



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**TEOFİLİN KULLANAN KOAH'LI HASTALARDA  
SİTOKROM P450 1A2 (CYP1A2) +  
GEN POLİMORFİZMLERİNİN TARANMASI**

**Dr. Ahmet USLU**

**Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı : Prof.Dr. Tülay ÖZDEMİR**

"Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir  
(Proje No: 2004 04 0103 020)"

*"Kaynakça Gösterilerek Tezinden Yararlanılabilir"*

**Antalya, 2005**

## TEŞEKKÜR

“Teofilin kullanan KOAH’lı hastalarda sitokrom P450 1A2 (CYP1A2) gen polimorfizmlerinin taranması” konulu tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim süresince her türlü yardım ve bilimsel desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam tez danışmanım Prof.Dr. Tülay Özdemir’e, eğitimime büyük emek veren değerli hocalarım Doç.Dr. Candan Ögüş’e, Doç.Dr. Aykut Çilli’ye, Yrd.Doç.Dr. Ömer Özbudak’a, laboratuvar çalışmalarımı sürdüren ve çalışmamın kısa sürede başarıyla tamamlanmasında büyük katkısı olan Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç.Dr. İbrahim Keser’e ve Araş.Gör. Türker Bilgen’e, çalışmamın istatistik analizlerini yapan Biyoistatistik Anabilim Dalı Araş. Gör. Özgür Tosun’a, uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına ve bana hayatımın her döneminde desteğini esirgemeyen sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Ahmet USLU**

**Antalya, 2005**

# İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	v
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	vi
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b>	vii
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>2 - 27</b>
2.1. Epidemiyoloji	2
2.1.1. Mortalite	2
2.1.2. Prevalans ve morbidite	2
2.1.3. Risk faktörleri	3
2.1.3.1. Aktif sigara içimi	4
2.1.3.2. Mesleki karşılaşma	4
2.1.3.3. Alfa-1 Antitripsin (AAT) eksikliği	5
2.1.3.4. Pasif sigara içiciliği	5
2.1.3.5. Hava kirliliği	5
2.1.3.6. Bronş hiperreaktivitesi	5
2.1.3.7. Cinsiyet, ırk ve sosyoekonomik durum	6
2.1.3.8. Düşük doğum ağırlığı, beslenme	6
2.1.3.9. Solunum sistemi enfeksiyonları	7
2.1.3.10. Olası genetik risk faktörleri	7
2.1.4. Prognoz	8
2.2. Patoloji	8
2.2.1. Büyük hava yolları	9
2.2.2. Küçük hava yolları	9
2.2.3. Akciğer parankimi	9
2.2.4. Diğer değişiklikler	9

2.3. Patogenez	10
2.4. Fizyopatoloji	11
2.5. Klinik Özellikler	11
2.5.1. Semptomlar	11
2.5.2. Fizik muayene	11
2.6. Tanı Yöntemleri	11
2.6.1. Solunum fonksiyon testleri	11
2.6.2. Radyoloji	15
2.7. Ayırıcı Tanı	16
2.8. Tedavi	17
2.8.1. Sigaranın bırakılması	17
2.8.2. Çevresel ve meslek nedenli maruz kalmanın kontrolü	18
2.8.3. Uzun süreli tedavi	18
2.8.3.1. İlaçlar	18
2.8.3.2. Uzun süreli oksijen tedavisi	23
2.8.3.3. Pulmoner rehabilitasyon	24
2.8.3.4. Cerrahi tedavi	24
2.8.4. Atakların tedavisi	26
<b>3. BİREYLER VE YÖNTEM</b>	<b>28 - 30</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>31 - 36</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>37 - 40</b>
<b>ÖZET</b>	<b>41 - 43</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>44 - 50</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AAI	Alfa-1 Antitripsin Eksikliği
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AKG	Arteriyel kan gazı
BKİ	Beden Kitle İndeksi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTS	İngiliz Toraks Derneği
CYP1A2	Sitokrom P450 1A2
DLCO	Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
EKG	Elektrokardiyografi
FEF	Forced expiratory flow rate
FEV <sub>1</sub>	Forced expiratory volume in one second
FVC	Forced vital capacity
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
NHLBI	Amerikan Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü
PaO <sub>2</sub>	Parsiyel oksijen basıncı
PaCO <sub>2</sub>	Parsiyel karbondioksit basıncı
PCR	Polymerase Chain Reaction
PD20	Provokatif doz 20
PE Max	Maksimum ekspirasyon basıncı
PI Max	Maksimum inspirasyon basıncı
Raw	Hava Yolu Rezistansı
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism
RV	Rezidüel volüm
ILC	Total akciğer kapasitesi
YRBT	Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi
VO <sub>2</sub> Max	Maksimal Oksijen tüketimi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Sayfa No:**

**Şekil 2.1.** KOAH patogenezinine genel bakış

**10**

## ÇİZELGELER DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Çizelge 2.1.</b> KOAH'ta risk faktörleri	<b>4</b>
<b>Çizelge 2.2.</b> KOAH evrelerine göre tedavi	<b>25</b>
<b>Çizelge 3.1.</b> PCR-RFLP için kullanılan primer dizileri, polimorfizm bölgeleri, PCR ürünleri ve restriksiyon enzimleri	<b>30</b>
<b>Çizelge 4.1.</b> Hasta ve kontrol grubu genel özellikleri	<b>31</b>
<b>Çizelge 4.2.</b> Birinci bölge genotipleri ve allel frekansları	<b>32</b>
<b>Çizelge 4.3.</b> İkinci bölge genotipleri ve allel frekansları	<b>32</b>
<b>Çizelge 4.4.</b> Üçüncü bölge genotipleri ve allel frekansları	<b>33</b>
<b>Çizelge 4.5.</b> Dördüncü bölge genotipleri ve allel frekansları	<b>34</b>
<b>Çizelge 4.6.</b> Hastalığın ağırlığıyla genotipler arasındaki ilişki	<b>36</b>

## 1- GİRİŞ

**Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ), kronik bronşit ve amfizeme** bağı olarak hava akımı sınırlaması ile karakterize klinik durumdur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) himayesinde Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Global Yaklaşım (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-GOLD) tarafından son yayınlanan kılavuzda, KOAİ, tamamen geri dönüşlü olmayan hava yolu daralması ile karakterize olan bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Hava akımı obstrüksiyonu genellikle ilerleyicidir. Sıklıkla orta ve ileri yaşta sigara içen kişilerin hastalığıdır. Öksürük, balgam ve nefes darlığı en sık rastlanan semptomlardır ve kış aylarında artış gösterir. Genetik olarak duyarlı kişilerin uygun çevresel risk faktörleri ile uzun süre karşılaşması, hastalık gelişimine neden olmaktadır (1-3)

Teofilin KOAİ tedavi protokollerinde yıllardır yerini korumaktadır. Başlıca etki mekanizmaları fosfodiesteraz, adenozin, prostaglandin inhibisyonu ve katekolamin salınımının arttırılmasıdır. Solunum merkezini uyarıcı, kalp debisini artırıcı, diürez yapıcı, diafragma ve solunum kaslarını kuvvetlendirici ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Solunum kaslarına ve solunum merkezine olan etkisi KOAİ'li hastalarda oldukça önemlidir. Ayrıca kalp üzerine olan olumlu etkileri nedeniyle kor pulmonale ve kalp hastalığı olan KOAİ'li olguların tedavisinde önem taşır. Teropatik etkisi kan düzeyleri 8-12 µg/ml iken ortaya çıkmaktadır. Teofilinin tedavi aralığının dar olması ve klirensinin kişiden kişiye farklılık göstermesi, klinik kullanımda zorluklara neden olmaktadır (2). İlacın karaciğerden metabolizmasını sağlayan enzimlerdeki genetik polimorfizmler bu farklılığın en önemli sebeplerindendir. Çalışmanın amacı KOAİ tanısıyla takip edilen ve teofilin kullanan hastalarda, teofilinin karaciğerde metabolizmasında en sık rastlanılan 4 genetik polimorfizmin sıklığının saptanması ve bu genetik özelliğe sahip hastalarda KOAİ ağırlığının değerlendirilmesidir.

## **2- GENEL BİLGİLER**

KOAH önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH'ın tipik özelliği olan yerleşik hava akımı kısıtlanması, genellikle ilerleyicidir ve zararlı partiküllere, gazlara, özellikle sigara dumanına karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir (1,2)

### **2.1. Epidemiyoloji**

#### **2.1.1. Mortalite**

KOAH tüm dünya ülkelerinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2002 Dünya Sağlık Raporuna göre dünyada 5. ölüm nedenidir. Her yıl 2.7 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir. KOAH, ABD'de ölüm nedenleri arasında dördüncü sırayı alırken, Avrupa ülkelerinde astım ve pnömoni ile birlikte üçüncü ölüm nedenidir. KOAH'ın 2020 yılında dünyada 3. ölüm nedeni haline gelmesi beklenmektedir.

Ülkemizde kesin rakamlar bilinmemekle beraber, astım ile birlikte KOAH mortalite oranı Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1997'de 2.3/100 000 olarak saptanmıştır (2). Sağlık Bakanlığı 2000 yılı, Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkinlik Çalışmasında KOAH Türkiye'de 3. ölüm nedeni (tüm ölümlerin %5.8'i) olarak saptanmıştır. Ayrıca erkeklerde 3. ölüm nedeni (tüm ölümlerin %7.8'i), kadınlarda ise 5. ölüm nedenidir (tüm ölümlerin %3.5'u).

Bu özellikleri ile KOAH üçüncü dünya ülkelerinde en hızlı artan hastalıkların arasında yer almaktadır.

#### **2.1.2. Prevalans ve morbidite**

KOAH'ta semptomlar ve fizik muayene bulguları ile hastalığın şiddeti ve hatta varlığı arasında zayıf ilişki bulunmaktadır. Bu durum hastaların büyük bir kısmının teşhis edilmesini güçleştirmektedir. Gerçek KOAH tanısı olanların yalnızca %25'inin KOAH tanısıyla bir sağlık kurumuna kayıtlı olduğu bildirilmiştir (4). WHO ve dünya bankası 1990 yılı verilerine göre dünyada KOAH prevalansı tüm yaş gruplarında erkeklerde 9.34/1000, kadınlarda ise 7.33/1000 olarak verilmiştir. 45 yaşın üzerinde KOAH prevalansı GOLD

kriterlerine göre %14 iken, İngiliz Toraks Derneği (BTS) kılavuzuna göre %8'dir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) tanı konan hasta prevalansının yetişkin erkeklerde % 4-6, kadınlarda ise %1-3 olduğu bildirilmiştir (1).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre tüm hastanelere KOAH ve astım tanısıyla yatırılan hasta oranı, 1997'de 203/100 000'dir. Ülkemizdeki veriler ülkemizde 2.5-3 milyon KOAH hastası bulunduğunu düşündürmektedir (2).

KOAH astım ve diğer akciğer hastalıklarına göre oldukça fazla ekonomik yük oluşturmaktadır ve bu yükün %50-75'i hastalık alevlenmelerine ikincildir. ABD'de KOAH'a ikincil doğrudan ve dolaylı maliyetin 1993 yılında 23.9 milyar \$ olduğu, oysa bu değer astımda 12,6 milyar \$, pnömonide 7.8 milyar \$ ve tüberkülozda 1.1 \$ milyar olduğu bildirilmiştir (2).

KOAH morbiditesi yaşla artmaktadır, sigara içimi ve mesleki maruziyete bağlı olarak, morbidite ve semptom prevalansı özellikle 45 yaş üzeri erkeklerde kadınlardan daha yüksektir. Ancak sigara bağımlılığının kadınlarda da artmasına bağlı olarak morbidite ve mortalitede cinsler arasındaki fark giderek ortadan kalkmaktadır (4,5). Hastaneye yatırılma riski ise akciğer fonksiyonları düşükse, kronik solunumsal semptomlar varsa ve hastanın sosyoekonomik düzeyi düşükse artmaktadır.

### **2.1.3. Risk faktörleri**

Günümüzde üç risk faktörünün KOAH gelişimindeki rolü çok iyi bilinmektedir. Bunlar sigara içimi, mesleki maruziyet ve kalıtsal alfa-1 antitripsin eksikliğidir. Bunlara ek olarak bazı risk faktörlerinin de KOAH gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. KOAH'ın gelişiminde olası risk faktörleri Tablo 2.1.'de görülmektedir (1-4,6)

**Çizelge 2.1. KOAH'ta risk faktörleri**

Çevre faktörleri	Konakçı ile ilgili faktörler
Sigara içimi	Alfa-1 antitripsin eksikliği
Mesleki karşılaşmalar	Genetik faktörler
Hava kirliliği (iç ve dış ortam)	Aile öyküsü
Enfeksiyonlar	Hava yolu hiperreaktivitesi
Sosyoekonomik faktörler	Atopi
Diyetle ilgili faktörler	Yaş
	Düşük doğum ağırlığı

#### **2.1.3.1. Aktif sigara içimi**

KOAH gelişiminde en önemli risk faktörüdür. Sigara içenlerin tümünde hava yolları ve parankimde inflamasyona rastlandığı halde, sigara kullananların yaklaşık %50'sinde kronik bronşit ve %15-20'sinde KOAH gelişmektedir (2). Bu durum bazı sigara içicilerin sigara dumanının zararlı etkilerine karşı daha duyarlı olmasıyla yakından ilişkilidir. ABD'de KOAH mortalitesinin erkeklerde %85'inden, kadınlarda ise %69'undan sigara sorumlu tutulmaktadır.

#### **2.1.3.2. Mesleki karşılaşma**

İşyeri ortamında toz, duman ve gazlarla karşılaşan işçilerde KOAH daha sık olarak görülmektedir. KOAH riski yüksek olan meslekler arasında maden işçiliği (silika, kadmiyum, ve kömür gibi), metal işçiliği, ulaşım sektörü ve odun/kağıt üretiminde çalışma, çimento tahıl ve tekstil işi gelmektedir (2). Sigara içimi ve mesleksel maruziyet karşılıklı olarak birbirinin etkisini arttırmaktadırlar. Ancak tek başına mesleksel risk hava yolu aşırı cevaplılığında, FEV1 azalma hızında ve KOAH mortalitesinde artışa neden olur (4).

### **2.1.3.3. Alfa-1 Antitripsin (AAT) eksikliği**

Konjenital Alfa-1 antitripsin (AAT) enzim eksikliği, serum AAT düzeylerinde belirgin azalma ve 30-40 yaşlarında amfizem gelişme riski ile karakterize bir hastalıktır. Gelişen amfizem panasiner özellikte olup genellikle akciğer tabanlarından başlar. Glikoprotein yapısında bulunan AAT, kromozom 14 üzerindeki bir tek gen tarafından kodlanır. Genin bilinen 75 allelinden 20'sinin bozukluğunda bu hastalık görülür. Normal AAT alleli M tipidir. S alleli AAT düzeyini hafifçe düşürür. Homozigot S genotipinde amfizem riski yoktur. Ancak ciddi enzim eksikliği homozigot Z genotipinde ortaya çıkar (2,4,7) Hastalığın tanısı AAT düzeyinin ölçülmesiyle konur ve kromozom analiziyle doğrulanır.

### **2.1.3.4. Pasif sigara içiciliği**

Pasif sigara içiciliği, "sigara içmeyenlerin sigara içilen bir ortamda sigara dumanına maruz kalmaları" olarak tanımlanır. Çocukluk yaşlarda sigara dumanına maruz kalınması akciğer fonksiyonlarında az da olsa ölçülebilir değişiklikler oluşturmaktadır. Bu değişikliklerin daha sonraki yıllarda KOAH gelişmesi arasında ilişki olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak ileride bronş hiperreaktivitesine ve akciğer fonksiyonlarında düşüklüğe yol açabilmektedir (2,8)

### **2.1.3.5. Hava kirliliği**

Ev içi ve dış ortamdaki kirli hava KOAH morbiditesini arttıran risk faktörleridir. Ancak hava kirliliğinin KOAH gelişimindeki rolünün, sigaraya göre oldukça az olduğu tahmin edilmektedir (4). Evlerde ısınma ve yemek pişirme amacıyla kullanılan çeşitli bitkisel ve hayvansal yakıtlar (biomass), karbonmonoksit ve ırritan özellikte nitrik oksit kaynakları olup, havalandırmanın yetersiz olduğu durumlarda KOAH gelişimine katkıda bulunabilmektedir (9).

### **2.1.3.6. Bronş hiperreaktivitesi**

Bronş hiperreaktivitesinin sigara içenlerde yıllık FEV1 azalma hızını arttırdığı ifade edilmektedir. Ancak KOAH gelişimindeki rolü tartışmalıdır (2). Akciğer sağlığı çalışmasında erken dönemde hava akımı obstrüksiyonuna sahip

sigara içicileri arasında bronş hiperreaktivitesi insidansı erkek sigara içicilerinde %59, kadın içicilerde ise %85 bulunmuştur (10). Mevcut bulgular bronş hiperreaktivitesi ile KOAH gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Ancak bu ilişkinin temeli henüz iyi bilinmemektedir.

#### **2.1.3.7. Cinsiyet, ırk ve sosyoekonomik durum**

Solunum sistemi ile ilgili semptomların erkeklerdeki prevalansı, sigaraya ait düzeltmelerden sonra bile kadınlardakinden yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Kadınların erkeklere göre sigaranın etkisine ve ciddi KOAH gelişimine daha duyarlı oldukları bilinmektedir. Çeşitli çalışmalar günümüzde sigara içiciliği paternindeki değişmeyi yansıtacak şekilde, kadın ve erkekler arasındaki prevalansın hemen hemen eşitlenmekte olduğunu göstermektedir (4,11,12). KOAH gelişme riski ile sosyoekonomik durum arasında ters bir ilişki vardır. Ekonomik durumu bozuk ailelerde KOAH'a üç kat daha sık rastlanılmaktadır. Nedeni tam olarak belli olmasa da bu durum dış ve iç ortam hava kirliliği, bedensel işlerde çalışma, sigara, beslenme, çocukluk çağı infeksiyonları gibi başka faktörlerle bağlantılıdır. KOAH'da mortalite oranlarının beyaz ırkta diğer ırklara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (2,4).

#### **2.1.3.8. Düşük doğum ağırlığı, beslenme**

Düşük doğum ağırlığına sahip çocukların, yetişkinlik döneminde düşük akciğer fonksiyonlarına sahip oldukları ve bu kişilerde KOAH gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Beslenme yetersizliği dışında annenin hamilelik döneminde sigara içmesi de akciğer fonksiyonlarında bozulmaya yol açmaktadır (4).

Malnütrisyon ve kilo kaybı solunum kas gücünde ve kas kitesinde azalmaya neden olur. Beden kitle indeksi (BKİ) düşük olan erkeklerde KOAH gelişme riskinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Orta ve ileri KOAH'da ortaya çıkan kilo kaybının egzersiz kapasitesinde azalmaya ve yüksek morbiditeye neden olduğu görülmüştür (13).

Diyetin fazla tuzlu olması, antioksidan özellikteki vitaminlerden fakir beslenme (vitamin A, C, E) ve diyetle doymamış yağ asitlerinin azlığı KOAH

gelişimi için olası risk faktörleri arasındadır (4). Bir çalışmada, elastaz verilerek akciğerlerinde amfizem benzeri değişiklikler yaratılan sıçanlarda, retinoik asit uygulamasından sonra yeni alveollerin oluştuğu, alveollerin tekrar normal sayı ve büyüklüğe ulaştığı gösterilmiştir (14). Bir başka çalışmada da meyve ve sebzelerle alınan vitamin A ve vitamin E'nin yararlı etkilere sahip olabileceği bildirilmiştir (15).

### **2.1.3.9. Solunum sistemi enfeksiyonları**

Çocukluk çağında, özellikle de yaşamın ilk yılında geçirilen enfeksiyonlar akciğer gelişimini ve savunma mekanizmalarını etkileyerek KOAH gelişimi için risk oluşturur. İleri yaşlarda ataklara neden olan solunum enfeksiyonları da fonksiyonel bozulmayı hızlandırabilir (4). Adenovirüs enfeksiyonundan sonra latent adenoviral DNA'nın uzun yıllar akciğerde kalabileceği gösterilmiş ve bu durumun sigara içicilerde hava yolu inflamasyonunu arttırabileceği ve hava akımı obstrüksiyonu gelişimine yol açabileceği ileri sürülmüştür (16).

### **2.1.3.10. Olası genetik risk faktörleri**

Yapılan çalışmalarda KOAH'ın bazı ailelerde daha yaygın görüldüğü, KOAH'lı hastaların akrabalarında KOAH prevalansının daha yüksek olduğu, anne-babalarla çocukları arasında akciğer fonksiyonları yönünden anlamlı ilişkinin bulunduğu, genetik bağ azaldıkça hastalık prevalansının ve akciğer fonksiyonlarındaki benzerliğin azaldığı bildirilmiştir (7,17).

Günümüzde KOAH gelişimi için kanıtlanmış tek risk faktörü alfa-1 antitripsin genindeki homozigot Z allelidir. Alfa-1 antitripsin gibi alfa-1 kimotripsin ve alfa-2 makroglobülin de inflamatuvar hücrelerden salınan proteazları inhibe ederler. Bu proteinlerdeki eksiklik veya fonksiyonlarındaki bozukluk proteolitik hasara yol açıp, amfizeme neden olabilir. TNF $\alpha$  düzeyinde yükselmeye neden olan mutasyonlar, Glutasyon S transferaz düzeyinde düşüklük, sitokrom P450 genindeki mutasyonlar, vitamin D bağlayıcı proteindeki değişiklikler ve kistik fibrosis transmembran düzenleyici gendeki mutasyonlar KOAH'a duyarlılığı etkilemektedir. Mikrozomal epoksit hidrolaz enziminin KOAH'lı hastalarda yavaş aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Bu enzimi kodlayan

genedeki değişiklik, KOAH ve amfizem gelişme riskini 4-5 kat arttırabilir. Yine matriks metalloproteinazlarda yükseklik yapan polimorfizmler ve beta-2 reseptör genindeki mutasyonlar da KOAH'lı hastalarda sık olarak saptanmaktadır (18-22).

Sitokrom P450 genindeki mutasyonlardan bazıları hastalık için doğrudan bir risk faktörü olmasa da, tedavide kullanılan teofilin preparatlarının metabolizmasında değişiklik yapabilmektedir. Özellikle teofilin metabolizmasından büyük ölçüde sorumlu olan sitokrom P450 1A2 (CYP1A2) genindeki polimorfizmler teofilin klirensini etkileyerek tedavinin etkinliğini azaltırlar (23-25).

KOAH'ta değişik fizyopatolojik mekanizmalar ekspiratuar hava akımında azalmaya neden olmaktadır. Yapılan genetik çalışmalar KOAH patogeneğinde birden çok genin rol oynadığını düşündürmektedir.

#### **2.1.4. Prognoz**

KOAH morbidite ve mortalitesinin en önemli belirleyicisi FEV<sub>1</sub>'deki azalmadır. Bu nedenle KOAH'ın seyri, yıllık FEV<sub>1</sub> azalması ile değerlendirilir (26,27).

Hava yolu obstrüksiyonunun reversibilite özelliği taşıması, prognoz açısından olumludur. KOAH'ta yaşam süresini kısaltan faktörler;

1. İleri yaş
2. Sigara içmeye devam edilmesi
3. FEV<sub>1</sub>'in <% 50 olması
4. FEV<sub>1</sub>'deki azalmanın hızlı olması
5. Bronkodilatöre yanıtızlık
6. Tedavi edilemeyen ileri derecede hipoksemi

#### **2.2. Patoloji**

KOAH'da oluşan patolojik değişiklikler büyük hava yolları, küçük hava yolları ve akciğer parankimi olmak üzere 3 bölümde incelenebilir:

### **2.2.1. Büyük hava yolları**

İç çapı 2mm'den büyük kıkırdaklı hava yollarını kapsamaktadır. Kronik bronşitte, iritasyon ve infeksiyon sonucu bronş duvarının tüm tabakalarında irreversibl değişiklikler ortaya çıkar. Kronik bronşitte tipik olarak aşırı mukus sekresyonu büyük bronşlardan kaynaklanır. Mukoza altı bezlerde hipertrofi ve hiperplazi gelişmesine bağlı olarak, bronş bez tabakasının bronş duvarına oranı artar. Bu oran Reid indeksi olarak bilinmektedir ve normal değeri 0.40'dan küçüktür. Ayrıca goblet hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi, fokal squamöz metaplazi, düz kaslarda hipertrofi, mukozal mononükleer hücreler, bronş sıvısında nötrofiller ve bazen eozinofilik hücreler bulunur. İleri dönem olgularda kıkırdakta atrofik değişiklikler görülür (2,28-30).

### **2.2.2. Küçük hava yolları**

KOAH'ta havayolu direncinin artışı küçük bronş ve bronşöller nedeniyledir. Goblet hücrelerinde artış, lümeninde sekresyon birikimi, inflamasyon, düz kas hipertrofisi ve fibrozis sonucu küçük hava yollarında daralma oluşur. Bu değişiklikler uniform değildir (31).

### **2.2.3. Akciğer parankimi**

KOAH'ta akciğer parankiminde gözlenen temel değişiklik amfizemdir. Amfizem, "terminal bronşiyol distalindeki hava boşluklarında, belirgin fibrozis olmaksızın, duvar hasarı ile birlikte anormal ve kalıcı genişleme" olarak tanımlanır.

### **2.2.4. Diğer değişiklikler**

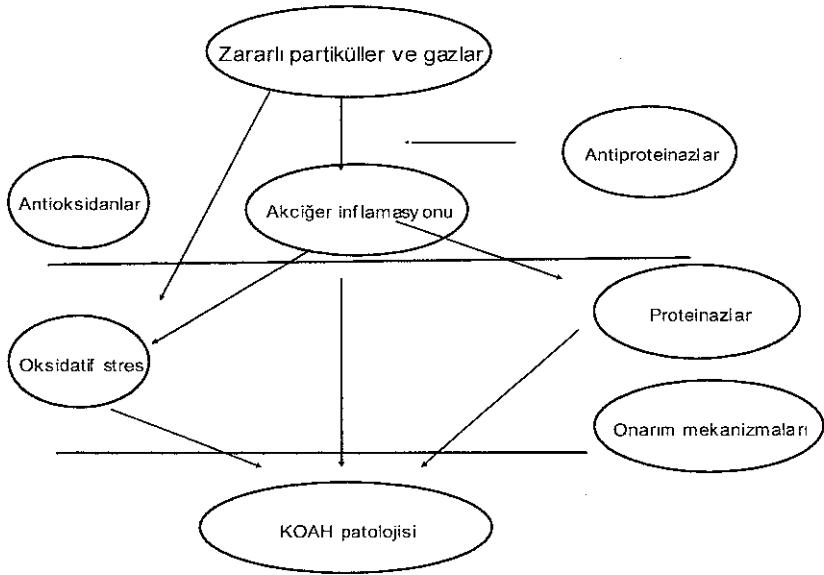
Ağır KOAH'ta hipoksi gelişimi ile birlikte pulmoner dolaşım, sağ ventrikül, diyafragma ve diğer solunum kasları da etkilenmektedir. KOAH'ta alveoler hipoksi gelişimi ile pulmoner arteriollerin medial düz kasları, normalde kas içermeyen distaldeki damarlara doğru yayılır ve intimada kalınlaşma görülür. Bu değişikliklere ek olarak, amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişir. Oluşan pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikülde dilatasyon ve hipertrofi

gelişimine (kor pulmonale) yol açabilir. Bazı olgularda diyafragma atrofisi görülebilir.

### 2.3 Patogenez

Kronik inflamasyon, 'remodelling'e , küçük hava yollarının daralmasına ve parankim hasarına neden olmaktadır. Bu da küçük hava yolları ile bağlantılı alveoler yapıların kaybına ve akciğer geri çekilme basıncı (elastik recoil)'nın azalmasına neden olur. Bu değişiklikler, ekspirasyon sırasında alveollerin açık kalabilme yeteneğini azaltır. Sonuçta kronik hava akımı kısıtlaması gelişir. İnflamatuar süreç için gerekli olan stimulus konusunda net bir bilgi bulunmamakla birlikte, sigara dumanı ile karşılaşan hava yolu epitelinde ortaya çıkan hasarın, hava yolunda inflamasyonu başlatıp, devam ettirdiği düşünülmektedir (32,33).

İnflamasyon dışında, akciğerlerde ortaya çıkan proteinaz/antiproteinaz dengesizliği ile oksidatif stresin de KOAH gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Bunların tümü inflamasyonun bir sonucu olabileceği gibi, çevresel ya da genetik faktörlerden de kaynaklanabilmektedirler (Şekil 2.1)



Şekil 2.1. KOAH patojenezine genel bakış.

## **2.4. Fizyopatoloji**

KOAH'ta saptanan temel fizyopatolojik değişiklik, kronik hava akımı sınırlamasıdır. Bu sonuçtan sorumlu iki temel fizyopatolojik süreç bulunmaktadır. İlki, proteolitik akciğer parankim hasarıdır. Akciğerlerin elastik geri çekilme özelliğindeki kayıp sonucu hava yollarının daralması ortaya çıkmaktadır. İkinci süreç ise küçük hava yolu hastalığıdır.

## **2.5. Klinik Özellikler**

### **2.5.1. Semptomlar**

Öksürük başlangıçta aralıklı iken, daha sonra tüm gün olmaya başlar; geceleri ise seyrekir. Balgam başlangıçta sabahları, daha sonra gün boyu görülür. Genellikle koyu ve mukoid özelliğindedir ve az miktarlardadır. Nefes darlığı genellikle ilerleyicidir ve zaman içinde kalıcı hale gelir. Hastalık ilerledikçe siyanoz, sağ kalp yetmezliği, ödem, anoreksi ve kilo kaybı da ortaya çıkabilir.

### **2.5.2. Fizik muayene**

Erken dönemde normal olabileceği gibi ekspiriyum uzun ve zorlu ekspirasyonda da wheezing duyulabilir. İlerlemiş hastalık döneminde ekspiriyum uzat, göğüs ön-arka çapı artar, hiper sonorite, göğüs ekspansiyonunda azalma, ronküsler ve kaba raller saptanabilir. Komplikasyonların geliştiği dönemde büyük dudak solunumu, siyanoz, paradoksal solunum, ortopne ve sağ kalp yetmezliği bulguları görülür. Atak sırasında takipne, taşikardi, siyanoz, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, interkostal çekilmeler gözlelenebilir.

## **2.6. Tanı Yöntemleri**

### **2.6.1. Solunum fonksiyon testleri**

Solunum fonksiyon testleri tanıyı doğrulamada, hastalığın şiddetini belirlemede, hastalık seyrinin ve prognozunun değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtı izlemede önemlidir.

### a) Spirometrik Ölçümler

KOAH'ta en belirgin fonksiyonel bulgu ekspiratuar akım hızlarındaki azalmadır. Spirometre ile zorlu vital kapasite (FVC), 1. saniye zorlu ekspirasyon volümü ( $FEV_1$ ) ve zorlu ekspiratuar akım hızlarında (FEF25, FEF50, FEF25-75, FEF75) düşüşler saptanır. Bu ölçümler içinde en sık kullanılan ve en güvenilen parametre  $FEV_1$ 'dir. Ancak  $FEV_1$  büyük hava yollarındaki değişimleri yansıtmaması nedeniyle KOAH'ın erken dönemlerinde hassas olmayabilir. Erken dönemde KOAH'ın değerlendirilmesinde  $FEV_1/FVC$  oranının daha duyarlı bir indeks olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle GOLD, hava yolu obstrüksiyonunun şiddetinin ve hastalığın evresinin belirlenmesinde  $FEV_1$ 'in mutlak değeri ve  $FEV_1/FVC$  oranı ile birlikte değerlendirilmesini önermiştir (1).  $FEV_1/FVC$ 'nin % 70'in altında olması erken obstrüksiyon bulgusudur.

### b) Reversibilite Testi

Reversibilite ölçümü KOAH'ı astımdan ayırt etmekte, reversibilitenin derecesini saptamakta, hastaların kortikosteroid tedavisinden fayda görüp görmeyeceğini tahmin etmekte ve prognoz tayininde kullanılır. Bronkodilatör sonrasında saptanan  $FEV_1$ 'in değerinin bronkodilatör öncesi  $FEV_1$  değerine göre daha duyarlı bir prognostik gösterge olduğu ve bronkodilatör cevabının derecesi ile  $FEV_1$ 'deki yıllık azalma arasında ters orantı saptanmıştır (1,34).

Reversibilite testi, semptomimetik veya antikolinerjik ilaçların inhalasyonundan sonra  $FEV_1$ 'deki değişikliği saptar. Bazal  $FEV_1$  ölçümünden sonra hastaya kısa etkili  $\beta_2$ -agonist inhale ettirilir 30-45 dakika sonra  $FEV_1$  ölçümü tekrarlanır.  $FEV_1$ 'de %12 veya 200 ml'nin üzerindeki artış hava yolu obstrüksiyonunun reversibl olduğunu göstermektedir.

Stabil KOAH'ta 2-4 haftalık oral (0.4-0.8 mg/kg prednisolon) veya 6-8 haftalık yüksek doz inhaler steroid tedavisinden sonra  $FEV_1$ 'de bazal değere göre 200 ml veya % 12'ten fazla artış olması *pozitif steroid yanıt* olarak kabul edilir (1)

### **c) Bronş Hiperreaktivitesi**

KOAH hastalarında inhalasyon yoluyla verilen histamin veya metakoline karşı bronş hiperreaktivitesi bulunabilir. FEV<sub>1</sub>'de başlangıç değerine göre % 20 ve daha fazla düşme oluşturan doz , provokatif doz (PD 20) olarak kabul edilir. Bu doz 8-11 mg/ml'nin altında olduğunda test pozitifdir. Bu test, başta astım olmak üzere alejrik rinit, sigara kullanma, konjestif kalp yetmezliği ve mitral darlığında da pozitif olabilir.

### **d) Direnç Ölçümü**

Hava yolu rezistansı (Raw) hava yollarında her bir birim akıma karşı oluşan basınç farkıdır. Vücut pletismografisi yöntemiyle sürücü basınç ve akımın ölçülmesi esasına dayanır. KOAH'ta hava yolu direnci hava yolu obstrüksiyonuna bağlı olarak artar. Klinik uygulamada direnç ölçümünün FEV<sub>1</sub> ölçümüne üstünlüğü yoktur.

### **e) Statik Akciğer Volümleri ve Komplians**

KOAH'lı hastalarda özellikle amfizemde fonksiyonel residüel kapasite (FRC), rezidüel volüm (RV), total akciğer kapasitesi (TLC) ve RV /TLC oranında artış saptanır.

Amfizemde statik pulmoner komplians artar ve elastik recoil azalır. Ancak, klinik değerlendirmede bu testler yaygın olarak kullanılmamaktadır.

### **f) Difüzyon Kapasitesi**

Amfizemde alveoler-kapiller yatak kaybına bağlı olarak difüzyon kapasitesi (DLCO) azalmıştır. Hafif dereceli amfizemi yansıtmadığı ve özgül bir test olmadığı halde, amfizem varlığının ve şiddetinin en iyi fonksiyonel göstergesidir. Amfizemin astımdan ayırımında kullanılabilir.

### **g) Solunum Kasları Fonksiyonu**

Maksimum inspirasyon (P<sub>I</sub>max) ve maksimum ekspirasyon (P<sub>E</sub>max) basınçları KOAH'lı hastaların çoğunda azalır. Bunun nedeni toraks içi gaz volümünün artması, hipoksemi, kas güçsüzlüğü ve solunum işinin artmasıdır.

KOAH'ta solunum kaslarının fonksiyon ölçümleri, beslenme bozukluğu ve steroid miyopatisinden kuşkulandığında ya da FEV<sub>1</sub> ile nefes darlığı veya hiperkapni arasında uyumsuzluk söz konusu olduğunda yapılmalıdır

#### **h) Arteriyel Kan Gazları (AKG)**

KOAH'ta kronik hava yolu obstrüksiyonu, ventilasyon-perfüzyon oranında değişikliklere yol açar. Bunun sonucunda hipoksemi gelişir. Zaman içerisinde diafragma ve diğer solunum kaslarının yorgunluğu ortaya çıkar. Hipoksemi belirginleşir, hiperkarbi meydana gelir ve pulmoner hipertansiyon gelişir. FEV<sub>1</sub> < %40 olan olgularda veya klinik olarak solunum yetmezliği ya da sağ kalp yetmezliği bulguları gelişen hastalarda AKG analizi önerilmektedir (1) Hafif dereceli KOAH'lılarda ise, oksihemoglobin saturasyonu % 92'nin altına düştüğünde AKG alınabilir.

#### **i) Egzersiz Testleri**

KOAH'ta egzersiz testleri egzersiz kapasitesinin belirlenmesi, egzersiz kısıtlanmasına yol açan patolojilerin ortaya konulması, pulmoner rehabilitasyon çerçevesi içinde egzersiz eğitiminin planlanması, egzersiz toleransını arttırmaya yönelik spesifik tedavilerin belirlenmesi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi gibi amaçlarla yapılabilir. İstirahat sırasında fark edilmeyen arteriyel oksijen desaturasyonu gibi tablolar egzersiz sırasında ortaya konulabilir. Sol ventrikül disfonksiyonu ya da iskemik kalp hastalığı gibi patolojiler açığa çıkarılabilir. KOAH'lı hastalara egzersiz bisiklet ergometresi ya da treadmill gibi cihazlarla uygulanabilir. Böylece maksimum oksijen tüketimi (VO<sub>2</sub> max) değeri gösterilerek kapasite belirlenebilir.

Koridor yürüme testleri subjektif olmakla birlikte testler uyum sağlayamayan hastalara kolayca uygulanabilir. 6 ve 12 dakika yürüme ile katedilen mesafe, bu sırada gelişen oksijen desaturasyonu ve dispne düzeyi saptanabilir. Yürüme testlerinde yürüme mesafesi ve FEV<sub>1</sub>, FVC ve PEF değerleri arasında korelasyon gözlenmiştir.

## 2.6.2. Radyoloji

### a) Göğüs Radyografisi

PA akciğer grafisi KOAH tanısı için duyarlı değildir. Kronik bronşit olgularının çoğunda akciğer grafisi normaldir. Bazı hastalarda bronkovasküler işaretlerde artış (dirty lung) görülebilir. Amfizemde ise diafragma düzleşmesi ve aşağı itilmesi, damla kalp görünümü, vasküler gölgelerin azalması, interkostal aralıkların genişlemesi, özellikle apekslerde büllerin varlığı ve lateral grafide retrosternal havalanma artışı saptanabilir (35).

### b) Bilgisayarlı Tomografi (BT)

KOAH tanısında özellikle yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) standart göğüs radyografisine oranla çok daha duyarlı ve özgüdür. Bu teknikle amfizemin özgül anatomik tipini (sentrasiner, panasiner) belirlemek bile mümkün olabilir (36). KOAH'ta BT nin rolü dev büllere sahip hastalarda akciğer rezeksiyonu ve volüm azaltıcı cerrahiye karar verilmesi, bronşektazi, tromboemboli ve akciğer kanseri kuşkusunun araştırılmasıyla sınırlıdır.

## 2.6.3. Diğer incelemeler

### a) Balgam İncelemesi

Balgam miktarı ve görünümü KOAH alevlenmesinin değerlendirilmesinde önemlidir. Stabil KOAH olgularında balgam mukoiddir ve mikroskopik incelemede makrofajlar hakim olup bakteri çok azdır. Ataklarda *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* ve *Moraxella catarrhalis* en sık görülen patojenlerdir.

### b) Elektrokardiyografi (EKG)

KOAH'a özgü EKG değişiklikliği yoktur. Sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonuna ait değişiklik olabilir. Aşırı havalanmanın EKG'de neden olduğu düşük voltaj yanlışlıkla miyokard enfarktüsü tanısına yol açabilir.

### c) Pulmoner Hipertansiyon Ölçümü

FEV<sub>1</sub> değeri 1 litrenin altındaki olgularda genellikle pulmoner hipertansiyon gelişmektedir. Pulmoner hipertansiyonun derecesi ile hastalığın prognozu arasında ilişki vardır. Doppler ekokardiografi son yıllarda sık kullanılmasına rağmen en hassas yöntem sağ kalp kateterizasyonudur

### d) Uyku Çalışması

KOAH'ta hipoksemi ve hiperkapni uykuda, özellikle de REM uykusunda kötüleşmektedir. Nokturnal oksijen desaturasyonu sonucunda kardiyak aritmiler ve polisitemi ortaya çıkar. KOAH'ta uyku çalışması (polisomnografi) "uyku apne sendromu"ndan kuşkulandığında yapılmalıdır. Bunun dışında, hafif hava yolu obstrüksiyonu ile açıklanamayan polistemi ve kor pulmonale bulgularının varlığında, uykuda oksijen tedavisi endikasyonunu belirlemede noktürnal oksijen satürasyonu ölçümleri yararlı olabilir. Hastaların rutin değerlendirilmelerinde uyku çalışmasına gerek yoktur.

### e) Yaşam Kalitesi Anketi

Yaşam kalitesi kişinin sağlık durumu ile ilgili subjektif düşüncelerini ifade eder. Anketler, hastalığın günlük yaşam ve iyilik hali üzerindeki etkilerinin kurallı ve standart biçimde ölçer. Bu amaçla geliştirilmiş birçok genel ve hastalık spesifik yaşam kalitesi anketleri vardır. Hastalığa bağlı fonksiyonel hasarın değerlendirilmesinde kullanılan fizyolojik (AKG, spirometrik ölçüm) parametreler ile egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur (37). KOAH'ta kullanılan en ayrıntılı ve standardizasyonu sağlanmış anket St. George Solunum Anketi'dir (*St. George's Respiratory Questionnaire*) (38).

## 2.7. Ayırıcı Tanı

KOAH varlığını doğrulamak için hastalığın astım, konjestif kalp yetmezliği, bronşektazi, tüberküloz, bronşiolitis obliterans ve difüz akciğer hastalıklarından ayırımı gereklidir. Kronik astımlı bazı hastalar mevcut görüntüleme ve akciğer

fonksiyon testleriyle KOAH'tan ayırt edilemeyebilirler. Bu durumda iki hastalığın bir arada olduğu düşünülerek astıma benzer bir tedavi uygulanmalıdır.

## **2.8. Tedavi**

KOAH tanısı konulduktan sonra hasta, hastalığı konusunda bilgilendirilip eğitilmeli, tedaviye etkin olarak katılması sağlanmalı ve olabildiğince aktif bir yaşam sürmeye teşvik edilmelidir. KOAH tedavisinin hedefleri;

1. Hastalığın ilerlemesini önlemek
2. Semptomları gidermek
3. Egzersiz toleransını arttırmak
4. Yaşam kalitesini yükseltmek
5. Komplikasyonları engellemek ve tedavi etmek
6. Atakları önlemek ve tedavi etmek
7. Mortaliteyi azaltmak'tır.

Bu hedeflere 4 bölümlü bir KOAH tedavi programı uygulanarak ulaşabilir:

1. Sigaranın Bıraktırılması
2. Çevresel ve Meslek Nedenli Maruz Kalmanın Kontrolü
3. Uzun Süreli Tedavi
4. Akut Atakların Tedavisi

### **2.8.1. Sigaranın bırakılması**

Sigaranın bırakılması, KOAH gelişme riskini azaltan ve ilerlemesini yavaşlatan en etkili ve en ekonomik girişimdir. KOAH'ta sigaranın bırakılması ile akciğer fonksiyonlarında yıllık kayıplar azalmakta ve yıllık FEV<sub>1</sub> kaybı hiç sigara içmeyenlerin düzeyine düşmektedir. Sigaranın bırakılmasında çok yönlü girişimler birlikte uygulanmalıdır. Hekimlerin sadece 'sigarayı bırakmalısınız!' önerisi bile hastaların %5'inin sigarayı bırakmasını sağlamaktadır.

Farmakolojik yaklaşımlar nikotin replasman tedavisi ve buprapion tedavisini içermektedir. Nikotin replasmanı için nikotin sakızları, nikotin bantları, nikotin nazal sprey ve nikotin inhaler kullanılabilir. Transdermal nikotin tedavisinin ilk 2

haftasında başarılı sonuç alınmadığı takdirde, daha yoğun farmakolojik tedaviye veya yardımcı tedaviye ihtiyaç vardır. Stabil olmayan koroner hastalığı, tedavi edilmemiş peptik ülser ve yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü veya felç öyküsü olanlarda ve gebelerde nikotin replasman tedavisine başlarken dikkatli olunmalıdır.

Buprapion antidepresif etkilerinden çok, noradrenejik ve dopaminejik aktivitesi ile etki göstermektedir. Nikotin replasmanı ile birlikte kullanıldığında daha olumlu sonuçlar elde edilmektedir. Uykusuzluk ve ağızda kuruma en sık görülen yan etkilerdir. Konvülsiyon öyküsü bulunan, merkezi sinir sistemi travması veya cerrahisi geçiren ve anoreksiya nevroza bulunan kişilerde kullanılmamalıdır.

### **2.8.2. Çevresel ve meslek nedenli maruz kalmanın kontrolü**

Ev içi ve dış ortamın kirliliği, iritan toz ve gazlara maruz kalma, KOAH semptomlarını ortaya çıkardığı gibi, var olan semptomların artmasına da neden olmaktadır. İş yerlerinde çalışanların maske ve diğer hijyenik önlemlerle korunması gerekmektedir. Ayrıca bu işyerlerinde çalışanların belli aralıklarla spirometrik ölçümleri yapılmalıdır.

### **2.8.3. Uzun süreli tedavi**

KOAH'ın uzun süreli tedavisinde ilaç tedavisi, akciğer rehabilitasyonu ve uzun süreli oksijen tedavisi yer alır.

#### **2.8.3.1. İlaçlar**

Hastalığın şiddetine göre basamaklı bir tedavi planı yapılmalıdır. Farmakolojik tedavi semptomları iyileştirebilir ve önleyebilir, alevlenmelerin sıklığını ve şiddetini azaltabilir. Egzersiz toleransını artırabilir.

Bronkodilatatörler, KOAH'ta semptom tedavisinin temelini oluştururlar. Hastalığın evrelerine göre önerilen tedavi özeti Tablo 2.8.'de görülmektedir.

haftasında başarılı sonuç alınmadığı takdirde, daha yoğun farmakolojik tedaviye veya yardımcı tedaviye ihtiyaç vardır. Stabil olmayan koroner hastalığı, tedavi edilmemiş peptik ülser ve yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü veya felç öyküsü olanlarda ve gebelerde nikotin replasman tedavisine başlarken dikkatli olunmalıdır.

Buprapion antidepresif etkilerinden çok, noradrenerjik ve dopaminerjik aktivitesi ile etki göstermektedir. Nikotin replasmanı ile birlikte kullanıldığında daha olumlu sonuçlar elde edilmektedir. Uykusuzluk ve ağızda kuruma en sık görülen yan etkilerdir. Konvülsiyon öyküsü bulunan, merkezi sinir sistemi travması veya cerrahisi geçiren ve anoreksiya nevroza bulunan kişilerde kullanılmamalıdır.

### **2.8.2. Çevresel ve meslek nedenli maruz kalmanın kontrolü**

Ev içi ve dış ortamın kirliliği, iritan toz ve gazlara maruz kalma, KOAH semptomlarını ortaya çıkardığı gibi, var olan semptomların artmasına da neden olmaktadır. İş yerlerinde çalışanların maske ve diğer hijyenik önlemlerle korunması gerekmektedir. Ayrıca bu işyerlerinde çalışanların belli aralıklarla spirometrik ölçümleri yapılmalıdır.

### **2.8.3. Uzun süreli tedavi**

KOAH'ın uzun süreli tedavisinde ilaç tedavisi, akciğer rehabilitasyonu ve uzun süreli oksijen tedavisi yer alır.

#### **2.8.3.1. İlaçlar**

Hastalığın şiddetine göre basamaklı bir tedavi planı yapılmalıdır. Farmakolojik tedavi semptomları iyileştirebilir ve önleyebilir, alevlenmelerin sıklığını ve şiddetini azaltabilir. Egzersiz toleransını arttırabilir.

Bronkodilatatörler, KOAH'ta semptom tedavisinin temelini oluştururlar. Hastalığın evrelerine göre önerilen tedavi özeti Tablo 2.8.'de görülmektedir.

### **a) $\beta_2$ -agonistler**

Hava yolu düz kas hücrelerinde kalsiyum düzeyini düşürerek bronkodilatasyon sağlayan ilaçlardır. Mukosiliyer klirensi artırırlar ve vasküler permeabiliteyi azaltırlar. Kısa ve uzun etkili formları vardır.

Kısa etkili  $\beta_2$ -agonistlerin etkileri 3-6 dakikada başlar, 4-6 saat sürer. Semptomları gidermede ilk tercih edilecek ilaçlardır. Uzun süreli yüksek dozda kullanımları bronş düz kaslarında beta reseptörlerin sayısında azalmaya neden olur. Uzun etkili formlar ise 12 saatten fazla süren bronkodilatasyon sağlarlar. Semptomların süreklilik kazandığı hastalarda kullanılır. Özellikle gece ve sabah semptomu bulunanlarda etkilidir. KOAH'lı hastaların tedavi algoritmasına erken dönemde uzun etkili bronkodilatatörlerin eklenmesi önerilmektedir (39) Bazı çalışmalarda ilk basamak ilaç olarak kullanılabilecekleri ileri sürülmektedir (40)

$\beta_2$ -agonistlerin yan etkileri oral ve parantetal kullanımda daha sık olarak ortaya çıkar. Tremor, taşikardi, çarpıntı, kardiyak aritmi, laktik asit artışı, kramp, baş ağrısı, HDL artışı, hipopotasemi, hiperglisemi en sık görülen yan etkilerdir (41) Kalp debisini arttırarak ve pulmoner vazodilatasyona neden olarak yetersiz ventile olan akciğer alanlarında ventilasyon/perfüzyon dengesizliğine yol açabilir ve klinik açıdan çok önemli olmayan Pa O<sub>2</sub>'de düşmeye neden olabilir (42).

### **b) Antikolinergikler**

Muskarinik reseptörleri bloke edip, bronş düz kasının vagal tonusunu azaltarak bronkodilatasyon sağlar. Mukus sekresyonunu azaltıcı etkileri de vardır. Antikolinergiklerin başlıca yan etkileri ilacın tadının beğenilmemesi ve öksürüğe neden olmasıdır. Yanlış kullanım ile göze kaçması glokomlu hastalarda semptomları arttırabilir. Yüksek dozlarda bile üriner sistemlere etkileri nadirdir. Selektif M3 reseptör blokajı sağlayan uzun etkili antikolinergik olan tiotropium bromürde bu yan etkiler daha az gözlenmektedir (43).

### **c) Metilksantinler**

Metilksantinler; teofilin, aminofilin ve 1-3 dimetilksantinlerdir. Diğerleri teobromin (3,7 dimetilksantin) ve kafeindir (1,3,7 trimetilksantin). Fosfodiesteraz enzimini non selektif olarak inhibe ederek, hücre içi cAMP konsantrasyonunu

artırır ve düz kasta gevşetici etki yaparlar. Teofilin çok uzun yıllar bronkodilatör olarak kullanılan en yaygın ilaçlardan birisidir 1990'lı yıllardan sonra daha yeni bronkodilatörlerin bulunması ve tedaviye girmesi, tedavi aralığının darlığı, düşük etkinlik oranları ve yan etkileri gibi birtakım faktörlerle önemi azalmış gibi görünse de, teofilin KOAH tedavi protokollerinde yerini korumakta ve ülkemizde yaygın olarak kullanılmaktadır. Antikolinerjikler ve  $\beta_2$ -agonistlerle semptomları kontrol altına alınamayan veya bu ilaçların kullanım formlarına uyum sağlayamayan, yan etkileri nedeniyle kullanamayan hastalarda tek başına veya kombine olarak kullanılması önerilmektedir (41,44,45).

Teofilinin etki mekanizmaları:

- 1- Fosfodiesteraz enzim inhibisyonu (nonselektif)
- 2- Adenozin reseptör antagonizması
- 3- IL-10 salınımının artırılması
- 4- Katekolamin sentezinin uyarılması
- 5- Çeşitli mediatörlerin inhibisyonu (prostoglandin, tümör nekroz faktör- $\alpha$ )
- 6- İntraselüler kalsiyum salınımının inhibisyonu
- 7- Nükleer faktör- $\kappa$ B salınımının inhibisyonu
- 8- Apoptozisin artırılması
- 9- Histon deasetilaz aktivitesinin artırılması ve bunun sonucunda antiinflamatuar aktivitenin artırılmasıdır.

Metilksantinlerin bronkodilatör aktiviteleri daha azdır. Ancak solunum kası fonksiyonunu artırıcı ve solunum merkezini uyarıcı etkileri KOAH nedeniyle etkinlikleri oldukça sınırlanmış olan hastalar için önem taşıyabilir. Ayrıca kalp debisini düzeltmesi, pulmoner vasküler direnci düşürmesi ve iskemik miyokard kasının perfüzyonunu düzeltmesi gibi etkileri nedeniyle, kor pulmonale ve kalp hastalığı bulunan KOAH olgularının tedavisinde önem taşıyabilir.

Tedavi edici etkisi kan düzeyleri 8-12  $\mu$ g/ml iken, yan etkileri ise kan düzeyi 20  $\mu$ g/ml üzerindeyken ortaya çıkmaktadır. Teofilinin tedavi aralığının dar olması ve klirensinin kişiden kişiye farklılık göstermesi, klinik kullanımda zorluklara neden olmaktadır. Serum düzeyleriyle ilişkili olarak teofilin bulantı,

kusma, taşikardi, aritmi, hipertansiyon, ajitasyon, uykusuzluk ve konvülsiyon gibi yan etkilere neden olabilir. Sigara, alkol, anti konvülzanlar ve rifampisin gibi bazı ilaçlar karaciğer enzimlerini yükselterek teofilinin yarılanma ömrünü kısaltır. Yüksek proteinli, düşük karbonhidratlı beslenme durumunda teofilin klirensi artmaktadır. İleri yaş, yüksek ateş, kalp ve karaciğer yetmezliği, simetidin, eritromisin, siprofloksasin ve oral kontraseptif gibi ilaçlar ise ilacın kan düzeyini yükseltirler (46-48).

Metilksantinlerin kullanımları sırasında alınması gereken önlemler:

- 1- Tedaviye düşük dozda başlanıp, birkaç gün sonra doz ayarlanmalıdır
- 2- İlacın klirensinin hastalık, karaciğer fonksiyon bozukluğu veya birlikte kullanılan ilaçlar nedeniyle bozulma olasılığı varsa, doz azaltılmalıdır.
- 3- Başka bir teofilin preparatının daha kullanılmasına izin verilmemelidir
- 4- İlaç hergün aynı saatte alınmalıdır
- 5- Semptomlar değişirse, akut bir hastalık gelişirse, yeni ilaçlar eklenirse ya da toksisite düşündürülen semptomlar ortaya çıkarsa, serum teofilin düzeyi kontrol edilmelidir.
- 6- Serum düzeylerinin 8-12 µg/ml olmasına çalışılmalı; doz gerektiğinde serum düzeyi ile izlenmelidir (2).

#### **d) Antiinflamatuvar İlaçlar**

KOAH hava yolu inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Ancak antiinflamatuvar tedavinin yeri açık değildir.

#### **e) Kortikosteroidler**

Yapılan çalışmalarda bulgular inhaler kortikosteroidlerin (İKS) stabil KOAH'ta post bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değerlerinde küçük bir artış ve bronşial reaktivitede küçük bir azalma yapabildiğini göstermektedir. Daha ilerlemiş hastalığa sahip hastalarda yıllık alevlenme sayısının İKS tedavisiyle azaltılabildiği bildirilmiştir. Son yapılan çalışmalar İKS tedavisinin yıllık FEV<sub>1</sub> kaybını azaltmadığını gösterilmiştir (49,50). Yan etkileri vokal kordlarda miyopati sonucu ses kısıklığı, orofarengeal kandidiazis ve irritasyona bağlı öksürüktür. Sistemik

yan etkileri çok azdır (11). Sık alevlenme varsa düzenli inhale kortikosteroid verilmesi önerilmiştir.

Oral ve parantral steroidler akut KOAH ataklarında kullanılır ve genellikle yarar sağlar. Sistemik steroid kullanımına bağlı olarak uzun dönemde hiperglisemi, hipertansiyon, peptik ülser, kilo alımı, Cushing sendromu, katarakt, kas güçsüzlüğü, immünsüpresyon, aseptik femur başı nekrozu, osteoporoz, ekimoz gibi bir çok yan etkiler ortaya çıkabilir. Kronik oral steroid tedavisi, stabil KOAH'ta yararlı olduğuna dair kanıtların olmayışı ve bu tedavinin uzun süre kullanımının oluşturduğu ciddi yan etkiler nedeniyle önerilmemektedir (49).

#### **f) Mukoaktif ilaçlar**

*Mukolitikler* mukusdaki mukoproteinleri parçalayarak vizkoziteyi azaltır ve balgamın sıvı hale geçmesini sağlarlar. *Mukokinetikler* (ekspektoran) mukus akımını artırırlar ve balgamın atılmasını kolaylaştırırlar. *Mukoregülatuarlar* ise siyalomüsin sentezini bozarak vizkoziteyi azaltır, sekresyonları artırırlar. Mukoaktif ilaçların KOAH'ta yararlarına ait yeterli veri bulunmamaktadır. Rutin kullanımları önerilmemektedir.

#### **g) Antibiyotikler**

KOAH'ta akut ataklarda antibiyotik tedavisinde seçilebilecek antibiyotikler ağırlaştırıcı faktörlere ve risk faktörlerine göre değişmektedir. Ampisilin, amoksisilin, ko-amoksilav, tetrasiklin, makrolidler, sefalosporinler ve kinolonlar kullanılabilir.

#### **h) Diğer ilaçlar**

- **Aşılar:** Alevlenmeler sırasında alınan kültürlerden elde edilen en sık iki patojenden biri pnömokok olmasına karşın atakların çoğunluğu bakteriyel enfeksiyonlara bağlı değildir. Bu nedenle yıllık influenza aşısı önerilmektedir. İnfeksiyonların sıklığı ve ağırlığına göre, seçilmiş olgularda pnömokok aşısı uygulanması düşünülebilir (2)

- **Alfa-1 antitripsin tedavisi:** Şiddetli kalıtsal *alfa-1 antitripsin* eksikliği ve kesinleşmiş amfizem tanısına sahip genç hastalara uygulanabilir. Etkinliğini değerlendirebilmek için yeterli çalışma yapılamamıştır. Ancak hastalığın progresyonunu azalttığı, FEV<sub>1</sub>'deki azalma hızına etki edebileceği ve uzun dönemde mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (51).

- **Antioksidanlar:** Özellikle N-asetilsisteinin atakların sıklığını azalttığı ve tekrarlayıcı atakları olan hastaların tedavisinde rolü olabileceği gösterilmiştir.

- **Solunum uyarıcıları:** Almitrin bismesilat spesifik bir kemoreseptör olmasına rağmen, yan etkileri fazla olması nedeniyle düzenli kullanımı önerilmemektedir. Teofilin de zayıf bir solunum stimülanıdır.

- **Diüretikler, ACE inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri:** KOAH'ta kor pulmonale geliştiğinde bu ilaçlar kullanılabilir. Bu ilaçların tümü elektrolit bozuklukları, dehidratasyon, hipotansiyon, miyokard iskemisi ve aritmilere yol açmamak için dikkatli kullanılmalıdır. Beta blokörler ise genellikle kontrendikedir.

- **Psikoaktif ilaçlar :** İleri yaştaki KOAH'lılarda depresyon, anksiyete, uykusuzluk ve ağrı tedavisi amacı ile psikoaktif ilaçlara gerek duyulabilir (52,53).

### 2.8.3.2. Uzun süreli oksijen tedavisi

Uzun süreli oksijen tedavisi (günde >15 saat), hipoksemik hastalarda sağ kalımı, egzersiz toleransını, uyku ve kavrama fonksiyonunu iyileştirir. Pulmoner arter basıncı, polistemi (hemotokrit %55), akciğer mekanikleri üzerinde de yararlı etkiler sağlar. Oksijen tedavisinin fizyolojik endikasyonu PaO<sub>2</sub>'nin 55 mmHg' den küçük olmasıdır. Tedavinin amacı ise istirahat, uyku ve egzersizde oksijen saturasyonunu %90'nın üzerinde sürdürmektir. Aktif hastalar taşınabilir oksijen kaynaklarına gereksinim gösterirler (2,54,55).

### **2.8.3.3. Pulmoner rehabilitasyon**

Pulmoner rehabilitasyon uygulaması, dispne veya diğer solunumsal semptomları bulunan, egzersiz toleransı azalan, hastalığı nedeniyle aktiviteleri kısıtlanan veya sağlık durumu bozulan KOAH'lı hastalara düşünülmelidir. Rehabilitasyonda göz önüne alınan konular hastanın eğitimi, solunum fizyoterapisi, egzersiz eğitimi, beslenme desteği ve psikososyal destektir. Multidisipliner bir yaklaşım gerektirir Etkili bir rehabilitasyon programı en az 2 ay sürmelidir (2,56,57).

### **2.8.3.4. Cerrahi tedavi**

Medikal tedavinin yeterli olmadığı bazı hastalara, tedavi anlamında uygulanan cerrahi girişimler büllektomi, volüm azaltıcı cerrahi ve transplantasyondur Büllektomi ve akciğer transplantasyonu, dikkatle seçilmiş çok ağır KOAH'lı (Evre IV) vakalarda düşünülebilir. Günümüzde akciğer hacim küçültme cerrahisinin yaygın kullanımını destekleyen veri bulunmamaktadır Ayrıca FEV<sub>1</sub> değeri < 500 mL ve CO<sub>2</sub> retansiyonu olan hastalarda büllektomi sonrası prognozun kötü olduğu gözlenmiştir (58-60). Akciğer transplantasyonu, akciğer fonksiyonu, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde iyileşmeye yol açabilir fakat sağ kalım üzerine etkisi tartışmalıdır.

**Cizelge 2.2. KOAH'ın evrelerine göre tedavi**

Yeni	0: Risk altında	I: hafif	II: Orta	III: Ağır	IV: Çok Ağır
Özellikler	.Kronik semptomlar .Risk faktörüne maruziyet .Normal spirometri	. FEV <sub>1</sub> /FVC < % 70 . FEV <sub>1</sub> ≥ %80 . Semptomlar var veya yok	. FEV <sub>1</sub> /FVC < %70 . %50 ≤ FEV <sub>1</sub> < %80 . Semptomlar var veya yok	.FEV <sub>1</sub> /FVC < %70 . %30 ≤ FEV <sub>1</sub> < %50 . Semptomlar var veya yok	. FEV <sub>1</sub> /FVC < %70 .FEV <sub>1</sub> < %30 veya kronik solunum yetmezliği veya sağ kalp yetmezliği
	. Risk faktörlerinden sakınma; influenza aşısı				
	. Gerektiğinde kısa etkili bronkodilatör ekleyin				
			. Bir ya da daha fazla uzun etkili bronkodilatör ile düzenli tedavi ekleyin, rehabilitasyon ekleyin.		
			. Tekrarlayan alevlenmeler varsa, inhale steroid ekleyin		
				.Uzun süreli oksijen tedavisi .Cerrahi tedavileri düşünün	

#### 2.8.4. Atakların tedavisi

KOAH tanısı ile takip edilmekte olan hastada var olan dispne, balgam miktarı, balgamın pürülanı, öksürük, hırıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissinin şiddetinde artmaya *atak* denmektedir. Atak nedenleri arasında birinci sırada trakeobronşial infeksiyonlar, hava kirliliği olmak üzere pnömoni, kalp yetmezliği ve aritmi, pulmoner emboli, pnömotoraks, travmalar, ilaçların uygun kullanılmaması ve ağır olgularda solunum kas güçsüzlüğü sayılabilir. Atakların 1/3'ünde neden saptanamamaktadır (45,61).

KOAH hastalarında yılda yaklaşık 1-4 kez atak görülür. İleri yaş, FEV<sub>1</sub>'de belirgin azalma, kronik bronşial mukus sekresyonu, geçmişte sık atak geçirilmesi, günlük öksürük ve wheezing sık atak (> 2 atak/yıl) için risk faktörleridir.

Alevlenmelerin şiddeti FEV<sub>1</sub> değeri, AKG ölçümleri, akciğer grafisi, balgam yayma kültürü ve antibiyogramı, elektrokardiyografi bulguları, elektrolit bozuklukları, diyabet ve kötü beslenmeyi saptamaya yardımcı biyokimyasal testlere bakılarak tespit edilebilir.

Hafif dereceli hastane tedavisi gerektirmeyen ataklarda, bronkodilatörlerin dozu artırılır, balgam pürülanı ise ampirik olarak antibiyotik tedavisi başlanır ve semptomların şiddetine göre oral kortikosteroid tedavisi eklenir (45).

Antibiyotikler genellikle oral yoldan uygulanır. En fazla ajan patojen *S. Pneumoniae*, *H. Influenza* ve *M. Catarrhalis*'dir. KOAH atağında antibiyotik tedavi süresi ortalama olarak komplike olmamış olgularda beş-yedi gündür. Daha ciddi ve komplike olgularda ise tedavi süresi semptomlardaki gerilemenin hızına göre saptanmaktadır. Bu olgularda 10-14 günlük tedavi relapslardan kaçınmak için gereklidir (62, 63).

Bronkodilatörlerin fazla dispneik hastalarda nebulizatör ile uygulanması daha kolay olur. Çünkü diğer inhalasyon yöntemleri gibi uyum gerektirmez. Atak bittikten sonra inhaler tedaviye geçilir. Kullanmakta olduğu ilaçların dozu artırılır veya yeni ilaçlar eklenir.

Alevlenmelerde oral steroidler akciğer fonksiyonlarını düzeltmekte ve dolayısıyla hastane tedavisi süresini kısaltmaktadır. 10 günü geçmemek üzere 40 mg/gün oral prednizolon bronkodilatör tedaviye eklenmelidir. Daha uzun süre kullanılması miyopati komplikasyonunu arttırmaktadır.

Semptomların şiddetinde belirgin artış, zeminde ağır KOAH varlığı, yeni fiziksel bulguların ortaya çıkışı (siyanoz, ödem), alevlenmelerin tedaviye yanıtı kalması, eşlik eden ciddi hastalıklar, yeni oluşan aritmiler, ileri yaş, evde bakım desteğinin yetersiz olması durumlarında hasta yatırılarak tedavi edilmelidir.

Ataklarda mevcut hipoksemi derinleştiğinden oksijen tedavisi gerekli olabilir Amaç PaO<sub>2</sub> düzeyini 60 mmHg ve üzerinde tutmaktır. Ağır hastalarda solunumsal asidoz ortaya çıkar Progresyon gösterirse noninvaziv ve invaziv mekanik ventilasyon gerekebilir (61,62).

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

Temmuz 2004 – Aralık 2004 tarihleri arasında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde düzenli olarak poliklinik kontrollerine gelen ve düzenli olarak teofilin preparatı kullanan 100 KOAH'lı hasta değerlendirildi. Hastaların yaşları, cinsiyeti, son 1 yıl içinde acile başvuru ve hastaneye yatış sayıları, kullandıkları ilaçlar ve süreleri, düzenli ilaç kullanıp kullanmadıkları ve komorbid hastalık öyküsü sorgulandı.

Çalışmaya alınan hastaların solunum fonksiyon testleri *MicroLab 3000* cihazı ile en az 3 kere tekrarlanan teknik olarak uygun, kabul edilebilir zorlu vital kapasite manevrası elde edilerek kaydedildi. Hastalar GOLD sınıflaması kullanılarak, hafif ( $FEV_1 \geq 80$ ), orta ( $50 \leq FEV_1 < 80$ ), ağır ( $30 \leq FEV_1 < 50$ ), çok ağır KOAH ( $FEV_1 < 30$ ) olarak sınıflandırıldı. Orta, ağır ve çok ağır KOAH tanısı alan ve en az 12 haftadır teofilin preparatı kullanan 100 hasta değerlendirildi.

Aşağıdaki kriterlere uyan hastalar çalışmadan çıkartıldı

- Hafif KOAH'lı hastalar
- Renal ve hepatik disfonksiyonu olan hastalar
- Konjestif kalp yetmezliği olan hastalar
- Hipotiroidi ve hipertiroidi olan hastalar
- Son bir hafta içerisinde teofilin metabolizmasını etkileyecek ilaç alım öyküsü olması
- Morbid obez olan hastalar
- Son dört hafta içerisinde KOAH atağı geçirmiş olan hastalar.

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Bilgilendirmeden sonra çalışmaya katılmayı kabul eden ve gerekli onay formu alınan hastalar çalışmaya alındı.

Kendisinde ve ailesinde KOAH tanısı ve tedavisi almamış, gerekli bilgilendirmeden sonra çalışmaya katılmayı kabul eden ve gerekli onay alınan 101 sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturdu.

Çalışmaya katılanlardan onay alındıktan sonra, DNA analizinde kullanılmak üzere 5 cc EDTA'lı tüpe kan örnekleri alındı.

KOAH tanısı almış 100 hasta ve 101 sağlıklı kontrol bireyde CYP1A2 genindeki dört farklı polimorfizmin sıklığı PCR-RFLP (*Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism*) yöntemiyle araştırıldı. Genomik DNA, K3 EDTA'lı tüpe alınmış olan periferik kandan DNA izolasyon Kiti (*Molzyme, DE*) ile izole edildi. CYP1A2 geninin 5' bölgesindeki ve birinci intronundaki dört farklı polimorfizm bölgeleri -2964 (G/A), -1569 (T/del), 155(T/G) ve 731(C/A) olup, her polimorfizm için ayırı ve spesifik bir çift primer (*Intek*) kullanılarak, 95 °C'de 12 dakika ön denatürasyon daha sonra 35 döngü 95 °C'de 1 dakika, 57 °C'de 1 dakika, 72°C'de 40 saniye ve final uzama (72 °C-10 dak) koşullarında amplifiye edilerek, dört ayrı PCR ürünü elde edildi. Dört farklı bölgenin PCR ile çoğaltılmasında kullanılan primer çiftleri Çizelge 3.1'de verilmiştir. PCR amplifikasyonu (*Techne, Genius*) sonrası elde edilen PCR ürünleri DNA standardına (*Fermentase, 50bp ladder*) karşılık ethidium bromür içeren %3' lük agaroz jelde elektroforezde (*BioRad, Midigel*) yürütülerek Ultraviyole Transilluminatör (*BioRad*) altında kontrol edildi. Her bir PCR ürünü içinde yer alan polimorfik bölgeleri tanıyan bir Restriksiyon enzimiyle 37 °C sıcak su banyosunda (*Nüve*) bir gece boyunca inkübe edildi. Meydana gelen genomik değişimin varolan tanıma bölgesinin kaybolması ya da yeni bir kesim bölgesi oluşturmasından yararlanarak, kesim sonrası oluşan fragmentler tespit edildi. Ortaya çıkan fragmentler ile ilişkili polimorfizmin varlığı belirlenerek genotipleme yapıldı. Genotip ve alel frekansları hesaplandı. Genotip ve fenotip ilişkisinin varlığı istatistiksel olarak değerlendirildi.

Saptanan polimorfizmlerin kontrol ve hasta grubunda genotip ve allel frekanslarının karşılaştırılması, yaş ve cinsiyetle ilgili analizlerin polimorfizmlerle ilişkisi, polimorfizmlerle hastalık ağırlığının karşılaştırılması ile polimorfizmlerin birlikte bulunma oranları ve bu oranların hastalığın ağırlığıyla ilişkisi Ki-kare testi ve Fisherin kesin Ki-kare testi birlikte kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi.

**Çizelge 3.1.** PCR-RFLP için kullanılan primer dizileri, polimorfizm bölgeleri, PCR ürünleri ve restriksiyon enzimleri

Polimorfizm Bölgesi	Primerler	PCR ürünü (bp)	Restriksiyon Enzimi
-2964 (G/A)	F: 5'-GCT ACA CAT GAT CGA GCT ATA C -3' R: 5'-CAG GTC TCT TCA CTG TAA TGT TA -3'	598	Dde I
-1569 (T/Del)	F: 5'-TGA GCC ATG ATT GTG GCA TA -3' R: 5'-AGG AGT CTT TAA TAT GGA CCC AG -3'	167	Nde I
155 (T/G)	F: 5'-AAA GAC GGG GAG CCT GGG CTA GGT GTA GGA G -3' R: 5'-AGC CAG GGC CAG GGC TGC CCT TGT GCT AAG -3'	169	Stu I
731 (C/A)	F: 5'-CCC AGA AGT GGA AAC TGA GA -3' R: 5'-GGG TTG AGA TGG AGA CAT TC -3'	243	Apa I

#### 4. BULGULAR

Yaş ortalaması  $64.6 \pm 8.4$  (45-85 yaş arası) olan 100 KOAH'lı hasta değerlendirildi. Hastaların 81 (%81)'i erkek, 19 (%19)'u kadındı. Kontrol grubunun ise 33 (%32.7)'ü erkek, 68 (%67.3)'i kadındı ve yaş ortalaması  $60.1 \pm 7.9$  (40- 81 yaş arası) idi.

GOLD kriterlerine göre 23 (%23) hasta orta, 51 (%51 ) hasta ağır, 26 (%26) hasta çok ağır KOAH olarak sınıflandırıldı. Hasta ve kontrol grubunun özellikleri Çizelge 4.1'de gösterilmiştir

Çizelge 4.1. Hasta ve kontrol grubu genel özellikleri

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
Yaş	$64.6 \pm 8.4$	$60.1 \pm 7.9$
Cinsiyet		
Kadın	19	68
Erkek	81	33
KOAH evresi		
Orta	23	
Ağır	51	
Çok Ağır	26	

Literatürde daha önce tanımlanmış CYP1A2 geninde en sık saptanan genetik polimorfizmler 4 seçilmiş bölgede araştırıldı. Bu polimorfizmler sırasıyla birinci bölgede G -2964 A , ikinci bölgede T -1569 del, üçüncü bölgede T -155 G ve dördüncü bölgede C -731 A idi. Saptanan polimorfizmler hasta ve kontrol grubunda karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Hasta grubunda birinci bölgede %93 oranında G/G genotipi, %7 oranında G/A genotipi saptandı. Kontrol grubunda ise %92.9 G/G, %7.1 G/A genotipi saptandı. Hem hasta, hem de kontrol grubunda A/A genotipi yoktu. G allel frekansı hasta grubunda 0.965, kontrol grubunda 0.96, A allel frekansı hasta grubunda 0.035, kontrol grubunda 0.039 olarak bulundu (Çizelge 4.2). Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak iki grup arasında polimorfizm sıklığında fark saptanmadı ( $p=0.98$ , OR: 0.875).

**Çizelge 4.2.** Birinci bölge genotipleri ve allel frekansları

	1. Bölge Genotipleri*				1. Bölge Allel Frekansları	
	G/G		G/A		G	A
	Sayı	%	Sayı	%		
<b>Hasta Grubu</b>	93	93	7	7	0,965	0,035
<b>Kontrol Grubu</b>	93	92.1	8	7.9	0,96	0,039
<b>Toplam</b>	186	92.5	15	7.5		

\* p=0.98, OR: 0.875

İkinci bölgede hasta grubunda T/T genotipi %2, T/del genotipi %34, del/del genotipi ise %64 oranında saptandı. Kontrol grubunda I/I genotipi hiç görünmezken, I/del genotipi %15.8, del/del genotipi %84.2 oranında saptandı (Çizelge 4.3). Allel frekansları hasta grubunda T =0.19, del =0.81, kontrol grubunda T = 0.08, del = 0.92 olarak bulundu. T alleli frekansı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek idi (p=0.0019).

**Çizelge 4.3.** İkinci bölge genotipleri ve allel frekansları

	2. Bölge Genotipleri						2. Bölge Allel Frekansları	
	T/T		T/del		del/del		T *	del
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
<b>Hasta Grubu</b>	2	2	34	34	64	64	0.19	0.81
<b>Kontrol Grubu</b>	yok	0	16	15.8	85	84.2	0.08	0.92
<b>Toplam</b>	2	1	50	24.9	149	74.1		

\* P=0.0019

Üçüncü bölgede hasta grubunda T/T genotipi %92, I/G genotipi %8 oranında saptandı Kontrol grubunda ise T/T genotipi %98, T/G %2 oranında görüldü (Çizelge 4.4). Allel frekansları hasta grubunda I = 0.96, G = 0.04, kontrol grubunda ise I = 0.99 ve G = 0.01 idi İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.106, OR: 4.304)

**Çizelge 4.4.** Üçüncü bölge genotipleri ve allel frekansları

	3. Bölge Genotipleri*				3. Bölge Allel Frekansları	
	T/T		T/G		T	G
	Sayı	%	Sayı	%		
<b>Hasta Grubu</b>	92	92	8	8	0,96	0,04
<b>Kontrol Grubu</b>	99	98	2	2	0,99	0,01
<b>Toplam</b>	191	95	10	5		

\* p=0 106, OR: 4.304

Dördüncü bölgede hasta grubunda C/C genotipi oranı %11, A/C genotipi %58 ve A/A genotipi %31 oranında saptandı. Kontrol grubunda C/C genotipi oranı %6.9, A/C genotipi oranı %39.6 ve A/A genotipi oranı %53.5 idi (Çizelge 4.5). Hasta grubunda allel frekansları C = 0.4, A = 0.6, kontrol grubunda C = 0.268, A = 0.732 olarak hesaplandı. C alleli frekansı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.006).

Çalışmaya katılan olgular cinsiyetleri ve polimorfizm sıklığı açısından karşılaştırıldığında sırasıyla birinci bölge için p = 1, ikinci bölge için p =0.48, üçüncü bölge için p = 0.347 ve dördüncü bölge için p = 0.295 bulundu. Bu sonuçlara göre cinsiyet ve polimorfizm sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yaşa bağlı olarak polimorfizm sıklığında da anlamlı bir artış görülmedi.

**Çizelge 4.5.** Dördüncü bölge genotipleri ve allel frekansları

	4. Bölge Genotipleri						4. Bölge Allel Frekansları	
	C/C		A/C		A/A		C *	A
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
<b>Hasta Grubu</b>	11	11	58	58	31	31	0.4	0.6
<b>Kontrol Grubu</b>	7	6.9	40	39.6	54	53.5	0.268	0.732
<b>Toplam</b>	18	9	98	48.8	85	42.3		

\* p=0.006

Hastalığın ağırlığıyla genotipler arasındaki ilişki değerlendirildi. Birinci bölgede A allelini taşıyan heterozigot (G/A) 7 hastadan, 6 hasta ağır, 1 hasta çok ağırdı. İkinci bölgede T alleli taşıyan 3 hasta [1 homozigot (T/T), 2 heterozigot (T/del)] orta ağırlıktaydı. Ağır KOAH'lı 20 hastada [1 homozigot (T/T), 19 heterozigot (T/del)] ve çok ağır KOAH'lı 13 hastada [heterozigot (T/del)] T alleli görüldü. Üçüncü bölgede G alleli taşıyan 8 heterozigot (T/G) hastadan, 1 hasta orta, 3 hasta ağır ve 4 hasta çok ağır KOAH'tı. Dördüncü bölgede ise C alleli taşıyan 69 hastanın 16'sı orta [1 homozigot (C/C), 15 heterozigot (A/C)], 36'sı ağır [7 homozigot (C/C), 29 heterozigot (A/C)], 17'si çok ağır [3 homozigot (C/C), 14 heterozigot (A/C)] KOAH'lıydı. Saptanan polimorfizmlerle, KOAH ağırlık derecesi karşılaştırıldığında, ikinci bölge dışında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. 1. bölge için  $p = 0.347$  ( $p > 0.05$ ), 2. bölge için  $p = 0.02$  ( $p < 0.05$ ), 3. bölge için  $p = 0.68$  ( $p > 0.05$ ) ve 4. bölge için  $p = 0.479$  ( $p > 0.05$ ) olarak hesaplandı. İkinci bölgede T alleli ağır KOAH'lı hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı. Del/del genotipi ise, hafif KOAH'lı hastalarda daha fazla görüldü (Çizelge 4.6).

İki veya daha fazla polimorfizmin bir olguda birlikte bulunma olasılığına bakıldığında, polimorfizmlerin aynı olguda istatistiksel olarak anlamlı derecede yoğunlaşma göstermediği görüldü. İki veya daha fazla polimorfizm taşıyan hastalarla, bu hastaların KOAH ağırlık derecesi karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**Çizelge 4.6.** Hastalığın şiddeti ile genotipler arasındaki ilişki

			1. Bölge		2. Bölge			3. Bölge		4. Bölge		
			G/G	G/A	T/T	T/del	del/del	T/T	T/G	C/C	A/C	A/A
Hastalık Şiddeti	Orta	Sayı	23	Yok	1	2	20	22	1	1	15	7
		%	100	Yok	4.3	8.7	87	95,7	4,3	4.3	65.2	30.4
	Ağır	Sayı	45	6	1	19	31	48	3	7	29	15
		%	88.2	11.8	2	37.3	60.8	94,1	5,9	13.7	56.9	29.4
	Çok Ağır	Sayı	25	1	Yok	13	13	22	4	3	14	9
		%	96.2	3.8	Yok	50	50	84,6	15,4	11.5	53.8	34.6
Toplam		Sayı	93	7	2	34	64	92	8	11	58	31
		%	93	7	2	34	64	92	8	11	58	31

## 5. TARTIŞMA

Farmakogenetik çalışmalar son yıllarda giderek önem kazanmaktadır. İlaç yanıtlarında ilacı metabolize eden enzimlerde, ilaç reseptörlerinde ve ilacı taşıyan transport proteinlerindeki genetik varyasyonlara bağlı olarak değişiklikler ortaya çıkmaktadır. CYP450 bu konuda yapılan çalışmaların odak noktasını oluşturmaktadır. Henüz az sayıda ilaç üzerinde yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar neticesinde ilaçların serumdaki düzeyleri takip edilerek etkinliğinin artırılması ve tedavi maliyetinin belirgin olarak düşmesi hedeflenmektedir. Teofilinde olduğu gibi warfarin, fenitoin, kodein, oral hipoglisemik ajanlar, trisiklik antidepresanlar, ifosfamid ve klozapin gibi ilaçlar da farmakogenetik çalışmalar için aday olarak önerilmektedir. Bu sayede gelecekte belki de hasta genotiplerine göre ilaç dozları verilebilecek ve kişiye özgü tedavi şeması oluşturulabilecektir (64). Çalışmamız farmakogenetik alanında, KOAH tanısı alıp, teofilin preparatı kullanan hastalar arasında yapılmış ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

Teofilin CYP1A2 tarafından 8-hidroksilasyonla 1-3 dimetil ürik aside metabolize edilir. Kısmen de CYP2E1 tarafından 3-demetilasyonla 1-metilksantine veya 1-demetilasyonla 3-metilksantine dönüştürülür. Ancak esas olarak CYP1A2 tarafından metabolize edilmektedir (23). Teofilinle birlikte kafein, paraksantin ve teobromin gibi metilksantinler, klozapin, imipramin, parasetamol, fenasetin gibi yaygın kullanılan ilaçların da metabolizması CYP1A2 üzerinden yürümektedir (65-67). CYP1A2 ayrıca toksik karsinojenlerin metabolizmasında da aktif rol oynamaktadır.

Yapılan çalışmalarda, metilksantinler içinde teofilin metabolizmasında, kafein metabolizmasına göre farklı olarak ön planda 8-hidroksilasyonun rol oynadığı gösterilmiştir (66). CYP2E1'in de teofilin, kafein ve teobrominin 8-hidroksilasyonunda aktif olduğu görülmüştür. Diğer sitokrom P450 enzimlerinden CYP2A4 kafein ve teofilinin 8-hidroksilasyonunda rol oynamaktadır (65). Metilksantin metabolizmasında görevli bu enzimler karaciğerde sürekli birbirleriyle etkileşim halindedirler.

CYP1A2 geni 7 exon ve 6 introndan oluşan, 515 aminoasid tarafından kodlanan 3 kilobazlık bir gendir. Bu gen üzerinde yapılan çeşitli çalışmalar

sonucunda, bu enzimin karaciğerde, bireyler arasında farklı düzeylerde eksprese edildiği görülmüştür. Bu da enzim aktivitesinin polimorfik kontrol altında olduğunu göstermiştir. 12 farklı CYP1A2 alleli rapor edilmiştir (23,67-69).

Chida ve arkadaşları, Japon popülasyonu içerisinde 159 olguda 4 farklı (G - 2964 A , T -1569 del, T -155 G ve A -731 C) polimorfizm saptamıştır (70). Yine Mısır popülasyonunda da aynı polimorfizmler araştırılmıştır (67). Çalışmamızda alınan hasta ve kontrol grubu arasında da daha önce bu literatürlerde tanımlanmış en sık saptanan polimorfizmler araştırıldı ve hastalığın ağırlığıyla ilişkisi değerlendirildi. Bu bağlamda çalışmamız Türkiye'de yapılmış ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

Nakajima ve arkadaşlarının Japonya'da, 50 sigara içicisi ve 66 sigara içmeyen, toplam 116 sağlıklı olguda yaptıkları çalışmada, CYP1A2 geni ve bu genin transkripsiyonel aktivasyonu araştırılmıştır. Yapılan analizler sonucunda G - 2964A nokta mutasyonu tespit edilmiştir. Çalışmada G allel frekansı 0.77 ve A allel frekansı 0.23 olarak verilmiştir. Daha sonra idrar analizi ile kafeinin 3-demetilasyonu ölçülerek, bu nokta mutasyonunun CYP1A2 aktivitesini nasıl etkilediği değerlendirilmiştir. Sonuç olarak bu mutasyona sahip sigara içen olgularda CYP1A2 aktivitesinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar sigara içilmesinin CYP1A2 metabolizmasını karaciğer mikrozomlarının sayısını artırarak indüklediğini, ancak bu mutasyon neticesinde sigaranın CYP1A2 transkripsiyonunu artırıcı etkisinin azaldığını bildirmiştir (68). Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak, aynı bölgede (G - 2964A) G allel frekansı 0.965 ve A alleli frekansı 0.035 bulunmuş olup, aldığımız hasta popülasyonunda bu polimorfizmin daha nadir olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda da benzer sonuçların saptanması bu mutasyonun genel popülasyonda nadir olarak görüldüğünü göstermektedir. Bu bölgedeki mutasyon, hastalığın ağırlığıyla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Polimorfizmin enzim aktivitesinde azalmaya yol açtığı kabul edilir ise, bizim çalışmamızda anlamlı farklılık bulunmaması, alınan popülasyonunda bu mutasyonun nadir olarak görülmesine bağlanabilir.

Hamdy ve arkadaşları Mısır popülasyonunda CYP1A2 genindeki dört polimorfizmi araştırmışlardır. 212 sağlıklı olguda yapılan analizler neticesinde, 1.

bölgedeki G allel frekansı 0.93, A allel frekansı 0.07, 2. bölgedeki T allel frekansı 0.60, del allel frekansı 0.4, 3. bölgedeki T allel frekansı 0.97, G allel frekansı 0.03 ve 4. bölge için C allel frekansı 0.4, A allel frekansı 0.6 olarak verilmiştir. Araştırmacılar sonuçlarını Japonya'da yapılan 159 olguluk bir populasyon çalışması ile karşılaştırmışlar ve birinci, üçüncü bölgelerdeki polimorfizmlerin Japon populasyonunda daha yoğun olarak görüldüğünü bildirmişlerdir (67). Bu çalışmada değerlendirilen Mısır ve Japon populasyonu ile çalışmamıza katılan Türk populasyonu karşılaştırıldığında, ırklar arasında anlamlı farklılık görüldüğü söylenebilir. Çalışmamızda 2. bölgedeki polimorfizm anlamlı olarak iki populasyon ile de farklılık göstermektedir. Mısır ve Japon populasyonunda polimorfizm olarak tanımlanan del/del genotipi, çalışmamızda hem hasta, hem de kontrol grubunda çok daha yüksek bir oranda saptandığından Türk toplumunun genel özelliği olarak görülmektedir. Çalışmamızda hasta grubunda T alleli kontrol grubuna göre daha yoğun olarak tespit edilmiştir. Hastalığın ağırlığıyla karşılaştırıldığında T alleli taşıyan hastaların daha ağır KOAH olması bu açıdan dikkat çekici bir özelliktir. 4. bölgedeki polimorfizm ise çalışmamızda hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek oranda saptandı. Ancak bu polimorfizmin hastalığın ağırlığıyla ilişkisi saptanamadı. Bu bölgedeki mutasyon sıklığı hasta grubunda, Japon populasyonu ile benzerlik göstermektedir. Ancak kontrol grubunda Mısır ve Japon populasyonuna göre daha nadir olarak görülmüştür. Kafkas ırkında da 4. bölgedeki bu polimorfizmin Mısır halkıyla benzer oranda olduğu belirtilmektedir. 4. bölgede homozigot C alleli bulunduran sigara içen hastalarda CYP1A2 gen aktivitesinin, homozigot A alleli taşıyanlara göre %40 oranında düşük bulunduğu görülmüştür (67). Çalışmamızda bu durumun hastalığın ağırlığıyla ilişkisinin saptanamaması hasta sayısının daha az olmasıyla açıklanabilir.

Obase ve arkadaşları Japonya'da CYP1A2 gen polimorfizmlerinin astımlı hastalarda teofilin metabolizmasına etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada 75 Japon astımlı hasta ve 159 sağlıklı gönüllü Japon birey değerlendirilmiştir. Yaşları 17-78 arasında olan ve en az son 12 haftadır teofilin kullanan astımlı hastalar hasta grubunu oluşturmuşlardır. Sigara öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. CYP1A2 geninde -2964 (G/A), -1569 (T/Del), 155 (T/G) ve 731

(C/A) polimorfizmleri saptanmış ve bu polimorfizmlerin teofilin klirensiyle ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında gen polimorfizmleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Birinci bölgede G - 2964A polimorfizmi saptanan astımlı hastalar arasında teofilin klirensi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bir başka açıdan değerlendirildiğinde, 1. bölge G/G genotipi taşıyan astımlı hastalarda teofilin klirensi artmış olarak saptanmıştır (23). Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olmaması bu mutasyonların astıma spesifik bir durum olmadığını göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızda 2. bölgede ve 4. bölgedeki polimorfizmler, KOAH'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre daha sık olarak saptanmıştır. Bu durum bu mutasyonların KOAH'la ilişkisi olup olmadığını değerlendirmek açısından önemlidir. Özellikle çalışmaya alınan bütün hastalarımızın aktif sigara içicisi olduğu düşünülürse, bu mutasyonların sigara gibi kanserojen ajanlarla tetiklenebileceği göz önüne alınmalıdır. Ancak bu konuda daha fazla hastayla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Bulgularımız Obase ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmayla karşılaştırıldığında, çalışmamızda özellikle ikinci bölgede T allel frekansının hem kontrol grubunda, hem de hasta grubunda anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir. Bu durum polimorfizm sıklığı arasındaki ırksal farklılığı göstermektedir. Birinci bölgedeki G/G genotip frekansı ise hasta ve kontrol grubumuzda daha yüksek saptanmıştır. Ancak birinci bölgedeki polimorfizmin hastalığın ağırlığıyla ilişkisi kurulamamıştır.

Sonuç olarak; çalışmamızda KOAH'lı hasta grubunda, kontrol grubuna göre ikinci ve dördüncü bölgedeki polimorfizmler (-1569 (T/Del), 731 (C/A)) daha sık olarak görülmüştür. Diğer toplumlarla karşılaştırıldığında, ikinci bölgedeki del/del genotipinin hem hasta, hem de kontrol grubunda daha yoğun olarak görülmesi Türk toplumunun genel özelliği olarak yorumlanabilir. Bu bölgedeki T allelinin hastalığın ağırlığıyla ilişkili olması bu açıdan dikkat çekicidir. Çalışmamız sonucunda elde edilen veriler ışığında Türk toplumunda, ikinci bölgede T alleli taşıyan hastalarda KOAH'ın daha ağır seyredebileceği düşünülebilir. Çalışmamız bu konuda Türkiye'de yapılmış ilk araştırma olmakla birlikte, bu konuda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), primer olarak önemli mortalite ve morbiditeye neden olan hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize bir solunum sistemi hastalığıdır. Hava akımı obstrüksiyonu genellikle ilerleyicidir. Genetik olarak duyarlı kişilerin uygun çevresel risk faktörleri ile uzun süre karşılaşması, hastalık gelişimine neden olmaktadır. Öksürük, balgam ve nefes darlığı en sık rastlanan semptomlardır ve kış aylarında artış gösterir (1-3).

KOAH tedavisinin hedefleri; hastalığın ilerlemesini önlemek, semptomları gidermek, egzersiz toleransını arttırmak, yaşam kalitesini yükseltmek, komplikasyonları, atakları önlemek, tedavi etmek ve mortaliteyi azaltmaktır.

Teofilin KOAH tedavi protokollerinde yıllardır yerini korumaktadır. Solunum kaslarına ve solunum merkezine olan etkisi KOAH'lı hastalarda oldukça önemlidir. Ayrıca kalp üzerine olan olumlu etkileri nedeniyle kor pulmonale ve kalp hastalığı olan KOAH'lı olguların tedavisinde önem taşır. Teofilinin tedavi aralığının dar olması ve klirensinin kişiden kişiye farklılık göstermesi, klinik kullanımda zorluklara neden olmaktadır (2). İlacın karaciğerden metabolizmasını sağlayan enzimlerdeki genetik polimorfizmler bu farklılığın en önemli sebeplerindendir. Özellikle teofilin metabolizmasından büyük ölçüde sorumlu olan sitokrom P450 1A2 CYP1A2 genindeki polimorfizmler teofilin klirensini etkileyerek tedavinin etkinliğini azaltırlar (23-25).

Çalışmanın amacı; KOAH tanısıyla takip edilen ve teofilin kullanan hastalarda, teofilinin karaciğerdeki metabolizmasında en sık rastlanılan 4 genetik polimorfizmin sıklığının saptanması ve bu genetik özelliğe sahip hastalarda KOAH ağırlığının değerlendirilmesidir.

Bilgilendirmeden sonra çalışmaya katılmayı kabul eden, gerekli onay formu alınan, orta, ağır ve çok ağır KOAH tanısı alan ve en az 12 haftadır teofilin preparatı kullanan 100 hasta değerlendirildi. Hastaların yaşları, cinsiyeti, son 1 yıl içinde acile başvuru ve hastaneye yatış sayıları, kullandıkları ilaçlar ve süreleri, düzenli ilaç kullanıp kullanmadıkları ve komorbid hastalık öyküsü sorgulandı.

Kendisinde ve ailesinde KOAH tanı ve tedavisi almamış, gerekli bilgilendirmeden sonra çalışmaya katılmayı kabul eden ve gerekli onay alınan 101 sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturdu.

KOAH tanısı almış 100 hasta ve 101 sağlıklı kontrol bireyde CYP1A2 genindeki dört farklı polimorfizmin sıklığı PCR-RFLP (*Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism*) yöntemiyle araştırıldı.

Saptanan polimorfizmlerin kontrol ve hasta grubunda genotip ve allel frekanslarının karşılaştırılması, yaş ve cinsiyetle ilgili analizlerin polimorfizmlerle ilişkisi, polimorfizmlerle hastalık ağırlığının karşılaştırılması ile polimorfizmlerin birlikte bulunma oranları ve bu oranların hastalığın ağırlığıyla ilişkisi Ki-kare testi ve Fisherin kesin Ki-kare testi birlikte kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi.

Yaş ortalaması  $64.6 \pm 8.4$  (45-85 yaş arası) olan 100 KOAH'lı hasta değerlendirildi. Hastaların 81 (%81)'i erkek, 19 (%19)'u kadındı. Kontrol grubunun ise 33 (%32.7)'ü erkek, 68 (%67.3)'i kadındı ve yaş ortalaması  $60.1 \pm 7.9$  (40- 81 yaş arası) idi.

Literatürde daha önce tanımlanmış CYP1A2 geninde en sık saptanan genetik polimorfizmler 4 seçilmiş bölgede araştırıldı. Bu polimorfizmler sırasıyla birinci bölgede G -2964 A , ikinci bölgede T -1569 del, üçüncü bölgede T -155 G ve dördüncü bölgede C -731 A idi. Saptanan polimorfizmler hasta ve kontrol grubunda karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Birinci ve üçüncü bölgede hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak iki grup arasında polimorfizm sıklığında fark saptanmadı.

İkinci bölgede hasta grubunda T/T genotipi %2, T/del genotipi %34, del/del genotipi ise %64 oranında saptandı. Kontrol grubunda T/T genotipi hiç görünmezken, T/del genotipi %15.8, del/del genotipi %84.2 oranında saptandı. Allel frekansları hasta grubunda T =0.19, del =0.81, kontrol grubunda T = 0.08, del = 0.92 olarak bulundu. T alleli frekansı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek idi ( $p=0.0019$ ).

Dördüncü bölgede hasta grubunda C/C genotipi oranı %11, A/C genotipi %58 ve A/A genotipi %31 oranında saptandı. Kontrol grubunda C/C genotipi oranı %6.9, A/C genotipi oranı %39.6 ve A/A genotipi oranı %53.5 idi. Hasta grubunda allel frekansları C = 0.4, A = 0.6, kontrol grubunda C = 0.268, A = 0.732 olarak hesaplandı. C alleli frekansı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0.006$ ).

Çalışmaya katılan olgular cinsiyetleri ve polimorfizm sıklığı açısından karşılaştırıldığında, cinsiyet ve polimorfizm sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İki veya daha fazla polimorfizmin bir olguda birlikte bulunma olasılığına bakıldığında da, polimorfizmlerin aynı olguda istatistiksel olarak anlamlı derecede yoğunlaşma göstermediği görüldü.

Saptanan polimorfizmlerle, KOAH ağırlık derecesi karşılaştırıldığında, ikinci bölge dışında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. İkinci bölgede T alleli taşıyan 3 hasta [1 homozigot (T/T), 2 heterozigot (T/del)] orta ağırlıktaydı. Ağır KOAH'lı 20 hastada [1 homozigot (T/T), 19 heterozigot (T/del)] ve çok ağır KOAH'lı 13 hastada [heterozigot (T/del)] T alleli görüldü. İkinci bölgede T alleli ağır KOAH'lı hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı. Del/del genotipi ise, hafif KOAH'lı hastalarda daha fazla görüldü.

Sonuç olarak; çalışmamızda KOAH'lı hasta grubunda, kontrol grubuna göre ikinci ve dördüncü bölgedeki polimorfizmler (-1569 (T/Del), 731 (C/A)) daha sık olarak görülmüştür. Ancak hastalığın ağırlığıyla ilişkili olabilecek tek polimorfizm ikinci bölgedeki T -1569 del mutasyonu gibi görülmektedir. Bu bölgede del/del genotipinin hem hasta, hem de kontrol grubunda diğer toplumlara göre daha yoğun olarak saptanması ve T allelinin hastalığın ağırlığıyla ilişkili olması dikkat çekicidir. Elde edilen veriler ışığında Türk toplumunda, ikinci bölgede T alleli taşıyan hastalarda KOAH'ın daha ağır seyredebileceği düşünülebilir. Çalışmamız bu konuda Türkiye'de yapılmış ilk araştırma olmakla birlikte, bu konuda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI/WHO Workshop Report. Global initiative for chronic obstructive lung disease National Institutes of Health, 2001: Available from: <http://www.goldcopd.com>.
2. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi Ağustos 2000, [www.toraks.org.tr](http://www.toraks.org.tr) adresinden ulaşılabilir
3. Kolağası A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan olgularda depresyon tedavisinin yaşam kalitesi üzerine etkileri. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2004
4. Samurkaşoğlu B. Epidemiyoloji ve Risk faktörleri. İçinde: Saryal S, Acıcan T. Güncel bilgiler ışığında 'Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı' Ankara: Bilimsel Tıp, 2003: 9-21
5. Manen V, Bindels E, Ijzermans C J, Zee VD. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *Journal of Clinical Epidemiology* 2001; 54: 287-93
6. Seniour R, Shapivo S. Chronic obstructive lung disease, epidemiology, pathophysiology and pathogenesis. In: Fishman AP. Pulmonary diseases and disorders. 3th ed. New York. The McGraw-Hill Company. 1993; 659-82.
7. Joos L, Pare PD, Stanford AJ. Genetic risk factors. In: MacNee V. Chronic obstructive lung disease. London: BC Decker Inc, 2002: 56-65.
8. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Lieblich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1222-8.
9. Gani H, Seyfikli Z, Çelik K. Kırsal alandaki kadınlarda biomass maruziyetinin lipid peroksidasyon ve antioksidan enzim aktivitelerine etkisi. *Toraks Dergisi*, 2000;1:13-18.

10. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER. The lung Health Study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:301-310.
11. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity&mortality: Chartbook on cardiovascular, lung, and blood disease. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 1998. Available from: URL: [www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/sein/other/cht-book/htm](http://www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/sein/other/cht-book/htm)
12. 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
13. Harik-Khan RI, Fleg JL, Wise RA. Body mass index and risk of COPD. *Chest* 2002;121:370-6
14. Massaro GDC, Massora D. Retinoic acid treatment abrogates elastase-induced pulmonary emphysema in rats. *Nature Medicine* 1997;3:675-677.
15. Rantalahti IU, Virtamo J, Haukka. The effect of Alpha-tocopherol and Beta-carotene supplementation on COPD symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1447-1452.
16. Hogg J. Latent adenoviral infections in the pathogenesis of COPD. *Eur Respir Rev* 1997;7:216-220
17. Bandford AJ, Weir ID, Pare PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10: 1380-1391.
18. Joos L. COPD and genetics-what's new? *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 437-9.
19. Xiao D, Wang C, Du M, Pang B, Zhang H, Xiao B, et al. Relationship between polymorphisms of genes encoding microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase P1 and chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J* 2004 ;117:661-67.
20. Zhou M, Huang S, Wan H, Li D. Genetic polymorphism in matrix metalloproteinase-9 and the susceptibility to chronic obstructive

- pulmonary disease in Han population of south China. *Chin Med J* 2001;117:1481-84
21. Huang SL, Su CH, Chang SC. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1436-9.
  22. Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997; 350: 630-3.
  23. Obase Y, Shimoda T, Kawano I, Saeki S, Tomari S, Mitsuta K et al. Polymorphisms in the CYP1A2 gene and theophylline metabolism in patients with asthma. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 468-74.
  24. Miller M. Theophylline metabolism: variation and genetics. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35: 170-82.
  25. Miller CA. Polymorphisms of theophylline metabolism in man. *J Clin Invest* 1985; 1415-25.
  26. Nishimura K and Tsukino M. Clinical course and prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 127-32.
  27. Kanner RE, Renzetti AD, Stanish WM, Barkman HW, Klauber MR. Predictors of survival in subjects with chronic airflow limitation. *Am J Med* 1983; 74:249-255.
  28. Reid L. Measurement of the bronchial mucous gland layer: a diagnostic yardstick in chronic bronchitis. *Thorax* 1960;15:132-41.
  29. Jamal K, Cooney TP, Fleetham JA, Thurlbeck WM. Chronic bronchitis. Correlation of morphologic findings to sputum production and flow rates. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:719-22.
  30. Jeffrey P. Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma. *Thorax* 1998; 53: 129-36
  31. Spurzem JR, Rennard SI. The airway epithelium. In: MacNee V. *Chronic obstructive lung disease* London: BC Decker Inc, 2002: 56-65.

32. Gülbay BE, Acıcan I. Patogenez ve inflamasyon. İçinde: Saryal S, Acıcan I. Güncel bilgiler ışığında 'Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'. Ankara: Bilimsel Tıp, 2003: 9-21.
33. Rennard S. Pathophysiological mechanisms of COPD. Eur Respir Rev 1997; 7: 206-10
34. Hansen EF, Phanareth K, Laursen LC, KokJensen A, Dirksen A. Reversibl and irreversibl airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:1267-71.
35. Sanders C. The radiographic diagnosis of emphysema. Radiol Clin North Am 1991; 29: 1019-30.
36. Knudson R, Stander JR, Kaltenborn WT. Expiratory computed tomography for assesment of suspected pulmonary emphysema. Chest 1991; 90: 25-30.
37. Demir G, Akkoca Ö, Doğan R, Saryal S, Karabıykoğlu G. KOAH'ta dispne ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. Tüberküloz Toraks Dergisi 2003;51(4):365-372.
38. Atasever A, Erdinç E. KOAH'ta yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. Tüberküloz Toraks Dergisi 2003;51(4):446-455.
39. Tashkin DP, and Christopher C. The role of long-acting bronchodilatoıs in management of stable COPD. Chest 2004;125:249-259
40. Cazzola M, Matera MG. Should long-acting  $\beta$ 2-agonists be considered an alternative first choice option fort he treatment of stable COPD. Respiratory medicine 1999;93:227-9.
41. Akkoca Ö. Bronkodilatör tedaviler. İçinde: Saryal S, Acıcan I. Güncel bilgiler ışığında 'Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'. Ankara: Bilimsel Tıp, 2003: 107-129.
42. Yiğit E. Stabil kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda inhale salbutamol ve ipratropium bromürün arteryel kan gazları üzerine etkisi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim dalı Uzmanlık Tezi, 2001.

43. Barnes PJ. The pharmacological properties of tiotropium. *Chest* 2000; 117: 63-6.
44. Celli B. Clinical management. In: MacNee V. *Chronic obstructive lung disease*. London: BC Decker Inc, 2002: 319-332.
45. Erk M. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı İçinde: Göğüs Hastalıkları. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınevi, 2001:661-691.
46. Tanigawara Y, Komada J, Shimizu I, Iwakawa S, Iwai T, Maekawa H, et al. Population pharmacokinetics of theophylline. III. Premarketing study for a once-daily administered preparation. *Bio Pharm Bull* 1995; 18:1590-8.
47. Jonkman JH. Food interactions with sustained-release theophylline preparations. A review. *Clin Pharmacokinet* 1989; 16: 162-79.
48. Rasmussen BB, Jeppesen U, Gaist D, Broesen K. Griseofulvine and fluvoxamine interactions with the metabolism of theophylline. *The Drug Monit*. 1997;19(1):56-62.
49. Balkan A. KOAH'ta steroid tedavisi. İçinde: Saryal S, Acıcan I. Güncel bilgiler ışığında 'Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'. Ankara: Bilimsel Tıp, 2003: 129-156.
50. Burge PS, Calvarley PMA, Jones PWX, Spencer S, Anderson JA, Maslen IK on behalf of ISOLDE study investigators. Randomised, double blind, placebo-controlled study of fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease: The ISOLDE trial. *Br Med J* 2003;320:1297-303
51. Stockley R.  $\alpha_1$ -Antitrypsin deficiency. In: MacNee V. *Chronic obstructive lung disease*. London: BC Decker Inc, 2002: 80-90.
52. Yohannes AM, Connolly MJ, Baldwin RC. A feasibility study of antidepressant therapy in depressed elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:451-454.
53. Borson S, Gwendolyn J, McDonald RN, Terence-Gayle MD, Deffebach M, Lakshminarayn S, VanTuienen MD. Improvement in mood, physical

- symptoms and function with nortriptyline for depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease *Psychosomatics* 1992;33:190-201.
54. Skwarski K, MacNee W, Wraith PK, Sliwinski P, Zielinski J. Predictors of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with long term oxygen therapy. *Chest* 1991;100:1522-1527.
55. Keller R, Ragaz A, Borer P. Predictors of early mortality in patients with long term oxygen home therapy. *Respiration* 1985;48:216-221.
56. Pulmonary Rehabilitation. Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Guidelines *Chest* 1997;112:1363-96.
57. Tjep BL. Disease management of COPD with pulmonay rehabilitation *Chest* 1997; 112: 1630-56.
58. Cooper J. Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1319-30.
59. Roue C. Lung volume reduction in patients with severe diffuse emphysema. *Chest* 1996; 110:28-34.
60. Brenner M. Lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest* 1996; 110: 205-218.
61. Voelkel N. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: MacNee V. *Chronic obstructive lung disease*. London: BC Decker Inc, 2002: 352-364
62. Kaya A, Kaya S. KOAH atağında tedavi. İçinde: Saryal S, Acıcan I. Güncel bilgiler ışığında 'Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'. Ankara: Bilimsel Tıp, 2003: 191-237.
63. Acıcan I. KOAH Atağında antibiyotik tedavisi İçinde: Saryal S, Acıcan I. Güncel bilgiler ışığında 'Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'. Ankara: Bilimsel Tıp, 2003: 217-36.
64. Ensom MH, Chang TK, Patel P. Pharmacogenetics: the therapeutic drug monitoring in future. *Clin Pharmacokinet*. 2001; 40(11): 783-802.

65. Gu L, Gonzales FJ, Kalow W, Tang BK. Biotransformation of caffeine, paraxanthine, theobromine and theophylline by cDNA-expressed human CYP1A2 and CYP2E1. *Pharmacogenetics* 1992;2(2): 73-7.
66. Fuhr U, Doehmer J, Battula N, Wolfel C, Kulda C, Keita Y, et al. Biotransformation of caffeine and theophylline in mammalian cell lines genetically engineered for expression of single cytochrome P450 enzymes. *Biochem Pharmacol* 1992; 43: 225-35.
67. Hamdy SI, Hiratsuka M, Narahara K, Endo N, El-Enany M, Moursi N, et al. Genotyping of four genetic polymorphisms in the CYP1A2 gene in the Egyptian population. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 321-24.
68. Nakajima M, Yokoi T, Mizutani M, Kinoshita M, Funayama M, Kamataki T. Genetic polymorphism in the 5'-flanking region of human CYP1A2 gene: effect of the CYP1A2 inducibility in humans. *J Biochem* 1999; 125: 803-8.
69. Quattrochi LC, Tukey RH. The human cytochrome Cyp1A2 gene contains regulatory elements responsive to 3-methylcholantrene. *Mol Pharmacol* 1989; 36:66-71.
70. Chida M, Yokoi T, Fukui T, Kinoshita M, Yokota J, Kamataki T. Detection of three genetic polymorphisms in the 5' flanking region and intron I of human CYP1A2 in the Japanese population. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90: 889-902.

ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FARMASÖTİK BİLİM DALI