

T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI
YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
7.GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ
ŞEF DOÇ.DR.SEDAT ALTIN

TÜRK POPÜLASYONUNDA ENDOTELİN-1 GENİ (+134insA/de1A)
POLİMORFİZMİNİN KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI İLE
İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR.MUSTAFA DÜĞER

İSTANBUL
2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ilmi ve insani yönü ile örnek aldığım, hoşgörüsü ve alçak gönüllülüğüne gıpta ettiğim, azmi ve kararlılığı ile bizlere daima cesaret veren sevgili hocam Doç. Dr. Sedat Altın'a,

İhtisasımda emeği geçen 9. Klinik şefi Doç. Dr. Erdoğan Çetinkaya'ya, Dr. Atayla Gençoğlu'na, diğer klinik şeflerimiz Dr. Saadettin Çıkrıkçıoğlu'na, Doç.Dr.Filiz Koşar'a, Doç.Dr.Güngör Çamsarı'ya, Doç.Dr.Pınar Yıldız'a, Doç.Dr.Veyssel Yılmaz'a, Dr.Emel Çağlar'a, Doç.Dr.Esin Tuncay'a ayrıca cerrahi klinik şefleri Doç.Dr.İbrahim Dinçer'e, Doç.Dr.Atilla Gürses'e, Doç.Dr.M.Ali Bedirhan'a ,

Tezimin düzeltilmesinde emeği geçen Prof. Dr. Serap Hastürk'e, bilimsel araştırmanın önemini bana öğreten ve bu konuda beni eğiten, bana her zaman ağabeylik eden Dr.E.Cengiz Seyhan'a, Endobronşiyal tedavide deneyim ve bilgilerinden yararlandığım Dr.Levent Karasulu ve Dr.Levent Dalar'a,

Bizlere bir abla gibi yaklaşan Dr.Hanife Can'a, yine bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan servisimiz doktorları; Dr.Gülşah Günlüoğlu'na, Dr.Sinem Sökücü'ye, Dr.Nurdan Veske'ye, Dr.Hülya Abalı'ya,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarım Dr.Pelin Karadağ'a, Dr.Seda Tural'a, Dr.Ayşegül Akbaş'a,

Bir abla kadar kendime yakın hissettiğim, maddi ve manevi desteğini her zaman gördüğüm servisimiz sorumlu hemşiresi sevgili Yurdanur Oral'a ve diğer tüm hemşire ve personel arkadaşlara,

Ayrıca beni her zaman destekleyen eşim Derya'ya sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	III
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
BULGULAR.....	45
TARTIŞMA	50
ÖZET.....	56
KAYNAKLAR.....	57

KISALTMALAR

ATS: Amerika Toraks Cemiyeti

BAL: Bronkoalveoler lavaj

BMI: Vücut Kitle İndeksi

6-DYT: 6 Dakika Yürüme Testi

ECE : Endotelin Dönüştürücü Enzim

ERS: Avrupa Solunum Topluluğu

ET-1: Endotelin-1

FEV1: Birinci Saniye Zorlu Ekspiryum Volümü

FVC: Zorlu Vital Kapasite

GOLD: KOAH için Küresel Girişim

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

MMP: Membran Metalloproteinazları

NO: Nitrik Oksit

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

SNP: Tek Nükleotid Polimorfizmi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; Akciğerlerde tam olarak geri dönüşü olmayan hava akımı sınırlanması ile karakterize kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Bilinen en önemli etiyolojik risk faktörü sigara içimidir. Sigara en önemli risk faktörü olmasına rağmen, sigara içenlerin sadece % 15-20'si KOAH'a yakalanmaktadır(1). Bu da hastalığın multifaktöriyel olduğunu ve genetik etkileşimlerin hastalığa yatkınlıkta ve hastalık gelişiminde önemli rol aldığını göstermektedir. Dünyada sigara kullanımının kontrol altına alınamayacağı gerçeği, hastalığın önünün alınamayacağı yanlıgısına yol açmıştır ve bu hastalığın on yıllarca gereken ilgiyi bulamamasına sebep olmuştur. Ancak son dekatta özellikle etyopatogeneze yönelik genetik çalışmalar bu hastalığa ilgiyi yeniden artırmıştır. Hastalığın sosyal ve ekonomik yükü ayrıca hastalığı önlemeye ve anlamaya yönelik çalışmaları tekrar gündeme getirmiştir (2,3).

KOAH heterojen patogeneze sahip yaygın mültifaktöriyel bir hastalıktır. En önemli risk faktörü sigara içimi olmasına rağmen, ailesel özellik taşıyanlarda ve ikizlerde yapılan çalışmalar ve hızlı FEV1 düşüşü hastalığın kompleks genetik etkileşimlerle oluştuğunu göstermektedir. Birçok genetik çalışma yapılmasına rağmen , α -1 Antitripsin eksikliği KOAH gelişiminde tek kanıtlanmış genetik faktördür. Yapılan çalışmaların tekrar edilebilirliğindeki yetersizlik onları tartışmalı hale getirmektedir. KOAH dünyada ölüm sebepleri arasında 4.sırada gelmektedir ve 2020 yılında 3.sıraya çıkacağı tahmin edilmektedir.(3)

İnflamatuvar döngüde yer alan bir çok patogenetik mekanizmanın yanı sıra son yıllarda yapılan çalışmalarda KOAH'lı olguların BAL sıvısında yüksek oranda Endotelin-1 (ET-1) bulunması, KOAH patogenezinde önemli bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir. Beş kısa ekzon ve dört introndan oluşan ET-1 geni 6. kromozomun p kolundadır. ET-1 geni, öncü bir molekül olan ve daha sonra aktif 21 amino asit ET-1 peptidine çevrilen preproendotelini kodlar. Diğer organlara nazaran ET-1 üretimi ve aktivitesi akciğerlerde en üst seviyededir.

Öncü veya aktif ET-1 peptidi hücrede depo edilmediğinden dolayı gen transkripsiyon aktivasyonu sağlanarak bu seviye korunur. ET-1, etkisini yerel olarak gösteren ET-A ve ET-B reseptörlerinde otokrin-parakrin sinyal oluşturarak akciğerlerde görev alır (4).

ET-1 genindeki tek nükleotid gen polimorfizmi ET-1 seviyesiyle ilişkilidir. Bir tane adenin eklemesiyle oluşan tek nükleotid gen polimorfizmi (+134 insA/delA), ekzon 1 in 5' UTR deki transkripsiyon başlangıç bölgesinin 138 bp kadar aşağısında görülür . Transfeksiyon çalışmaları, bu polimorfizmin translasyon etkisinden ziyade artırılmış mRNA stabilitesiyle sağlanan yüksek ET-1 seviyesinin sorumlusu olduğunu gösterir. Bu da preproET-1 mRNA sının 5'UTR transkriplerinde farklı stem loop'lar oluşturması ve adenin eklemesiyle transkripsiyonel stabilitiyi etkileyecek serbest enerjinin, stem loopda sekonder yapısının ve sayısının değiştirmesiyle sağlanır. Bir çalışmada +134 insA/delA polimorfizminin bulunduğu 3A4A ve 4A4A genotiplerinin KOAH riskini artırdığı gösterilmiştir(4) .

KOAH, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır ve genetik yükü ile ilgili ET-1 gen polimorfizminin dikkate değer olduğunu görmekteyiz. Bizim çalışmamızın amacı da, çalışma grubumuzda ET-1 genindeki tek nükleotid gen polimorfizminin KOAH ile ilişkisini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI

TANIM

KOAH son 40 yıl içinde prevalansında ve mortalitesinde en yüksek artış gösteren hastalıklardan biridir (2,3). KOAH'ın doğası gereği ve artan önemine bağlı olarak hastalık hakkında bilgilerimiz tanımında dahil olmak üzere dinamik bir şekilde değişmektedir.

Eski tanımı ile KOAH, kronik bronşit ve amfizeme bağlı, tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı obstrüksiyonu ile karakterize önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Bugün bu tanım yeni bilgiler ve gereksinimler ışığında 'Tam olarak geri dönüşümlü olmayan ve genellikle ilerleyici tarzda hava akımı obstrüksiyonu olan, akciğerlerin zararlı tozlara ve gazlara karşı anormal iltihabi cevabı ile karakterize, belirgin akciğer dışı etkileri de olan önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır' olarak değişmiştir (1).

PREVALANS

Dünya Bankası ve WHO tarafından yürütülen Küresel Hastalık Yüğü Çalışması yayınlanan ve yayınlanmayan çalışmaların verilerini ve uzman tahminlerini kullanmış ve tüm yaş grupları için dünya genelindeki prevalans %1'den biraz düşük olarak saptanmıştır. ABD'de 1988-1994 arasında yürütülen bir çalışmada hava akımı kısıtlanması ölçü olarak kullanılmış ve sigara içenlerde KOAH prevalansı yaklaşık %14 olarak saptanmıştır (3).

KOAH'ın prevalansını saptamaya yönelik ülkemizde yapılmış çalışma sayısı çok azdır. Ülkemizde KOAH'ın prevalansını saptamaya yönelik olarak son uluslararası kriterlere uygun yapılmış 2 çalışma mevcuttur. Adana ilinde yapılan saha araştırmasında 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansı yaklaşık olarak %20 olarak bulunurken, Malatya'da yapılan aynı yaş grubunda prevalans yaklaşık %9 olarak saptanmıştır(5,6). Bu bilgiler ışığında ülkemizde 3,5-4 milyon civarında KOAH'lı hasta olduğu, kesin veriler olmamakla birlikte bu hastaların

ancak %10'una teşhis konulabildiği ve bunlarında düzensiz tedavi aldıkları tahmin edilmektedir.(6) Bu durum gelişmiş ülkelerde de bizden farklı değildir. ABD'de dahi çalışmadan çalışmaya geçişle beraber tüm KOAH'lı nüfusun yalnızca %14-46'ından haberdar olduğu bildirilmektedir (7).

MORTALİTE VE MORBİDİTE

1990'lı yıllarda dünya genelinde KOAH en önemli 6.ölüm nedeni iken, 2000'li yıllarda 4.sırayı almıştır.2020 yılında 3.sıraya yükseleceği tahmin edilmektedir. Günümüzde tüm dünyadaki ölümlerin %4,5'inden diğer bir değişle her yıl yaklaşık 3 milyon kişinin ölümünden KOAH'ın sorumlu olduğu bildirilmektedir. Türkiye'de ise durum kötü anlamda biraz daha farklıdır. 2003 yılında Sağlık Bakanlığınca yaptırılan 'Ulusal Sağlık Yüğü ve Maliyet Etkinlik Projesi' kapsamında KOAH'ın köylerde ve kentlerdeki en önemli 3.ölüm nedeni olduğu ve tüm ölümlerin %6'sından sorumlu olduğu saptanmıştır(8). Bu da kabaca her yıl Türkiye'de 30 bin civarında kişinin KOAH nedeniyle öldüğünü göstermektedir. Ülkemizin, dünyanın 2020 yılında ulaşılacağını tahmin ettiği kötü sonuca 20 yıl öncesinden vardığını söyleyebiliriz (3).

KOAH'ın yüksek mortalitesinin yanı sıra beraberinde getirmiş olduğu morbidite ve yüksek sağlık harcamaları da mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. WHO'nun önermiş olduğu önemli hastalıklara bağlı tüm dünyada her yıl gereksiz yere kaybedilen yıl sayısının hesaplandığı morbidite indeksi DALY'e göre (Sakatlığa Göre Düzeltmiş Yaşam Yılı Kaybı) 1990 yılında yıllık 30 milyon yıl kayıpla morbidite sıralamasında 12.sırada yer alan KOAH'ın 2020 yılında 60 milyon yıl kayıpla 5.sıraya yükseleceği tahmin edilmektedir (3).

RİSK FAKTÖRLERİ

KOAH gelişiminden sorumlu risk faktörleri çevresel ve kişiye bağlı faktörlerden oluşmakta ve hastalık genellikle, birden çok risk faktörünün etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır. KOAH gelişimi ile ilgili risk faktörleri Tablo'da gösterilmiştir (Tablo1).

Tablo 1: KOAH'ta risk faktörleri

Kesinlik derecesi	Çevre faktörleri	Konakçı faktörleri
Kesin	Sigara Mesleksel maruziyet	Alfa-1 antitripsin eksikliği
Büyük olasılıkla	Hava kirliliği Sosyoekonomik durum Alkol Pasif sigara içimi Annenin sigara içimi Diğer mesleksel maruziyet	Düşük doğum ağırlığı Çocukluk solunum yolu enf. Atopi Hava yolu aşırı duyarlılığı Aile öyküsü
Tahmin edilen	Diyetle ilgili faktörler - Yüksek tuzlu diyet - Antioksidan vitamin azlığı - Doymamış yağ asitlerinin fazlalığı Adenovirüs enfeksiyonu	Genetik predispozisyon (polimorfizm) A kan grubu Non-sekretuar IgA

GENLER

Kanıtlanmış tek genetik risk faktörü, nadir görülen herediter α 1-antitripsin (AAT) eksikliğidir .

Tüm KOAH hastalarının sadece %1-2'sinde ciddi AAT eksikliği vardır. Bu durum resesif geçişli olup, erken yaşlarda ve hızlı gelişen panlobüler amfizemden sorumludur (9).

Tablo 2' de AAT düzeyinin araştırılması gereken klinik durumlar görülmektedir.

Tablo 2. AAT eksikliğinin araştırılması gereken durumlar

Sigara içmeyen bir kişide KOAH varlığı
Risk faktörü olmaksızın bronşektazi varlığı
KOAH'ın 50 yaşından önce gelişmiş olması
Bazal amfizem varlığı
Özellikle 50 yaş altında tedaviye yanıt vermeyen astım
Ailede AAT eksikliği ya da 50 yaşından önce gelişmiş KOAH varlığı
Risk faktörü bulunmaksızın siroz varlığı

Proteolitik enzimlerin majör inhibitörü olan AAT, nötrofil elastazın akciğer dokusu üzerine yıkıcı etkisini engeller. Eksikliği durumunda alveol duvarında harabiyet ve amfizem gelişir. AAT eksikliği ile birlikte görülen bronşektazilerde bildirilmiştir(9).

AAT, karaciğerde sentezlenip kana salınan bir akut faz reaktanıdır. AAT'nin eksikliği 14. kromozom üzerinde bulunan son derece pleomorfik bir gendeki mutasyonlara bağlıdır. Genin bilinen 75 allelinden 20'sinin bozukluğunda bu hastalık görülür. Avrupa kökenli insanların %90'ında normal serum AAT düzeyleri ile birlikte normal M allelleri vardır. Bunların fenotipi PiMM olarak adlandırılır. Sadece %1 oranında rastlanan Z alleli (PiZZ) amfizem gelişiminde halen, bilinen tek genetik risk faktörüdür. İleri derecede AAT eksikliği bulunan hastaların %95'inden çoğu Z allelini homozigot olarak taşır(9).

PiZZ fenotipine sahip olanların serumlarındaki AAT düzeyi normalin %16'sı kadardır. AAT eksikliği bulunan PiSS fenotipindeki serum AAT düzeyleri ise normalin %52'si kadardır. S alleli %2-3 oranında görülmektedir. PiSZ heterozigotlarında bu enzimin serumdaki düzeyinin normalin %35'i olduğu bilinmektedir. PiSZ heterozigotlarda orta derecede risk vardır (9).

AAT eksikliği olan hastalarda amfizem gelişiminde sigara içimi önemli bir rol oynar. AAT eksikliği olan sigara içenlerde nefes darlığı ve havayolu obstrüksiyonunun diğer bulgularıyla hekime başvurma 3. ve 4. dekatlarda olur. Oysa sigara içmeyenleri 6. veya 7.dekatlara kadar semptom vermeyebilir. (9)

Genetik bağlantı çalışmalarında KOAH patogenezinde farklı birçok genin rolü olduğu ileri sürülmüşse de bu çalışmaların sonuçları genellikle tutarsızdır ve KOAH gelişmesinde AAT eksikliği dışında etkili fonksiyonel genetik varyantlar saptanamamıştır. (10)

Düşük doğum ağırlığı

İntrauterin hayatta karşı karşıya kalınan sigara, malnutrisyon ve düşük doğum ağırlığı gibi olumsuz etkenler ileri yaşta kişinin ulaşacağı maksimum akciğer fonksiyonlarının normalden az olmasına yol açar(11).

Cinsiyet ve ırk

Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalar, erkekler arasında KOAH prevalansı ve mortalitesinin kadınlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu farklılığın cinsiyetler arasında hastalık gelişimi yönünden bir duyarlılık farkından mı, yoksa çevresel etkenlerle karşılaşmadaki farklılıktan mı kaynaklandığı henüz çok iyi bilinmemektedir. Yapılan son çalışmalar sigara içiciliği paternindeki değişmeyi yansıtacak şekilde kadın ve erkekler arasında prevalansın hemen hemen eşitlenmekte olduğunu göstermektedir (11).

Sigara

KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü sigara içiciliğidir. Gelişmiş ülkelerde sigara veya diğer tütün ürünlerinin tümü KOAH gelişme riskinin % 80-90'ından sorumludur . ABD'de 1980'lerde KOAH mortalitesinin yaklaşık olarak erkeklerde %85, kadınlarda ise %70'inden sigara kullanmanın sorumlu olduğu bildirilmiştir (12). Sigara içicilerde içmeyenlere göre solunumsal semptomlar ve akciğer fonksiyonu anormalliklerinin prevalansı daha yüksek, FEV1 değerindeki yıllık azalma daha fazla ve KOAH mortalitesi daha önemli boyutlardadır(13). Sigara içicilerinin %50'sinde kronik bronşit gelişirken, ancak %15-20'sinde KOAH gelişmektedir. Bu durum bazı sigara içicilerinin sigara dumanının zararlı etkilerine karşı daha duyarlı olmasıyla ilişkili gözükmektedir (14).

Sigara içmeyenlerin sigara dumanı etkisinde kalmasını ifade eden "pasif sigara içiciliği" de solunum semptomlarına ve KOAH gelişimine neden olabilir (15). Yapılan çalışmalarda, anne babaları sigara içen çocuklarda ve çevresel tütün dumanı ile karşılaşan

yetişkinlerde, solunumsal semptomların ve solunum sistemi hastalıklarının daha sık görüldüğü bildirilmiştir(15).

Meslek nedenli maruz kalma

İşyeri ortamında organik- inorganik toz, duman ve gazlarla karşılaşan işçilerde KOAH daha sık görülmektedir. KOAH riski yüksek olan meslekler arasında maden işçiliği (silika, kadmiyum ve kömür gibi), metal işçiliği, odun/kağıt üretiminde çalışma, ulaşım sektörü, çimento, tahıl ve tekstil işçiliği gelmektedir. Mesleki tozlar ve kimyasallara maruz kalma, FEV1 azalma hızında, KOAH mortalitesi ve prevalansında artışa neden olur. Bu etkenlere sigaranın zararlı etkisi de ilave olursa KOAH gelişme riski belirgin olarak artar(16).

İç ve dış ortamdaki hava kirliliği

Kentlerdeki hava kirliliğinin yüksek düzeylerde olması kalp ve akciğer sağlığını olumsuz etkilemektedir. Hava kirliliğinin hangi spesifik elementlerinin zararlı olduğu açıkça bilinmese de 10 µm'den küçük partiküle yoğun maruz kalma KOAH gelişiminden sorumlu olabilir. Havada SO₂, NO₂ ve CO düzeyleri arttıkça atakla acil servislere başvurular artmaktadır(17).

Evlerin içindeki solunabilir partiküller dış ortama göre iki-dört kat daha konsantredir. Havalandırması iyi olmayan evlerde, ısınma ve yemek pişirme amacıyla kullanılan "biomass" yakıtlar olarak adlandırılan bitkisel ve hayvansal yakıtların kullanılması iç ortam hava kirliliğine neden olabilir (17,18). İç ortam hava kirliliğinin özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki kadınlarda KOAH için önemli bir risk faktörü olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (19).

Beslenme

Yapılan çalışmalarda, diyetle antioksidan vitaminlerin (A, C, E) ve doymamış yağ asitlerinin yetersiz alımı ve tuzun fazla alınmasının KOAH gelişimi için olası birer risk faktörü olduğu düşünülmektedir(20).

Solunum sistem infeksiyonları

Çocukluk çağında özellikle de yaşamın ilk yılında geçirilen solunum yolu infeksiyonları, akciğer gelişimini ve savunma mekanizmalarını olumsuz etkileyerek ileri yaşlarda KOAH gelişimi için risk oluşturur (21). Özellikle viral infeksiyonlar (respiratuar

sinsityal virüs) inflamasyona zemin oluşturarak yaşamın sonraki dönemlerinde solunum semptomlarında artış ve akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olabilmektedir (22).

KOAH'ı olan hastalardaki solunum yolu infeksiyonları sonraki fonksiyonel bozulmayı hızlandırabilir ve irreversibl bir yetersizliğe neden olabilir; buradaki bir önemli olasılık da KOAH hastalığının kendisinin solunum yolu infeksiyonlarının insidans ve şiddetini arttırabilmesidir(22).

KOAH'TA KLİNİK YAKLAŞIM

KOAH'ın en önemli semptomları; öksürük, balgam çıkarma ve efor dispnesidir. Dispneye genellikle hışıltı (wheezing) eşlik eder. KOAH'lı hastaların çoğu, semptomların ortaya çıkmasından önce en az 20 yıl boyunca günde bir paket sigara içen kişilerdir. Öksürük, balgam çıkarma veya dispnesi bulunan ve/veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine maruz kalma öyküsü olan hastalarda KOAH tanısı düşünülmelidir

Çoğu zaman ilk KOAH semptomu olan ve genellikle dispneden önce başlayan kronik öksürük aralıklı olabilir. Ancak daha sonra her gün ve gün boyunca ortaya çıkar. Bazı vakalarda öksürük olmaksızın önemli boyutlarda hava akımı kısıtlanması gelişebilir. KOAH'lı hastalar öksürük ataklarını takiben genellikle az miktarda balgam çıkarırlar. Balgam çıkarma, başlangıçta sadece sabahları söz konusu iken, zamanla günün diğer saatlerinde de görülmeye başlar. Günlük miktarı 40-50 ml. kadardır ve nadiren 60 ml'yi geçer. Beyaz mukozid, orta derecede viskoz, köpüklüdür ve nispeten kolay ekspektore edilir.

KOAH'ta tipik semptom olan dispne, birçok hastanın doktora başvurma nedenidir ve hastalıkla ilişkili sakatlığın ve anksiyetenin kaynağıdır. Akciğer fonksiyonu bozuldukça, nefes darlığı hastayı daha fazla rahatsız etmeye başlar. KOAH hastaları, nefes darlığı günlük yaşam ve aktivitelerini etkilemeye başladığında, yani FEV1 genellikle %50'lere indiğinde klinisyene başvururlar. İstirahatte dispne ise çok ciddi bir bulgudur ve ortaya çıktığında FEV1 genellikle %30'un altındadır(5).

Zaman zaman KOAH hastalarında hemoptizi şikayeti olabilir. Özellikle atak esnasında dispne, öksürük ve balgam ile birlikte hemoptizi de görülebilir. Kan, inflamasyonlu hava yollarından kaynaklanabilir. Hemoptizi ortaya çıktığında pnömoni, malignite, bronşektazi veya kalp yetersizliği de ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Hışıltılı solunum (wheezing) ve göğüste sıkışma hissi nispeten özgül olmayan semptomlardır ve günler içinde veya aynı gün içinde değişiklik gösterebilir. Hışıltılı solunum veya göğüste sıkışma olmaması KOAH tanısını ekarte ettirmez.

Göğüs ağrısı genellikle hastalığın kendisine bağlı olmayıp, gelişen bir komplikasyon nedeniyle ortaya çıkar. Pnömotoraks, pulmoner emboli, peptik ülserle bağlı olabilir.

Hastalığın ilerlemesiyle ataklar sıklaşır. İleri aşamalarda hipokseminin sonucu olarak belirgin siyanoz gelişir. Hipokseminin daha da şiddetlenmesi ile birlikte hipekapni de oluşur. Sabahları ortaya çıkan baş ağrısı hiperkapniyi düşündürmelidir.

Hastalığın ileri döneminde anoreksi, iştahsızlık ve kilo kaybı gelişir. Hastalık ilerledikçe gelişen aktivite kısıtlaması, hareketsizlik, sosyal izolasyon psikiyatrik bozuklukların gelişmesinde etkindir. Özellikle depresyon ve anksiyete bu hastalarda oldukça sıktır(5).

EVRELEME

Bugüne kadar yayınlanan ulusal ve uluslar arası tanı ve tedavi rehberlerinde KOAH'ın sınıflandırılması konusunda değişik öneriler sunulmuştur (Tablo 3).

Hastaları standart bir şekilde sınıflandıracak bir evreleme sisteminin kullanılması, hastalığın izlenmesi ve tedavisini büyük ölçüde kolaylaştıracaktır. Böyle bir sistemin, epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda, prognozun belirlenmesinde ve klinik önerilerin uygulanmasında sayılamayacak kadar çok yararı vardır.

Tablo 3; FEV1'e göre KOAH evrelemesi

	Hafif	Orta	Ağır	Çok Ağır
ATS (1995)	%50	%35-49	<%35	
ERS (1995)*	%70	%50-69	<%50	
BTS (1997)	%60-80	%40-59	<%40	
Türk Toraks Derneği (2000)*	%70	%50-69	%35-50	<%35
GOLD (2009)**	>%80	%50-79	%30-49	<%30***

*FEV1/FVC< predikte %88 (erkek), %89 (kadın) olması koşulu ile

** FEV1/FVC<%70

*** ya da FEV1<%50 (beklenenin) artı kronik solunum yetersizliği (Deniz seviyesinde nefes alırken PaO2<60 mmHg±PaCO2>50 mmHg olması)

Türk Toraks Derneği KOAH Tanı ve Tedavileri Rehberi ile ERS; FEV1/FVC'nin kadınlarda beklenen değerinin %89, erkeklerde %88'den daha düşük saptanmasını obstrüksiyon olarak değerlendirmiştir (23).

GOLD'un güncellenmiş 2006 raporuna göre KOAH'ta bronkodilatör sonrası FEV1'in beklenen değerinin %80'den küçük olması ve eş zamanlı olarak FEV1/FVC oranının %70'ten küçük olması hava akımı kısıtlanmasının göstergesi olarak kabul edilmiştir. FEV1'in %80'den büyük olmasına karşın, FEV1/FVC oranının %70'ten küçük olmasının ise hava akımı kısıtlanmasının erken göstergesi olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir (24).

TANI YÖNTEMLERİ

1-SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

1.1-Spirometri

KOAH'ta solunum fonksiyon testleri hastalığın tanısında, takibinde, tedavi şeklinin belirlenmesinde, hastalığın şiddetinin ve prognozunun değerlendirilmesinde kullanılır.

KOAH'ta en belirgin fonksiyonel bulgu ekspiratuar akım hızlarında azalma olmasıdır. Ekspiratuar akım hızlarında meydana gelen bu azalma spirometrik incelemelerle ayrıntılı olarak gösterilebilir. KOAH kuşkusu olan bütün hastalarda spirometri yapılmalıdır. Spirometride maksimum inspirasyon noktasında zorlu bir nefes vermeye çıkarılan hava hacmi (FVC) ve bu manevranın ilk saniyesinde çıkarılan hava hacmi (FEV1) ölçülmeli ve bu iki ölçümün oranı (FEV1/FVC) hesaplanmalıdır. Tipik olarak KOAH hastalarında hem FEV1 hem de FVC azalmıştır. Standart spirometrik ölçümler arasında yer alan PEF, FEF25-75 değerleride KOAH'lı hastalarda genellikle düşük bulunur. FEV1 ölçümünün kolaylığı ve değişkenliğinin az olması nedeniyle hava yolları obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan parametredir (25). FEV1'in azalması hava yolları obstrüksiyonunun tipik bulgusudur, ancak genellikle büyük hava yollarındaki değişimleri yansıtmaması nedeniyle KOAH'ın erken dönemlerinde hassas olmayabilir. Bu nedenle erken dönemde KOAH'ın değerlendirilmesinde FEV1/FVC oranının daha duyarlı bir indeks olduğu kabul edilmektedir. Orta-ileri derecedeki KOAH'ta ise hava akımındaki kısıtlanmayı FEV1 değeri daha iyi yansıtmaktadır. Dolayısıyla GOLD KOAH'ta hava yolu obstrüksiyonunun şiddetinin ve hastalığın evresinin belirlenmesinde FEV1'in mutlak değeri ve FEV1/FVC oranının birlikte değerlendirilme zorunluluğunu getirmiştir. Buna göre bronkodilatör sonrası FEV1 değeri

normal olmakla birlikte FEV1/FVC oranının % 70'in altında olması en erken obstrüksiyon bulgusudur ve hafif şiddetteki olguları tanımlamaktadır. Orta ve ileri olgularda ise FEV1/FVC'nin % 70'in altında olmasının yanı sıra postbronkodilatör FEV1 değeri de % 80'den düşüktür.

KOAH mortalite ve morbiditesinin en önemli belirleyicisi FEV1'deki azalmadır. Bu nedenle KOAH seyri, yıllık FEV1 azalması ile değerlendirilir. Ayrıca FEV1 değeri, KOAH'ın evrelendirilmesinde, buna göre tedavinin planlanmasında ve verilen tedavinin sonuçlarının takibinde kullanılan en önemli parametredir. KOAH'lı hastalarda FEV1 değerleri her yıl 30 ile 180 ml arasında düşüş gösterirken, bu düşüş sağlıklı kişilerde 30 ml'nin altında gerçekleşir (26).

1.2-Hava yolu rezistansı

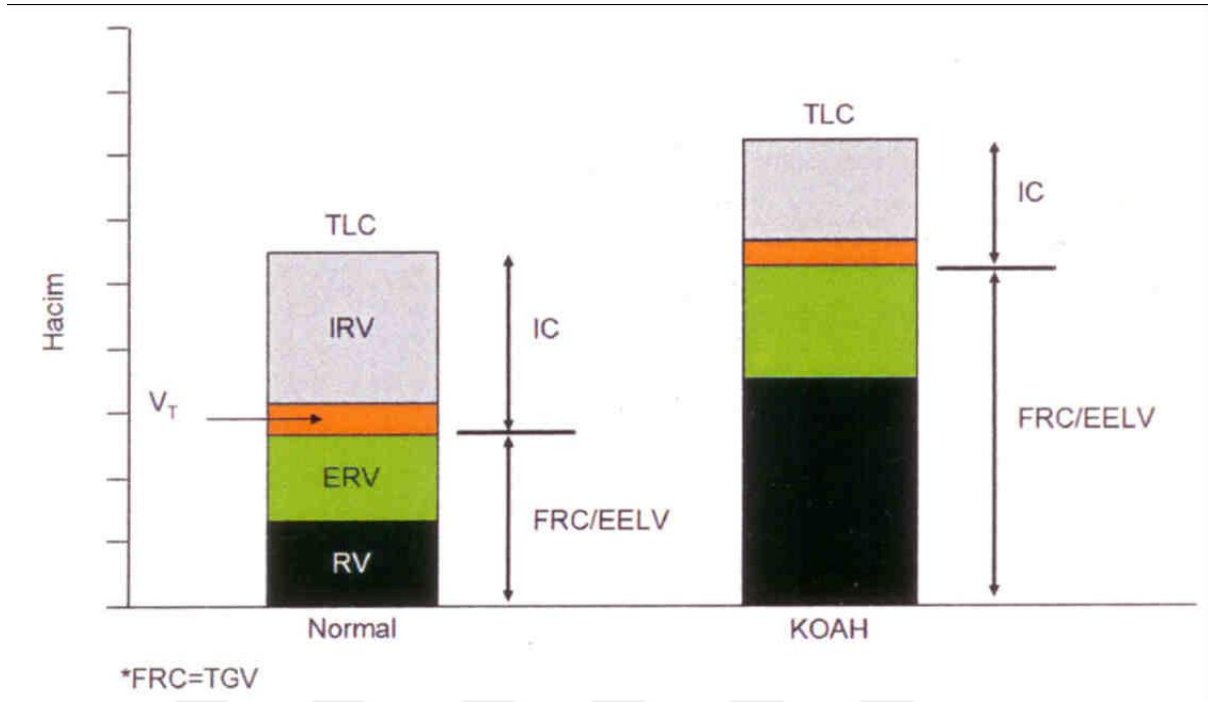
Maksimal hava akım hızlarını etkileyen en önemli faktörlerden biri hava yolu rezistansıdır (Raw). Hava yolu rezistansı hava yollarında her bir birim akıma karşı oluşan basınç farkıdır. KOAH'ta hava yolu direnci hava yolu obstrüksiyonuna bağlı olarak artar. Klinik uygulamada direnç ölçümünün FEV1 ölçümüne üstünlüğü yoktur(5).

1.3-Akciğer volümleri

KOAH'ta akciğer volümleri genelde değişmemiş iken, zamanla özellikle hiperinflasyonun artışı ile birlikte rezidüel volüm (RV), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) artar. İleri vakalarda bunu total akciğer kapasitesi (TLC) artışı izler. Hiperinflasyon gelişen hastalarda FRC'deki artma, inspiratuar kapasite'deki (IC) azalma ile birlikte dir. (Şekil-1)

Akciğer volümleri vücut pletismografisi, gaz dilüsyon yöntemi, radyografik yöntem olmak üzere genelde üç farklı yöntemle ölçülebilmektedir. Vücut pletismografisi bu yöntemler içinde en duyarlı olanıdır. Gaz dilüsyon yönteminde de en sık inert bir gaz olan helyum kullanılır. Radyografik yöntemlerle de akciğer volümleri ölçülmeye çalışıldıysa da, bu yöntem tam olarak oturmamıştır.

Akciğer volümlerinin, semptomların gelişiminde ve ağır KOAH'ta egzersiz performansının sınırlanmasında önemli rolü olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (27). Pek çok çalışma ile hastalarda yürürken dahi ortaya çıkabilen egzersiz nefes darlığının, obstrüksiyonun şiddetinden çok dinamik hiperinflasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Akciğer volümleri fonksiyonel cevabı daha iyi yansıtır. KOAH gibi az reversibl olan bir hastalıkta bronkodilatörlere bağlı semptom iyileşmesi ve egzersiz performansı artışını daha iyi gösterebilir (28).



Şekil 1. Akciğer volüm parametreleri

1.4-Bronkodilatör cevabın değerlendirilmesi (reversibilite)

KOAH tanımından da anlaşılacağı gibi hava akımı obstrüksiyonu kısmen reversibldir. KOAH, hastalarının %10-30' unda reversibilite testi pozitif bulunmaktadır. KOAH'ta reversibilite testi tanı aşamasında önerilmektedir.

Bronkodilatör testi hastalığın stabil evresinde uygulanmalıdır. Hastalar testten altı saat önce kısa etkili inhaler bronkodilatör, 12 saat önce uzun etkili bronkodilatör ve 24 saat öncesinde yavaş salımlı teofilin almamış olmalıdır. Daha sonra bazal değerleri ölçmek amacı ile standart spirometrik ölçüm yapılır. Bu ölçümü takiben, hastaya kısa etkili bir bronkodilatör kullanılır (80µg ipratropium bromür veya 400µg salbutamol). Bronkodilatör uygulamasından 20 dk sonra FEV1 ölçümü tekrarlanmalıdır. Reversibilite testi pozitifliği, bazal değerlere göre FEV1'de en az %12'lik ve 200 ml'lik artış olması olarak değerlendirilir. Bu test astım ile KOAH'ın ayrımında, hastada prognoz ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde yararlıdır(5).

1.5-Difüzyon kapasitesi

Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) testi karbonmonoksitin alveolokapiller membrandan bir birim zamanda belirli bir basınç farkı altında, yüksek basınçtan alçak basınca

doğru geçişidir. DLCO genel olarak membran difüzyon kapasitesi veya kapiller volümde meydana gelen değişikliklere bağlı olarak azalır. KOAH'ta amfizeme bağlı olarak azalır, parankim hasarının bulunmadığı kronik bronşitte değişmez. DLCO ile birlikte difüzyon kapasitesinin alveoler volüme oranı olan transfer katsayısı (DLCO/VA) 'nın da azalması obstrüksiyon için tipik bir bulgudur(5)

2-PULSE OKSİMETRE (SPO2) VE ARTER KAN GAZLARI

Pulse oksimetre ölçümü son derece basit ve non-invaziv olması nedeni ile mutlaka arter kan gazı ölçümünden önce yapılması gereken bir tetkiktir. Sadece hemoglobun oksijen saturasyonu (SaO2) hakkında bilgi vermekle birlikte, saturasyon değeri >%92 olanlarda invaziv bir tetkik olan arter kan gazı ölçümünü büyük oranda gereksiz kılar. Bunun altındaki değerlerde ise oda havası solutularak arter kan gazı ölçümleri mutlaka yapılmalıdır(5)

KOAH'ta başlangıçta hiperkapni olmaksızın hafif veya orta şiddette bir hipoksemi vardır. FEV1 < % 50 oluncaya kadar genellikle hipoksemi görülmez. Hastalık ilerledikçe hipoksemi şiddetlenir, hiperkapni gelişir. Kan gazı anormalliliği akut ataklarda, efor ve uyku sırasında daha da ağırlaşır(5)

3-EGZERSİZ KAPASİTESİNİN DEğerLENDİRİLMESİ

KOAH'ta egzersiz testleri; egzersiz kapasitesinin belirlenmesi, egzersiz kısıtlanmasına yol açan patolojilerin ortaya konulması, pulmoner rehabilitasyon çerçevesi içinde egzersiz eğitiminin planlanması, egzersiz toleransını artırmaya yönelik spesifik tedavilerin belirlenmesi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi gibi amaçlarla yapılabilir .

KOAH'lı hastalarda egzersiz kısıtlanması birden fazla faktöre bağlıdır.

1. Ventilatuvar kapasitenin azalması,
2. Metabolizma ve gaz alışverişindeki değişmeler,
3. Periferik kas disfonksiyonu,
4. Kardiyak yetersizlik,
5. Efor sırasında artan semptomların yarattığı kısıtlanma.

Bu faktörlerin birkaçı bir arada olabilir. İleri dereceli KOAH'lılarda ventilatuvar kapasitede azalma efor kısıtlanmasından sorumlu olan en önemli etkidir. Ventilatuvar kapasitenin azalmasına etki eden çeşitli nedenler bulunmaktadır. KOAH'ta hava akımının

azalması maksimal ventilatuvar kapasitenin azalmasına yol açmaktadır. İkinci bir neden ise dinamik hiperinflasyonun varlığıdır. Dinamik hiperinflasyon inspirasyonun başlangıç evresinde inspiratuvar yükün artmasına yol açar. Aynı zamanda inspiratuvar kasların uzunluk-

gerilim özelliklerini değiştirerek bu kaslarda mekanik dezavantaja neden olur, kas ve akciğerlerde volüme duyarlı reseptörleri stimüle ederek dispne hissini artmasına yol açar. Son olarak, egzersiz sırasında yüksek volümlerde solunum yapılması respiratuar sistemin basınç-volüm eğrisinin özelliğine göre solunumun kompliyansın az olduğu kısımlara taşınmasına, dolayısıyla solunum işinin artmasına neden olur.

Bu hastalarda sistemik inflamasyon ve malnütrisyon nedeni ile iskelet kas kütlelerinin azalması, pulmoner hipertansiyona bağlı olarak sağ ventrikül fonksiyonlarının yetersizliği ve egzersiz sırasında kardiyak atım hacminin azalması da efor kapasitesinin kısıtlanmasına neden olan diğer faktörlerdir.

Düşük egzersiz seviyesinde solunum kaslarının gereksinimi total O₂ tüketiminin %35-40'ını kapsar, oysa normal kişide bu oran %10-15'tir.

Egzersiz kapasitesini değerlendirirken yürüme testleri ve kardiyopulmoner egzersiz testleri kullanılmaktadır.

Kardiyopulmoner egzersiz testleri hastanın fizik egzersiz kapasitesini en iyi şekilde ölçen, egzersiz kısıtlanmasının nedenlerinin değerlendirilmesinde oldukça ayrıntılı bilgiler veren yöntemlerdir. Ancak bu tür testlerin yapılması zaman gerektiren, pahalı ve daha çok araştırmalar için gerekli ayrıntıları kapsamaktadır. Kardiyopulmoner egzersiz testlerinin yerine 6 dakika yürüme testi ve giderek hızlanan mekik yürüme testi tercih edilmektedir.

3.1-6 Dakika yürüme testi:

6 DYT, egzersiz kapasitesini objektif olarak gösteren bir testtir. (29) Bu testin yaygın kullanım alanı bulmasının en önemli nedenlerinden birisi kolay uygulanabilir olmasıdır.

Test, hastanın altı dakikalık bir sürede yürüyebildiği mesafeyi ölçer. Ayrıca, yürüme testi esnasında gelişen oksijen desaturasyonu, dispne ve bacak yorgunluğu düzeyi de saptanabilir. Dispne ve bacak yorgunluğu için Borg kategori skoru ya da Visual Analog Scale (VAS) kullanılmaktadır. (30)

KOAH'lı hastalarda 6 DYT'nin en önemli endikasyonu bronkodilatasyon, pulmoner rehabilitasyon, volüm küçültücü cerrahi, akciğer transplantasyonu gibi çeşitli tedavi yöntemlerinin etkinliğinin saptanmasıdır. Altı DYT endikasyonları Tablo 4'de verilmiştir. Ayrıca hastanın o andaki fonksiyonel durumunun saptanmasında, morbidite ve mortalitenin değerlendirilmesinde de etkilidir .

Altı dakika yürüme testinin mutlak kontrendikasyonu ise son bir ay içinde geçirilmiş anstabil anjina ve miyokard infarktüsü öyküsüdür. İstirahatte kalp hızının 120/dakikadan yüksek, sistolik kan basıncının 180 mmHg ve diyastolik kan basıncının 100 mmHg dan

yüksek olması rölatif kontrendikasyonları oluşturur. Risk taşıyan hastalarda test öncesi elektrokardiyogram incelemesi yapılmalıdır .

6 DYT, 30-100 m'lik düz zemini olan yerlerde yapılmalıdır. Ancak şimdiye kadar yapılan çalışmalarda uzunluğu 20-50 m olan koridorlar kullanılmıştır. Koridor uzunluğu boyunca her 3 metrede bir işaret koyulmalıdır. Başlangıç ve bitiş yeri işaretlenmelidir. Test acil girişim olanaklarının sağlanabildiği bir ortamda deneyimli bir teknisyen aracılığıyla yapılmalı, uzun süreli oksijen gereksinimi bulunan hastalar oksijenlerini standart hızda almayı sürdürmelidir.

Testin sonlandırılmasını gerektiren durumlar, test sırasında ortaya çıkan göğüs ağrısı, tolere edilemeyen dispne, bacaklarda kramplar, aşırı yorgunluk, aşırı terleme ve solgunluktur.

Tablo 4: Altı dakika yürüme testi endikasyonları.

Tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme	<ul style="list-style-type: none">_ Akciğer transplantasyonu_ Akciğer rezeksiyonu_ Akciğer volüm azaltıcı cerrahi_ KOAH_ Pulmoner hipertansiyon_ Kalp yetmezliği
2. Fonksiyonel düzeyin ölçülmesi	<ul style="list-style-type: none">_ KOAH_ Kistik fibrozis_ Kalp yetmezliği_ Periferik vasküler hastalıklar_ Fibromiyalji_ Yaşlı hastalar
3. Mortalite ve morbiditenin değerlendirilmesi	<ul style="list-style-type: none">_ Kalp yetmezliği_ KOAH_ Primer pulmoner hipertansiyon

3.2- Bode indeksi

KOAH'ta morbidite ve mortalitenin en önemli belirleyicisi FEV1'deki azalmadır. Bu nedenle KOAH seyri, yıllık FEV1 azalması ile değerlendirilir. Bununla beraber hipoksemi veya hiperkapni, 6 DYT mesafesinin kısa oluşu, ileri derecede nefes darlığının varlığı, düşük

BMI gibi risk faktörlerinin de artmış ölüm riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir . En son olarak da Dr. Celli ve ark.'ı, hastalığın solunumsal ve sistemik sonuçlarını, FEV1'den daha iyi kategorize edebilecek çok boyutlu bir derecelendirme sistemi oluşturdular (31). Böylece BMI, bronkodilatör sonrası FEV1 (beklenenin %'si olarak), 6 dakika yürüme mesafesi ve MMRC nefes darlığı ölçeğini içeren ve bu ölçütlerin baş harfleri kullanılarak adlandırılan “ BODE İndeksi” oluşturuldu.

B (bodymass index – BMI)

O (airway obstruction -hava yolu obstrüksiyonu)

D (dispne – nefes darlığı)

E (exercise capacity - egzersiz kapasitesi)

BODE indeksi 0 ile 10 arasında puanlandırılmış ve istatistiksel olarak ölüm riskini hesaplamak için BODE 4 kısma (Quartil) ayrılmıştır. BODE skoru 0–2 ise 1.Q, BODE skoru 3–4 ise 2.Q, BODE skoru 5–6 ise 3Q, BODE skoru 7–10 ise 4.Q olarak tanımlanır. BODE skoru arttıkça mortalitenin arttığı, BODE skoru 7–10 arasında mortalite hızının daha fazla olduğu gösterilmiştir (32).

İndeks oluşturulurken, (B) için kg / m² cinsinden BMI hesaplanmaktadır. FEV1 (beklenenin %si) hava yolu obstrüksiyonu için kullanılmaktadır. MMRC nefes darlığı ölçeği kullanılarak nefes darlığı derecesi belirlenmektedir (Tablo 10). 6 DYT sonucundaki yürüme mesafesi metre cinsinden alınarak egzersiz kapasitesi olarak kullanılmaktadır. Daha sonra BODE indeksi skorlaması yapılmaktadır.

MMRC ölçeğinde nefes darlığı şiddetini belirleyen 5 soru vardır ve skorlarken de, hastanın verdiği yanıt hangisi ise sorunun sıra numarası skor olarak saptanır (Tablo 5).

Tablo 5: MMRC Nefes Darlığı Ölçeği

0. Derece: Ağır egzersiz dışında nefes darlığı yok.

1. Derece: Düz zeminde hızlı yürürken, acele ederken veya hafif yokuş çıkarken nefes darlığı oluşuyor.

2. Derece: Aynı yaştaakilere göre daha yavaş yürüme ile veya düz zeminde kendi hızında yürürken nefes almak için durmak zorunda kalacak şekilde, nefes darlığı oluşması

3. Derece: Yaklaşık 100 m yürüyünce nefes almak için durmak veya düz zeminde birkaç dakika yürüyünce durmak zorunda kalacak şekilde nefes darlığı oluşması

4. Derece: Evden çıkamayacak kadar nefes darlığı çekmek veya giyinip soyunurken nefes darlığı çekmek

5. Derece: İstirahatte nefes darlığı

KOAH PATOLOJİSİ

KOAH, hava yolları ve akciğer parankimasının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. KOAH olgularında patolojik değişiklikler, büyük hava yolları, küçük hava yolları ve akciğer parankiminde görülür. İlerlemiş KOAH olgularında hava yolları ve akciğer parankiması harabiyetine sekonder olarak pulmoner vasküler sistemde, sağ kalp ve solunum kaslarında da patolojik değişiklikler ortaya çıkar (33).

Büyük hava yolları

KOAH vakalarının santral hava yollarında çok sayıda morfolojik değişiklikler tanımlanmıştır. Bunlar; submukozal mukus bezlerde genişleme, düz kas hiperplazisi, bronşiyal duvarda kalınlaşma, kartilaj atrofisi, enflamasyon ve epitel tabakasına ait değişikliklerdir. Santral hava yolları epitel tabakasına ait tanımlanan yapısal değişiklikler atrofi, goblet hücrelerinde sayıca artış, fokal skuamöz metaplazi, silli hücre sayısında ve ortalama uzunluğunda azalmadır.

Kronik bronşitin en temel değişikliği olan mukus sekresyonu artışının esas nedeni epitel altındaki serö-müköz bezlerdeki hiperplazidir. Sayı ve sıklıkları artmış egzokrin karakterdeki bu bezler bronş duvarında kalınlaşmaya neden olur. Hiperplazi, bu bezlerden özellikle mukus sekrete edenlerinde görülür, seröz hücrelerde önemli değişiklik olmaz. Müköz glandların sadece sayı ve sıklığı artmaz, glandların lümeni de genişler (34). Böylece aşırı mukus salgısına mukosilyer fonksiyon bozukluğu da eklenerek hava akımı kısıtlanmasına katkıda bulunur (35).

Son yapılan çalışmalarda, hava yolu epiteli ve submukozal bezlerde T lenfosit ve nötrofillerin, submukozada ise T lenfosit ve makrofajların egemen olduğu bir inflamasyon bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda, CD8+ T lenfositlerin egemen T lenfosit alt grubu olarak inflamasyonda rol oynadığı, hava yolu inflamasyonu ile hava yolu obstrüksiyonu arasında yakın bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir. İnflamasyon, hava yolu duvarında kalınlaşmaya ve lümeninde ilerleyici daralmaya yol açabilmektedir (36).

Küçük hava yolları

Periferik hava yolları çapı 2 mm ve daha küçük olan membranöz bronşları ve bronşiyollerini kapsar. KOAH'ta hava yolu direnci artışının en önemli nedeni bu hava yollarında oluşan yapısal değişikliklerdir.

KOAH olgularında periferik hava yollarında histopatolojik olarak tespit edilen başlıca bulgular; mukus plaklarıyla lümenin tıkanması, goblet hücre metaplazisi, hava yolu duvarı inflamasyonu, fibrozis, düz kas hipertrofisi, bronşiyol–alveol tutamakların kaybı, bronşiyollerde daralma ve bükülmedir (37). Bu değişiklikler hava yolları duvarının kalınlaşmasına neden olarak lümeninde daralmaya yol açmakta ve hava yolu obstrüksiyonu gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Hava yolu duvarındaki inflamasyon, çevresindeki alveollerin duvarında hasara neden olarak, alveoler tutunmada azalmaya ve hava yolunda bükülme/deformasyona yol açmaktadır.

Akciğer parankimi

KOAH'ta akciğer parankiminde gözlenen temel değişiklik amfizemdir. Amfizem, terminal bronşiyol distalinde hava boşluklarında, belirgin fibrozis olmaksızın, duvar hasarı ile birlikte anormal ve kalıcı genişleme olarak tanımlanır (38).

Amfizemin sınıflandırması anatomopatolojik olarak yapılmaktadır ve genel olarak sentlobüler, panlobüler ve paraseptal olmak üzere üç grupta incelenmektedir.

Sentasiner (sentlobüler) amfizemde, asinüsün merkezi kısmı etkilenmiştir ve esas olarak respiratuar bronşiyollerde yerel yıkım gözlenmektedir (12).

Panasiner (panlobüler) amfizemde terminal harabiyet vardır ve bronşiyol distalindeki tüm hava boşlukları etkilenmiştir. Daha çok akciğerlerin alt loblarını tutar. Bu amfizem formu erken yaşta sigaraya bağlı amfizem gelişen hastalarda ve alfa 1-antitripsin eksikliğinde görülür (12).

Üçüncü bir amfizem tipi olarak paraseptal veya distal asiner amfizem tanımlanır. Terminal respiratuar ünitenin proksimal kısımları sağlam kalırken, periferik yapıların alveollerin duvarlarının hasarlanması sonucu gelişen amfizem tipidir. Sıklıkla üst loblarda ve plevra altlarında görülür. Distal asiner amfizem apikal bölüme oluşumuna sebep olabilir ve özellikle gençlerde bunun rüptürü sonucu spontan pnömotoraks gelişebilir (12).

Düzensiz amfizem; daha önce herhangi bir nedenle hasarlanmış akciğerde oluşan skar dokusuna eşlik eden amfizem tipidir. Sıklıkla 1 mm' den 1 cm.ye kadar değişen boyutlarda hava yolları genişlemesidir. Akciğer parankiminde bu tip amfizem dokusuna öncülük eden lezyon sıklıkla küçük nodüller nedbelerdir (örneğin tüberküloz). Bu tip amfizemin yaygınlığı öncülük eden nedbe alanlarının yaygınlığına bağlıdır.

Diğer değişiklikler

Akciğer damarlarındaki değişiklikler hastalığın erken döneminde başlar. Damar duvarlarındaki değişikliğin alveoler hipoksi nedeniyle geliştiği düşünölmekle birlikte, mekanizma tam olarak açıklanamamıştır (39). Başlangıçta bu değişiklikler damar duvarında kalınlaşma ve endotel disfonksiyonu ile karakterize iken, daha sonraları bunları damar düz kas kitlesinde artma ve damar duvarının makrofaj ve CD8+ T lenfosit hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu izler (40). Bu değişikliklere ek olarak, amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişir (37). Oluşan pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikölda dilatasyon ve hipertrofi gelişimine (kor pulmonale) yol açabilir (41).

KOAH olgularında diyafragmada yapısal değişiklikler ve atrofi ortaya çıkabilir(5)

KOAH'TA PATOGENEZ

KOAH'ın patogenezinde çeşitli etiyolojik faktörler rol oynamaktadır. Etiyolojik faktörler içinde en önemlisi sigaradır. Aktif içilen sigara kadar pasif sigara maruziyeti de önemlidir. Ev içi ısınma–yemek pişirmede kullanılan odun, odun kömürü, tezek, hava kirliliği, mesleki maruziyet, inflamasyon, kronik aşırı mukus sekresyonu, aşırı oksidan ve proteaz artışı, yetersiz proteaz inhibitörü ve antioksidan varlığı, kronik bronkopulmoner infeksiyonlar, yeterli olmayan sosyoekonomik koşullar (büyüme-beslenme), cinsiyet, atopi ve bronş aşırı duyarlılığı kişilerde farklı şiddetlerde KOAH etiyolojisinde rol oynar (34).

A) KOAH patogenezi'nde inflamasyon:

Sigara dumanı ve solunum yolu ile alınan iritan maddeler, hava yollarında ve akciğer parankiminde inflamatuvar bir yanıt gelişimine yol açabilmektedir. Bu inflamasyon, akciğerlerin koruyucu/tamir mekanizmaları ile ortadan kaldırılamazsa, doku hasarına neden olabilmektedir. Sonuçta, mukus hipersekresyonu, hava yolu daralması ve fibrozis, parankim harabiyeti (amfizem) ve damarsal değişiklikler oluşmaktadır. Tüm bu patolojik değişiklikler hava akımı kısıtlanmasına ve KOAH'ta gözlenen diğer fizyolojik değişikliklerin gelişimine yol açar. Sigaraya maruz kalan bireylerin bronş duvarının histopatolojik incelemelerinde, duvar epitelinde yer yer destrüksiyon, periferik hava yollarında goblet hücrelerinin sayısında artış, epitelyal ve subepitelyal tabakada nötrofil, makrofaj, T-lenfosit birikimi izlenmektedir. Ayrıca bronş duvarında ödem (permeabilite artışına bağlı olarak), düz kas kitlesinde artış bulunmaktadır.

KOAH patogenezinde kronik inflamasyonun rolü çok önemlidir. KOAH'ta kronik inflamasyonla ilişkili patolojik değişiklikler, santral hava yollarında, küçük hava yollarında

(bronşiyollerde) ve akciğer parankiminde bulunmaktadır. Hastalık progresyon gösterdiği zaman değişiklikler pulmoner dolaşım, kalp ve solunum kaslarına da yansımaktadır. İnflamasyonun yoğunluğu, hücresel ve moleküler özellikleri hastalık ilerledikçe değişiklik göstermektedir (42).

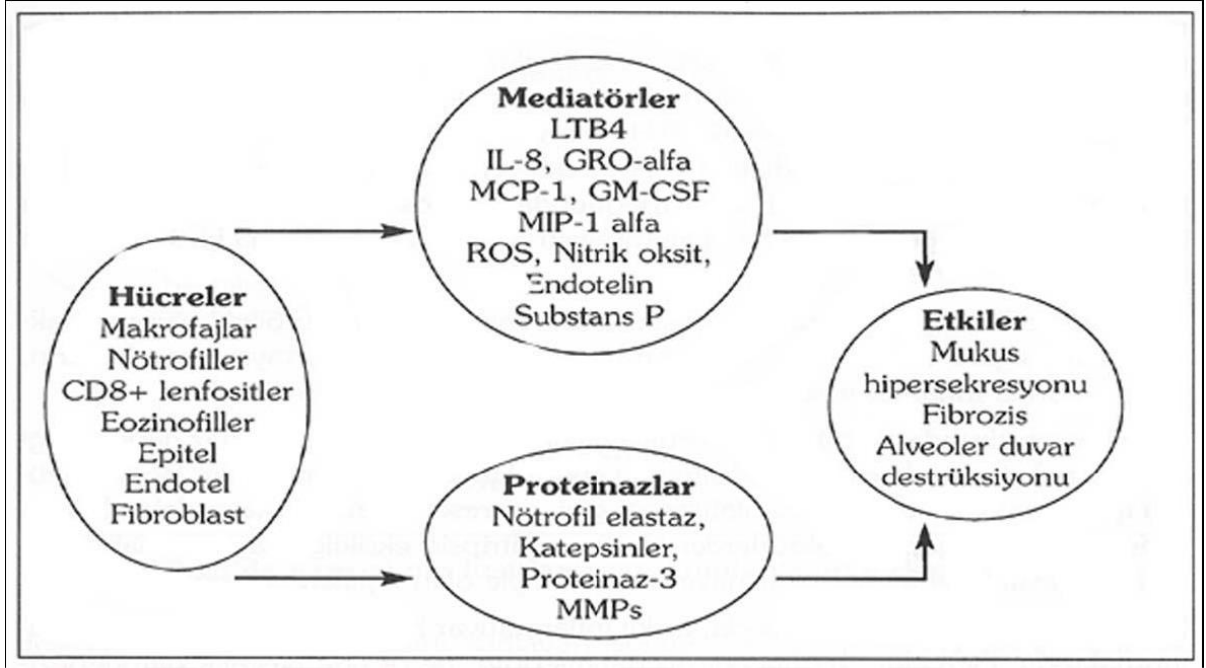
Kronik sigara dumanı maruziyeti ile birlikte;

1. Akciğerlerin terminal hava yollarına inflamatuvar hücre göçü olmakta,
2. İnflamatuvar hücrelerden akciğer ekstrasellüler matriksini parçalayan elastolitik proteinaz salgılanmakta ve ECM hasarı ortaya çıkmakta,
3. Elastik lif ve diğer ECM komponentlerinde efektif olmayan onarım görülmektedir (42).

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 (sigara dumanındaki oksidan bileşikler) ya da genetik faktörlerden de (alfa 1-antitripsin eksikliği) kaynaklanabilmektedirler (23,42).

Patogeneizde rolü olan inflamatuvar hücreler

KOAH'lı hastaların hava yolunda, inflamatuvar hücrelerin sayısında artış bulunmaktadır. Gerçekte, bu hücrelerin hangilerinin, ne ölçüde hastalık patogenezi ya da progresyonuna katkıda bulunduğu tam olarak bilinmemektedir. Ancak, KOAH'lı hastalarda inflamatuvar hücreler arasında belirgin bir etkileşim bulunduğu bilinmektedir. KOAH patogenezinde sorumlu olduğu düşünülen hücreler ve mediatörler şematik olarak Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: KOAH'ta hücresel mekanizmalar.

KOAH'taki inflamasyonun temel hücreleri nötrofiller (lümende), makrofajlar ve lenfositlerdir (submukozada ve özellikle de CD8+). Özellikle atak sırasında, eozinofillerin sayısında da artış saptanabilmektedir. Tüm bu artışlar, sadece inflamatuvar hücrelerin sayısında değil, aynı zamanda hücrelerin yaşam süreleri ve/veya aktivasyonlarında da ortaya çıkmaktadır.

a)Nötrofiller; KOAH gelişiminde nötrofillerin rolü tam olarak anlaşılamamış olsa da hastalığın klinik parametreleri (hava yolu obstrüksiyonu derecesi gibi) ile balgam ya da bronkoalveoler lavaj (BAL) örneğinde (hem stabil dönemde hem de atak sırasında) saptanan aktif nötrofil (balgam çalışmalarında nötrofil aktivasyonunu işaret eden myeloperoksidaz ve human nötrofil 'lipocalin' düzeyinde de artış olduğu gösterilmiştir) sayısı arasında bir korelasyon bulunmaktadır. Bununla birlikte hava yolu ya da akciğer parankiminde ise az miktarda nötrofil artışı olmaktadır. Bu durum nötrofillerin, akciğer parankimi ve hava yolu aracılığı ile hızlı bir geçiş yaptıklarını ya da degranüle olarak histolojik örneklerde tanınmadıklarını düşündürmektedir (43).

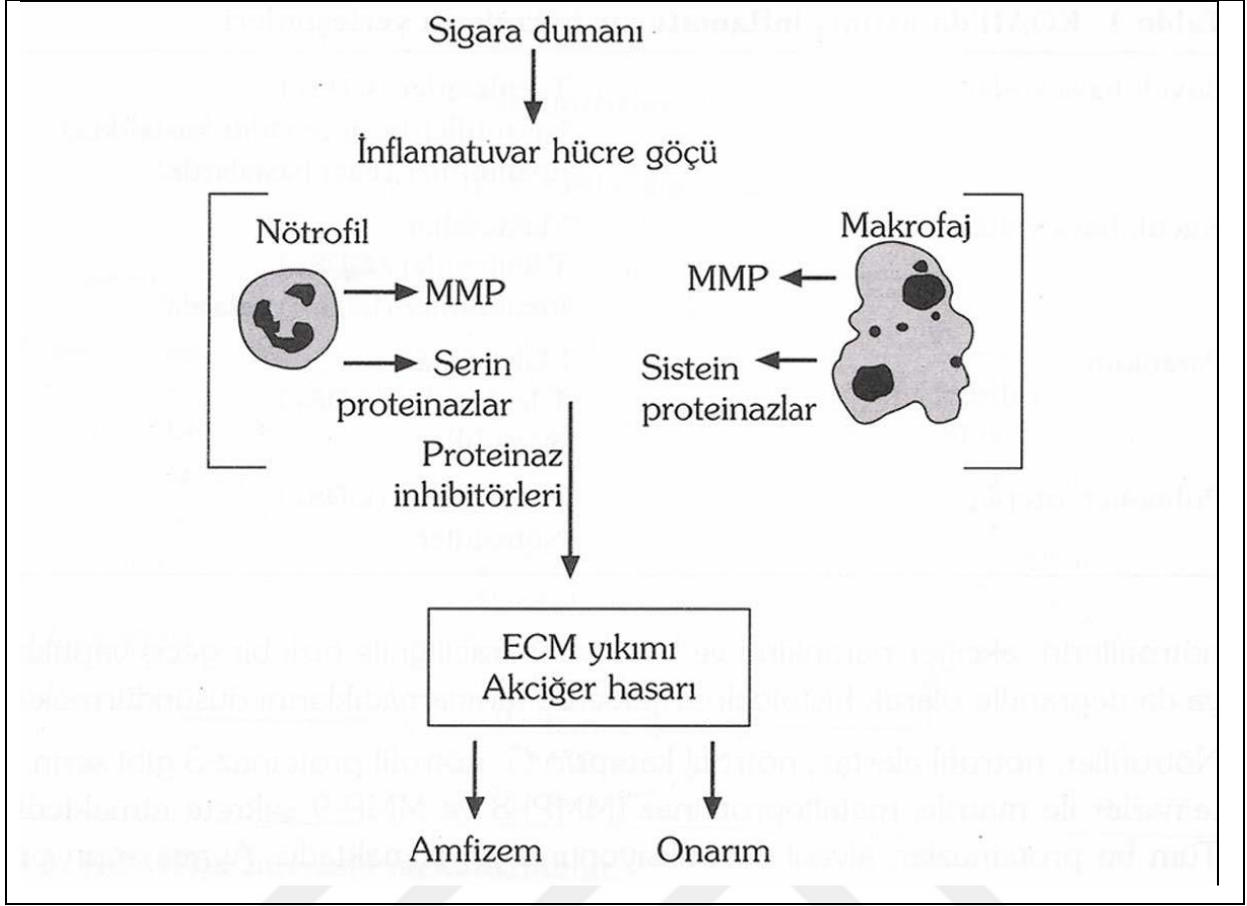
Nötrofiller, nötrofil elastaz, nötrofil katepsin G, nötrofil proteinaz-3 gibi serin proteinazlar ile matriks metalloproteinaz-8 ve MMP-9 sekrete etmektedirler. Tüm bu proteinazlar, alveol destrüksiyonuna yol açmaktadır. Amfizem gelişmiş hastalarda bronkoalveoler lavajda MMP-8 (kollagenaz) ve MMP-9 (jelatinaz B) konsantrasyonları

artmıştır. Ayrıca serin proteinazlar, oldukça güçlü bir mukus stimulanı olarak, kronik mukus hipersekresyonuna katkıda bulunmaktadır.

Nötrofil sayısı ile FEV1'deki düşüş arasında bir korelasyon bulunmaktadır. Benzer şekilde bronş biyopsilerinde ve balgamda saptanan nötrofil sayısı ile hastalığın ciddiyeti ve akciğer fonksiyonlarındaki düşme hızı arasında da korelasyon bulunmaktadır. Farklı çalışmaların sonuçlarına göre KOAH'ın ciddiyeti arttıkça, bronşial inflamasyonun paterni değişmekte ve nötrofillerin daha baskın olduğu bir görünüm kazanmaktadır (42, 44).

b) Makrofajlar: Normal akciğerlerde makrofajlar temel savunma hücreleridir. Patogenezdeki rolleri hala tartışmalı olsa da makrofajların KOAH'ın patofizyolojisinde temel rol oynadığı düşünülmektedir. KOAH'lı hastalardan alınan çeşitli örneklerde büyük ve küçük hava yollarında, akciğer parankiminde makrofaj sayısında artış (5-10 kat fazla) bulunduğu gösterilmiştir. Temel olarak makrofajlar da sigara içenlerde amfizematöz değişikliklerin (alveolar destrüksiyonun geliştiği) ilk görüldüğü yer olan respiratuar bronşiolerde bulunmaktadır. Sigara dumanı ile aktive olan makrofajlardan TNF- α , IL-8 ve LTB4 gibi çeşitli inflamatuvar mediyatörler ve reaktif oksijen radikalleri serbestleşmektedir. Alveolar makrofajlar aynı zamanda MMP-2, MMP-9, MMP-12, katepsin K, L, S ve nötrofil elastaz gibi elastolitik enzimler de salgılamaktadırlar. Bu inflamatuvar proteinlerin büyük kısmının up-regülasyonunda KOAH'lı hastaların makrofajlarında aktive olan, transkripsiyon faktörü nükleer faktor- κ B (NF- κ B) rol oynamaktadır. Sonuçta, makrofajlar KOAH'ta nötrofilik inflamasyonun oluşumunda yönetici rolü oynamaktadırlar (42,45).

Yapılan çalışmalarda, hava yolundaki makrofaj sayısı ile KOAH'ın ciddiyeti (amfizem ve küçük hava yolu obstrüksiyonu) arasında korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Hastalığın yavaş progresyonu ve kronik seyri de makrofajların kronik artışı ile paralellik göstermektedir (42).



Şekil 3. Sigara dumanının akciğere etkisi

Sigara dumanına uzun süre maruziyet sonucu; akciğerlere inflamatuvar hücre göçü olmaktadır. Bu hücrelerden açığa çıkan proteinazların miktarı kendi inhibitörlerinin düzeyini aştığında, ortaya çıkan onarım anormal olmakta ve bu hatalı onarım sonucunda da hava yolu hasarım ile hava yolu duvarında anormal genişlemeler oluşmaktadır (42).

c) T-Lenfositler: Santral, periferik havayolları ve akciğer parenkiminde özellikle submukozal bölgede CD8⁺ (sitotoksik) hücreler ağırlıklı olmak üzere T-lenfositlerin total sayısı artmıştır (46,47). T hücre sayısı ile alveolar destrüksiyon ve havayolu kısıtlanmasının ciddiyeti arasında da bir korelasyon vardır (47). T-Lenfositlerin KOAH inflamasyonundaki rolleri tam olarak anlaşılamamış olsa da özellikle de CD8⁺ T-Lenfositlerinin perforin, granzyme-B, TNF- α salgılayarak alveolar epitel hücrelerinin sitolizisine ve apoptozisine neden olarak, hücresel hasara katkıda buldukları ve inflamasyonun devamlılığından sorumlu oldukları düşünülmektedir (23,42).

d) Eozinofiller: Eozinofillerin patogenezdaki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, stabil KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde eozinofil sayısında artış gösterilmese de eozinofilik katyonik protein (ECP) ve eozinofilik peroksidaz (EPO) düzeylerinde artış olduğu

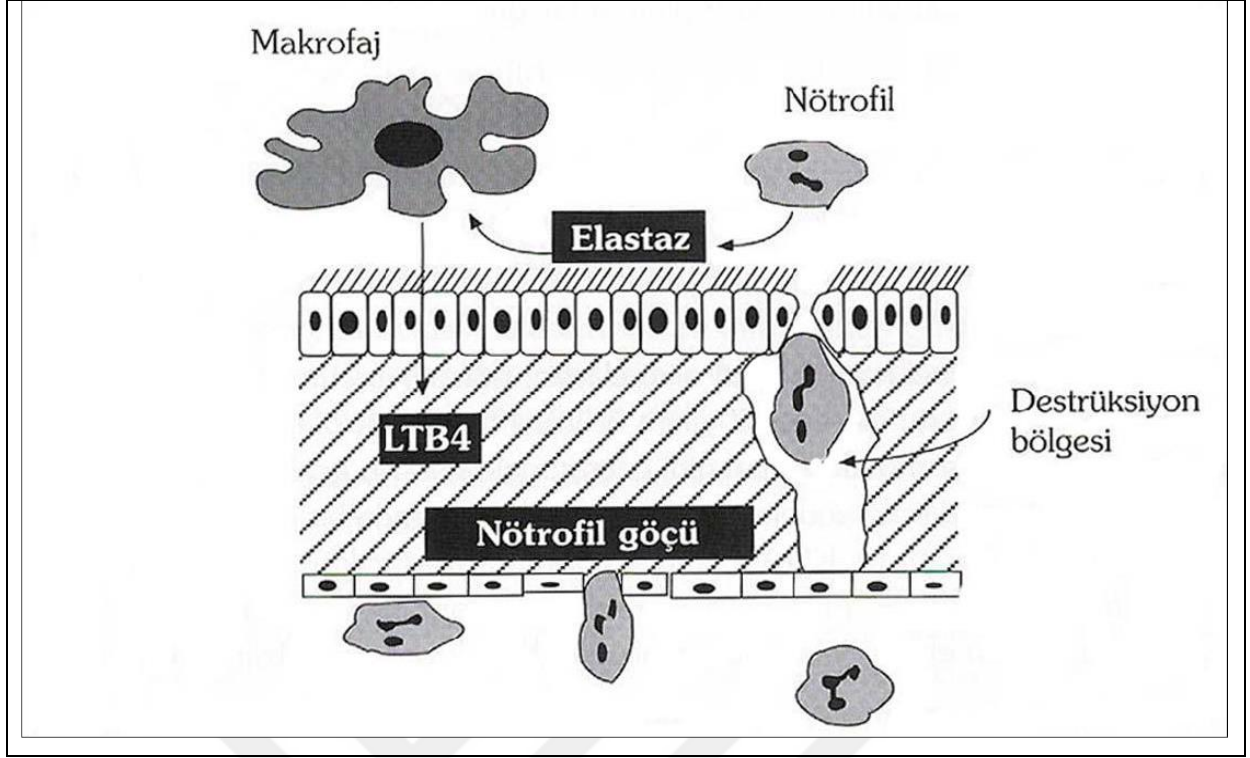
saptanmıştır. Bu durum eozinofillerin degranüle olarak ışık mikroskopunda görülememeleri ile açıklanmıştır. Eozinofil degranülasyonundan, balgamla aktive nötrofillerden kaynaklanan nötrofil elastazın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çalışmaların çoğu atak sırasında hava yollarında eozinofillerin arttığını göstermektedir (42,48).

e) Epitelyal hücreler: Hava yolunda silyalı kolumnar epitel hücreleri ve goblet hücreleri temel olmak üzere çeşitli epitelyal hücreler bulunmaktadır. KOAH'ta sigara dumanına sürekli maruz kalınması ile birlikte duyarlı kişilerde epitel hücrelerini birbirine bağlayan desmosomlar zarar görür. Hücre aralıkları genişler, sigara dumanı ve zararlı faktörler submukozaya kolayca ulaşır (34). Epitel hücrelerinin bu fiziksel ve kimyasal bariyer fonksiyonu dışında, sigara dumanı ile aktive olmuş epitel hücrelerden sentez edilen ve salgılanan TNF- α , IL-1 β , granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve IL-8 gibi çeşitli mediyatörler, inflamatuvar hücre farklılaşmasında, kemotaksisinde ve aktivasyonunda görev almaktadır. Özellikle küçük hava yollarındaki epitelyal hücreler lokal fibrozis gelişiminde etkili bir mediyatör olan transforming growth factor (TGF)- β 'nın önemli bir kaynağıdır. Ayrıca çeşitli çalışmalar, bronş epitel hücrelerinin nitrik oksit, endotelin, araşidonik asit gibi çeşitli proinflamatuvar mediatörleri de sentez edebildiğini göstermiştir (42).

2. İnflamatuvar mediyatörler

KOAH'ta aktive olmuş farklı inflamatuvar hücrelerden proteinazlar, oksidanlar ve toksik peptidler gibi çeşitli mediatörler sekrete olmaktadır. Bu mediatörler arasında LTB₄, IL-6, IL-8 ve TNF- α özellikle önemlidir. Çünkü bu mediyatörlerin akciğer yapılarına zarar verebilme ve/veya nötrofilik inflamasyonu devam ettirebilme yetenekleri bulunmaktadır.

a) Lökotrien B₄: LTB₄, nötrofillerin akciğere toplanmasından sorumlu temel kemoatraktandır. Hastaların BAL ve balgam örneklerinde LTB₄'ün düzeyinde artış bulunmakta olup, LTB₄'ün büyük oranda alveolar makrofaj kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Ortama çağrılan nötrofillerden salınan nötrofil elastaz, alfa-1 antripsin eksikliğinde yetersiz bir şekilde inhibe olmaktadır. Elastaz, makrofajları daha fazla LTB₄ sekrete etmesi için stimüle etmekte ve sonuçta akciğerlere daha fazla nötrofil göçü meydana gelmektedir. Böylece akciğerlerde nötrofil aracılıklı hasarlanma artmaktadır (42,34).



Şekil 4. Alveoler makrofajlar; hava yoluna nötrofil göçünü sağlayan LTB4 salgırlar. Bu sırada ortaya çıkan degranülasyon ile doku hasarı gelişir. Nötrofillerden salınan serbest elastaz makrofajları daha hızlı LTB4 üretimi için stimüle eder.

b) İnterlökin 8: IL-8 güçlü, selektif bir nötrofil kemoatraktan sitokindir. Aynı zamanda nötrofillerin aktivasyonunda da görev almaktadır. Makrofajlardan, nötrofillerden ve hava yolu epitelinden sekrete edilebilmektedir. Sigara içenlerde ve KOAH'lı hastaların balgam ve BAL örneklerinde, IL-8 seviyesi yükselmiş ve akciğerlerde nötrofil sayısı artmıştır. IL-8 aynı zamanda nötrofil ve eozinofil aktivasyonunda da temel rol almakta ve hava yolundaki inflamasyonun ciddiyetinin belirlenmesinde bir belirleyici olarak kullanılabilir. Özellikle de ataklar sırasında balgamda IL-8 düzeylerindeki artışın daha belirgin olduğu gösterilmiştir (42).

c) Tümör nekroz faktör- α : TNF- α önemli bir inflamasyon tetikleyicisidir ve KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Özellikle kilo kaybı olan KOAH'lı hastalarda TNF- α 'nın hem serum düzeyinin hem de periferik monositlerde üretiminin arttığı gösterilmiştir. Bu bulgu, ciddi KOAH'da gelişen kaşekside TNF- α 'nın önemli bir mediatör olduğunu desteklemektedir (42).

Sigara dumanı, makrofajları ve epitel hücrelerini TNF- α üretimi için aktive eder. TNF- α , transkripsiyon faktörü olan NF- κ B'yi aktive ederek infiyardımıyla epitel hücrelerde ve

makrofajlarda IL-8 genini aktive eder ve inflamatuvar olayları hızlandırır. IL-10 yapımını azaltır, matriks metalloproteinaz yapımını hızlandırır. IL-10, yardımcı T lenfositlerinin (Th1) inhibitörü ve inflamatuvar olayların baskılayıcısıdır. KOAH'ta azalmıştır.

Kronik inflamatuvar süreçte rol oynayan IL-6, önemli inflamatuvar hücrelerin ve proteazların sayılarını ve aktivitelerini modüle eder (49). IL-6 sigara ve benzeri çevresel streslere yanıt olarak havayolu epitelinde, makrofajlarda ve vücudun birçok inflamatuvar hücrelerinde sentezlenir.

B) KOAH patogenezi'nde proteinaz-antiproteinaz dengesizliği:

Alveol duvar harabiyeti ve ekstrasellüler matriks yıkımına yol açan proteolitik enzimler ile akciğer dokusunu koruyan proteolitik enzim inhibitörleri arasında ki dengesizliğin sonucu olarak amfizem gelişir. Bu dengesizliğe, proteinazların üretimi ya da aktivitelerinin artmasına karşın antiproteinazların inaktive olmaları veya üretimlerinin azalması yol açar. Bu dengesizlik, sıklıkla inhalasyonla alınan zararlı partikül ya da gazların başlattığı inflamasyonun bir sonucudur. KOAH'ta artmış olan nötrofiller (nötrofil elastaz, katepsin G, proteinaz-3), makrofajlar (katepsin B, L, S ve çeşitli MMP'ler) ve lenfositler (perforin ve granzyme) proteaz üretir. Tüm bu proteinazların başta elastin ve kollajen olmak üzere, alveol duvarının tüm ana komponentlerini yıkabilme özellikleri bulunmaktadır. Nötrofil elastaz, nötrofil proteinaz-3 gibi bazı proteinazlar mukus sekresyonunu indüklemekte, ayrıca nötrofil elastaz mukus bez hiperplazisine de neden olmaktadır. Bu şekilde proteinazlar bir taraftan parankim destrüksiyonuna, bir taraftan da mukus hipersekresyonuna yol açmaktadır (42).

Proteinazlardan organizmayı korumak için yine organizma tarafından proteaz inhibitörleri yapılmaktadır. AAT ve α -2 makroglobülin akciğer hücrelerinde yapıp kan ve sıvılara verilirken; sekretuar lökoproteinaz inhibitör (SLPI), büyük hava yolu hücrelerinde, periferik hava yollarında Clara hücrelerinde ve Tip II alveol epitel hücrelerinde; elafin, epitel hücrelerinde; TIMP (MMP'in doku inhibitörleri), makrofaj ve akciğer parankim hücrelerinde yapılmaktadır (34). Sigara dumanındaki ve inflamatuvar hücre kaynaklı oksidanlar proteaz inhibitörlerinin etkisini azaltır. Proteazlar serbest olarak bulunduğu dokulara zarar verir (50).

C) KOAH patogenez'inde oksidan-antioksidan dengesizliği:

İnsan organizması dışarıdan alınan ve organizmada oluşan oksidanlara yaşam süresince maruz kalmaktadır. Hava kirliliği, sanayi gazları, sigara dumanı dış ortamdan organizmamıza oksidanlar ulaştırırken, metabolik aktiviteler ve fagositoz fonksiyonları sonucu oluşan oksidanlarda organizmanın oksidan yükünü artırır. Epitel, endotel, nötrofil, makrofaj ve lenfositler oksidan kaynağıdır.

Hidrojen peroksit (H₂O₂) ve nitrik oksit, sigara dumanı ve inflamatuvar hücrelerden serbestleşen başlıca oksidanlar olup bunların dışında süperoksit anyonu, hidroksil radikali, nitrojen dioksit gibi oksidanlar da vardır. Bir prostaglandin izomeri olan izoprostan F₂ α III (akciğer oksidatif stresinin vivo biyolojik belirleyicisi olduğuna inanılmaktadır) sağlıklı kontrollere kıyasla, KOAH'lı hastaların hem soluklarında hem de idrarlarında artmış olarak bulunmaktadır. Üstelik bu artış atak sırasında daha da belirgin olmaktadır (42).

Organizmanın solunum yolları ve parankimindeki antioksidan yeteneği oksidan yükünü karşılamaya yeter. Serum kaynaklı albumin, laktoferrin, transferin, sekretuar hücre kaynaklı musin, epitel hücre kaynaklı süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz antioksidanları oluşturur (34, 42,51).

Oksidanlar protein, lipid ve nükleik asit gibi çeşitli biyolojik moleküller ile reaksiyona girmektedir. Bu şekilde ekstrasellüler matriks hasarının yanı sıra, hücre disfonksiyonu ve ölümüne yol açmaktadır. Akciğer dokusunda oluşturduğu direkt hasarın dışında, oksidatif stres aynı zamanda MMP gibi proteinazları aktive ederek ve AAA, sekretuar lökoproteinaz inhibitör (SLPI) gibi antiproteinazları inaktive ederek, proteinaz/antiproteinaz dengesizliğine de neden olmaktadır. Aşırı mukus sekresyonuna, apoptozda artışa, hücre proliferasyonuna, bronşlarda daralmaya sebep olur. Oksidanlar, KOAH'ta önemli olduğu düşünölen IL-8, TNF- α gibi multipl inflamatuvar genlerin ekspresyonuna yöneten transkripsiyon faktörü NF- κ B'nin aktivasyonu ile inflamasyonu da kolaylaştırmaktadır. Bunların tümü KOAH gelişimi ve progresyonunda etkili olur (42,51).

Sonuç olarak; KOAH gelişiminden sorumlu olan hücresel ve moleküler mekanizmalar ile ilgili çeşitli bilgiler bulunmakla birlikte, bu veriler henüz tüm patolojiyi açıklamak için yeterli değildir. Akciğerlerde temelde sigara dumanı ile indöklenen ve daha çok periferde ve parankimde gerçekteşen kronik inflamasyon ve mukus hipersekresyonunun patogenezinde yer alan çeşitli hücreler tanımlanmış olsa da bu hücrelerin ve inflamatuvar mediatörlerin KOAH patogenezindeki rolleri tam olarak anlaşılamamıştır.

Patogenezde rolü olan tüm bu olayların sonucunda meydana gelen değişiklikler:

1. Santral hava yollarındaki değişiklikler:

- Submukozal mukus bezlerinde genişleme
- Düz kas hiperplazisi, bronşial duvarda kalınlaşma
- Kartilaj atrofisi, inflamasyon
- Epitel hücrelerinde atrofi
- Goblet hücre sayısında artış
- Fokal skuamöz metaplazi
- Silia hücre sayısı ve ortalama silia uzunluğunda azalma

2. Periferik hava yollarındaki değişiklikler:

- Mukus plakları
- Goblet hücre metaplazisi
- Hava duvarı inflamasyonu
- Fibrozis, düz kas hipertrofisi
- Bronşiolalveolar bağlantılarda hasar
- Bronşiollerde daralma ve bükülmeler

3. Akciğer parenkiminde değişiklikler:

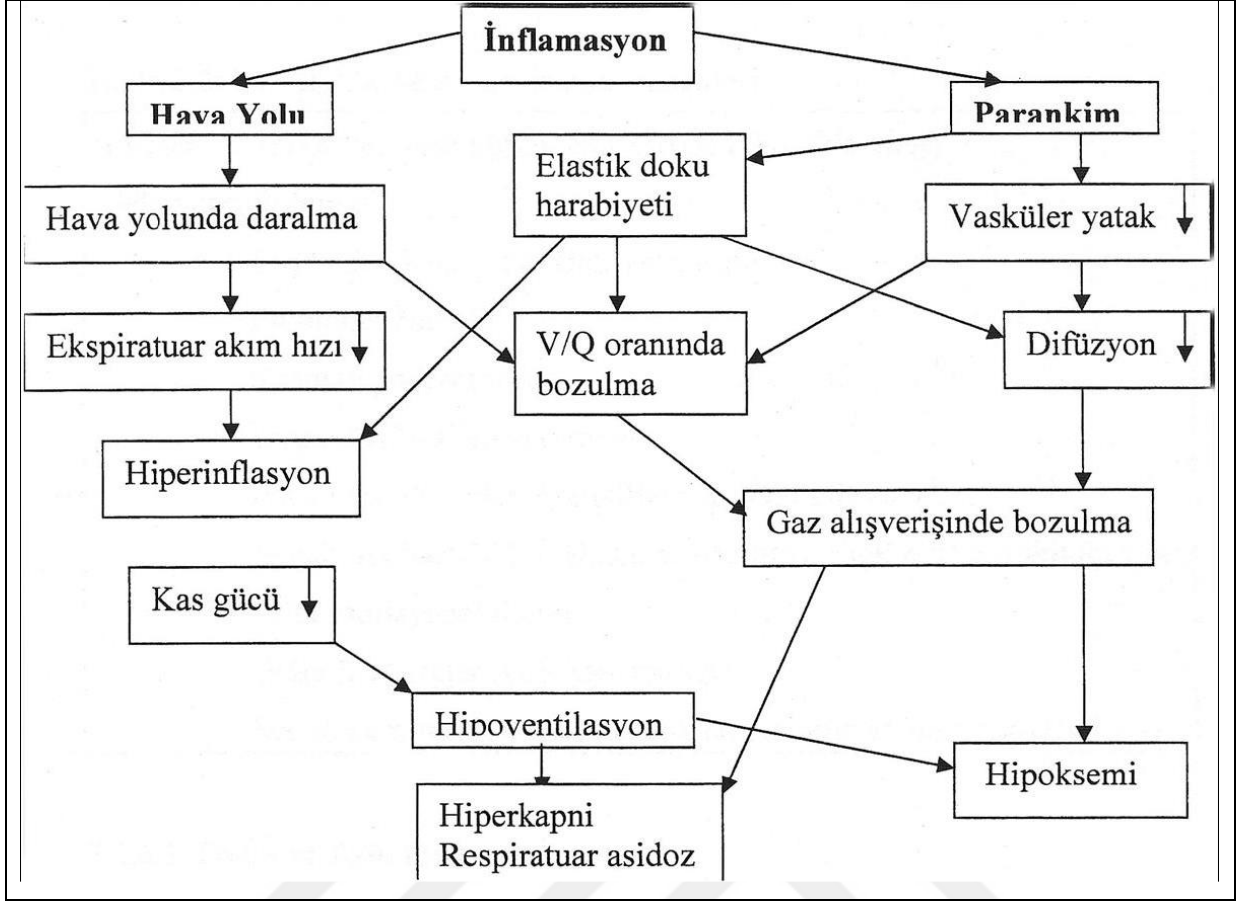
- Alveolar duvar destrüksiyonu ve amfizem

4. Pulmoner vasküler yapılarıdaki değişiklikler:

- İntimal kalınlaşma
- Damar düz kas hücrelerinin çoğalması
- Damar duvarının başta makrofaj ve CD8 lenfositler olmak üzere inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu
- Daha ileri dönemlerde pulmoner kapiller yatakta harabiyet (11,42).

Bu patolojik olaylar sonucunda gelişen fizyolojik değişiklikler;

- Mukus hipersekresyonu ve siliyer disfonksiyon
- Hava akımı kısıtlanması ve pulmoner hiperinflasyon
- Gaz değişim anormallikleri
- Pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale
- Sistemik etkiler (38).



Şekil 5: KOAH'ta fizyopatolojik değişimler

KOAH'TA İNFLAMASYON

1. Sistemik inflamasyon

- Çizgili kaslarda
- Sistemik damarlarda
- Periferik kandadır.

2. Akciğerlerde inflamasyon

- Santral ve periferik solunum yolları duvarında ve lümeninde
- Parankimde
- Pulmoner damarların duvarında

KOAH'TA SİSTEMİK TUTULUM

A-Periferik kan bulguları

Stabil KOAH olgularında sistemik sirkülasyonda nötrofillerin, lenfositlerin ve monositlerin arttığı gösterilmiştir. Ataklarda tüm hücrelerin sayısı artmakta ve bunlara eozinofillerde eklenmektedir.

Periferik kanda inflamatuvar hücreler ile birlikte inflamatuvar sitokinlere de rastlanmaktadır; TNF- α , IL-6, IL-8, C-reaktif protein, LPS bağlayan protein (28). Bu sitokin artışı stabil dönemde ve atak döneminde de belirgindir. Sistemik olarak artmış olan TNF- α , CRP, lökosit sayısı akciğer fonksiyonlarında azalma ile paralellik göstermektedir (51). Sistemik dolaşımında, endotel yüzeyindeki adezyon molekül yoğunluğu, akut faz reaktanları ve endotelin-1 artmıştır (Tablo 6).

Tablo 6: Akut faz proteinleri

(+ Akut Faz Proteinleri)	
CRP	Ferritin
Kompleman (C3,C4)	Fibronektin
SAA (serum amiloid-A)	Fosfolipaz A2
Haptoglobin	Plazminojen aktivator inhibitörü
α 1-Asit glikoprotein	α 2-Makroglobulin
α 1-Proteaz inhibitörü	Hemopeksin
Fibrinojen	Pankreatik sekretuar tripsin inhibitörü
Seruloplazmin	İnter- α proteaz inhibitörü
C4b-Bağlayan protein	Mannoz bağlayan protein
C1-esteraz inhibitörü	Lipopolisakkarit bağlayan protein
eri	
Albumin	Transtiretin
Transferrin α 2-	A2-HS glikoprotein

C-reaktif protein:

CRP bu ismi, Streptococcus Pneumoniae'nın C-polisakkaridini presipite edebildiği için almıştır. CRP; infeksiyonun, travmanın, inflamatuvar, romatizmal ve malign hastalıkların

yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren testtir (52). Salınımı esas olarak karaciğerde, inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile gerçekleşir.

CRP ölçümü özgül olmayan, inflamasyonu gösteren bir test olmasına karşın, bazı hastalıkların tanısında, riskin belirlenmesinde ve izlenmesinde çok önemlidir. Sağlıklı bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 1 mg/L'dir. CRP kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksektir. Sağlıklı bireylerin % 90'da CRP<3,0 mg/L olarak saptanır. CRP inflamasyonu çok iyi kantite eder. Dolaşımdaki CRP'nin hemen tamamı hepatositlerden salgılanır. İnflamasyondan sonra kısa sürede yükselmeye başlayıp, 6 saat sonra CRP düzeyi >5 mg/L olur. CRP 48 saatte maksimuma ulaşır. CRP'nin yarı ömrü 19 saat kadardır. Hastalıklı ve sağlıklı kişilerde CRP'nin yarı ömrü değişmez. Bu nedenle CRP yüksek olan bir kişide, ertesi gün CRP düzeyinde değişiklik olmazsa, "CRP'nin yükselmesine yol açan inflamatuvar durumda değişiklik olmamıştır" diye yorum yapılır. İnflamatuvar neden ortadan kalktığında CRP düzeyinde, diğer akut faz proteinlerinden daha hızlı bir azalma olur. Yarı ömrü 19 saat olduğundan, inflamatuvar neden ortadan kalkmışsa, CRP düzeyinin ertesi gün belirgin olarak azalması beklenir (53). CRP yaşla birlikte bir miktar yükselmektedir. Ancak akut inflamatuvar hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkan yükselmeler hariç tutulacak olursa, CRP düzeyleri genel olarak stabildir. Yani sağlıklı bir kişide CRP 2 mg/L ise daha sonra yapılan kontrol ölçümlerde de CRP bu düzeyde saptanır. CRP'de mevsimsel değişiklik, diurnal varyasyon olmaz, açlık ve toklukla düzeyi değişmez. Ancak karaciğerden sentezlendiğinden, karaciğer yetmezliği olanlarda beklenenden daha az yükselebilir. Eş yumurta ikizlerinde benzer CRP düzeyleri saptanmaktadır. Bu nedenle sağlıklı bireyler arasında CRP düzeylerinde görülen farkların genetik yapı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir Çok sayıda araştırmaya rağmen, CRP'nin in vivo biyolojik fonksiyonu ve önemi hala tam olarak anlaşılammıştır. İn vitro deneylerin sonuçlarına dayanarak, CRP'nin konak savunmasında ve doku onarımında rolü olduğu sonucuna varılabilir. CRP viral infeksiyonlarda genellikle hafif yükselir. Bakteriyel infeksiyonlarda ise CRP genellikle belirgin yüksektir. Erişkinde CRP> 100 mg/L ise, % 80-85 ihtimalle bakteriyel infeksiyonu vardır (54). Bakteriyel infeksiyonlarda verilen antibakteriyel tedavinin etkinliğini izlemede kullanılmaktadır.

B) KOAH'ta periferik damar değişiklikleri

KOAH'ta periferik damarlarda, pulmoner damarlara benzer değişiklikler meydana gelmektedir. Aterom plakları, trombotik lezyonlar, intima, media ve adventisyada değişiklikler (CD8 T lenfositleri, düz kaslarda hipertrofi ve hiperplazi), endotelde geçirgenlik

artışı, adezyon molekül artışı, koroner arterlerde ve özellikle ileri KOAH olgularında sağ kalp değişiklikleri gözlenebilir.

KOAH'TA SİSTEMİK ETKİLER

KOAH tanımı 2006 yılında güncellenmiş GOLD raporunda “önemli bazı akciğer dışı etkilerinin bireylerde hastalık şiddetine katkıda bulunabildiği, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hastalığın akciğer bileşeni tam geri dönüşlü olmayan hava akımı sınırlanması ile karakterizedir. Hava akımı sınırlanması genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partikül ya da gazlara verdiği anormal inflamatuvar yanıtla ilişkilidir.”şeklindedir (55). KOAH'ın sistemik etkileri tablo-7' de özetlenmiştir.

Böylece hastalık tanımına iki önemli boyut daha kazandırılmıştır. Birincisi, KOAH'ın sistemik bir hastalık olduğu, ikincisi de önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olduğudur.

Tablo 7: KOAH'ın sistemik etkileri.

Sistemik inflamasyon	<ul style="list-style-type: none">○ oksidatif stres○ aktive olmuş inflamatuvar hücreler○ sitokin ve akut faz proteinlerin plazma düzeylerinde artış
Nutrisyonel anormallikler	<ul style="list-style-type: none">○ istirahat enerji harcamasında artış○ anormal vücut kompozisyonu○ anormal aminoasit metabolizması
İskelet kas disfonksiyonu	<ul style="list-style-type: none">○ iskelet kas kaybı○ anormal yapı○ egzersiz kısıtlaması
Diğer potansiyel sistemik etkiler	<ul style="list-style-type: none">○ kardiyovasküler sistem üzerine etkiler○ sinir sistemi üzerin etkiler○ iskelet sistemi üzerine etkiler○ endokrin sistem üzerine etkiler

AKCİĞERLERDE İNFLAMASYON

A)Solunum yollarında inflamasyon

KOAH'ta sigaranın etkisi ile inflamasyon periferik solunum yollarında başlamakta ve santral solunum yollarının katılımı ile sürmektedir (56). Sigara dumanı solunum yolu lümeninde önce epitel ve makrofajları etkiler. Respiratuar bronşiyollerin duvarında gözlenen erken lezyon mononükleer hücrelerin ve öncelikle makrofajların artışıdır. Akım kısıtlanmasının ortaya çıktığı KOAH olgularında solunum yollarının duvarında makrofaj ve lenfositler, lümende ise nötrofiller vardır (57).

Sigara içen ve solunum yollarında akım kısıtlanması saptanan KOAH olgularında bronş ve bronşiol duvarında inflamasyon mevcuttur.

Sağlıklı bir erişkinde epitel hücresi solunum yolu açıklığını sağlayabilir. Epitel hücresi kaynaklı nitrik oksit ve prostaglandin E2 bronş düz kaslarının tonusunu düzenler. Epitel hücre kaynaklı nötral endopeptidazlar sinir uçlarından serbestleşen nörokininleri ve P maddesini(Substance P) etkisiz kılarak hava yolu açıklığını korur (58).

KOAH'ta sigara dumanına sürekli maruz kalınması ile birlikte duyarlı kişilerde epitel hücrelerini birbirine bağlayan desmozomlar zarar görür. Hücre aralıkları genişler, sigara dumanı ve zararlı faktörler submukozaya kolayca ulaşır. Sigaranın aktifleştirdiği epitel hücreleri bazı ürünler serbestleştirir. Bu mediatörlerden IL-2 lenfosit göçünden ve proliferasyonundan, makrofaj/monosit göçünden ve aktivitesinden sorumludur. Epitel kaynaklı TGF-1 β ; lenfosit göçüne, fibroblastlarda aktivite artışına, anjiogeneze ve epitel hücre uyarısına sebep olur. LTb4 ve TNF- α özellikle nötrofil göçüne yol açar. Epitel ve makrofaj kökenli TNF- α , NF- κ B etkisi ile daha fazla IL-8 yapımına ve solunum yolunda daha fazla nötrofil birikimine sebep olur. Lenfosit kökenli IL-5 yanında epitel kökenli IL-8, GM-CSF ve sekretuar epitel kökenli IL-5 eozinofillerin göçüne yol açar (51). T lenfositlerin serbestleştirdiği IL-3 ve TGF- β 1 ise bronş duvarında mast hücre birikimine yol açar. TNF- α 'da mast hücre birikiminde rol oynamaktadır (34).

Sigara dumanı ile uyarılan epitel hücreleri aynı zamanda inflamasyonun azalması ve hasarın onarımı yönünde etkili olan mediatörler de üretir ve serbestleştirir; transforming growth factor- α (TGF- α), IL-6, prostaglandin E2. TGF- α doku hasarını, IL-10 ve IL-6 inflamasyonu, PGE2.nötrofil göçünü azaltmaya çalışır (59).

Sigara içen ve solunum yollarında inflamasyonun izlendiği olgularda mukozada toplam lökositler (CD45), total T lenfositleri (CD3) artmış ve nötrofiller birikmiştir. Bazal

membran hizasında lenfositler (CD3, CD8), makrofajlar ve plazma hücreleri, submukozada CD8 lenfositleri ve makrofajların birikimi artmıştır (34).

Epitel hücreleri aralıklarında makrofajlarda olduğu gibi çok sayıda mononükleer hücre birikir. Bu birikimde epitel yüzeyinde aktif adezyon moleküllerinin belirmesinin rolü vardır. Bu adezyon molekülleri CD25, geç aktive olan antijendir (VLA-1). Adezyon moleküllerinin aktivasyonunu makrofajlar başlatır (39)

Bazal membranın altında kalan hava yolu duvarını submukoza ve adventisya olarak iki bölümde inceleyebiliriz. KOAH olgularında inflamatuvar hücreler daha çok submukozada bulunmaktadır. KOAH'ta submukozada nötrofil artışı ile akım kısıtlanması arasında yakın ilişki bulunmuştur.

B) Alveol duvarında ve parankiminde inflamasyon

Sigara içen, hava yollarında akım kısıtlanması olan ve olmayan KOAH olgularında parankimde inflamasyon mevcuttur. Bu inflamasyon bronş duvarındaki inflamasyonun özelliklerini yansıtır. Alveol duvarında makrofajlar, nötrofiller ve CD8+ T lenfositler bulunur. İnflamatuvar hücrelerden serbestleşen mediatörler alveol duvarında yıkıma yol açarlar. Destruksiyon daha çok alveol duvarındaki ve parankimdeki elastik liflerdedir. Alveol duvarındaki destrüksiyon ile inflamatuvar hücreler (özellikle CD8 T lenfositleri) arasında yakın ilişki vardır. Alveol duvarında CD8 T lenfositlerinin yüksek bulunduğu KOAH olgularında akım kısıtlılığı daha belirgindir. Tlenfosit kökenli perforinler nekroza ve apoptoza yol açarlar. Sigara içenlerde oluşan destrüktif parankim hasarı respiratuvar bronşiyoller ve asinüsün santrali ile sınırlıdır. Bu lezyon genellikle akciğerlerin üst alanlarında oluşur (12)

C) Akciğer damarlarında inflamasyon

Pulmoner damarlardaki değişiklikler inflamasyona ait olduğu gibi, destrüksiyon ve hipoksiye sekonder olarak da ortaya çıkabilir. Bronş-bronşiyol duvarında ve akciğer parankiminde arter çevresindeki inflamasyonu değerlendiren çok az çalışma vardır. İnflamasyonun özellikleri bronş duvarındaki inflamasyona benzemektedir (60). Pulmoner arterlerin adventisyasında CD8 T lenfosit infiltrasyonu vardır (46). İnflamasyon arttığında FEV1 azalmaktadır. İnflamasyon epitelde olduğu gibi endotelde de nitrik oksit ve Prostaglandin-E2 yapımını azaltmakta, damar yatağı daraltmaktadır. İnflamasyon ne kadar belirgin ise damar yatağında daralma da o kadar belirgindir (47). Endotelden salınan Prostaglandin-I2'nin azalması damar duvarındaki kas kitlesinin artmasına ve prekapiller yatakta düz kas oluşumuna yol açar. KOAH olgularında tüm damarlardaki düz kaslar

hipertrofik ve hiperplaziktir. Büyük damarlarda da aterom plakları vardır. Ayrıca trombotik lezyonlara rastlanır.

Duvarları inflamasyon ve düz kas hipertrofisi/hiperplazisi ile kalınlaşmış, lümenleri daralmış damar yatağında hipoksik koşullarda vazokonstriksiyon da söz konusudur.

Alveol duvarındaki destrüksiyon damar yatağının total yüzeyini azaltır, pulmoner arter basıncını arttırır, perfüzyon yüzeyini azaltır.

KOAH VE GENETİK

Sigara kullanımı KOAH için bilinen en önemli risk faktörüdür. Bunun yanında her sigara içicisinin KOAH hastası olmadığı göz önüne alındığında, etiolojide genetik risk faktörlerinin rolü olduğu düşünülmektedir. En iyi bilinen genetik risk faktörü de ağır kalıtsal α 1AT eksikliğidir. Yapılan çalışmalarda akciğer işlevlerini düzenleyen birden çok genin etkilendiğine dair kanıtlar elde edilmiştir. KOAH' da önemli olduğu düşünülen ve üzerinde çalışılan başlıca genler; proteaz ve antiproteaz dengesini düzenleyen genler, antioksidan genler, mukosilyer klirensi düzenleyici genler ve inflamatuvar mediatörleri etkileyen genlerdir (61).

KOAH- gen çalışmalarında, KOAH' ın kişinin sigara alışkanlığı, çevresel maruziyetleri, yaşamı boyunca içtiği sigara yoğunluğundan bağımsız olarak aile hikayesiyle yakından ilişkili olduğu görülmüştür (62).

Yapılan çalışmalarda akciğer işlevlerini birden çok genin etkilediğine dair kanıtlar elde edilmiştir. Akciğer işlevlerini etkileyen bu genetik faktörler daha çok akciğer büyümesi ve gelişmesi üzerinden işlemektedir. KOAH'da önemli olduğu düşünülen ve üzerinde çalışılan başlıca genler proteaz ve antiproteaz dengesini düzenleyen genler(örn: α 1AT, serpine2, α 1antikimotripsin, α 2makroglobulin, sekretuar lökosit proteinaz inhibitörü, matriks metaloproteinaz, ADAM33 ve proteaz aktive edici reseptör-2),antioksidan genler(örn:Mikrozomal epoksit hidrolaz,glutatyon-S-transferaz,sitoktom P4501A1 ve ektraselüler süperoksit dismutaz),mukosilier klirensi düzenleyici genler(örn:kistik fibrozis transmembran regülatör ve müsinler) ve inflamatuvar mediatörleri etkileyen genler (vitamin D bağlayıcı protein,TNF-alfa,IL-1 ve IL-11 ailesi) sayılabilir (63).

Şiddetli KOAH'lıların sigara içen kardeşlerinde havayolu darlığı açısından belirgin bir ailesel riskin bulunması da genetik yatkınlığın sık olduğunu göstermektedir (64). Ailelerde FEV1 azalmasının araştırıldığı bir çalışmada ebeveyn-çocuk arasında anlamlı bir korelasyon bulunmazken, kardeşler arasında anlamlı ilişkinin saptanmış olması nedeniyle resesif bir

kalıtım modelini akla getirmektedir(65). KOAH ile α 1-kimotripsin, mikrozonal epoksit hidrolaz, glutatyon-S-transferaz, hem oksijenaz-1 ve TNF-a'yı içeren değişik gen polimorfizmleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (66). Kuşkusuz KOAH genetik ve çevresel faktörlerin birlikteliği ile meydana gelmekte fakat bu süreci hızlandıran anahtar hala bilinmemektedir. Belki de en önemlisi, hangi çevresel faktörün sigara içimi ile birlikte akciğer hastalıklarının gelişimini hızlandırdığının bilinmesidir (67).

KOAH VE ENDOTELİN-1

İnflamatuvar döngüde yer alan Endotelin-1'in bronkoalveoler lavaj (BAL) içerisinde yüksek oranda olması KOAH patogenezinde önemli bir role sahip olduğunu düşündürüyor. ET-1 başlangıç inflamatuvar uyarısından bağımsız, solunum mukozasında inflamatuvara sebep olarak otkrin-parakrin loop oluşturur. Vasküler endotel ve bronşiyal epitelyum hücreleri ve akciğerdeki monositler ve fibroblastlar tarafından üretilen ET-1, akciğer bölgesinde önemli bir inflamatuvar düzenleyicisidir. KOAH patogenezinde vasküler epitelyum tamirinin başarısızlığı nedeni ile epitelyum hücreler ve alveoller apoptoza uğrar. Sigara içimi ET-1 gibi mitojenik ve vasokonstriktör faktörlerin ekspresyonunu artırma gibi zararlı vasküler sonuçlara sebep olur. Sigara içenlerin erken dönemki akciğer patolojisinde akciğer damarlarının kalınlaştığı görülür ve şiddeti günlük içilen sigara sayısı ile korelasyon gösterir. Bu yüzden başlangıç inflamatuvarı, vasokonstriktör ve mitojenik gibi ET-1 otkrin etkileri erken dönemde sigaradan kaynaklanan akciğerin yeniden yapılanmasında yer alabilir ve bu da hastalığın şiddetini destekliyor olabilir. Ayrıca ET-1, KOAH patogenezinde yer alan mukus sekresyonunun, hava yolu düz kas kasılmasını, mikro vasküler sızıntısını, vasküler hücre yapışma moleküllerini ve MMP sekresyonunu düzenler(68).

Beş kısa ekzon ve dört introndan oluşan ET-1 geni 6. kromozomun p kolundadır. ET-1 geni öncü bir molekül olan ve daha sonra aktif 21 amino asit ET-1 peptidine çevrilen preproendotelini kodlar. Diğer organlara nazaran ET-1 üretimi ve aktivitesi akciğerlerde en üst seviyededir. Öncü veya aktif ET-1 peptidi hücrede depo edilmediğinden dolayı gen transkriptasyon aktivasyonu sağlanarak bu seviye korunur. ET-1, etkisini yerel olarak gösteren ET-A ve ET-B reseptörlerinde otkrin-parakrin sinyal oluşturarak akciğerlerde görev alır(69).

ET-1 genindeki tek nükleotid gen polimorfizmi ET-1 seviyesiyle ilişkilidir(70,71). Bir tane adenin eklemesiyle oluşan tek nükleotid gen polimorfizmi (+134 insA/delA), ekzon 1 in 5' UTR deki transkripsiyon başlangıç bölgesinin 138 bp kadar aşağısında görülür. Transfeksiyon çalışmaları, bu polimorfizmin translasyon etkisinden ziyade artırılmış mRNA stabilitisiyle sağlanan yüksek ET-1 seviyesinin sorumlusu olduğunu gösterir. Bu da preproET-1 mRNA sının 5'UTR transkriplerinde farklı stem loop lar oluşturması ve adenin eklemesiyle transkripsiyonal stabilitiyi etkileyecek serbest enerjinin, stem loop da sekonder yapısının ve sayısının değiştirmesiyle sağlanır(70).

ET-1'in regülasyonu makaslama stresi, hipoksi, sitokinler, sitokinler (IL-2, IL-1 β , TNF α , IFN- β vb.), lipopolisakkaridler ve birçok büyüme faktörleri(transforming growth factor β , platelet-derived growth factor, epidermal growth factor vb.) içeren stimuluslarla ET-1 mRNA transkripsiyonunu ve protein sekresyonunu indükleyen transkripsiyon düzeyindedir(72). Otokrin yolla etkili ET-1, ET-1 ekspresyonunu da arttırabilir. ET-1 ekspresyonu NO ile azaltılabilir(73). Bazı uyarılar ayrıca prepro ET-1 mRNA stabilitesini arttırabilir, böylece ET-1 ekspresyonu artar ve sürdürülür. ETA ve ETB reseptör sayıları da hücreye özgüdür ve çeşitli büyüme faktörleri ile düzenlenir(72). ET-1 ve reseptör ekspresyonu birçok farklı fiziksel ve biyokimyasal mekanizmalardan etkilendiğinden patolojik durumlarda ET-1'in rolünü tanımlamak güçtür.

GEREÇ VE YÖNTEM

OLGU SEÇİMİ

Çalışmamız, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları bölümünde haziran 2010 ile ocak 2011 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışmaya 87'si KOAH'lı, 89'u ise sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 176 kişi alındı. Çalışmaya alınan katılımcıların hepsi Türkiye'de ikamet etmekteydi. Çalışmaya en az 20 p/y sigara öyküsü olan ve 40 yaş üstü olanlar alındı. KOAH tanısı, GOLD kriterleri dikkate alınarak, postbronkodilatör FEV1/FVC oranının %70'ten küçük olması, yapıldı. Kontrol grubuna en az 20 p/y sigara öyküsü olan ve 40 yaş üstü, SFT' de obstrüksiyon bulgusu olmayanlar alındı.

Hastalara ve sağlıklı kontrol grubunda bulunan kişilere çalışma hakkında bilgi verildikten sonra aydınlatılmış onam belgeleri yazılı olarak alındı, hastalar ve sağlıklı kontrol grubu için çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma kriterleri aşağıdaki gibi düzenlendi.

Çalışmaya alınma kriterleri (hasta grubu):

- 1- SFT de FEV1/FVC oranı %70 'in altında olan,
- 2-40 yaş üstü kadın ve erkekler,
- 3-En az 20 p/y sigara içme öyküsü olan,
- 4-Aydınlatılmış onam belgesini okuyup imzalayanlar.

Çalışmaya alınma kriterleri (kontrol grubu):

- 1-40 yaş üstü kadın ve erkekler,
- 2-En az 20 p/y sigara içme öyküsü olanlar,

3-SFT de FEV1/FVC oranı %70 'in üstünde olanlar,

4-Aydınlatılmış onam belgesini okuyup imzalayanlar.

Çalışmadan dışlama kriterleri ise şunlardır:

1-Astım, bronşektazi, tüberküloz, sarkoidoz, intertisyel akciğer hastalığı gibi dispne semptomları yaratan akciğer hastalığı olanlar(x-ray,SFT ve Hikaye ile),

2- Ek hastalığı olanlar (Malignite, Diabet, Konjestif Kalp yetmezliği, Karaciğer ve Böbrek Hatalığı),

4-Aydınlatılmış onam belgesini imzalamayanlar.

YÖNTEM

Tüm hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların ve kontrol grubunun yaş,cinsiyet,kilo,boy ,sigara gibi epidemiyolojik özellikleri ve ek hastalıkları kaydedildi. SFT sonuçları ile vakalar değerlendirildikten sonra ek hastalıkları açısından çalışmaya alınma kriterlerine uymayanlar ve dışlanma kriterlerini taşıyanlar çalışmaya alınmadı. SFT ler GOLD kriterlerine göre değerlendirildi. Çalışmaya alınma kriterlerinin sağlayan ve aydınlatılmış onam formunu imzalayanlardan yaklaşık 10 cc kadar periferik venöz kan alındı, EDTA'lı hemogram tüpüne alınan ve +4 derece de saklanan kanlar gün sonunda protokole uygun transfer koşulları altında Genetik Tetkik ve Tanı Laburatuvarına ulaştırıldı.

Solunum fonksiyon testleri

Solunum Fonksiyon testleri hastanemiz Solunum Fonksiyon Testi ünitesinde Spirolab-3 cihazı kullanılarak,GOLD kriterlerine uygun olarak yapıldı,hastalar bu kriterlere göre seçildi, hastalık evresi FEV1'e göre belirlendi(74). Spirometrik inceleme yapılırken

hastalardan 3 defa normal nefes alıp vermeleri istendi. Daha sonra alabildikleri kadar derin bir soluk almaları ve birkaç saniye bekledikten sonra verebildikleri maksimum hızda nefes vermeleri istenerek test tamamlandı. Test teknik açıdan kabuledilebilir en az üç manevra ile gerçekleştirildi ve elde edilen üç ayrı eğriden en yüksek FVC ve FEV1 değerleri seçilerek ,FEV1/FVC oranları hesaplandı. Postbronkodilatör FEV1'in beklenen değerinin %80 'inden küçük olması ve eş zamanlı FEV1/FVC oranınının %70 ten küçük olması hava akımı kısıtlanmasının göstergesi kabul edildi.

Genetik Analiz

1. DNA izolasyonu

Çalışma grubunu oluşturan olgulardan 1 cc 0,5 M Etilendiamintetraasetikasil (EDTA) (Sigma, ABD) tüp içerisine 9 cc kan örneği alınmıştır. Alınan kan örneği falkon tüpü içerisinde 25 cc RBC (Red Blood Cell) lizis solüsyonu [155 mM Amonyum Klorid (AppliChem, Almanya); 10 mM Sodyum Bikarbonat (Merck, Almanya); 0,5 mM EDTA (AppliChem, Almanya)] ile karıştırılarak 20 dk buzda bekletilmiştir. Daha sonra +4 °C 'de 4000 rpm' de 20 dk santrifüj (Hettich, Almanya) edildikten sonra süpernatant dökülüp, pellet üzerine tekrar 25 cc RBC Lizis solüsyonu eklenmiştir. Bu işlem tüm eritrositler giderilene kadar tekrarlanmıştır. Dipte kalan lökositler üzerine 1000 µl RBC lizis solüsyonu eklenmiş, bu karışımın 800 µl' si ependorf tüpüne alınarak stok olarak saklanmıştır. Geriye kalan 200 µl' lik karışım ependorf tüpüne alınarak üzerine 20 µg/ml olacak şekilde Proteinaz K enzimi (MBI Fermentas, Litvanya), son konsantrasyon %0,5 olacak şekilde %10' luk Sodyum Dodesil Sülfat (Merck, Almanya) ve lökosit hacminin 2,5 katı olacak şekilde nükleaz solüsyonu [10 mM Trisklorid (Amresco, ABD) pH: 8; 100 mM Sodyum Klorid (Merck, Almanya), 1 mM EDTA (AppliChem, Almanya) pH: 8] eklenerek bir gece 56 °C 'de sıcak su

banyosunda (Kotterman, Almanya) bekletilmiştir. İkinci gün 1:1 oranında Fenol/Kloroform [Fenol (Merck, Almanya), Kloroform (Merck, Almanya), İzooamilalkol (Merck, Almanya) eklenerek 10 dk çalkalanmıştır. Buz içerisinde 20 dk bekletildikten sonra +4 °C 4000 rpm'de 20dk santrifüj edilmiştir. İki faza ayrılan karışımın üst kısmı başka bir ependorf tüpüne alınarak üzerine toplam hacmin 1/10' u kadar 3 M Sodyum Asetat (Sigma, ABD) ve toplam hacmin 2 katı kadar %95' lik alkol (Tekel, Türkiye) eklenmiştir. Ependorf tüpü alt –üst edilerek DNA görünür hale getirildikten sonra -20 °C' de bir gece bekletilmiştir. Üçüncü gün +4 °C 4000 rpm'de 20dk santrifüj edilerek DNA çöktürülmüştür. Süpernatant kısmı dökülerek tüpe 500 µl %70'lik alkol eklenmiş ve +4 °C 4000 rpm'de 20dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonunda alkol dökülmüş ve tüp kurumaya bırakılmıştır. Kurutulduktan sonra tüp içerisine Tris-EDTA (10 mM TrisHCl, 1 mM EDTA) solüsyonu eklenip 37 °C' de bir gece bekletilerek DNA' nın çözülmesi sağlanmıştır. İzole edilen DNA +4 °C' de saklanmıştır.

2. Endotelin Geni -3A/-4A (-138 insersiyon/delesyon) Polimorfizmi Taraması

Bu çalışmada Endotelin geni -3A/-4A (-138 insersiyon/delesyon) polimorfizmi analizi için PCR-RFLP yöntemi kullanılmıştır. Yapılan PCR' da son konsantrasyonu 0,6 pikomol/µl olacak şekilde primer çifti kullanılmıştır. Diğer PCR bileşenleri; 10 mM Tris-HCl (25 °C pH: 8,8), 50 mM KCl, son konsantrasyonu 0,2 mM olacak şekilde deoksinükleotittrifosfatlar [dATG, dGTP, dCTP, dTTP (Fermentas, Litvanya)] ve 15 mM MgCl₂' dür. Toplam hacim 25 µl' ye ddH₂O ile tamamlanarak PCR reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Endotelin geni -3A/-4A (-138 insersiyon/delesyon) polimorfizmini saptamak için Endotelin geninin gen değişimini içeren bölgesi

5'GCTGCTTTTCTCCCCGTTAA3'

5' CAAGCCACAAACAGCAGAGA3'

primerleri kullanılarak PCR tekniği ile çoğaltılmış ve 195 bç lik PCR ürünleri elde edilmiştir.

PCR' da sıcaklık koşulları; 95 °C' de 5 dk denatürasyon, 35 döngü olarak 95 °C' de 1 dk denatürasyon, 58 °C' de 1 dk hibridizasyon , 72 °C' de uzama ve 72 °C' de 7 dk son uzama olarak gerçekleştirilmiştir (Biometra, ABD). PCR sonrası PCR ürünleri %2'lik agaroz jelle 5µl yüklenerek agaroz jel elektroforezinde kontrol edilmiş; doğru gen bölgesinin amplifikasyonu görülmüşse restriksiyon endonükleaz ile kesim işlemi yapılmıştır.

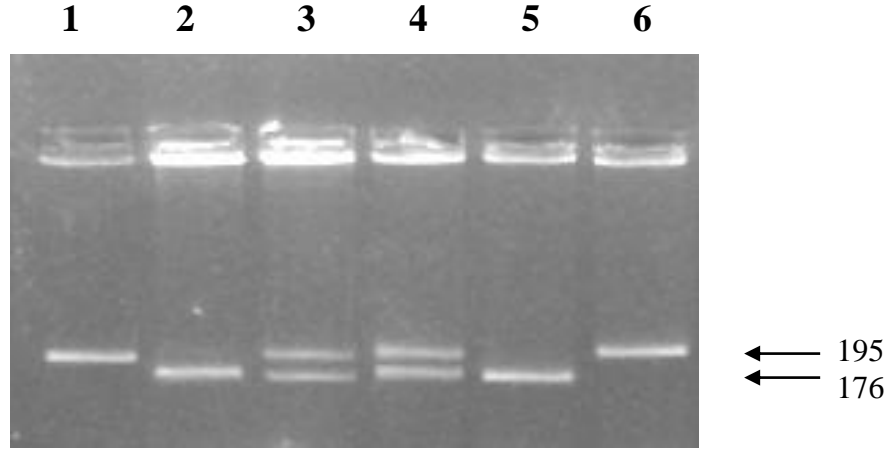
3. PCR Ürünlerinin Restriksiyon Endonükleaz İle Kesimi

Endotelin geni -3A/-4A (-138 insersiyon/delesyon) polimorfiziminin taranması için *Bsi*YI (Fermentas, Litvanya) enzimi kullanılmıştır. 12,5 µl hacimdeki PCR ürünleri, 33mM Tris-asetat, 10mM Magnezyum asetat, 66 mM Potasyum asetat ve 0,1 mg/ml BSA (37 C,pH:7,9) içeren RE tamponu ve her birey için 10 ünite/µl *Bsi*YI olacak şekilde hazırlanan tampon-enzim karışımı ile muamele edilmiştir. PCR ürünü-enzim-tampon karışımı enzimin optimum çalışma sıcaklığı olan 55°C'de 14-16 saat inkübasyona bırakılmıştır.

4. Agoroz Jel Elektroforezi

Restriksiyon enzim kesim sonuçları %3' lük agaroz jelde değerlendirilmiştir. *Bsi*YI enzimi ile kesim yapılmış ürünler Brom-fenol mavisi (Merck,Almanya) ile muamele edilerek jelle yüklenir. 90-100V akımda 30-50 dk kadar yürütülür (Biogen, ABD). Ultraviyole ışıkta (Spectroline, ABD) incelenir.

%3'lük agaroz jelde yürütülen örnekler UV ışık altında değerlendirildiğinde; genotipi -4A/-4A olan bireyler enzim tarafından kesilmemekte ve 195 baz çiftlik bant görülmektedir. -3A/-4A olan bireylerde 195,176,19 baz çiftlik bantlar; -3A/-3A olan bireylerde ise 176,19 baz çiftlik bantlar olduğu görülmüştür.



Şekil 6: Endotelin geni -3A/-4A (-138 insersiyon/delesyon) polimorfizmi RFLP genotiplenmesi 1.örnek kesilmemiş PCR ürünü, 6. örnek: -4A/-4A, 2.ve 5. örnekler: -3A/-3A, 3.ve 4. örnekler -3A/-4A.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS (9) programından yararlanılarak değerlendirildi .KOAHA hastaları ve sağlıklı kontrol grubundaki allel oranları ve genotip dağılımları, üç genotip arasındaki dağılım ki-kare testiyle analiz edildi. İki alelli iki ayrı lokusu içeren karşılaştırmaların sayılarının P değerleri Bonferroni yöntemiyle (Pc) doğrulandı. Fisher exact test, beklenen değerleri 5' in altında olan küçük grupların karşılaştırılması için uygulandı. Hardy-Weinberg equilibrium testleri ki-kare test ile yapıldı. Pulmoner fonksiyon veri analizleri t test kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 176 deneğin demografik özellikleri Tablo-1 de özetlenmiştir. KOAH grubunun yaş ortalaması $60,4 \pm 8,9$ iken, sağlıklı kontrol grubunda yaş ortalaması $50,2 \pm 8,3$ olarak saptandı. KOAH grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. ($p < 0,001$).

KOAH grubunda paket/yıl olarak sigara içme miktarı ortalama $46,4 \pm 18,6$ paket/yıl iken bu miktar kontrol grubunda $32,6 \pm 13$ paket/yıl idi. KOAH grubunun sigara kullanma süresi ve miktarı kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. ($p < 0,001$)

Tablo 8: Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri.

	KOAH'lı hastalar (n:87)	Sağlıklı olgular (n:89)	<i>P değeri</i>
Yaş; ortalama \pm SS	$60,4 \pm 8,9$	$50,2 \pm 8,3$	$< 0,001$
Sigara; paket/yıl	$46,4 \pm 18,6$	$32,6 \pm 13$	$< 0,001$
Sigara içen/ bırakan	56/31	62/27	AD
BKI	24 ± 4	27 ± 7	0,06
Erkek/kadın	80/7	73/16	AD
FEV1(% predicted)	$44,3 \pm 18$	89 ± 15	$< 0,001$
FEV1/FVC (% predicted)	56 ± 8	81 ± 5	$< 0,001$

BKI: Beden kitle indeksi, SS; standart sapma, AD: istatistiksel anlamlı değil

Tablo 9: KOAH'lı hastaların hatalık evresine göre demografik ve genetik özellikleri

evreler	Olgu sayısı (n=87)	Cinsiyet (Erkek)	Sigara (Smoker/exsmoker)	Genotipler			Alleller	
				3A3A	3A4A	4A4A	3A	4A
1	4	4/0	0/4	2	2	0	6	2
2	30	25/5	15/15	16	14	0	46	14
3	30	30/0	12/18	18	12	0	48	12
4	23	21/2	4/19	9	13	1	41	15

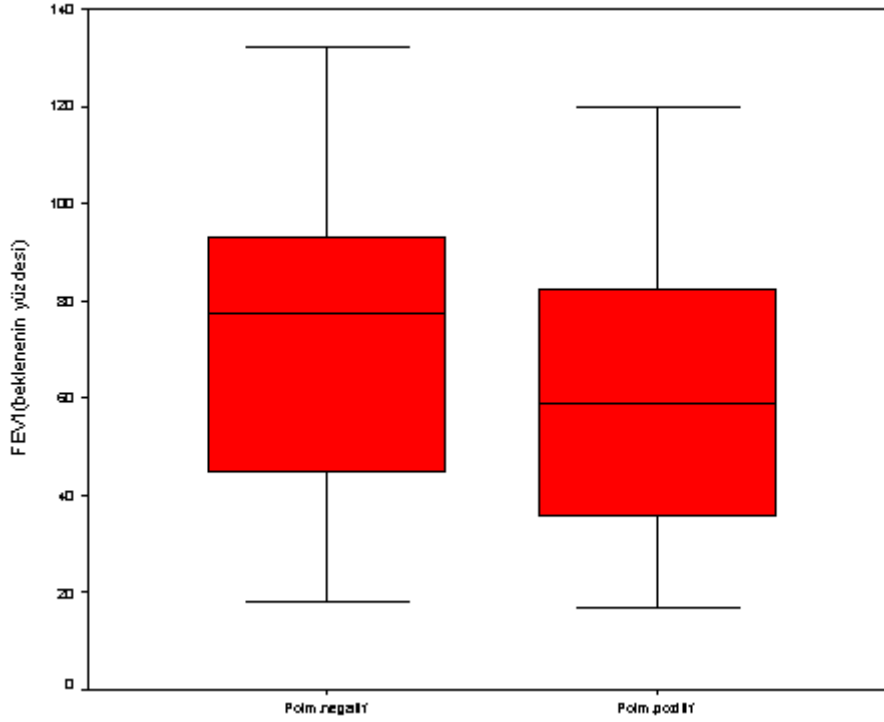
Endotelin-1 geni polimorfizmi (+134 insA/delA) için allel sıklığı ve genotip dağılımı Tablo 9'de gösterilmiştir. İstatistiksel analizler sonucu +134insA/delA tek nükleotid gen polimorfizminin hastalarda sağlıklılara göre anlamlı düzeyde yüksek oranda olduğu saptandı ($p<0,013$).

Tablo 10: Olguların Endothelin 1 +134 insA/delA gen allel ve genotip sıklığı

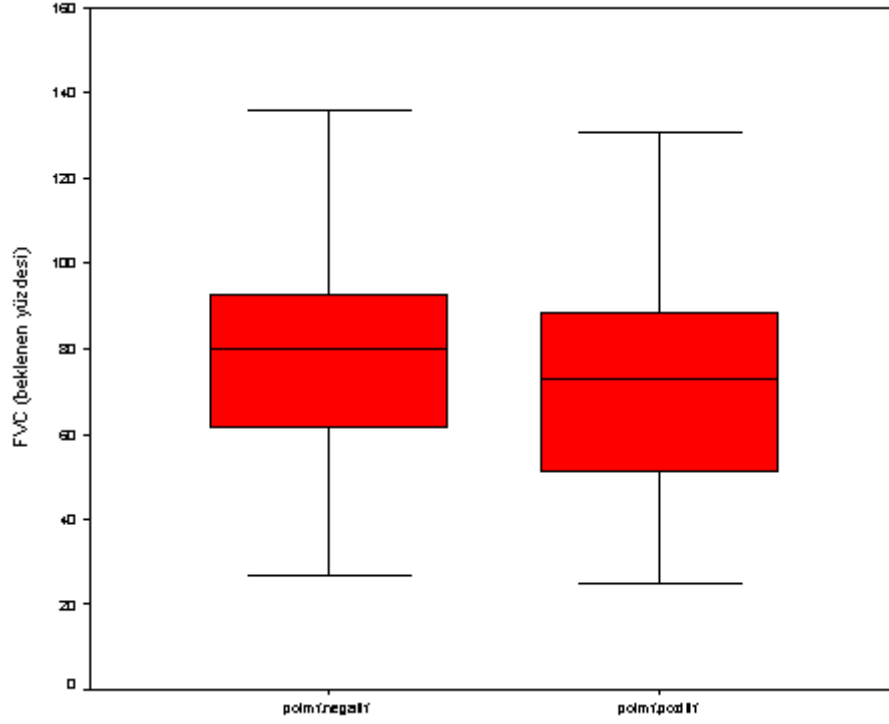
Polymorphism	KOAH'lı hastalar (n= 87)	Sağlıklı olgular (n=89)	P değeri (X^2)	Odss ratio	(% 95 GA)
134insA/delA					
Genotip					
3A3A	45 (% 51)	63 (% 71)		1,52	1,08-2,1
3A4A	41 (% 47)	23 (% 25)	0.013 (6,7)	0,67	0,5-0,9
4A4A	1 (% 2)	3 (% 4)			
Allel sıklığı					
3A	131 (%76)	149 (% 84)	0.044 (3,8)	0,7	0,62-0,98
4A	43 (% 24)	29 (% 16)			

GA. Güven aralığı, Odss ratio: risk oranı

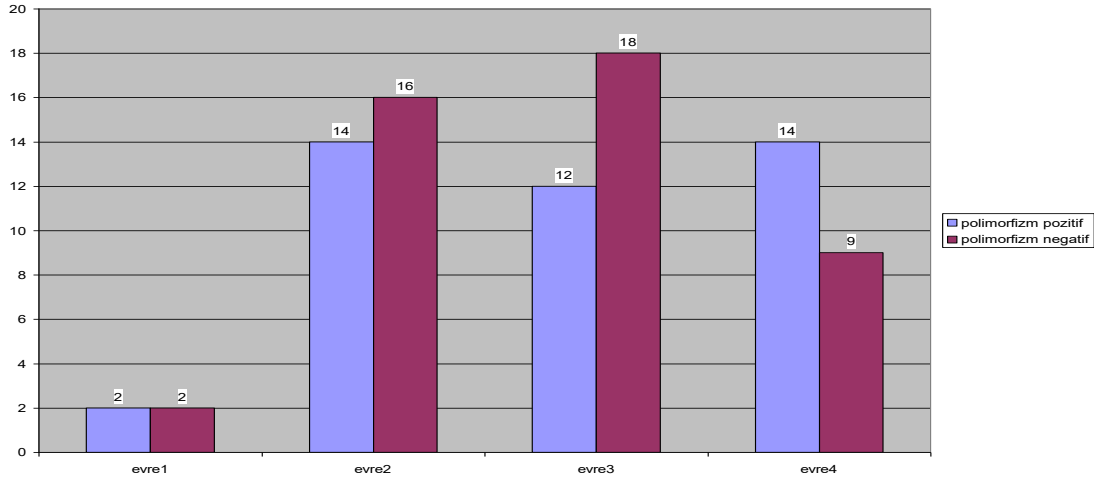
Hastalarda gen polimorfizmin varlığı ile hastalık evresi, hastaların solunum fonksiyon parametreleri, yaş, cinsiyet, BKI ve kan sayımı değrleri arasında bir ilişki saptanmadı (Tablo10), (Şekil 7,8,9)



Şekil 7: KOAH' lı olguların polimorfizmin varlığının FEV1 (beklenen yüzdesi) ile ilişkisi



Şekil 8: KOAH' lı olguların polimorfizmin varlığının FVC (beklenen yüzdesi) ile ilişkisi



Şekil 9: KOAH' lı olguların polimorfizmin evrelere göre dağılımı

Tablo 11: Evre 4'deki KOAH'lı olguların ET-1 gen polimorfizmi ile demografik özelliklerinin ilişkisi

	Polimorfizm (+) N= 14	Polimorfizm (-) N= 9	P değeri
Yaş (yıl)	63±9	59±10	0,083
Sigara(p/y)	58±23	41±13	0,17
VKI(kg/m²)	23±5	24±3	0,4

VKI: vücut kitle indeksi, p/y:paket yılı

Tablo 12: Hastaların Solunum fonksiyon parametreleri, demografik özellikleri ve hemogram sonuçlarının 134 insA/delA gen polimorfizmi ile ilişkisi

	3A3A (n:45)	3A4A (n: 41)	P değeri
Yaş; ortalama±SS	59,9±7,9	61±9,7	AD
Sigara; paket/yıl	45±16	48±21	AD
Smoker/ex-smoker	28/17	27/14	AD
BKI	25±3	24±4	AD
Erkek/kadın	41/4	38/3	AD
FEV1(% predicted)	44±16	57±8	AD
FEV1/FVC (% predicted)	55±8	81±5	AD
Hastalık evresi			
I ve II/ III ve IV	18/27	16/25	AD

BKI: Beden kitle indeksi, SS; standart sapma, AD: istatistiksel anlamlı değil

TARTIŞMA

KOAH heterojen patogeneze sahip multifaktöriyel bir hastalıktır. Sigara en önemli risk faktörü olmasına rağmen, sigara içenlerin sadece %10-20'sinde semptomatik KOAH gelişmektedir. Bunun dışında ailesel kümelenme, ikiz çalışmaları hastalığın kompleks genetik faktörler de içerdiğini göstermektedir (3). Ailelerde FEV1 azalmasının araştırıldığı bir çalışmada ebeveyn-çocuk arasında anlamlı bir korelasyon bulunmazken, kardeşler arasında anlamlı ilişkinin saptanmış olması nedeniyle resesif bir kalıtım modelini akla getirmektedir (64). Şiddetli KOAH'lıların sigara içen kardeşlerinde havayolu darlığı açısından belirgin bir ailesel riskin bulunması da genetik yatkınlığın olabildiğini göstermektedir (63). Bu da KOAH'ın sigara dumanı ile bir takım genetik faktörlerin etkileşimi sonucu meydana geldiği tezini güçlendirmektedir.

KOAH gelişimi konusunda birçok genetik çalışma olmasına rağmen, kanıtlanmış tek genetik risk faktörü α 1-antitripsin (AAT) eksikliğidir. Buna ilaveten KOAH ile α 1-kimotripsin, mikrozoal epoksit hidrolaz, glutatyon-S-transferaz, hem oksijenaz-1 ve TNF- α 'yı içeren değişik gen polimorfizmleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (61). Biz de çalışmamızda KOAH patogenezinde önemli rol oynayan ve sadece yayınlanmış tek çalışmanın olduğu Endotelin-1 geni (+134insA/delA) polimorfizmini araştırdık ve KOAH'lı olgularda sağlıklı kontrol grubuna göre ET-1 geni(+134insA/delA) polimorfizminin anlamlı biçimde yüksek olduğunu saptadık ($p < 0,001$).

Endotelyum, vasodilatör ve vasokonstriktör aktiviteli faktörlerin kaynağıdır. Güçlü vasokonstriktör madde olan endotelin ailesi, ilk kez aort endotel hücrelerinden izole edilmiştir. Endotelin izoformları, endotelin-1 ve iki küçük peptit ET-2 ve ET-3 olmak üzere 3 tipi vardır. Her biri ayrı genlerin ürünüdür. ET-1, esas olarak endotel hücreleri tarafından sentezlenip salgılanır. İlk prekürsörü preproendotelin-1'dir. Son prekürsör peptit olan pro endotelin-1'in

endoteline dönüşümü Endotelin Dönüştürücü Enzim (ECE) aracılığıyla olur. ET-2, böbrek ve barsak sisteminde, ET-3'ün beyinde yüksek oranda bulunduğu gösterilmiştir. Anjiyotensin, vazopresin, adrenalin, noradrenalin, trombin, hipoksi, endotoksin, büyüme faktörleri(TGF- β), transmural basınç artması ve mekanik gerilme gibi uyarılar ET-1'in gen ekspresyonunu sonuç olarak da sentez ve salınımını arttırlar. Nitrik oksit, prostasiklin, ve atriyal natriüretik peptit ise bu genin ekspresyonunu ve dolayısıyla ET-1 sentez ve salınımını azaltır. ET-1, damar düz kas hücrelerinde, kardiyak miyositlerde, fibroblastlarda ve böbrek glomerüllerinde mezengial hücrelerde mitojenik etki yapar. Ayrıca santral ve periferik sinir sistemleri, gastrointestinal sistem, karaciğer, üriner sistem, erkek ve dişi üreme sistemleri, göz, iskelet sistemi ve deri üzerinde de çeşitli etkiler sergiler.

Farklı nedenlerle oluşan kalp yetmezlikli hastalarda Endotelin plazma konsantrasyonu yükselmiştir(75). Büyük ET-1, ET-1'in propeptidinin seviyesi, kalp yetersizliği olan hastalarda artmıştır. Endotelin salınımında, artmış kalp içi basınçlarının ve muhtemelen kronik kardiyak ve pulmoner vasküler distansiyonun rolü olabildiğine dair kanıtlar mevcuttur. Denisov ve ark.'ın KKY hastalarında ET-1 ve NO etkilerini araştırdıkları bir çalışmada doku oksijenlenmesinin bozulması ve kalp yetmezliği ağırlığı ile ET-1 ve NO kaynaklı vasküler endotelyuma bağımlı tonisite değişikliklerini göstermişlerdir(76).Endotelinler, damar yataklarının çoğunda doza bağımlı yavaş gelişen ve uzun süren vasokonstriksiyona neden olurlar. Küçük dozda başlangıçta vazodilatasyona bağlı kısa süreli bir kan basıncı düşmesi yapabilir. Bu etkiden endotelden nitrik oksit ve prostasiklin salıverilmesini arttırmasının katkısı vardır. Endotelinler kalp üzerinde pozitif inotrop ve kronotrop etki gösterir. Kalp üzerine diğer bir etkisi atriyumdan Atrial Natriüretik Peptit (ANP) salıverilmesine neden olmasıdır. Böbrek damar yatağı, bu maddeye karşı diğer damar yataklarına göre 10 kat daha duyarlıdır. Renal kan akımında , glomerüler filtrasyon hızında azalmaya, su ve tuz retansiyonuna neden olurlar. Yakın zamanda yayınlanan bir derlemede, böbrek medüller

toplayıcı kanallarında ETA ve ETB reseptörlerinin su ve tuz düzenlenmesindeki rolü ve Hipertansiyon gelişimindeki önemine dikkat çekmiş ve bu düzenlemelerin böbrekte ET aracılı sodyum dengesini belirlediğini yazmışlardır(77).

ET-1, pulmoner hipertansiyonda, pulmoner damar yapısında görülen değişikliklere bir mediatör olarak katılmaktadır. Akciğerde fazla eksprese edilmesi Pulmoner Hipertansiyonun(PH) başlamasında ve ilerlemesinde önemli rolü olduğuna dikkatleri çekmiştir. Kwon ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada Pulmoner Hipertansiyonlu KOAH'lılarda ET-1 düzeyini , Pulmoner Hipertansiyonu olmayan KOAH'lı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlar(78). Deneysel PH'da spesifik ET reseptör antagonistleriyle kronik tedavinin yararlı etkileri bildirilmiştir(79,80).

Anjotensin II' nin invitro endotelin üretimini uyardığı gösterilmiştir(63). Endotelinlerin böbrekteki etkileri çeşitlidir. ET-1 tarafından glomerül ve damarların vazomotor tonusu , tubuler reabsorbsiyon ve sekresyonu regüle edilir, aynı zamanda selüler proliferasyon ve matriks depozisyonu sağlanır. Böbrekte özellikle glomerül ve iç medullada oldukça zengin ET_A ve ET_B reseptörleri bulunur. Glomerül endotelial hücreleri, mezengial hücreler ve bazı renal epitelial hücreler ET'ini sentezleyebilir. Yapılan hayvan çalışmalarında ET_A 'nın damarlar ve özellikle afferent ve eferent arteriollerde lokalize olduğu, buna karşın ET_B 'nin ise öncelikle glomerüler endotelial hücreler, vasa recta demetleri, henle kulpunun ince kolundaki epitelial hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir. Endotelinin esas olarak böbrekte siklosporin toksisitesi, vasküler rejeksiyon ve akut iskemik böbrek yetmezliğinde etkisi vardır.

Solunum sisteminde, ET-1, trakea ve bronş düz kaslarının güçlü kastırıcı maddesidir. ET-1, KOAH'ı da içeren çeşitli akciğer hastalıkları ile ilişkilidir. Vasküler endotel, bronşiyal epitel, akciğerdeki monositler ve fibroblastlar tarafından üretilen ET-1 akciğer sahasında önemli bir inflamatuvar düzenleyicidir. ET-1'in solunum sistemi mukozasında herhangi bir

başlangıç irritanı olmaksızın inflamatuvar döngüye yol açarak KOAH'ın patojenezinde rol oynadığı gösterilmiştir(81). KOAH ataklarına sebebiyet veren birçok neden balgamda yükselmiş ET-1 konsantrasyonu ile ilişkilendirilmiştir(82). Tüm bu veriler ET-1'in KOAH etiyopatijenezinde rol alabileceğine işaret etmektedir.

Beş kısa ekzon ve dört introndan oluşan ET-1 geni 6. Kromozomun kısa(p) kolundadır. ET-1 geni öncü bir molekül olan ve daha sonra aktif 21 amino asit ET-1 peptidine çevrilen preproendotelini kodlar. Diğer organlara nazaran ET-1 üretimi ve aktivitesi akciğerlerde en üst seviyededir. Öncü veya aktif ET-1 peptidi hücrede depo edilmediğinden dolayı gen transkriptasyon aktivasyonu sağlanarak bu seviye korunur. ET-1, akciğerlerde ET-A ve ET-B reseptörlerinde otokrin-parakrin sinyal oluşturarak lokal etki gösterir. Akciğer aynı zamanda ET-1 'in dolaşımdan eliminasyonu için de temel organdır. Son yapılmış çalışmalarda ET-1 genindeki tek gen mutasyonlarının (SNP) olasılıkla, ET-1-mRNA stabilitesini arttırarak ET-1 seviyesini yükselttiği vurgulanmıştır (4). Bu nedenle, genetik polimorfizm taşıyanlar, çevresel uyaranlara yanıt olarak oluşan ET-1 seviyelerinin daha yüksek olması nedeniyle, taşıyıcı olmayanlara göre KOAH gelişimi açısından daha yüksek riske sahip olabilirler.

ET-1 geni polimorfizmleri, KOAH hastalarındaki inflamasyonu da düşündüğümüzde, KOAH gelişimindeki patogenetik mekanizmalarda düzenleyici rol oynadığı söylenebilir (67,83). Sampsonas ve ark.'ın yaptığı çalışmada (4), ET-1 geninin biyolojik olarak ve muhtemel klinik olarak belirgin polimorfik bölgelerine dikkat çekilmiştir. Adenin insersiyonu ile giden SNP, KOAH ile ilişkili bulunmuştur. Yine bu çalışmada ET-1'in +134insA/delA allel polimorfizmi yanı sıra G198T alleli polimorfizmi de artmış KOAH riski ile ilişkisi saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise ET-1'in sadece +134insA/delA alleli polimorfizmine bakılmıştır ve bu da artmış KOAH riski ile ilişkili bulunmuştur . Bunun dışında sadece ET-1 geni 134 insA/delA alleli polimorfizmi çalışılan başka bir çalışmaya literatürde rastlanmadı.

ET-1'in otokrin etkileri (pro-inflamatuvar, vazokonstriktör, mitojenik) sigaraya bağlı akciğerdeki erken remodelinge katkıda bulunabilir ve bu KOAH'ta hastalık ağırlığı ve pulmoner hipertansiyon ile ilgili olabilir. Carratu ve ark.'larının yaptığı çalışmada Pulmoner Hipertansiyonu olan KOAH'lılarda ET-1 düzeyini sadece KOAH'lı kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlar ve bunu hastalık ağırlığı ile ilişkilendirmişlerdir(84). Bu durumda hastalık ağırlığı ile polimorfizm arasında korelasyon beklenir. Daha önceki çalışmada, KOAH'lı olgularda G198T polimorfizmi ile hastalık ağırlığını gösteren SFT ve hastalık evresi ile korele olduğu gösterilmiştir(4). Yine Kaparianos ve ark.'ın KOAH'lılarda yaptığı bir çalışmada ET-1 gen polimorfizmini yıllık FEV1 düşüşü ile ilişkilendirmiş ve bunun KOAH hastalığının gelişimi ve ağırlığı ile ilişkili olabileceği değerlendirmesine varmışlardır(85).

Buna karşın diğer ET-1 geni(+134insA/delA) polimorfizmi ile SFT ve hastalık evresi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da ET-1 geni (+134insA/delA) polimorfizmi ile hastalık ağırlığını gösteren parametreler arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca çalışma popülasyonumuzda EKO yapılmadığından ET-1 gen polimorfizminin pulmoner hipertansiyon ile ilişkisi hakkında yorum yapamadık.

KOAH'da ET-1 polimorfizimindeki adenin insersiyonu ile giden SNP, KOAH patogenezi ile ilişkili bulunmuştur(4). Olasılıkla en az bir 4A alleli taşıyan hastalar PreproET-1 yapacak mRNA'yı ortaya çıkarır ve bu da 50-UTR transkripsiyonunu sağlar ve Adenin insersiyonu serbest enerjiyi ve stem-loop'un sekonder yapısını ve sayısını değiştirir(4). Bu değişimlerin altında yatan mekanizmaları aydınlatmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu konuda spekülasyon yapmak gerekirse;sigara içimi sonrası artan ET-1 düzeyine cevap olarak da polimorfizm gelişiyor olabilir ve bu enflamasyonun devamlılığını sağlayabilir ve en sonunda KOAH gelişmesi şeklinde de olabilir. .Bu konuda henüz sigara içen ve içmeyenlerde bakılmış karşılaştırmalı ET-1 gen polimorfizmi çalışması yoktur. Bizim çalışmamızda da Sampsonas ve ark.'ın çalışmasında olduğu gibi ET-1 gen polimorfizminin

KOAH'lı hastalarda sağlıklılara göre yüksek oranda saptanması, bu polimorfizmin KOAH patogenezinde önemli rol oynayarak, KOAH gelişimine zemin hazırladığını düşündürmektedir .

Çalışmamızın kısıtlılıklarına gelince; hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı homojen değildi, KOAH hastalarında yaş daha ileri ve iki grupta da cinsiyet dağılımı erkek lehine idi. Bunun nedeni olarak; toplumumuzda sigara içiminin ve bunun sonucunda gelişen KOAH'ın erkek predominansı göstermesi ve erkeklere oranla kadınların çalışmaya katılmada gösterdiği isteksizliği gözlemledik.

Sonuç olarak, bizim çalışmamız son verilere göre ET-1(+134insA/delA) tek nükleotid gen polimorfizmi ile KOAH fenotipini ilişkilendiren dünyada ikinci, ülkemizde ise ilk çalışmadır. Çalışmamız sonucunda ET-1(+134 4A/3A) gen polimorfizminin dikkat çekici bir şekilde KOAH patogenezinde yer alabileceğini ve bu nedenle artmış KOAH riski olan kişilerin tanımlanmasında yararlı bir marker olabileceğini düşünmekteyiz. Sonuçlarımız Sampsonas ve ark.'ın Yunanistan'da yaptığı çalışma ile benzer sonuçlar vermiştir. Ancak bu konuda ET-1'in KOAH patogenezindeki rolünü ortaya çıkarmak ve altında yatan moleküler ve biyolojik mekanizmaları çözmek için daha farklı lokuslardaki polimorfizmlerin incelenmesi ve daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

ÖZET

Endotelyum, vasodilatör ve vasokonstriktör aktiviteli faktörlerin kaynağıdır. Güçlü vasokonstriktör madde olan endotelin ailesi, ilk kez aorta endotelial hücrelerinden izole edilmiştir. Endotelin izoformları, endotelin-1 ve iki küçük peptit ET-2 ve ET-3 olmak üzere 3 tipi vardır. Her biri ayrı genlerin ürünüdür. ET-1, esas olarak endotel hücreleri tarafından sentezlenip salgılanır.

ET-1, KOAH'ı da içeren çeşitli akciğer hastalıkları ile de ilişkilidir. Vasküler endotel, bronşiyal epitel, akciğerdeki monositler ve fibroblastlar tarafından üretilen ET-1 akciğer sahasında önemli bir inflamatuvar düzenleyicidir. ET-1'in solunum sistemi mukozasında herhangi bir başlangıç irritanı olmaksızın inflamatuvar döngüye yol açarak KOAH'ın patojenezinde rol oynadığı gösterilmiştir(81). KOAH ataklarına sebebiyet veren birçok neden balgamda yükselmiş ET-1 konsantrasyonu ile ilişkilendirilmiştir(82). Tüm bu veriler ET-1'in KOAH etiopatojenezinde rol alabileceğine işaret etmektedir.

KOAH'ın multifaktöriyel olduğu ve genetik etkileşimlerin hastalığa yatkınlıkta ve hastalık gelişiminde önemli rol aldığı bilinmektedir. Son yıllarda KOAH patojenezinde genetik polimorfizmin önemini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Bizim çalışmamızda da Türkiye'de ET-1 genindeki tek nükleotid gen polimorfizminin Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığındaki etkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda sigara içen 87 KOAH ve 89 sağlıklı olguda ET-1 genindeki tek nükleotid gen polimorfizmi (+134 insA/delA) sıklığını araştırdık. KOAH'lı grupta sağlıklı kontrol grubuna göre ET-1 gen (+134insA/del A) polimorfizminin daha yüksek olduğunu bulduk ($p < 0,001$). Ancak bu polimorfizmin, hastalık evresi ve solunum fonksiyon parametreleri ile ilişkili olmadığını belirledik.

Sonuç olarak, Türkiye'de KOAH'lı olgularda ET-1 genindeki tek nükleotid gen polimorfizminin (+134 insA/delA), KOAH gelişimine duyarlılığı artırdığını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Sep 15;176(6):532-55.
- 2-Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, Yernault JC, Decramer M, Higenbottam T, Postma DS, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J.* 1995 Aug;8(8):1398-420.
- 3-Günen H, Yetkin Ö. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; epidemiyoloji ve risk faktörleri. *Aylık Aktüel Tıp Dergisi Sendrom KOAH özel sayısı 2008; ek5: 4-7*
- 4- Sampsonas F, Antonacopoulou A, Spathas D, Lykouras D, Kalofonos H, Flordellis C, Spiropoulos K, Siafakas N. Positive association between two polymorphic sites (+134 insA/delA and G198T) of the endothelin-1 gene and chronic obstructive pulmonary disease. A case-control study. *Respir Med.* 2010 Jan;104(1):114-20.
- 5- Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E; BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007 Sep 1;370(9589):741-50.
- 6- Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, In E. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2007 Apr;29(4):660-7. Epub 2007 Jan 24. PubMed PMID: 17251232.

- 7- Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. *Respir Care*. 2002 Oct;47(10):1184-99.
- 8-Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Verileri:Ulusal Sağlık Yükü ve Maliyet Etkinlik Projesi,2003.
- 9- Dinarello CA.The acute phase response. *Cecil Textbook of Medicine*. 1992 ;286:1571-1573
- 10- Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, Lam TH, Lam KH, Miller MR, Zhang WS, Thomas GN, Adab P. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*. 2007 Sep 1;370(9589):751-7.
- 11-Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary, *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163 (5): 1256-1276.
- 12- Umut S, Erdinç E. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. *Toraks Kitapları*. Sayı 6. Haziran 2008
- 13-Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi*. Cilt1, Ek 2. Ağustos 2000.
- 14- Busset AS. Risk factors for COPD. *Eur Respir Rev* 1996; 6: 253-8
- 15- Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA). Swiss Study on Air Pollution and Lung Disease in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1222-8.
- 16-Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA). Swiss Study on Air Pollution and Lung Disease in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1222-8.

- 17-Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005, 366: 104-6.
- 18-Mishra V, Dai X, Smith KR, Mika L. Maternal exposure to biomass smoke and reduced birth weight in Zimbabwe. *Ann Epidemiol* 2004; 14: 740-7.
- 19- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Management of COPD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2006: 32-84
- 20-Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303 671-5.
- 21- Britton J, Martinez FD: The relationship of childhood respiratory infection to growth and decline in lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 154:240-245.
- 22-Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi*. Cilt1, Ek 2. Ağustos 2000
- 23-Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Management of COPD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2006: 32-84.
- 24-American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Crit Care Med* 1995; 152: 77-120.
- 26-Omori H, Nonami Y, et al. Effect of smoking on FEV1 decline in a cross-sectional and longitudinal study in a large cohort of Japanese males. *Respirology* 2005; 10: 464-9.
- 27-Moses MA. The regulation of neovascularization by matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Stem Cells* 1997; 15: 180-9.
- 28-Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, et al. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obes Res* 2002; 10: 1104-1110.

29-ATS Statement: Guidelines for the Six Minute Walk Test. Am Respir Care Med 2002; 166: 111-117.

30-Andreoli Bennett. Akut faz reaktanları. Cecil Essentials of medicine. 1995: 564.

31-Celli B, Cote C, Marin JM, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 2004; 350: 1005-12.

32-American Thoracic Society: Health effects of outdoor air pollution (Part 1). Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 3-50.

33-Saetta M, Timens W, Jeffery PK. Pathology. In: Postma DS, Siafakas NM (eds). Management of Chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Monograph. 1998: 92-101.

34-Umut S, Yıldırım N. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi-4 İstanbul 2005

35-O'bryn PM, Postma DS. The many faces of airway inflammation. Ashma and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Medicine 1999; 159: 41-66.

36-Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi. Cilt1, Ek 2. Ağustos 2000

37-Thurlbeck WM. Pathology of chronic airflow obstruction. Chest 1990; 97: 6-10.

38-Snider GL, Kleinerman J, Thurlbeck WM, Bengali ZH. The definition of emphysema report of a National Heart and Blood Institute. Division of Lung Diseases. Workshop. Am Rev Respir Dis 1985; 132: 182-185.

39-Saetta M, Turato G, Facchini F, et al. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. Am J Respir Crit Care Med 1971; 156: 1633-39.

40-Calverley PMA. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. In: Gross NJ(ed). Anticholinergic therapy in obstructive airways disease. London. Franklin Scientific Publications 1993: 61-80.

41-Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammoser M, Hirth C, Roegel E. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 993-8.

42-Saryal S.B, Acıcan T. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara 2003.

43-Shapiro SD. Proteases in COPD. Barnes PJ (ed). Cellular and molecular mechanisms. Taylor&Francis, Boca Rator, 2005: 253-78.

44-O'Donnell RA, Peebles C, Ward JA, et al. Relationship between peripheral airway dysfunction, airway obstruction and neutrophilic inflammation in COPD. *Thorax* 2003; 59: 837-42.

45-Jones KR, Metkalf. The makrophage and its role in the pathogenesis of COPD. Stockley R, Rennard S, Rabe K, Celi B (eds). COPD. Massachusetts, Blackwell Pub, 2007: 219-31.

46-Saetta M, Di Stefano A, Turato G, et al. CD8+ T lymphosites in the peripheral airways of smoker with chronic pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:822-6.

47-O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 852-857

48-Pauwels R, Anthonisen N, Bailey WC, et al. Global strategy for the diagnosis, management and pevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Works Hop Summary, 2003: 27-39.

49-Johnson JL, Moore EE, Tamura DY, Zallen G, Biffi WL, Silliman CC. Interleukin-6 augments neutrophil cytotoxic potential via selective enhancement of elastase release. *J Surg Res* 1998; 76: 91-94.

- 50-Shapiro SD. Proteases in COPD. Barnes PJ (ed). Cellular and molecular mechanisms. Taylor&Francis, Boca Rator, 2005: 253-78.
- 51-Rahman I. Oxidative stres. Barnes PJ (ed). COPD; Cellular and molecular mechanisms. Taylor&Francis, Boca Rator, 2005: 253-78.
- 52-Jindal SK, Aggarwal AN, Chaudhry Ket al. A multicenter study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. Indian J Chest Dis Allied Sci 2006; 48: 23-9.
- 53-Kushner I, Rzewnicki DL. The acut phase response In: Mackowiak PA (ed). Fever basic mechanisms and management 2nd (eds). Philadelphia: Lipincott-Raven, 1997: 165-176.
- 54-Morley JJ, Kushner I. Serum C-reaktive protein levels in disease. Ann NY Acad Sci. 1982; 389: 406-418.
- 55-von Bredow DC, Nagle RB, Bowden GT, Cress AE. Cleavage of beta 4 integrin by matrilysin. Exp Cell Res 1997;236:341-5.
- 56-Cosio MG, Majo J. Inflammation of airways and lung paranchyma in COPD. Chest 2002;121: 160-5.
- 57-Turato G, Baroldo S, Baselto E, Zuin R, Saetta M. Inflammation in lung parankima. Barnes PJ (ed) COPD: Cellular and molecular mechanisms. Taylor&Francis, Boca Rator, 2005: 17-31.
- 58-Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society statement: Occupational contribution tothe burden of airway disease. Am J Respir Crit Cae Med 2003; 167: 787-97.
- 59-Spurzem JR, Rennard SI. Epithelial cells. Barnes PJ (ed). COPD; Cellular and molecular mechanisms. Taylor&Francis, Boca Rator, 2005: 171-203.
- 60-Jeffery PK. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. Chest 2000; 117: 251-260.

- 61-Gottlieb DJ, Wilk JB, Harmon M, Evans JC, Joost O, Levy D, O'Connor GT, Myers RH. Heritability of longitudinal change in lung function. The Framingham study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Nov 1;164(9):1655-9.
- 62-Polatlı,M.Türk Toraks Derneği e-danışma,33 yaşında KOAH'lı hasta(çevrimiçi).Alıntı tarihi:20.08.2009
- 63-Tzortzaki,EG,Siafakas,NM.Genetic susceptibility to chronic obstructive lung disease.*Eur Respir mon* 2006;38:84-99.
- 64- Altose MD. Approaches to slowing the progression of COPD. *Curr Opin Pulm Med*. 2003 Mar;9(2):125-30. Review.
- 65- Kurzius-Spencer M, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD, Lebowitz MD. Familial correlation in the decline of forced expiratory volume in one second. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Oct 1;164(7):1261-5.
- 66-Sandford AJ, Silverman EK. Chronic obstructive pulmonary disease. 1: Susceptibility factors for COPD the genotype-environment interaction. *Thorax*. 2002 Aug;57(8):736-41.
- 67- Spiropoulos K, Trakada G, Nikolaou B, et al. Endothelin-1 levelin the pathophysiology of chronic obstructive pulmonarydisease. *Respir Med* 2003;97:983-9.
- 68- Felx M, Guyot MC, Isler M, Turcotte RE, et al. Endothelin-1 (ET- 1) promotes MMP-2 and MMP-9 induction involving the transcription factor NF-kappaB in human osteosarcoma. *Clin Sci (Lond)* 2006;110(6):645-54.
- 69- Battistini B, Dussault P. Biosynthesis, distribution and metabolism of endothelins in the pulmonary system. *Pulm Pharmacol Ther* 1998;11:79e88.
- 70- Popowski K, Sperker B, Kroemer HK, et al. Functional significance of a hereditary adenine insertion variant in the 5'-UTR of the endothelin-1 gene. *Pharmacogenetics* 2003;13:445-51.

- 71- Barden AE, Herbison CE, Beilin LJ, Michael CA, Walters BN, Van Bockxmeer FM. Association between the endothelin-1 gene Lys198Asn polymorphism blood pressure and plasma endothelin-1 levels in normal and pre-eclamptic pregnancy. *J Hypertens* 2001;19:1775-82.
- 72- Jindal SK, Aggarwal AN, Chaudhry Ket al. A multicenter study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006; 48: 23-9.
- 73- Segura-Valdez L, Pardo A, Gaxiola M, Uhal BD, Becerril C, Selman M. Upregulation of gelatinases A and B, collagenases 1 and 2 and increased parenchymal cell death in COPD. *Chest* 2000;117:684-94.
- 74- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global initiative for chronicobstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis,management, and prevention of chronic obstructive pulmonarydisease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
- 75- Bonvallet ST, Zamora MR, Hasunuma K, Sato K, Hanasato N, Anderson D, Sato ,Stelzner TJ. BQ123, an ETA-receptor antagonist, attenuates hypoxic pulmonary hypertension in rats. *Am J Physiol.* 1994 Apr;266(4 Pt 2):H1327-31.
- 76- Denisov EN, Kots IaI, Bakhtiarov RZ, Gumanova NG. [Effects of endotheline and nitric oxide on vascular tonicity in patients with chronic cardiac failure]. *Ter Arkh.* 2007;79(12):44-7. Russian.
- 77- Nakano D, Pollock D. New concepts in endothelin control of sodium balance. *Clin Exp Pharmacol Physiol* (in press 2011)
- 78- Kwon YS, Chi SY, Shin HJ, Kim EY, Yoon BK, Ban HJ, Oh IJ, Kim KS, Kim YC, Lim SC. Plasma C-reactive protein and endothelin-1 level in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *J Korean Med Sci.* 2010 Oct;25(10):1487-91. Epub 2010 Sep 17.

- 79- Miller VM, Burnett JC Jr. Modulation of NO and endothelin by chronic increases in blood flow in canine femoral arteries. *Am J Physiol.* 1992 Jul;263(1 Pt 2):H103-8.).
- 80- Eddahibi S, Raffestin B, Clozel M, Levame M, Adnot S. Protection from pulmonary hypertension with an orally active endothelin receptor antagonist in hypoxic rats. *Am J Physiol.* 1995 Feb;268(2 Pt 2):H828-35.)
- 81- Mullol J, Baraniuk JN, Logun C, Benfield T, Picado C, Shelhamer JH. Endothelin-1 induces GM-CSF, IL-6, IL-8 but not G-CSF release from a human epithelial cell line (BEAS-2B). *Neuropeptides* 1996;30(6):551-6.
- 82- Roland M, Bhowmik A, Sapsford RJ, et al. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56(1):30-5.
- 83- Bacakoglu F, Atasever A, Ozhana MH, Gurgun C, Ozkilic H, Guzelant A. Plasma and bronchoalveolar lavage fluid levels of endothelin-1 in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and pulmonary hypertension. *Respiration* 2003;70: 594-9.
- 84- Carratu P, Scoditti C, Maniscalco M, Seccia TM, Di Gioia G, Gadaleta F, Cardone RA, Dragonieri S, Pierucci P, Spanevello A, Resta O. Exhaled and arterial levels of endothelin-1 are increased and correlate with pulmonary systolic pressure in COPD with pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med.* 2008 Sep 26;8:20.
- 85- Kaparianos A, Argyropoulou E, Efremidis G, Flordellis C, Spiropoulos K. Decline in FEV1 related to genetic polymorphisms (+138insA/delA and Lys198Asn) of the endothelin-1 gene in COPD. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010 Aug;14(8):705-19.