

Çocuktan Erişkine KOAH

Mecit Süerdem

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Konya

ÖZET

KOAH erişkinlerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. KOAH'a ilişkin şüphesiz en önemli risk faktörü sigara içimidir. Ancak sigara içenlerin küçük bir oranında klinik olarak önemli hava yolu obstrüksiyonu gelişir. Bu nedenle ekzojen faktörlerle karşılaşma dışında, duyarlılık artışı ve hastalık gelişmesinde konakçı faktörlerinin de önemli olduğu görülmektedir. Ancak iyi bilinen α -1 antitripsin eksikliği dışında KOAH'ın genetik temeli tam anlaşılmamıştır. Bu makalede, çocukluk döneminde hatta anne karnında etkisini gösterebilecek KOAH risk faktörleri derlenmiştir.

Anahtar sözcükler: çocuk, KOAH, sigara, genetik

Toraks Dergisi, 2004;5(Ek-1):E31-E37

ABSTRACT

COPD: from Childhood to Adulthood

COPD is a leading cause of morbidity and mortality among the adult population. The major risk factor of COPD is, undoubtedly, cigarette smoking. Based on the evidence that only a minority of cigarette smokers develop clinically significant airway obstruction. In addition to exposure to exogenous factors, host factors appear to play an important role in determining individual susceptibility to the development of disease. However, apart from the contribution by the well-recognized α -1 antitrypsin deficiency, the genetic basis of COPD is poorly understood. The COPD-related risk factors which have impact not only on fetus, but also affect children have been reviewed in this article.

Keywords: children, COPD, cigarette, genetic

Toraks Dergisi, 2004;5(Ek-1):E31-E37

Geliş tarihi: 09.03.2004, Kabul tarihi: 14.05.2004

“Çocuktan Erişkine KOAH” başlığı altında, çocukluk döneminden hatta anne karnından başlayarak etkili olabilecek risk faktörlerine bakmak gerekir. Dolayısıyla konu başlıklarını belirlerken, KOAH risk faktörleri içinden seçilmesi gerekenler listenin tümüne yakınına oluşturur. Çünkü, GOLD'da yer alan tabloya bakıldığında, mesleki karşılaşmalar dışında diğer tüm başlıkların çocukluk döneminden itibaren KOAH için risk faktörü olabileceği görülür (Tablo I) [1].

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Mecit Süerdem
Şerafeddin Cad. Hekimoğlu İş Merkezi D. 209, Konya
Tel : 0532 342 94 21
0332 353 15 51
E-posta : msuerdem@ttnet.net.tr

KONAKÇI FAKTÖRLERİ

Genler

Sigara bağımlısı olan ya da aynı çevresel karşılaşmanın söz konusu olduğu kişilerin bazılarında KOAH gelişmesi ve bazı ailelerde KOAH'ın sık görülmesi, patogeneizde genetik faktörlerin çok önemli bir yerinin olduğuna işaret eder [2,3]. Bir çalışmada, KOAH hastalarının kardeşlerinde kontrole göre KOAH gelişme riski 2-3 kat daha fazlaydı ve özellikle erkek kardeşlerde risk artışının daha belirgin olduğu saptandı [4]. Prevalanstaki bu artış yaş, cinsiyet, sigara öyküsü ve α -1 antitripsin (AAT) geni ile ilgili değildi. Üç

Tablo I. KOAH risk faktörleri
Konakçı faktörleri
<ul style="list-style-type: none"> • Genler • Hava yolu aşırı yanıtılılığı • Akciğer gelişimi
Çevresel faktörler
<ul style="list-style-type: none"> • Tütün dumanı • Mesleki karşılaşmalar • İç ve dış ortam hava kirliliği • İnfeksiyonlar • Sosyoekonomik durum

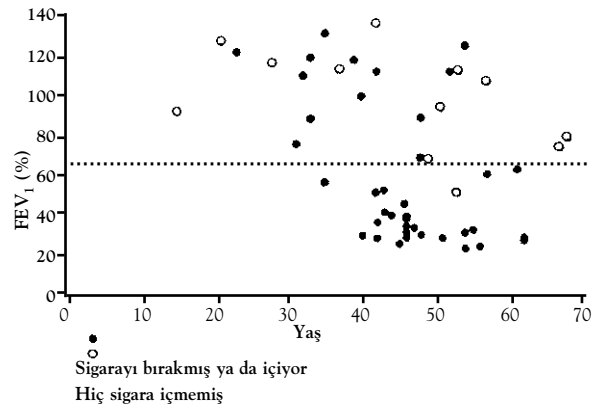
Avrupa ülkesinde (İngiltere, Hollanda, İtalya) yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, kronik bronşitli hastaların ailelerinin hiç sigara içmemiş bireylerinde bile akciğer fonksiyonlarının etkilendiği görüldü [5].

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

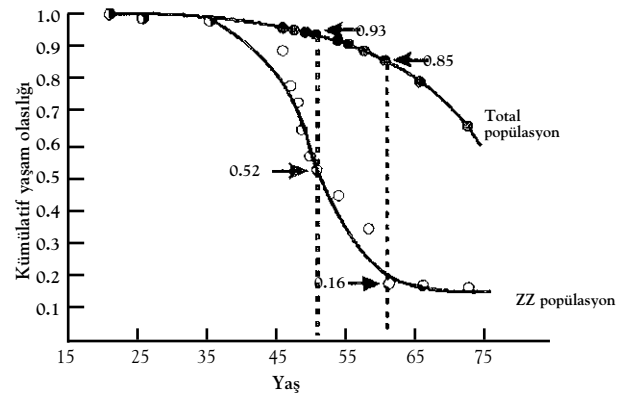
α-1 Antitripsin (AAT)

En iyi bilinen genetik risk faktörü, nadir görülen şiddetli konjenital AAT eksikliğidir. AAT karaciğerden ve alveoler makrofajlardan sentez edilen ve bilinen en az 75 alleli olan bir akut faz proteindir. Normal olanı M allelidir. Ağır AAT eksikliği S ve Z allellerinde görülür. Bunların görülme oranları sırasıyla %3-4 ve %1-2'dir. SZ %1'den, ZZ ise %0.1'den daha az orandadır. Orta derecede AAT eksikliğinin nedenleri ise, %10 oranında görülen MS ve %3 oranındaki MZ genotipleridir. Normal MM insanlardaki AAT düzeyine göre azalma oranları; MS'de %80, MZ'de %60, SZ'de %40 ve ZZ'de %10'dur [6].

Z varyantının homozigotluğu normal M allele göre çok önemli oranda AAT eksikliği gösterdiği için, ZZ fenotipi olan insanlarda sigara içmeseler bile solunum fonksiyonlarında belirgin bir azalma saptanabilir [7]. Ancak toplumda homozigot durum çok ender görülür. ZZ fenotipli insanlar arasında akciğer fonksiyonlarındaki azalma oranı yüksek de-



Şekil 1. PiZZ kişilerde yaş, sigara ve FEV₁ arasındaki ilişki [9].



Şekil 2. Solunum semptomları olan PiZZ hastalarda yaşam olasılığı [10].

ğişkenlik gösterir. ZZ fenotipli insanlarda solunum fonksiyon testleri normal bulunabilir ve eğer sigara içmezlerse sağkalım normal topluluktakiyle benzerdir [8]. 33 ZZ fenotipli hastanın izleminde; sigara içenlerde 32 yaşında, içmeyenlerde 51 yaşında amfizemin başladığı belirlendi [7]. Silverman ve arkadaşları [9] 52 PiZZ hastanın çoğunda klinik olarak önemli akciğer fonksiyon kaybı bulmadılar (Şekil 1). Sigara içen veya sigarayı bırakmış olanların akciğer fonksiyonlarında önemli bir azalma vardı. Ancak sigara içen bazı hastalarda, FEV₁ değerinin normal veya normale yakın olduğu da görüldü. Sigara içmiş ya da bırakmış olanlarda ortalama FEV₁ %47.2, sigara içmeyenlerde ise %86.3 bulundu.

Brantly ve arkadaşları [10], serum AAT düzeyleri 30 mg/dl'nin altında bulunan, amfizemli ve çoğu sigara içmeyen 124 PiZZ hastanın izlem sonucunu yazdılar. Hastalarda nefes darlığı yakınmasının 10 yaşlarında başladığını, ancak yoğun

olarak nefes darlığının 25 ve 40 yaşları arasında ortaya çıktığını belirttiler. Bu hastaların 50 yaşında yaşam olasılığı %52 iken, 60 yaşında oran %16'ya düştü (Şekil 2). Normal kişilerde ise sırasıyla yaşam olasılıkları %93 ve %85 idi.

SZ heterozigotlarda sigara kullanımıyla risk artışı olabilir ancak bir çalışmada SZ fenotipi ile KOAH arasında bir ilişki bulunamadı [11]. 59 olgulu bir çalışmada ise, sigara içmeyen PiSZ kişilerde FEV₁ genellikle normal sınırlarda kalırken, sigara içenlerde ya da sigarayı bırakmış olanlarda önemli FEV₁ kaybı oluştuğu gösterildi [12].

Çokmerkezli bir çalışmada, 143 PiMZ olgusu M fenotipli insanlarla karşılaştırıldı. Yaş, cinsiyet ve sigaradan bağımsız olarak MZ fenotipinde akciğer hastalığı riskinde bir artış saptanmadı [13]. Malmö'de 50 yaşında sigara içen 24 erkek olgu ile sigara içmeyen heterozigot PiMZ 15 erkek olguda, bu fenotipin 50 yaşına kadar klinik önemi olmadığı ve sigara içenlerde ancak bu yaştan sonra amfizem geliştiği gösterildi [14]. Bu bulguların tersine, Danimarka'da yapılan bir kohort çalışmasında, obstrüktif akciğer hastalığı riskinin MZ'lerde belirgin olarak arttığı saptandı [15].

Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α)

Proinflamatuar bir sitokin olan TNF- α , KOAH patogenezinde önemli rol alır. TNF- α genlerinde çok sayıda polimorfizm ve bunun sonucunda sentez düzeyinde değişme görülür. Genin promotor bölgesinin -308 pozisyonundaki polimorfizmde (TNF- α - 308), TNF- α sentezi artar. Son yıllarda KOAH'a duyarlılıkta genetik faktörlerin rolünü anlamak için yapılan gen polimorfizmi çalışmaları çerçevesinde, TNF- α -308 alleli ile yapılmış az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalar zıt sonuçlar vermiştir. Bunlardan üçü Tayvan ve Japon popülasyonuna aittir [16-18]. İlk iki çalışmada, KOAH hastalarında bu allelin yüksek sıklıkta olduğu belirlendi. Tayvan çalışmasında, TNF- α -308 alleli prevalansı KOAH hastalarında belirgin olarak yüksek saptandı ve kronik bronşit için olabirlik oranı (odds ratio) 11.1 olarak bulundu [16]. Diğer çalışmada ise bu oran 2.6 olarak hesaplandı [17]. Ancak Japonya'da yapılan farklı bir çalışmada, 308 alleli ile KOAH arasında bir ilişki saptanmadı [18].

Diğer çalışmalardan biri Kuzey Amerika'da [19], ikisi İtalya'da [20, 21] ve biri de İngiltere'de [22] yapıldı. Bu çalışmaların tümünde, KOAH'lı olgularda TNF- α -308 alleli yüksek bulunmadı. Bu durumda, sitokin yapımını stimüle eden TNF- α genlerindeki polimorfizm Avrupa ırkında KOAH için önemli bir genetik belirleyici olamaz. Yalnızca İngiltere'de yapılan çalışmada, AA homozigot hastalarda geri dönüşün çok daha az, hava akımı obstrüksiyonunun ise daha şiddetli olduğu saptandı. Çalışmalar arasındaki zıtlık, olguların farklı ırk-

lardan olmasından kaynaklanabilir. Sonuç olarak, TNF- α gen polimorfizminin KOAH'taki rolü kesinlik kazanmamıştır.

Vitamin D Bağlayan Protein (Gc-globulin)

KOAH patogenezinde yer alabilecek başka bir medyatör geni vitamin D bağlayan protein olarak da bilinen Gc-globulindir. Gc-globulin vitamin D ile bağlanarak bu vitaminin transportunu sağlar. Aynı zamanda bu enzim C5a'nın nötrofil kemotaktik aktivitesini artırır [23].

Bu serum proteininin üç majör polimorfik alleli vardır (GC*1S, GC*1F, GC*2). Japonya'da yapılan bir çalışmada, GC*1f alleli ile KOAH arasında pozitif bir ilişki bulundu [24]. Buna karşılık bu genotipin KOAH riskini artırmadığı belirlendi [25]. Schellenberg ve arkadaşları [26], GC*2 allelinin KOAH'a karşı önleyici etkisi olduğunu gösterdiler. Yine bu çalışmada, genotipler arasında C5a'ya karşı nötrofil kemotaksisi açısından etkinlik farkı bulunamadı. O halde, GC2 allelinin farklı bir mekanizmayla koruyucu etki gösterdiği söylenebilir.

Metalloproteinaz-2 Doku İnhibitör Geni (TIMP-2)

TIMP-2 mutasyonu sonucunda bu genin aktivasyonu azalır ve böylece akciğer matriks degradasyonuna neden olan matriks metalloproteinaz enzim aktivitesi artar. Seksen sekiz KOAH hastasında TIMP-2 gen polimorfizmi çalışıldı ve kontrolle kıyasla önemli oranda polimorfizm belirlendi [27]. Son zamanlarda yapılmış olan çalışmalarda KOAH hastalarında matriks metalloproteinazların ekspresyonu ve aktivasyonunun arttığı gösterildi [28, 29]. Bu bulgular matriks metalloproteinazlarda aktivasyon artışının KOAH patogenezinde bir rol oynayabileceğini gösterir.

Mikrozomal Epoksid Hidrolaz (mEH)

mEH enzimi, sigara dumanındaki reaktif epoksitlerin (naftalin, benzpiren, aflatoksin) detoksifikasyonunu katalize eden önemli bir antioksidan maddedir. mEH özellikle hepatositler ve bronş epitel hücreleri olmak üzere birçok değişik hücrede sentez edilir. Sigara dumanına karşı kişisel duyarlılık artışında mEH gibi enzimlerdeki polimorfizm rol oynayabilir.

Altmış sekiz KOAH ve 94 amfizemli hastada mEH'nin fenotipleri belirlendi [30]. Yavaş mEH fenotipi kontrol grubunda %6, KOAH ve amfizemli hastalarda sırasıyla %19 ve %22 oranlarında bulundu. Ayrıca olasılık oranı KOAH için 5.0 (2.3-10.9) olarak hesaplandı. Bir çalışmada ise mEH genotipleri ile sigara içenlerin solunum fonksiyonlarında azalma arasında ilişki olduğu gösterildi [31].

Glutasyon S-transferazlar (GST'ler)

GST'ler sigara dumanında bulunan aromatik hidrokar-

bonları detoksifiye eden enzimlerdendir. Bu genin polimorfizmi ile KOAH arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkilidir [32].

Mikrosatellit DNA instabilitesi (MSİ)

DNA mikrosatellitleri insan genomunda yaygın olan kısa nükleotid tekrarlarıdır. MSİ yüksek mutasyon hızı ile bağlantılıdır ve bazı malign hastalıklarda arttığı bildirilmiştir [33].

Sigara dumanı, hava yolu epitel tabakasında inflamasyon ve hasara yol açan önemli bir oksidatif strese neden olur. Bu hastalarda KOAH gelişmesinin önemli bir nedeni, hava yollarında “remodelling” ile sonuçlanan onarım süreçlerindeki yetersizliktir. Onarım süreci oldukça kompleks bir olgudur. Bu süreçte migrasyon, premitoz diferansiyasyon, mitoz ve postmitoz diferansiyasyon yer alır. Bu nedenle MSİ, KOAH’ta onarım süreçlerinde yer alan genlerin anormalliğine yol açabilir.

Siafakas ve arkadaşları [34], 59 şiddetli KOAH ve 60 sigara bağımlısının balgam hücrelerinde mikrosatellit instabilitesini araştırdılar. KOAH olmayan olgularda MSİ saptanamamakla birlikte, KOAH olgularının %24’ü pozitif. O halde MSİ, KOAH’ın kompleks genetik temelini bir parçasıdır. Araştırmacılar, sigara bağımlılarının balgam hücrelerinde MSİ pozitifliğinin KOAH gelişme riskini gösteren bir belirteç olabileceğini ileri sürdüler.

HAVA YOLU AŞIRI YANITLILIK

Hava yolu aşırı yanıtılığının KOAH patogenezindeki yeri tam olarak açığa çıkarılamamıştır. Astım ve hava yolu aşırı yanıtılığın, KOAH gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilen çok sayıda genetik ve çevresel faktörle ilişkili kompleks bir hastalıktır. Bu iki hastalık arasındaki ilişki ilk olarak 1960 yılında Hollanda’da Orie ve arkadaşları tarafından “Hollanda hipotezi” ismiyle ileri sürülmüştür [35]. Bu hipoteze göre; atopi ve yüksek IgE varlığı KOAH temelinde yer almaktadır ve sigara bu konstitüsyonel duyarlılık durumunun üstüne eklenerek kronik hava yolu obstrüksiyonuna yol açabilir.

Hollanda hipotezinin doğruluğu halen tartışmalıdır. Çünkü çalışmalarda, atopi, IgE ve hava yolu aşırı yanıtılığın ile sigara içimi ve akciğer fonksiyonları arasındaki ilişkiler çok net olarak ortaya konulamadı. Burrows ve arkadaşları [36], ventilasyon yetmezliği için risk faktörlerini inceledikleri hava akımı obstrüksiyonlu 1467 olguda, eozinofili ve total IgE seviyelerini önemli oranda FEV₁ azalması ile ilişkili buldular. Ancak astımlı olgular çıkarıldığı zaman bu ilişki kayboldu. O halde Hollanda hipotezinin KOAH’ın astmatik formu ile ilişkili olduğu ileri sürülebilir.

Hava yolu aşırı yanıtılığın ile FEV₁ arasında ters bir orantı vardır. KOAH’ta hava yolu aşırı yanıtılığın ne kadar art-

mış ise akciğer fonksiyonları o kadar düşük bulunmuştur. Bu ilişki, inflamasyonun şiddetli olmasının yanı sıra geometrik faktörlerle de açıklanabilir. Daralmış hava yollarında hava yolu direnci önemli oranda arttığı için hava yolu aşırı yanıtı ile FEV₁ azalması arasında neden-sonuç ilişkisi belirlenemez.

Sigara içenlerde akciğer fonksiyon kaybının hava yolu aşırı yanıtılığına bağlı olabileceğini gösteren kanıtlar vardır. Hava yolu aşırı yanıtılığın olan bir grup sigara içende, normal sigara içicilere kıyasla akciğer fonksiyon kaybının daha hızlı olduğu saptandı [37]. Ancak bu eğilimin KOAH gelişimi ile ilgisi tam olarak belirlenemedi. Ayrıca hava yolu aşırı yanıtılığının, KOAH için risk faktörü olmayıp sigara içimi veya diğer çevresel inhalasyonlara bağlı olarak gelişebileceği de ileri sürüldü [38].

Akciğer Sağlığı Çalışması’nda hafif ve orta derecede hava akımı obstrüksiyonu olan sigara içicilerde metakolin testi ile hava yolu aşırı yanıtılığın incelendi ve insidans oldukça yüksek bulundu (erkeklerde %59, kadınlarda %85) [39]. Tashkin ve arkadaşları tarafından bu çalışmanın devamı niteliğinde bir çalışma daha yapıldı [40]. Bu çalışmada, hafif-orta şiddette KOAH hastalarında metakolin reaktivitesi ile akciğer fonksiyonlarında zamanla oluşan değişim arasındaki ilişki araştırıldı. 5733 olgu iki gruba rasgele gruplandırıldı. Bir gruptaki olgular sigarayı bırakan ve tedavi olanlardan, diğer grup ise tedavi olmayanlardan oluşturuldu. Çalışmaya alınan olguların beş yıl süresince her yıl solunum fonksiyon testleri ölçüldü ve çalışma başlangıcı ile bitiminde metakolin testleri yapıldı. Hava yolu aşırı yanıtılığın ne kadar şiddetliyse, FEV₁’deki azalma da o kadar hızlıydı.

AKCİĞER GELİŞİMİ

Erişkin akciğer fonksiyonlarının programlanması fetal yaşamda başlamaktadır. Akciğer gelişimi annenin gebelikteki ve laktasyon dönemindeki sağlığı, doğum ağırlığı ve çocukluk dönemindeki sağlığı ile ilişkilidir. Maksimum akciğer fonksiyonlarına kavuşamayan kişilerde KOAH gelişme riski artmıştır [41]. Fetal dönemde ve doğduktan sonra akciğer gelişimi zayıf olan kişilerde sigara içimi akciğer fonksiyonlarının hızla bozulmasına yol açabilir. Hindistan’da 1934-1953 döneminde hastanede doğan 38-59 yaşlarındaki 286 olgunun akciğer fonksiyonları ölçüldü ve doğum ağırlığı azaldıkça FEV₁ kaybının arttığı saptandı [42].

SİGARA İÇİMİ

1950’li yıllarda, KOAH’la ilgili majör risk faktörleri olarak hava kirliliği ve tekrarlayan solunum sistemi enfeksiyonları kabul edilirdi. Epidemiyolojik verilerin birikmesiyle 1964 yılında yayımlanan bir raporda; “sigara içimi, kronik

bronşitin en önemli nedenidir ve kronik bronşit ile amfize-me bağlı ölüm riskini artırır” ifadesi yer aldı [43]. Daha sonra yapılan zaman içinde uzunlamasına çalışmalar sonucunda, FEV₁ ile sigara içimi süresi ve miktarı arasında doz-yanıt ilişkisinin olduğu ortaya çıktı [44]. Böylece sigara içimi ile akciğer fonksiyonları arasındaki bu doz-yanıt ilişkisinin, yaş ilerledikçe KOAH gelişme riskinin artışından sorumlu bir mekanizma olduğu kesin olarak gösterilmiş oldu.

İnsan akciğeri için en önemli kirleticilerin başında sigara içimi gelmektedir. Bir toplumda KOAH prevalans ve mortalite rakamlarına yön veren en önemli belirleyici, o toplumdaki sigara içme yaygınlığıdır. İçilen sigara sayısı ile yıllık FEV₁ kaybının büyüklüğü arasında negatif yönde çok güçlü bir ilişki vardır. Tütün kullanımı, KOAH gelişme riskinin %80-90’ından sorumludur. ABD’de 1980’li yıllardaki KOAH’a bağlı mortalitenin, erkeklerde yaklaşık %85, kadınlarda yaklaşık %70 oranlarında sigarayla bağlantılı olduğu bulundu [45]. Çok sayıdaki popülasyon çalışmasında, sigara içmeye son verilmesiyle FEV₁’de yıllık azalma hızının hiç sigara içmeyenlerin düzeyine indiği gösterildi [46, 47].

Beck ve arkadaşları [48], sigara içimi ve akciğer fonksiyonları arasındaki ilişkiyi belirleyebilmek için, 7 ve daha büyük yaşlardaki kişilerde solunum fonksiyon testlerini ölçtüler. Çalışma grupları; 2817 sigara içmeyen, 664 sigarayı bırakmış olan ve 1209 sigara içen kişiden oluşturuldu. 1511 kişiden oluşan 7-14 yaş grubunda sigarayı bırakan 43, sigara içen 68 kişi belirlendi. Bu çalışmanın en önemli sonucu, sigara içenlerde solunum fonksiyon testi kaybının 15 yaşında başladığının saptanmasıdır. Anormallikler sigara içenlerde sigarayı bırakanlardan daha önemliydi. Bu durum erken yaşta sigarayı bırakanlarda akciğer fonksiyonlarında düzelme olabileceğini gösterdi.

Amerika’da 6 farklı ilde yapılan bir kohort çalışmasında, 10-18 yaşlarındaki 5158 erkek ve 4902 kız çocuğunda, sigaranın akciğer fonksiyonları gelişimi üzerindeki etkileri araştırıldı [49]. Çalışma, 1974- 1989 döneminde yıllık muayeneler şeklinde yapıldı. Sigara içimi ile FEV₁/FVC ve FEF₂₅₋₇₅ azalması arasında doz-yanıt ilişkisi bulundu. Ergen kızlar, sigaranın akciğer fonksiyonları gelişimi üzerindeki zararlı etkileri açısından erkeklerden daha duyarlıydı.

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. Pasif sigara içiminin akciğer fonksiyon kaybına neden olduğu ve kronik bronşit riskini artırdığı gösterildi [50, 51]. Almanya’da yapılan çalışmada, evde pasif sigara içiminde kronik bronşit için olabilirlik oranı 1.90 iken evde ve işyerinde yoğun (günde 8 saatten fazla) pasif sigara dumanına maruz kalanlarda bu oran 3.07 olarak bulundu [50]. Ancak pasif sigara içiminin, KOAH oluşturabilecek kadar şiddetli akciğer fonksiyon kaybına neden olabileceğini

gösteren zaman içinde uzunlamasına çalışmalar yoktur. KOAH gelişimi için risk faktörlerinin araştırıldığı 13 yıllık zaman içinde uzunlamasına bir çalışmada, pasif sigara içiminin bir risk oluşturmadığı belirtildi [52].

Gebelik döneminde sigara içmek, fetüste akciğer büyümesi üzerinde zararlı [53, 54] olabilir. Tager ve arkadaşları [54], 7 yıl süren bir kohort çalışmasıyla, gebelikte sigara içen annelerin çocuklarında akciğer fonksiyonlarını izlediler. 404 aileden, 5-9 yaşlarında 1156 çocuk çalışmaya alındı. Çalışmanın sonucunda, anneleri sigara içen çocuklarda yıllık FEV₁ artışı, anneleri sigara içmeyenlere kıyasla önemli oranda azalmış bulundu.

İÇ VE DIŞ ORTAM HAVA KİRLİLİĞİ

Dünyanın pek çok bölgesinde, ısınma ve pişirme amacıyla katı yakıt olarak bilinen odun, bitki ve tezek kullanılmaktadır. Bu organik yakıtlara “biyomas” ismi verilir. Katı yakıtların kullanıldığı ve havalandırılmanın 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 [56]. Bu nedenle, ev içi hava kirliliğinden en çok kadınlar ve çocuklar etkilenir.

Kayseri ilinde “biyomas” inhalasyonuna maruz kalan 242 köylü kadın incelenerek, sonuçlar şehirde yaşayan 102 kadınla karşılaştırıldı [57]. Sigara içimi dikkate alınmaksızın yapılan incelemede, köylü kadınlar arasında kronik bronşit ve KOAH prevalansı %20.7 ve %12.4, şehirli kadınlarda ise %10.8 ve %3.9 olarak belirlendi. Meksika’da “biyomas” dumanı inhale eden kadınlarda olabilirlik oranı kronik bronşit için 3.9, kronik bronşit ile birlikte kronik hava akımı obstrüksiyonu için 9.7 olarak hesaplandı [58]. Kolombiya’da odun ateşine bağlı ev içi hava kirliliğinde obstrüktif hava yolu hastalığı için olabilirlik oranı 3.4 olarak bulundu [59].

Dış ortam hava kirliliğinin KOAH gelişimindeki rolü tam olarak açık değildir. Dış ortam hava kirliliği solunum fonksiyon kaybına, kronik bronşite yol açabilir ve KOAH semptomlarını kötüleştirerek, atakları artırabilir [60]. Hava kirliliğinin çocuklarda solunum sistemi enfeksiyonlarını artırdığı bilinmektedir [61]. Bu yüzden hava kirliliği KOAH’ın ilerlemesinin nedenlerinden biri olarak kabul edilmelidir. Bütün bu bulgular, dış ortam hava kirliliğinin, kesin olarak gösterilmese de KOAH risk faktörleri arasına girmesine yol açmıştır.

İNFEKSİYONLAR

Bazı çalışmalarda, çocukluk dönemi solunum sistemi enfeksiyonlarının erişkin dönemde akciğer fonksiyonlarında

azalmaya yol açabileceği gösterildi [54, 62]. Değişik mekanizmalar bu ilişkiden sorumlu olabilir. Tek başına KOAH için bir risk faktörü olarak kabul edilen hava yolu aşırı yanıtılığı, çocuklarda alt solunum yolu infeksiyonlarını kolaylaştırabilir.

Shahen ve arkadaşları [63], ortalama 70 yaşında olan 618 kişinin hastane kayıtlarını incelediler. İlk 2 yaş içinde pnömoni geçiren erkeklerde FEV₁ değeri önemli oranda düşük bulundu. Ancak kadınlarda FEV₁ düşük olmasına karşın anlamlı bulunmadı. Bir epidemiyolojik çalışmada, 16 yaş öncesinde solunum sistemi hastalığı geçiren kişilerin sigaranın etkilerine daha duyarlı oldukları gösterildi [36]. Bu konuda yapılmış zaman içinde uzunlamasına çalışma yoktur. Bu nedenle, KOAH gelişiminde çocukluk çağı solunum sistemi infeksiyonlarının bir risk faktörü olabileceği tam olarak kanıtlanamamıştır.

SOSYOEKONOMİK DURUM

KOAH'a bağlı morbidite ve mortalite ile sosyoekonomik durum arasında ters bir orantı vardır. KOAH tanısı konulmuş hastaların, üst gruba kıyasla düşük sosyoekonomik sınıfta 3 kat fazla olduğu saptandı [64]. Bunun nedenleri büyük bir olasılıkla; eviçi ve evdışı ortamın hava kirliliği, kalabalık aile ortamı ve kötü beslenmedir.

KAYNAKLAR

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001; NIH Publication No. 2701:1-100.
- Chen Y. Genetics and pulmonary medicine. 10: Genetic epidemiology of pulmonary function. *Thorax* 1999;54:818-24.
- Cohen BH, Diamond EL, Graves CG et al. A common familial component in lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1977;2:523-6.
- Kueppers F, Miller RD, Gordon H et al. Familial prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a matched pair study. *Am J Med* 1977; 63:336-42.
- Carrozzi L, Rijcken B, Burney P et al. Family history for chronic lung diseases and epidemiological determinants of COPD in three European countries. *Eur Respir Rev* 2001;11:49-54.
- Sandford AJ, Pare PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000;21:633-43.
- Janus ED, Phillips NT, Carrell RW. Smoking, lung function, and α 1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 1985;19:152-54.
- Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Survival of patients with severe α 1-antitrypsin deficiency with special reference to non-index cases. *Thorax* 1994;49:695-8.
- Silverman EK, Pierce JA, Province MA et al. Variability of pulmonary function in alpha-1-antitrypsin deficiency: Clinical correlates. *Ann Intern Med* 1989;111:982-91.
- Brantly ML, Paul LD, Miller BH et al. Clinical features and history of the destructive lung disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency of adults with pulmonary symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:327-36.
- Alvarez-Granda L, Cabero-Perez MJ, Bustamante-Ruiz A et al. PI SZ phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52:659-61.
- Turino GM, Barker AF, Brantly ML et al. Clinical features of individuals with PI SZ phenotype of α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1718-25.
- Bruce RM, Cohen BH, Diamond EL et al. Collaborative study to assess risk of lung disease in Pi MZ phenotype subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:386-390.
- Larsson C, Eriksson S, Dirksen H. Smoking and intermediate alpha-1-antitrypsin deficiency and lung function in middle-aged men. *Br Med J* 1977;2:922-5.
- Seersholm N, Wilcke JT, Kok-Jensen A et al. Risk of hospital admission for obstructive pulmonary disease in alpha (1)-antitrypsin heterozygotes of phenotype PiMZ. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:81-4.
- Huang SL, Su CH, Chang SC. Tumor necrosis factor- α gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156: 1436-39.
- Sakao S, Tatsumi K, Igari H et al. Association of tumor necrosis factor α gene promoter polymorphism with the presence of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:420-2.
- Ishii T, Matsuse T, Teramoto S et al. Neither IL-1beta, IL-1 receptor antagonist, nor TNF-alpha polymorphism are associated with susceptibility to COPD. *Respir Med* 2000;94:847-51.
- Higham MA, Pride NB, Alikhan A, Morrell NW. Tumour necrosis factor- α gene promoter polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000;15:281-4.
- Ferrarotti I, Zorretto M, Beccaria M et al. Tumour necrosis factor family genes in a phenotype of COPD associated with emphysema. *Eur Respir J* 2003;21:444-9.
- Patuzzo C, Sci B, Gile LS et al. Tumor necrosis factor gene complex in COPD and disseminated bronchiectasis. *Chest* 2000;117:1353-8.
- Keatings VM, Cave SJ, Henry MJ et al. A polymorphism in the tumor necrosis factor- α gene promoter region may predispose to a poor prognosis in COPD. *Chest* 2000;118:971-5.
- Kew RR, Webster RO. Gc-globulin (vitamin D-binding protein) enhances the neutrophil chemotactic activity of C5a and C5a des Arg. *J Clin Invest* 1988;82:364-9.
- Ishii T, Keicho N, Teramoto S et al. Association of Gc-globulin variation with susceptibility to COPD and diffuse panbronchiolitis. *Eur Respir J* 2001;18:753-7.
- Kauffmann F, Kleisbauer JP, Cambon-De-Mouzon A et al. Genetic markers in chronic airflow limitation: a genetic epidemiologic study. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:263-9.
- Schellenberg D, Pare PD, Weir TD et al. Vitamin D binding protein variants and the risk of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157: 957-61.
- Hirano K, Sakamoto T, Uchida Y et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 gene polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001;18:748-52.
- Finlay GA, O'Driscoll LR, Russell KJ et al. Matrix metalloproteinase expression and production by alveolar macrophages in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:240-7.
- Betsuyaku T, Nishimura M, Takeyabu K et al. Neutrophil granule proteins in bronchoalveolar lavage fluid from subjects with subclinical emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1985-91.
- Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997;350:630-3.
- Sandford AJ, Chagani T, Weir TD et al. Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:469-73.
- Yim J-J, Park GY, Lee C-T et al. Genetic susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Koreans: combined analysis of polymorphic genotypes for microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-

- transferase M1 and T1. *Thorax* 2000;55:121-5.
33. Loeb LA. Microsatellite instability: marker of a mutator phenotype in cancer. *Cancer Res* 1994;54:5059-63.
 34. Saifakas NM, Tzortzaki EG, Sourvinos G et al. Microsatellite DNA instability in COPD. *Chest* 1999;116:47-51.
 35. Orië NGM, Sluiter HJ, De Vreis K et al. The host factor in bronchitis. In: Orië NGM, Sluiter HJ, eds. *Bronchitis, an international symposium*. Assen, Netherlands: Royal Vangorcum; 1961. p. 43-59.
 36. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. A reexamination of risk factors for ventilatory impairment. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:829-36.
 37. Lange P, Parner J, Vestbo J et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339:1194-200.
 38. Burrows B. Epidemiologic evidence for different types of chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1452-55.
 39. Tashkin DP, Altose MD, Bleeker ER et al. The Lung Health Study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:301-10.
 40. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE et al. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1802-11.
 41. 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* 1988; 138:837-49.
 42. Stein CE, Kumaran K, Fall CHD et al. Relation of fetal growth to adult lung function in South India. *Thorax* 1997;52:895-9.
 43. Silverman EK, Speizer F. Risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North America* 1996;80:501-22.
 44. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG et al. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:195-205.
 45. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:s77-s120.
 46. Camilli AE, Burrows B, Knudson RJ et al. Longitudinal changes in forced expiratory volume in one second in adults (Effects of smoking and smoking cessation). *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:794-9.
 47. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV₁: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994;7:1056-61.
 48. Beck GJ, Doyle CA, Schachter EN. Smoking and lung function. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:149-55.
 49. Gold DA, Wang X, Wypij D et al. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med* 1996; 335:931-7.
 50. Radon K, Büsching K, Heinrich J et al. Passive smoking exposure. A risk factor for chronic bronchitis and asthma in adults? *Chest* 2002; 122:1086-90.
 51. Xu X, Li B. Exposure-response relationship between passive smoking and adult pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:41-6.
 52. Krzyzanowski M, Jedrychowski W, Wysocki M. Factors associated with the change in ventilatory function and the development of chronic obstructive pulmonary disease in a 13-year follow-up of the Cracow study. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:1011-9.
 53. Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR et al. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1129-35.
 54. 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* 1988;138:837-49.
 55. Tager IB, Weiss ST, Munoz A et al. Longitudinal study of the effects of maternal smoking on pulmonary function in children. *N Engl J Med* 1983;309:699-703.
 56. Melia RJ, Florey CD, Altman DG, Swan AV. Association between gas cooking and respiratory disease in children. *Br Med J* 1977;16:149-52.
 57. Kiraz K, Kart L, Demir R et al. Chronic pulmonary disease in rural women exposed to biomass fumes. *Clin Invest Med* 2003;26:243-8.
 58. Perez-Padilla R, Regalado J, Vedal S et al. Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:701-6.
 59. Dennis RJ, Maldonado D, Norman S et al. Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. *Chest* 1996;109:115-9.
 60. Detels R, Sayre JW, Coulson AH et al. The UCLA population studies of chronic obstructive respiratory disease: IV. Respiratory effect of long-term exposure to photochemical oxidants, nitrogen dioxide, and sulfates on current and never smokers. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:673-80.
 61. Samet JM, Tager IB, Speizer FE. The relationship between respiratory illness in childhood and chronic air-flow obstruction in adulthood. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:508-23.
 62. Gold DR, Tager IB, Weiss ST et al. Acute lower respiratory illness in childhood as a predictor of lung function and chronic respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:877-84.
 63. Shaheen SO, Barker DJP, Shiell AW et al. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:616-9.
 64. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD. *Eur Respir J* 1999;13:1109-14.