nedenle KOAH'lı hastalarda hava yolu direncini değerlendirirken Raw'dan ziyade sRaw'ın kullanılmasının daha uygun olacağı görüşündeyiz.

Ayrıca çalışmamızda KOAH'lı olgular ile sigara içen sağlıklı olgular ve kontrol grubu arasında TNF- α 308 G/A ve TGF- β 1 G/A gen polimorfizmleri açısından da farklılık bulunamamıştır. Bu nedenle TNF- α 308 G/A ve TGF- β 1 800 G/A gen polimorfizmlerinin toplumumuzda KOAH gelişimine katkısının önemli derecede olmadığı öngörülebilir. KOAH ve TNF- α 308 G/A ve TGF- β 1 800 G/A gen polimorfizmlerine ve toplumumuz için uygun Raw ve sRaw değerlerine yönelik çok sayıda hasta grupları ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

1. Çalışmamızda KOAH'lı ve sağlıklı olgular arasında sRaw düzeyleri farklı ve SFT parametreleri ile korele bulunmuştur. Hava yolu direncini değerlendirmek amacı ile yapılan pletismografik ölçümlerden sRaw'ın kullanılması Raw'a göre daha uygundur.
2. Çalışmamızda sRaw düzeyi KOAH'lı olgularda daha yüksek olmakla birlikte sigara içen ve içmeyen sağlıklı olgularda birbirine yakındı. Bu nedenle sRaw ölçümünün KOAH'ın erken tanısında kullanılmasının uygun olmayacağı görüşündeyiz.
3. Çalışmamıza alınan olgularda hava yolu obstrüksiyonu gelişmese bile hava yolu direncinin yüksek olduğu görülmüştür. Bu nedenle biyomass maruziyetinin hava yolu direncine etkisini göstermeye yönelik yeni çalışmalar gereklidir.
4. Hava yolu direncini değerlendirmek amacı ile günümüzde farklı laboratuvarlar tarafından farklı normal aralıklar tanımlanmaktadır. Toplumumuza yönelik normal hava yolu direnci aralığının saptanacağı epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.
5. TNF- α 308 G/A ve TGF- β 1 G/A gen polimorfizmleri tek başına toplumumuz için KOAH gelişmesinde bir risk faktörü değildir. Sitokin gen polimorfizm profilinin belirlenmesinde etnik yapıdan kaynaklanan farklılıkların olabileceği unutulmamalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Updated, Chapter 2 (Burden of COPD); 8–13, 2007.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Updated, Chapter 1 (Definition); 2-6, 2007.
3. Hansel TT, Barnes PJ. Tanımlamalar, Yük ve Nedenler. An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Hansel TT, Barnes PJ) (Çeviren Kocabaş A); AC: T Medikal İletişim Yayın Org. Dan. İç ve Dış Tic. Ltd. Şti. 1. Baskı, İstanbul, 1-19, 2004.
4. Murray CJL, Lopez AD. Global Health Statistics: A Compendium of Incidence, Prevalence and Mortality Estimates for Over 200 Conditions. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1996.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Updated, Chapter 3 (Risk Factors); 16–21, 2007.
6. Fraser RS, Müller NL, Colman NC, Pare PD. Fraser and Pare's Disease of The Chest. 4th Edition. Philadelphia, WB Saunders. Vol 3, 2168-2264, 1999.
7. Sönmez S, Uzaslan E. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nın Genetiği ve Sitokin Gen Polimorfizmi. Akciğer Arşivi 75–78, 2006.
8. Petty TL. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: Current Diagnosis and Treatment in Pulmonary Medicine (Hanley ME, Welsh CH). USA, Lange Medical Books/McGraw-Hill Companies, Inc. 82-91, 2003.
9. Stanford AJ, Weir TD, Pare PD. Genetic Risk Factors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Eur Respir J 10: 1380-91, 1997.
10. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Molecular and Cellular Mechanisms. Eur Respir J 22: 672-88, 2003.
11. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. Quantitative Relationships Between Cigarette Smoking and Ventilatory Function. Am Rev Respir Dis 115: 195-205, 1977.
12. Mirici A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Tanımlama ve Ayırıcı Tanı. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. (Bilgiç H, Karadağ M). 1. Baskı. Ankara, Glanos Yayıncılık San. Tic. Ltd. Şti. 1-9, 2008.
13. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. Lancet 365: 2225-36, 2005.
14. Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimated Numbers and Prevalence of PI*S and PI*Z Alleles of Alpha1-Antitrypsin Deficiency in European Countries. Eur Respir J 27: 77-84, 2006.
15. Saryal SB, Acıcan T. Epidemiyoloji ve risk faktörleri. Güncel Bilgiler Işığında KOAH (Saryal SB, Acıcan T), Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara, 9-20, 2003.
16. Tzortzaki EG, Siafakas NM. Genetic Susceptibility to Chronic Obstructive Pulmonary Disease in ERS Monograph Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Issue 38), 84-99, 2006.
17. Sakao S, Tatsumi K, Igari H, Shino Y, Shirasava H, Kuriyama T. Association of Tumor Necrosis Factor-Alpha Gene Promoter Polymorphism with the Presence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 163: 420-2, 2001.
18. Sakao S, Tatsumi K, Igari I, Watanabe R. Association of Tumor Necrosis Factor-Alpha Gene Promoter Polymorphism With Low Attenuation Areas on High-Resolution CT in Patients with COPD. Chest 122: 416-20, 2002.

19. Huang SL, Su CH, Chang SC. Tumor Necrosis Factor-Alpha Gene Polymorphism in Chronic Bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 1436-9, 1997.
20. Patuzzo C, Gile LS, Zorzetto M, Trabetti E, Malerba G, Pignatti PF, Luisetti M. Tumor Necrosis Factor Gene Complex in COPD and Disseminated Bronchiectasis. *Chest* 117: 1353-8, 2000.
21. Ferrarotti I, Zorzetto M, Beccaria M, Gilè LS, Porta R, Ambrosino N, Pignatti PF, Cerveri I, Pozzi E, Luisetti M. Tumour Necrosis Factor Family Genes in A Phenotype of COPD Associated with Emphsema. *Eur Resp J* 21: 444-9, 2003.
22. Küçükaycan M, Van Krugten M, Pennings HJ, Huizinga T, Buurman WA, Dentener MA, Wouters EF. Tumor Necrosis Factor-Alpha +489G/A Gene Polymorphism is Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Res* 3: 29, 2002.
23. Wu L, Chau J, Young RP, Pokorny V, Mills GD, Hopkins R, McLean L, Black PN. Transforming Growth Factor-Beta1 Genotype and Susceptibility to Chronic Obstructive Pulmonary Disease *Thorax* 59: 126-9, 2004.
24. Su ZG, Wen FQ, Feng YL, Xiao M, Wu XL. Transforming Growth Factor-Beta1 Gene Polymorphisms Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Chinese Population. *Acta Pharmacol Sin* 26: 714-20, 2005.
25. Ait-Khaled N, Enarson D, Bousquet J. Chronic Respiratory Diseases in Developing Countries: The Burden and Strategies for Prevention and Management. *Bull World Health Organ* 79: 971-979, . 2001.
26. US Surgeon General. The Health Consequences of Smoking; Chronic Obstructive Lung Disease. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Publication No. 84-50205, 1984.
27. Radon K, Büsching K, Heinrich J, Wichmann HE, Jörres RA, Magnussen H, Nowak D. Passive Smoking Exposure. A Risk Factor for Chronic Bronchitis and Asthma in Adults? *Chest* 122: 1086-90, 2002.
28. Xu X, Li B. Exposure-Response Relationship Between Passive Smoking and Adult Pulmonary Function. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 41-6, 1995.
29. Melia RJ, Florey CD, Altman DG, Swan AV. Association Between Gas Cooking and Respiratory Disease in Children. *Br Med J* 16: 149-52, 1977.
30. Euler G, Abbey DE, Magie AR, Hodgkin J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Symptom Effects of Long-term Cumulative Exposure to Ambient Levels of Total Oxidants and Nitrogen Dioxide in California Seventh-Day Adventist Residents. *Arch Environ Health* 42: 213-222, 1987.
31. Tager IB, Segal MR, Speizer FE, Weiss ST. The Natural History of Forced Expiratory Volumes. Effect of Cigarette Smoking and Respiratory Symptoms. *Am Rev Respir Dis* 138: 837-49, 1988.
32. Paz-Elizur T, Krupsky M, Blumenstein S, Elinger D, Schechtman E, Livneh Z. DNA Repair Activity for Oxidative Damage and Risk of Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* 95: 1312-9, 2003.
33. Caporaso N. The Molecular Epidemiology of Oxidative Damage to DNA and Cancer. *J Natl Cancer Inst* 95: 1263-5, 2003.
34. MacNee W. Oxidative Stres in Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Cellular and Molecular Mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 43: 167-88, 2005.
35. MacNee W. Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2: 258-266, 2005.
36. Spurzem JR, Rennard SI. Pathogenesis of COPD. In: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (Lynch JP). *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* Volume 26, number 2, 142-153, 2005.

37. Saryal SB, Acıcan T. Patogenez ve İnflamasyon. Güncel Bilgiler Işığında KOAH (Saryal SB, Acıcan T), Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara 21-33, 2003.
38. 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* 7: 1056-61, 1994.
39. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity And Mortality Chartbook on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. Accessed at:<http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>, 2004.
40. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Surveillance-United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 51: 1-16, 2002.
41. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway WA Jr, Enright PL, Kanner RE, O'Hara P, et al. Effects of Smoking Intervention and The Use of An İnhaled Anticholinergic Bronchodilator on The Rate of Decline of FEV₁. The Lung Health Study. *JAMA* 272: 1497-505, 1994.
42. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, Chapman HA, Carey V, Campbell EJ, Denish P, Silverman RA, Celedon JC, Reilly JJ, Ginns LC, Speizer FE. Gender-Related Differences in Severe, Early-Onset Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 2152-8, 2000.
43. Hogg JC. Role of Latent Viral İnfections in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 71-5, 2001.
44. Matsuse T, Hayashi S, Kuwano K, Keunecke H, Jefferies WA, Hogg JC. Latent Adenoviral İnfection in The Pathogenesis of Chronic Airways Obstruction. *Am Rev Respir Dis* 146: 177-84, 1992.
45. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic Status, Lung Function and Admission to Hospital For COPD: Results from The Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 13: 1109-14, 1999.
46. Tao X, Hong CJ, Yu S, Chen B, Zhu H, Yang M. Priority Among Air Pollution Factors for Preventing Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Shanghai. *Sci Total Environ* 127: 57-67, 1992.
47. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise R. The Lung Health Study: Airway Responsiveness to İnhaled Methacholine in Smokers With Mild to Moderate Airflow Limitation. The Lung Health Study Research Group. *Am Rev Respir Dis* 145: 301-310, 1992.
48. Barnes PJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 343: 269-80, 2000.
49. Hansel TT, Barnes PJ. KOAH Patofizyolojisi. 2. Bölüm. An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Hansel TT, Barnes PJ) (Çeviren Kocabaş A); AC: T Medikal İletişim Yayın Org. Dan. İç ve Dış Tic. Ltd. Şti. 1. Baskı , İstanbul 21-69, 2004.
50. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in İnterleukin-8 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in İnduced Sputum from Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease or Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 530-534, 1996.
51. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Molecular and Cellular Mechanisms. *Eur Respir J* 22: 672-688, 2003.
52. Shapiro SD. The Macrophage in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 29-32, 1999.

53. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Updated, Chapter 4 (Pathology, Pathogenesis and Pathophysiology), 24-29, 2007.
54. Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosio MG. Alveolar Inflammation and Its Relation to Emphysema in Smokers. *Am. J. Respir Crit Care Med* 152: 1666-72, 1995.
55. Liu AN, Mohammed AZ, Rice WR, Fiedeldey DT, Liebermann JS, Whitsett JA, Braciale TJ, Enelow RI. Perforin-Independent CD8(+) T-Cell-Mediated Cytotoxicity of Alveolar Epithelial Cells is Preferentially Mediated by Tumor Necrosis Factor-Alpha: Relative Insensitivity to Fas Ligand. *Am. J. Respir Cell Mol Biol* 20: 849-58, 1999.
56. Takizawa H, Tanaka M, Takami K, Ohtoshi T, Ito K, Satoh M, Okada Y, Yamasawa F, Nakahara K, Umeda A. Increased Expression of Transforming Growth Factor-Beta1 in Small Airway Epithelium from Tobacco Smokers and Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1476-83, 2001.
57. Hill AT, Bayley DL, Stockley RA. The Interrelationship of Sputum Inflammatory Markers in Patients with Chronic Bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 893-8, 1999.
58. Pesci A, Balbi B, Majori M, Cacciani G, Bertacco S, Alciato P, Donner CF. Inflammatory Cells and Mediators in Bronchial Lavage of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur Respir J* 12: 380-6, 1998.
59. Kwon OJ, Au BT, Collins PD, Adcock IM, Mak JC, Robbins RR, Chung KF, Barnes PJ. Tumor Necrosis Factor-induced Interleukin-8 Expression in Cultured Human Airway Epithelial Cells. *Am J Physiol* 267: 398-405, 1994.
60. Lundblad LK, Thompson-Figueroa J, Leclair T, Sullivan MJ, Poynter ME, Irvin CG, Bates JH. Tumor Necrosis Factor-Alpha Overexpression in Lung Disease: A Single Cause Behind A Complex Phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 1363-70, 2005.
61. Vuilleminot BR, Rodriguez JF, Hoyle GW. Lymphoid Tissue and Emphysema in The Lungs of Transgenic Mice Inducibly Expressing Tumor Necrosis Factor-Alpha. *Am J Respir Cell Mol Biol* 30: 438-48, 2004.
62. Churg A, Wang RD, Tai H, Wang X, Xie C, Wright JL. Tumor Necrosis Factor-Alpha Drives 70% of Cigarette Smoke-Induced Emphysema in The Mouse. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 492-8, 2004.
63. Churg A, Zay K, Shay S, Xie C, Shapiro SD, Hendricks R, Wright JL. Acute Cigarette Smoke-Induced Connective Tissue Breakdown Requires both Neutrophils and Macrophage Metalloelastase in Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 27: 368-74, 2002.
64. Churg A, Wang RD, Tai H, Wang X, Xie C, Dai J, Shapiro SD, Wright JL. Macrophage Metalloelastase Mediates Acute Cigarette Smoke-Induced Inflammation via Tumor Necrosis Factor-Alpha Release. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 1083-9, 2003.
65. 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* 90: 79-85, 1996.
66. Sun G, Stacey MA, Vittori E, Marini M, Bellini A, Kleimberg J, Mattoli S. Cellular and Molecular Characteristics of Inflammation in Chronic Bronchitis. *Eur J Clin Invest* 28: 364-72, 1998.

67. 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* 163: 349-55, 2001.
68. Daldegan MB, Teixeira MM, Talvani A. Concentration of CCL11, CXCL8 and TNF-Alpha in Sputum and Plasma of Patients Undergoing Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation. *Braz J Med Biol Res* 38: 1359-65, 2005.
69. Tracey KJ, Wei H, Manogue KR, Fong Y, Hesse DG, Nguyen HT, Kuo GC, Beutler B, Cotran RS, Cerami A, et al. Cachectin/Tumor Necrosis Factor Induces Cachexia, Anemia, and Inflammation. *J Exp Med* 167: 1211-27, 1988.
70. Vignola AM, Chanez P, Chiappara G, Merendino A, Pace E, Rizzo A, La Rocca AM, Bellia V, Bonsignore G, Bousquet J. Transforming Growth Factor-Beta Expression in Mucosal Biopsies in Asthma and Chronic Bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 591-599, 1997.
71. Massague J. The Transforming Growth Factor-B Family. *Annu Rev Cell Biol* 6: 597-641, 1990.
72. Awad MR, El-Gamel A, Hasleton P, Turner DM, Sinnott PJ, Hutchinson IV. Genotypic Variation in The Transforming Growth Factor-Beta1 Gene: Association with Transforming Growth Factor-Beta1 Production, Fibrotic Lung Disease, and Graft Fibrosis After Lung Transplantation. *Transplantation* 66: 1014-20, 1998.
73. Macnee W, Zuwallack RL, Keenan J. Patofizyoloji. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Klinik Yaklaşım. 1. Baskı. (Çeviri Editör: Yıldırım N). AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti., 31-52, 2007.
74. O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LK, Webb KA. Qualitative Aspects of Exertional Breathlessness in Chronic Airflow Limitation: Pathophysiologic Mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 109-15, 1997.
75. D'Angelo E: Dynamics. In *Respiratory Mechanics*. European Respiratory Monograph (Edited by: Milic-Emili J). European Respiratory Society 4: 54-67, 1999.
76. Pride NB. Airflow Resistance. In *Lung Function Tests: Physiological Principles and Clinical Applications*. (Hughes JM, Pride NB). 1st Edition, London. W.B Saunders. Harcourt Brace and Company Limited 27-43, 1999.
77. Kaminsky DA. Spirometry and Related Tests. In *Manual of Pulmonary Function Testing*. (Ruppel GL). China, 9th by Mosby Elsevier, 36-89, 2009.
78. Erdiç M. Küçük Hava Yolu Hastalığının Tanısında Akciğer Fonksiyon Testlerinin Yeri. *Solunum* 2: 148-156, 2000.
79. West JB. Solunum Mekaniği. *Solunum Fizyolojisi* (Çeviren; Çelikoğlu Sİ). 4. Baskı. İstanbul 93-122, 1993.
80. Cotes JE, Chinn DJ, Miller MR. Theory and Measurement of Respiratory Resistance (Inculding Whole Body Plethysmography). In *Lung Function Physiology Measurement and Application in Medicine* (Cotes JE, Chinn DJ, Miller MR). 6th edition. UK, Blackwell Publishing Ltd 150-163, 2006.
81. Yıldız F. Spirometrik Testler. Göğüs Hastalıklarında Tanı Yöntemleri. (Mirici NA, Yıldız F.). İstanbul, Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. 59-72, 2003.
82. Pride NB. Airflow resistance. In: Hughes JMB, Pride NB. *Lung Function Tests. Physiological Principles and Clinical Applications*. London, WB Saunders. 27-43, 1999.
83. Global Initiative for chronic obstructive pulmonary disease updated, chapter 5 (Management of COPD); 31-84, 2007.
84. Wagner J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson D, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pellegrino R, Viegi G.

- Standardisation of The Measurement of Lung Volumes. *Eur Resp J* 26; 511-522, 2005.
85. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, Altose MD. *Physiological Principles of Normal Lung Function, Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders* (Fishman AP). 4th edition. China, Mc Graw Hill Companies. Vol. 1, 147-160, 2008.
 86. Dubois AB. Significance of Airways Resistance. *Progr Resp Res* 109-115, 1969.
 87. Matthys H, Orth U. Comparative Measurements of Airway Resistance. *Respiration* 32: 121-34, 1975.
 88. Kocabaş, A, Hancıoğlu A, Türkyılmaz, S, Ünalın, T, Umut S, Çakır B, Vollmer W, Buist S. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study), *Proceedings of the American Thoracic Society*; 3 (Abstract Issue): A543, 2006.
 89. Shapiro SD, Snider GL, Rennard SI. Chronic Bronchitis and Emphysema. In Murray and Nadel's *Textbook of Respiratory Medicine*. Section J-Chapter 36. (Mason RJ, Murray JF, Broaddus VC, Nadel JA). 4th editon. USA, Elsevier Saunders. Vol. 1. 1115-68, 2005.
 90. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine Replacement Therapy for Smoking Cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD000146, 2004.
 91. Calverley PM, Leggett RJ, McElderry L, Flenley DC. Cigarette Smoking and Secondary Polycythemia in Hypoxic Cor Pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 125: 507-10, 1982.
 92. Wedzicha JA, Cotes PM, Empey DW, Newland AC, Royston JP, Tam RC. Serum Immunoreactive Erythropoietin in Hypoxic Lung Disease with and without Polycythaemia. *Clin Sci* 69: 413-22, 1985.
 93. Goldsmith JR, Landaw SA. Carbon Monoxide and Human Health. *Science* 162: 1352-9, 1968.
 94. Tanabe N, Ohnishi K, Fukui H, Ohno R. Effect of Smoking on The Serum Concentration of Erythropoietin and Granulocyte-Colony Stimulating Factor. *Intern Med* 36: 680-4, 1997.
 95. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung Volumes and Forced Ventilatory Flows. *Eur Respir J Suppl* 16: 5-40, 1993.
 96. Saryal SB, Karabıyıkoglu G, Akkoca Ö, Çelik G. Kronik Havayolları Obstrüksiyonunda Ventilatuvar Parametrelerle Hava Yolları Rezistansı ve İletimi Arasındaki İlişki. *Solunum Hastalıkları*. 6: 371-382, 1995.
 97. Wagner EM, Bleecker ER, Permutt S, Liu MC. Peripheral Airways Resistance in Smokers. *Am Rev Respir Dis* 146: 92-5, 1992.
 98. Yakışan A, Özbudak Ö, Çilli A, Ögüş C, Özdemir T. KOAH'lı Kadın Hastalardaki Risk Faktörleri. *Dicle Tıp Dergisi* 33: 215-219, 2006.
 99. Leben M, von der Hardt H. Airway Resistance, Airway Conductance, Specific Airway Resistance, and Specific Airway Conductance in Children. *Pediatr Res* 17: 508-13, 1983.
 100. Doershuk CF, Fisher BJ, Matthews LW. Specific Airway Resistance from The Perinatal Period into Adulthood. Alterations in Childhood Pulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis* 109: 452-7, 1974.
 101. Dab I, Alexander F. Lung Function Measured with A Whole Body Plethysmograph: Standard Values for Children and Young Adults. *Acta Paediatr Belg* 32: 259-67, 1979.
 102. Bisgaard H, Nielsen KG. Plethysmographic Measurements of Specific Airway Resistance in Young Children. *Chest* 128: 355-62, 2005.

103. Klug B, Bisgaard H. Specific Airway Resistance, Interrupter Resistance, and Respiratory Impedance in Healthy Children Aged 2-7 Years. *Pediatr Pulmonol* 25: 322-31, 1998.
104. Enright PL, Crapo RO. Controversies in The Use of Spirometry for Early Recognition and Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Cigarette Smokers. *Clinics in Chest Medicine* 21: 645-652, 2000.
105. Ulubay G, Eyüboğlu FÖ, Şimşek A, Yılmaz İ. Cardiopulmonary Exercise Testing in The Early Diagnosis of COPD. *Turkish Resp Journal* 7: 39-42, 2006.
106. Vestbo J, Lange P. Can GOLD Stage 0 Provide Information of Prognostic Value in Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Am J Respir Crit Care Med* 166: 329-32, 2002.
107. Knudson RJ, Burrows B. Early Detection of Obstructive Lung Diseases. *Med Clin North Am* 57: 681-90, 1973.
108. Chierakul N, Wongwisutikul P, Vejbaesya S, Chotvilaiwan K. Tumor Necrosis Factor-Alpha Gene Promoter Polymorphism is Not Associated with Smoking-Related COPD in Thailand. *Respirology* 10: 36-9, 2005.
109. Ishii T, Matsuse T, Teramoto S, Matsui H, Miyao M, Hosoi T, Takahashi H, Fukuchi Y, Ouchi Y. Neither IL-1beta, IL-1 Receptor Antagonist, Nor TNF-Alpha Polymorphisms are Associated with Susceptibility to COPD. *Respir Med* 94: 847-51, 2000.
110. Celedón JC, Lange C, Raby BA, Litonjua AA, Palmer LJ, DeMeo DL, Reilly JJ, Kwiatkowski DJ, Chapman HA, Laird N, Sylvia JS, Hernandez M, Speizer FE, Weiss ST, Silverman EK. The Transforming Growth Factor-Beta1 (TGFB1) Gene is Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Hum Mol Genet* 13: 1649-56, 2004.
111. Ogawa E, Ruan J, Connett JE, Anthonisen NR, Paré PD, Sandford AJ. Transforming Growth Factor-Beta1 Polymorphisms, Airway Responsiveness and Lung Function Decline in Smokers. *Respir Med* 101: 938-43, 2007.