

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN
HASTALARDA PARAOKSONAZ-1 GENİ Q192R VE L55M
POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Şükrü GÜRBÜZ**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ

Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ

Yrd. Doç. Dr. Caner F. DEMİR

Yrd. Doç. Dr. Hakan OĞUZTÜRK

TEŐEKKÖR

Acil Tıp asistanlığım süresince tecrübe ve fikirlerinden yararlandığım, yetiŐmemde, eğitimimde ve tezimin yazım aŐamasında katkıları olan Anabilim Dalı BaŐkanımız Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ'a, eğitimime katkıları bulunan Yrd. Doç. Dr. M. Nuri BOZDEMİR ve Dr. İsa KILIÇASLAN'a,

Beraber çalıŐtıđım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemŐire ve personele;

Hayatım boyunca bana destek veren, sevginin, dürüstlüğün, çalışmanın, hoşgörü ve paylaşmanın değerini öğreten varlıklarından güç aldığım anne ve babama, sevgili eŐime ve oğlum Muhammed Emre'ye teŐekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ) gelişiminde artmış oksidatif stresin etkisi olduğu bilinmektedir. İnsan vücudunda oksidatif strese karşı etki gösteren antioksidan sistemlerden biri düşük dansiteli lipoproteinleri (LDL) oksidasyona karşı koruyan paraoksonaz (PON) enzimidir. Bu çalışma ile KOAİ'li hastalarda PON1 Q192R ve L55M gen polimorfizmlerini araştırması amaçlanmıştır.

Acil servise başvuran KOAİ tanısı almış 50 hastanın ve 50 adet kontrol grubu hastasının periferik kanları alınıp DNA'ları elde edildi. Genotipler, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile belirlendi ve Q192R polimorfizmi için Alw I ve L55M polimorfizmi için Hsp92II restriksiyon enzimleri kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesi Ki-kare ve Fisher's Exact Testi ile yapıldı.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar ve kontrol grubunda arasında Q192R polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P=0.05$). L55M polimorfizmleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel fark bulunmadı ($P>0.05$). PON1 geni Q192R polimorfizmi ile sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki bulundu. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının diğer risk faktörleri ile bu polimorfizm arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bununla birlikte L55M polimorfizmiyle aile öyküsü ve Tbc arasında anlamlı ilişki bulunmuşken diğer risk faktörleri için anlamlı ilişki bulunmadı.

Yaptığımız çalışma KOAİ hastalarında PON1 geni Q192R ve L55M polimorfizmlerini inceleyen literatürdeki ilk çalışma olması açısından önemlidir. Bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerektiğine inanmaktayız.

Anahtar Kelimeler: KOAİ, paraoksonaz, polimorfizm, akut atak

ABSTRACT

PARAOXONASE-1 GENE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE INVESTIGATION Q192R AND L55M POLYMORPHISMS

The effect of increased oxidative stress in development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is well known. One of the antioxidative systems against oxidative stress in human body is paraoxonase (PON) enzyme that protects low density lipoproteins (LDL) against oxidation. In this study we aimed to search the polymorphisms on PON1, Q192R, L55M genes of patients with COPD.

The DNAs extraction was obtained from blood samples of the 50 patients pastly diagnosed with COPD and 50 patients as control group who were presented to emergency clinic. Genotypes were obtained with polymerase chain reaction (PCR) and Alw I and Hsp92II restriction enzymes were used for Q192R and L55M polymorphisms, respectively. Analysis of data was done with Chi-Squire and Fisher's exact tests.

A statistically significant difference regarding Q192R polymorphism was found between COPD patients and control group ($P = 0.05$). There was no statistically significant difference about L55M polymorphisms in patient and control groups ($P > 0.05$). There was a significant correlation with Q192R polymorphism on PON1 gene and cigarette usage however other risk factors did not show significant correlation with this polymorphism. Though L55M polymorphism had significant correlation with family history and tuberculosis, no significant correlation was found with other risk factors.

The importance of our study is due to it is the first study in literature searching Q192R and L55M polymorphisms on PON1 gene in COPD patients. We believe that more studies are needed in this subject.

Key Words: COPD, paraoxonase, polymorphism, acute attack

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1.GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	1
1.1.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	1
1.1.1.1. Epidemiyoloji	2
1.1.1.2. Risk faktörleri	3
1.1.1.2.1. Genetik faktörler	3
1.1.1.2.2. Sigara	4
1.1.1.2.3. Çevresel ve mesleki maruziyet	5
1.1.1.2.4. Akciğer gelişimine etkili faktörler	5
1.1.1.2.5. Beslenme	6
1.1.1.2.6. Oksidatif stres	6
1.1.1.2.7. Akciğer enfeksiyonları	6
1.1.1.2.8. Cinsiyet ve sosyoekonomik durum	7
1.1.1.3. Patogenez	7
1.1.1.4. Patoloji	7
1.1.1.5. Klinik bulgular	9
1.1.1.5.1. Semptomlar	9
1.1.1.5.2. Fizik muayene	9
1.1.1.6. Tanı	10
1.1.1.6.1. Spirometrik Ölçümler	10
1.1.1.6.1.1. Spirometri	10
1.1.1.6.1.2. Statik akciğer volümleri	11

1.1.1.6.1.3. Reversibilite testi	11
1.1.1.6.2. Arteryel kan gazı analizi	12
1.1.1.6.3. Radyolojik yöntemler	12
1.1.1.6.4. Elektrokardiyografi ve Ekokardiyografi	12
1.1.1.7. KOAH'ın evrelendirilmesi	13
1.1.1.8. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Akut Atağı	13
1.1.1.9. Tedavi	15
1.1.1.9.1. Hasta eğitimi	15
1.1.1.9.2. Risk faktörlerinin azaltılması	16
1.1.1.9.3. Stabil KOAH tedavisi	17
1.1.1.9.3.1. Farmakolojik tedavi	17
1.1.1.9.3.1.1. Bronkodilatatörler	17
1.1.1.9.3.1.2. Kortikosteroidler	17
1.1.1.9.3.1.3. Kombinasyon tedavileri	18
1.1.1.9.3.2. Non-farmakolojik tedavi	18
1.1.1.9.3.2.1. Pulmoner rehabilitasyon	18
1.1.1.9.3.2.2. Uzun süreli oksijen tedavisi	18
1.1.1.9.3.2.3. Evde mekanik ventilasyon	19
1.1.1.9.3.3. Cerrahi tedavi	19
1.1.1.9.4. Akut atakların tedavisi	19
1.1.1.9.4.1. Evde akut atak tedavisi	19
1.1.1.9.4.2. Acil serviste akut atak tedavisi	19
1.1.2. Paraoksonaz	20
1.1.2.1. Kimyasal yapısı	21
1.1.2.2. Paraoksonaz fonksiyonu	21
1.1.2.3. Paraoksonazın sentez ve sekresyonu	22
1.1.2.4. Paraoksonaz aktivitesine beslenme ve çevresel faktörlerin etkisi	22
1.1.2.5. Genetik Polimorfizm	23
1.1.2.6. Çeşitli hastalıklarda paraoksonaz	24
2. GEREÇ VE YÖNTEM	26
2.1. Hastaların seçimi	26
2.2. Örneklerin alınması, saklanması ve analizlere hazırlanması	26

2.3. Kimyasallar maddeler, sarf malzemeleri ve cihazlar	26
2.4. Kandan DNA izolasyonu	27
2.5. Oligonükleotidler (Primerler)	29
2.6. PCR ile PON1 192 gen polimorfizmlerinin saptanması	30
2.7. PCR ile PON1 55 gen polimorfizmlerinin saptanması	31
2.8. İstatistiksel analizler	31
3. BULGULAR	32
4. TARTIŞMA	35
5. KAYNAKLAR	41
6. EKLER	51
7. ÖZGEÇMİŞ	53

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Şiddetine göre KOAH evrelemesi	13
Tablo 2.	KOAH akut atağın ağırlık derecelendirilmesi	15
Tablo 3.	KOAH tedavisinde temel yaklaşım	15
Tablo 4.	Paraoksonaz1 genine ait primer dizileri	30
Tablo 5.	Vakaların demografik özellikler	32
Tablo 6.	Risk faktörlerinin dağılımı	32
Tablo 7.	Ek hastalıkların dağılımı	33
Tablo 8.	PON1 geni Q192R polimorfizminin genotip dağılımı	33
Tablo 9.	PON1 geni L55M polimorfizminin genotip dağılımı	34
Tablo 10.	Risk faktörleri ile gen polimorfizmlerinin ilişkisi	34

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Paraoksonaz PON1 192 polimorfizmine ait Alw1 enzimi ile kesilen PCR ürünlerinin agaroz jel elektroforez görüntüsü 30
- Şekil 2.** Paraoksonaz PON1 55 polimorfizmine ait Hsp92II enzimi ile kesilen PCR ürünlerinin agaroz jel elektroforez görüntüsü 31

KISALTMALAR LİSTESİ

AAT	: Alfa-1 Antitripsin
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AKG	: Arteriyel kan gazı
Apo AI	: Apolipoprotein AI
ARE	: Arilesteraz
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DTT	: Dithiotreitol
EDTA	: Etilenediaminetetraasetik asit
EKG	: Elektrokardiyografi
FEV1	: 1. Saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm
FRC	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
FVC	: Zorlu vital kapasite
GOLD	: Global Initiative for chronic obstructive lung disease
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MMPs	: Matriks metalloproteinler
NIPPV	: Non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyon
PCR	: Polimeraz zincirleme reaksiyonu
PON	: Paraoksonaz
RV	: Rezidual volümdeki
SDS	: Sodyum dodesil sülfat
SFT	: Solunum fonksiyon testlerine
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
TGF-β1	: Transforming growth faktör-beta 1
TLC	: Total Akciğer Kapasitesi
TNF-α	: Tümör nekroz faktör-alfa
VC	: Vital kapasite
YÇBT	: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

1.GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) dünyada önemli toplum sağlığı sorunlarından biridir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı başlıca mortalite ve morbidite nedenlerindedir. Birçok insan bu hastalık ya da komplikasyonları nedeni ile yaşamını kaybetmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesi, hastalığın doğal seyrinde başlangıçtaki dispne, öksürük veya balgam çıkarma düzeyinde normal günlük farklılıkların ötesinde bir değişme ile karakterizedir.

Serbest radikaller ile antioksidan savunma sistemi arasındaki hassas dengenin, oksidan maddelerin lehine kayması oksidatif stresin artmasına yol açar. Oksidatif stresin doku hasarına yol açtığı bilinmektedir. Oksidatif stres akciğer hastalıklarının patogeneğinde önemli role sahiptir.

Paraoksonaz1 (PON1), yüksek dansiteli lipoproteine (HDL) bağlı karaciğerde ve serumda bulunan lipofilik bir antioksidandır. Paraoksonaz1'in antioksidan rolü düşük dansiteli lipoproteinleri (LDL) oksidasyondan koruyucu etkisinden dolayıdır. Paraoksonaz1'in yaygın iki fonksiyonel polimorfizmi tespit edilmiştir ve bu polimorfizm serum PON1 aktivitesini etkilemektedir. Bu iki polimorfizm 55. ve 192. pozisyonlardaki aminoasitlerin değişimi ile ortaya çıkar. Yüzdoksaniki. pozisyonundaki glutamin (Q genotipi) ve arginin (R genotipi) yer değiştirmesi ile birinci polimorfizm; pozisyon 55'deki lösin (L genotipi) ve metionin (M genotipi) değişimiyle 2. polimorfizm oluşur. Bu polimorfizimler sonucunda enzim aktivitesinin değiştiği de bildirilmektedir.

Biz çalışmamızda, oluşumunda oksidatif stresin etkili olduğu bilinen KOAH ile antioksidan özelliği bulunan PON1'in Q192R ve L55M polimorfizimleriyle olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; hava yolu kısıtlaması ile karakterize, tam olarak geri dönüşümü olmayan, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hava yolu kısıtlanması ilerleyici olup ve akciğerlerin, özellikle sigara gibi zararlı partikül ve gazlara karşı anormal enflamatuvar yanıtıyla ilişkilidir (1).

Zararlı partikül ve gazların uzun süre solunum yoluyla alınması sonucu akciğerlerde gelişen kronik enflamasyon; büyük hava yolları, küçük hava yolları ve akciğer parankimini etkilemekte ve sonuçta kronik bronşit ve amfizem gelişimine yol açmaktadır (2).

Son yıllarda KOAH'a bağlı morbidite ve mortalite artmaktadır. Akut atakların çoğu hafif ve ayaktan tedavi edilebilir iken, bazı olgularda hastaneye uzun süreli yatış ve yoğun bakım gerekebilir (3).

1.1.1.1. Epidemiyoloji

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, geçmiş zamanlarda hastalığa tanı koymaktaki zorluklardan dolayı epidemiyolojik verileri yeterli olmayan bir hastalıktır. Hastalık hala yeteri kadar bilinmemekte ve bu yüzden yeterince tanı almayarak tedavi edilmemektedir (1).

Dünyada KOAH olanların ancak %25-40'ı, ülkemizde ise %8.4'ü KOAH tanısı almaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı en önemli ölüm nedenleri arasında, dünyada 4. dır. Türkiye'de ise 3 üncü sıradadır. Diğer önde gelen ölüm nedenlerinde ciddi bir düşüş olmasına rağmen KOAH mortalitesinde %163'lük bir artış görülmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile ilişkili ölümlerdeki artmada, sigara kullanımındaki artış ile özellikle gelişmekte olan ülkelerde toplumun ortalama yaşam süresinin artışı önemli rol oynamaktadır. İkibiniki yılında dünyada 60 yaş üstü nüfusun oranı %10 (629 milyon) iken, bu oranın 2020 yılında %20'ye (2 milyar) ulaşması beklenmektedir (3).

İkibiniki yılı verilerine göre KOAH dünyada en sık morbidite nedenleri arasında 11. sırada yer alırken, 2030'da 5. sırada yer alacağı ön görülmektedir. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı ile Başkent Üniversitesi işbirliğinde yapılan 2004 Hastalık Yüğü Çalışması sonuçlarına göre KOAH prevalansı binde10.2 olarak bulunmuş olup ölüm nedenleri sıralamasında KOAH üçüncü. sırada, hastalık yüğü sıralamasında sekizinci. sırada yer almaktadır. Hastalık yükünü oluşturan sakatlık yükünün önde gelen nedenleri arasında ise erkeklerde altıncı, kadınlarda dördüncüsırada yer almaktadır (3).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı daha ziyade orta ve ileri yaş hastalığıdır. Yaş ilerledikçe ölüm oranı artmaktadır. Erkeklerde daha fazla görülür. Bu durum erkeklerin kadınlara oranla KOAH'a neden olan faktörlere daha fazla maruz

kalmalarıyla izah edilmektedir. Günümüzde sigara içme alışkanlığının kadınlarda da giderek artmasıyla birlikte morbidite ve mortalitede ki cinsiyete bağlı bu farkın gelecekte ortadan kalkacağı düşünülebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2000 yılında ilk kez KOAH'dan ölen kadınların sayısı, erkeklerin sayısını geçmiştir. Bu durum, ABD'de kadınların sigara içme oranındaki artışına, daha uzun yaşamalarına ve bunların sonucunda KOAH gelişme riskine daha fazla sahip olmalarına bağlanabilir (3).

1.1.1.2. Risk faktörleri

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı için bilinen en önemli risk faktörü sigara içimidir (1). Dünya sağlık örgütü, dünya genelinde KOAH'ın %75'inin direk olarak sigara içimine bağlı olduğunu hesaplamıştır; bu rakam, gelişmiş ülkelerde %90'a yaklaşmaktadır. Sigara içme oranları, özellikle gelişmiş ülkelerde kadınlarda ve gençlerde artmaya devam etmektedir (2-4). Diğer risk faktörleri ise aşağıdaki gibidir (3).

- Genetik faktörler
- Sigara
- Çevresel ve mesleki maruziyet
- Akciğer gelişimine etkili faktörler
- Beslenme
- Oksidatif stres
- Yaş
- Akciğer enfeksiyonları
- Cinsiyet
- Sosyoekonomik durum

1.1.1.2.1. Genetik faktörler

Birçok genetik faktörün KOAH gelişme riskini arttırdığına inanılmaktadır. Genetik duyarlılığın risk faktörü olduğunu düşündüren durumlar (5);

1. Hastalığın bazı ailelerde sık olarak görülmesi,
2. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanların akrabalarında KOAH insidansının yüksek olması,
3. Anne, baba ile çocukları arasında ve ikiz kardeşler arasında akciğer fonksiyonları yönünden benzerlik bulunması,

4. Genetik yatkınlık azaldıkça hastalığın prevalansının ve akciğer fonksiyonları arasındaki benzerliğin azalması,
5. Monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre akciğer fonksiyonları bozukluğunun daha fazla benzerlik göstermesidir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gelişimine yol açtığı en iyi bilinen genetik faktör alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. Alfa-1 antitripsin, bir proteaz enzim inhibitörüdür ve enflamatuvar hücrelerden salınan yıkıcı enzimleri bloke ederek görev yapar. Konjenital alfa-1 antitripsin enzim eksikliği, serum AAT düzeylerinde belirgin azalma ve 30-40 yaşlarında amfizem gelişme riski ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır (5). Ağır alfa-1 antitripsin eksikliği dışında öne sürülen genetik bozuklukların tamamına yakınının hastalığa yol açabilmesi için epigenetik etkileşimlere ihtiyaç vardır. Yani bu tip genetik bozukluklar tek başına KOAH'a yol açamazlar ve bu kişilerde KOAH gelişebilmesi için ek olarak başta sigara dumanı olmak üzere çevresel ve mesleki maruziyet gibi risk faktörlerinin de olması gerekir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gelişiminde etkili olabileceği düşünülen diğer genetik bozukluklar; matriks metalloproteinler (MMPs), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), anti-oksidan enzimler (GST, SOD, HEMOX, mHPEX) üzerinde etkili genler, transforming growth faktör-beta1 (TGF- β 1) ve interlökin salınımını düzenleyici genler ile histon deasetilaz (HDAC) aktivitesini baskılayan gen bozuklukları ve özellikle 2, 12 ve 22 numaralı kromozom anomalileridir (3).

1.1.1.2.2. Sigara

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gelişiminde en önemli risk faktörü sigara içimidir. Gelişmiş ülkelerde KOAH gelişiminden %80-90 oranında sigara içiminin sorumlu olduğu, sigara içmeyenlere göre içenlerde KOAH gelişme riskinin 9.7-30 kat arttığı belirtilmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı nedeniyle gerçekleşen ölümlerin erkeklerde %85'inden, kadınlarda ise %69'undan sigara içiminin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Son 30 yılda yapılan çalışmalarda, sigara içimi ile KOAH gelişimi arasındaki ilişki, herhangi bir kuşkuyla yer vermeyecek açıklıkta gösterilmiş ve içilen sigara miktarı ile 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar volümdeki (FEV1) yıllık azalmanın büyüklüğü arasında güçlü bir ilişkinin bulunduğu öğrenilmiştir (2). Sigara içiminin etkileri, sigara içiminin yoğunluğu ile yakından ilişkilidir. Hastalarda genellikle 20 paket/yıldan fazla sigara içme öyküsü saptanmaktadır. Sigara içiminin

bırakılması durumunda akciğer fonksiyonlarında düzelme, FEV1'deki yıllık azalmada küçülme, solunum semptomlarında hafifleme gözlenmektedir. Sigara içenlerin %50'sinde kronik bronşit gelişirken, ancak %15-20'sinde klinik olarak anlamlı boyutta KOAH gelişmektedir. Bu durum, bazı içicilerin sigara dumanının zararlı etkilerine karşı daha duyarlı olmasıyla ilişkilidir (1).

1.1.1.2.3. Çevresel ve mesleki maruziyet

İşyeri ortamında toz, duman ve çeşitli gazlarla karşılaşan işçilerde KOAH daha sık görülmektedir. Madenlerde, metal işlerinde, fırınlarda, ulaşımda, odun/kâğıt inşaat, tahıl ve pamuk, hayvan yemi ile ilgili işlerde çalışan işçilerde ve çiftçilerde KOAH gelişme riski yüksektir. Dumanlı ve özellikle de tozlu işyerlerinde çalışanlarda KOAH gelişme riski artmaktadır. Sigara içimi ve çevresel/mesleki karşılaşmalar karşılıklı olarak birbirlerinin etkilerini artırmaktadırlar (3).

İç ortam havasının kirli olması diğer önemli bir KOAH nedenidir. İç ortam hava kirliliğinin en önemli nedeni olan biomas maruziyetinin tanımı "ısınma veya yemek pişirmek için her türlü organik artığın iyi şekilde izole edilmeden yakılması ve o sırada ortaya çıkan zararlı gaz ve partiküllere solunum yolu ile maruz kalınması" olarak belirtilmektedir. Biomas yakıtları içine genel anlamda odun, odun kömürü, çalı, çırpı ve tezek gibi ürünler girmektedir. Biomas maruziyetinin özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde, sigara içmeyen kadınlarda ortaya çıkan KOAH'dan büyük oranda sorumlu olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (3).

Dış ortam hava kirliliği potansiyel KOAH nedenlerinden birisi olarak birçok çalışmaya konu edilmekle birlikte, tek başına KOAH'na neden olduğu yönünde yeterli veri elde edilememiştir. Bununla birlikte dış ortam hava kirliliğinin KOAH dahil solunum ve kalp hastalıklarını alevlendirdiği ve kötü seyretmesine yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca solunum yolu enfeksiyonlarını arttırarak ilerleyen yaşlarda KOAH gelişim riskini arttırır (3).

1.1.1.2.4. Akciğer gelişimine etkili faktörler

Akciğerlerin gelişimi anne karnında başlar. Akciğer gelişimi üzerinde etkili olabilecek faktörlerin anne karnından itibaren çocukluk çağına kadar irdelenmesi gerekir. Akciğerin gelişme sürecinde karşılaşılan tüm bu olumsuz faktörler KOAH gelişimine yol açabilir. Düşük doğum ağırlığı, akciğerlerin gelişimini olumsuz etkiler. Aynı şekilde erken doğum ve düşük doğum ağırlığından bağımsız olarak,

çocukluk çağlarında ağır ve sık solunum yolu enfeksiyonu geçirilmesi de benzer mekanizmalarla akciğer fonksiyonlarını etkileyerek KOAH gelişimine zemin hazırlamaktadır (3). Ayrıca geçmişinde akciğer tüberkülozu öyküsü olan bireylerde KOAH'nın 2-4 kat daha sık ortaya çıktığı yönünde bulgular mevcuttur (6).

1.1.1.2.5. Beslenme

Yapılan çalışmalarda diyetle antioksidan vitaminlerin (A, C, E) ve doymamış yağ asitlerinin yetersiz alımı ve tuz kullanılmasının KOAH gelişimi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Omega-3 yağ asitlerinden zengin bir diyet araşidonik asit sentezini inhibe ederek bronkokonstrüksiyonu önleyebilir. Meyve ve sebzedden zengin bir diyetle beslenmenin azalmış KOAH riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7).

1.1.1.2.6. Oksidatif stres

Oksidatif stres basit bir şekilde, vücudun oksidan-antioksidan dengesinin oksidan lehine değişmesi olarak tanımlanabilir. Serbest oksijen radikalleri (SOR) normal hücre metabolizması süresince devamlı olarak üretilmekte ve antioksidan savunma sistemi tarafından nötralize edilmektedir. Ancak SOR aşırı miktarda üretildiğinde veya antioksidan savunmada belirgin bir azalma olduğunda antioksidan savunma sistemi baskılanır ve oksidatif stres ortaya çıkar. Oksidatif stres akciğer hastalıklarının patogenezinde önemli role sahiptir. Geniş çapta yapılan bir çalışma sonucunda KOAH'lı hastalar ve sigara kullananların idrarında, solunumunda, kanında, hava yollarında oksidatif stres markerlerinin arttığı gösterilmiştir (8).

1.1.1.2.7. Akciğer enfeksiyonları

Çocukluk döneminde özellikle de yaşamın ilk yılında geçirilen solunum yolu enfeksiyonları, akciğer gelişimini ve savunma mekanizmalarını olumsuz etkileyerek ileri yaşlarda KOAH gelişimi için risk oluşturur. Özellikle respiratuar sinsityal virüs, enflamasyona zemin oluşturarak yaşamın sonraki dönemlerinde solunum semptomlarında artış ve akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olabilmektedir. Adenovirus gibi latent viral enfeksiyonların da KOAH'a predispozisyon oluşturabileceğine dair bazı bulgular vardır. Kronik obstrüktif akciğer hastalıklılarda, normal bireylere göre viral DNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde de kronik adenoviral enfeksiyonların, sigara dumanı ile indüklenen enflamasyonu ilerlettiği görülmüştür. Hava yollarının, Haemophilus İnfluenza, Branhamella Catarhalis ya da Chlamydia Pneumoniae ile kolonize olmasının

KOAH'ın etiyojisinde, patogeneğinde ve doğal seyrinde önemli etkilere sahiptir (9).

1.1.1.2.8. Cinsiyet ve sosyoekonomik durum

Dünyanın büyük bölümünde KOAH prevalansı ve mortalitesi erkeklerde kadınlara göre yüksek olduğu görülmektedir (3). Gelişmekte olan ülkelerde bu fark daha azdır. Fakat son yıllarda KOAH prevalansı kadınlarda dramatik bir şekilde artmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının oluşumunda cinsiyet farklılığının nedenleri çok iyi bilinmemektedir. Bu farklılığın olası nedenleri cinsiyetler arasında akciğerin yapısal farklılığı, çevresel etkenlere daha fazla maruz kalınması, hormonal faktörler, sigara içme alışkanlığı, cinsiyetler arasında enflamatuvar yanıt farklılığı, çocukluk, adolesan ve erişkin dönemlerde bulunulan farklı sosyokültürel çevredir (10).

Düşük sosyoekonomik koşullarda yaşayanlarda akciğer fonksiyonları daha düşük bulunmakta, hastalığın morbidite ve mortalitesi artmaktadır. Bu artış bedenen çalışanlarda, işi daha rahat oturarak çalışanlara oranla daha fazladır (3).

1.1.1.3. Patogenezi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; hava yolları, parankim ve vasküler yapıların enflamasyonu ile karakterizedir bunun yanında hastalığın patogeneğinde enflamasyona ek olarak proteinaz-antiproteinaz dengesizliği ve oksidatif stresin de etkisi vardır. Akciğerlerdeki harabiyet, alfa-1 antitripsin yetmezliğinde olduğu gibi direk olarak proteinaz-antiproteinaz dengesizliğinde proteinazların artmasına bağlı olabileceği gibi; çevresel etkenlerin başlattığı enflamasyon ve bunun sonucu olan proteolitik etkiye bağlıda olabilir. Epidemiyolojik çalışmalar partikül, toz ve dumanın, özellikle de sigara dumanının majör rol oynadığını göstermiştir (8). Akciğerlerin koruma ve tamir mekanizmaları da yetersiz ise bu etkenler, mukus hipersekresyonu, vasküler yapılarda bozulma, hava yolu daralması, fibrozis ve parankim destrüksiyonu gibi patolojik değişikliklere yol açar (11).

Sonuç olarak; proteinazlar, oksidanlar; enflamasyonla bu olayları etkileyen risk faktörlerinin çoğunun etkileşmesi ve bunlara karşı koruyucu tamir mekanizmalarının, antiproteinaz, antioksidan sistemlerin yine pek çok risk faktörü nedeni ile yeterli olmadığı için KOAH gelişimine yol açar (11).

1.1.1.4. Patoloji

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında karakteristik olarak patolojik değişiklikler merkezi hava yolları, periferik hava yolları, akciğer parankimi ve akciğer damarlarında olur. Bu değişiklikler akciğerin farklı bölgelerinde kronik enflamasyonu, artmış farklı hücre tiplerini, tekrarlayan hasar ve onarım sonrası oluşan yapısal değişiklikleri içerir (12). Merkezi hava yollarında enflamatuvar hücreler yüzey epitelini infiltre eder. Sigara dumanı ve diğer iritanlara maruz kalma, büyük hava yollarında submukozal bezlerin sayı ve büyüklüğünde ve yüzey epitelinde mukus salgılayan hücrelerin sayısında artışa yol açmaktadır. Ayrıca yerel skuamöz metaplazi ve siliyer hücrelerin sayısında azalma görülmektedir. Hava yolu epiteli ve submukozal bezlerde T lenfosit ve nötrofillerin, submukozada ise T lenfosit ve makrofajların egemen olduğu bir enflamasyon mevcuttur (12, 13).

Periferik hava yollarında müköz tıkaçlar, goblet hücre metaplazisi, hava yolu duvarında enflamasyon, peribronşiyal fibrozis, düz kas hipertrofisi gözlenmektedir. Kronik enflamasyon tekrarlayan hasar-onarım döngüsüne neden olur. Onarım süreci, hava yolu duvarında kollajen içeriğinde artış ve skar dokusu oluşumu ile karakterize yapısal değişikliklere (remodeling) yol açar. Bu durum hava yolu lümenini daraltır, kalıcı hava yolu obstrüksiyonu gelişimine neden olur (14).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda akciğer parankiminin yıkımı tipik olarak sentrilobüler amfizem şeklinde gerçekleşir. Respiratuvar bronşiollerde dilatasyon ve yıkım vardır. Bu lezyonlar hafif olgularda akciğerin üst zonlarında daha sık görülürken, ilerlemiş olgularda tüm akciğer alanlarında yaygın olarak görülebilir ve akciğer kapiller yatağında da yıkıma neden olurlar (14).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında, akciğer damarlarındaki değişiklikler, damar duvar kalınlaşması ile karakterizedir. İntimadaki kalınlaşma ilk yapısal değişikliktir. Bunu düz kasta artış ve damar duvarının enflamatuvar hücrelerce infiltrasyonu izlemektedir. KOAH ilerledikçe düz kas, proteoglikanlar ve kollagen miktarının artmasıyla damar duvarı daha da kalınlaşır (14).

Kronik obstrüktif akciğer hastalıklılarda ilerleyici hava akımı kısıtlanmasına neden olan enflamasyon, düz kas kontraksiyonu ve dinamik hiperinflasyon kısmen geri dönüşümlü olan öğelerdir. Geri dönüşümsüz öğeler ise, hava yollarında fibrozis ve daralma, akciğer elastikiyetinin azalması ve periferik hava yollarının açık kalmasını sağlayan alveolar desteğin kaybıdır (14).

1.1.1.5. Klinik bulgular

1.1.1.5.1. Semptomlar

Hastaların en sık şikayet ettikleri ve hastalık sürecinde genellikle ilk olarak başlayan semptom öksürüktür. Diğer yakınmaları ise balgam çıkarma, nefes darlığı ve hışıltılı solunumdur (15). Hastalığın ilk dönemlerinde ağır eforda, daha sonraları ise günlük yaşantıda ortaya çıkan nefes darlığı vardır. Hastaların şikayetleri yaş artmasıyla özellikle de 50 yaş üzerinde belirginleşir (16).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda hemoptizi ve göğüs ağrısı şikayeti olabilir. Akut alevlenme dönemlerinde mesleki gazlar, soğuk hava, sigara dumanı ve tozlara maruziyet ile nefes darlığı artabilir (16). Bu dönemlerde hışıltılı solunum işitilebilir. Hastalık ilerleyip hipoksemi geliştiğinde semptomlara siyanoz da eklenir. Hastalığın ileri döneminde anoreksi, iştahsızlık ve sonunda kilo kaybı gelişir. Kilo kaybı hipoksemi, metabolizma artışı, enflamasyonun sistemik etkileri veya yetersiz kalori alınmasına bağlıdır. Kilo kaybı kötü prognoz göstergesidir (17).

Özellikle yaşlı ve kadın hastalarda anksiyete ve depresyon oldukça sıktır. Hipoksemi hafızanın zayıflamasına ve dikkat azalmasına neden olabilir. Hiperkarbi ise hastalarda kognitif bozukluklar meydana getirir (18).

1.1.1.5.2. Fizik muayene

İleri evredeki hastalarda inspeksiyonda siyanoz ve fiçi göğüs görülebilir. Göğsün ön-arka çapı artmıştır. Ekspirasyonda büyük dudak solunumu izlenebilir. Aksesuar solunum kaslarının aktivitesi artmış olup suprasternal ve supraklaviküler fossada çekilmeler görülür. Hastalar oturarak ve öne doğru eğilerek solunum yapmaya çalışırlar. Bu sayede latissimus dorsi kasını kullanarak solunumu kolaylaştırırlar. Kas yorgunluğuna bağlı olarak paradoks solunum gelişebilir. Paradoks solunumda inspirasyon sırasında üst batın duvarı içeri doğru çekilir. Ciddi KOAH'ta görülen diğer bir bulgu da inspirasyon sırasında alt lateral göğüs duvarının içeri doğru çekilmesidir. Bu durum Hoover belirtisi adını alır. Bununla birlikte inspirasyonda trakeanın aşağı doğru çekilmesi ve pulsus paradoxus gibi bulgularda olabilir. İspirasyonda sistolik basınç 10 mmHg daha fazla düşer. Bu hastalarda perküsyon ile timpanizm tonu alınır (19).

Palpasyonda göğüs ekspansiyonu kısıtlanmış ve vokal fremitus azalmıştır. Oskültasyon ile amfizem derecesine bağlı olarak veziküler solunum sesleri belirgin

derecede azalır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında zorlu ekspirasyon zamanı önemli derecede uzamıştır. Zorlu ekspirasyon zamanı KOAH'lıların çoğunda 6 saniyenin üzerindedir. Hışıltı, çoğunlukla astım hastalarında görülen bir bulgu olmakla beraber, KOAH hastaları için de önemli bir obstrüksiyon bulgusudur. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda sinüzal tasikardi ve aritmi bulunabilir. Amfizemli hastalarda kalp seslerinin şiddeti belirgin olarak azalmıştır. Sağ ventriküler galo, ikinci sesin şiddetlenmesi, ikinci ses çiftleşmesi, pulmoner ve triküspid kapak yetersizliği üfürümleri duyulabilir. Üfürümler ciddi sağ ventrikül yetersizliği bulgusudur. Sağ ventrikül yetersizliğinde juguler venöz distansiyon ve hepatomegali görülebilir. Hepatojuguler reflü belirgin olabilir (20, 21).

1.1.1.6. Tanı

Kronik öksürük, nefes darlığı, balgam çıkarma yakınmaları bulunan veya bu hastalıkla ilgili risk faktörleri olan bütün hastalarda KOAH tanısı düşünülmelidir. Bu hastaların tanısı spirometrik ölçümlerle ile doğrulanmalıdır (22).

1.1.1.6.1. Spirometrik Ölçümler

1.1.1.6.1.1. Spirometri

Hava akımı kısıtlılığının ölçülmesinde kullanılan en önemli ve tekrarlanabilir laboratuvar yöntemidir. Günümüzde solunum fonksiyon testleri KOAH'ın tanısında ağırlığının saptanmasında, tedaviye yanıtın incelenmesinde, prognoz ve etiyolojinin saptanmasında en sık kullanılan laboratuvar yöntemidir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında spirometrede saptayacağımız en önemli değişiklikler ekspiratuar akımlardaki kısıtlanmadır.

Spirometri, maksimum inspirasyon noktasından itibaren zorlu ekspirasyonla atılan maksimum hava hacmini (zorlu vital kapasite, FVC) ve bu manevranın birinci saniyesinde atılan hava hacmini (1. saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi, FEV1) ölçmeli ve bu iki ölçümün oranı (FEV1/FVC) hesaplanmalıdır. Spirometri ölçümleri yaş, boy, cinsiyet ve ırka uygun referans değerleriyle karşılaştırma temelinde değerlendirilir (23).

Zorlu vital kapasite: KOAH'ın erken döneminde korunmuş olarak bulunur. Ancak ileri dönemde, özellikle rezidual volümdeki (RV) artışla birlikte vital kapasite azalmış olarak bulunabilir. Bu durum bazen yanlış bir şekilde kombine tipte ventilasyon defekti olarak değerlendirilebilmektedir. Buradaki gerçek bozukluk

obstrüksiyona bağlı olarak gelişen hiperinflasyon sonucu vital kapasitenin azalmasıdır. Bu gibi durumlarda akım volüm halkasında obstrüksiyonun görölmesi ve akciğer volümlerinin incelenmesinde RV ve total Akciğer Kapasitesi'nin (TLC)) artmış olarak bulunması tanıyı destekler (19).

Zorlu vital kapasite: Zorlu vital kapasite manevrası ile ölçülebilen FEV1 değeri hastanın ekspirasyonun birinci saniyesinde çıkardığı hava miktarını gösterir ve tek başına obstrüksiyon göstergesi olarak alınması bazı durumlarda yanlış değerlendirmelere yol açabilmektedir. Restriksiyonu olan olgularda FEV1 vital kapasitedeki azalmaya bağlı olarak azalabilirken, başlangıç değerleri yüksek olan olgularda obstrüksiyon gelişmesine karşı FEV1 değeri %80'lerin üzerinde kalabilmektedir. Ancak obstrüksiyonu kanıtlanmış olgularda hastalığın ağırlığını en iyi gösteren parametrelerden biri FEV1'dir (24).

1. Saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm / Zorlu vital kapasite: Erken obstrüksiyonun değerlendirilmesinde FEV1 tek başına yetersiz olabilmektedir. FEV1/FVC'nin mutlak değeri hastanın kendi vital kapasitesinin ne kadarını bir saniyede çıkardığını gösterir. Erken dönemde obstrüksiyonun gösterilmesinde en önemli parametrelerden biridir (24).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında tipik olarak FEV1 ve FVC düşüktür. FEV1/FVC<%70 olması ile birlikte bronkodilatör tedavi sonrası FEV1<%80 olan hastalarda, tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı sınırlanmasının varlığı gösterilir. Tek başına FEV1/FVC oranı hava akımı sınırlanmasını ölçmede daha duyarlıdır. FEV₁ değeri normal (>%80) olan hastalarda FEV₁/FVC oranının %70'in altında olması en erken obstrüksiyon bulgusu olarak kabul edilmiştir (25-27).

1.1.1.6.1.2. Statik akciğer volümleri

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının erken döneminde akciğer volümleri genellikle değişmemiş iken, özellikle amfizemin artışı ile birlikte RV, Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve TLC'de artış meydana gelir. Yine RV'nin TLC'ye oranı artar. Artmış TLC'ye karşı RV'deki daha belirgin artıştan dolayı vital kapasite azalmıştır (28).

1.1.1.6.1.3. Reversibilite testi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığını astımdan ayırt etmekte, reversibilitenin derecesini saptamakta, hastaların kortikosteroid tedavisinden yarar görüp

görmeyeceklerini tahmin etmekte ve prognoz tayinini tespit etmekte kullanılır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında test çoğunlukla negatif sonuç vermekle birlikte bazı hastalarda sınırlı pozitif olabileceği unutulmamalıdır. Bu tip hastalarda, hastanın klinik değerlendirmesi ve tedavi altındayken uzun dönem takip sonuçları daha ön plana çıkar. Atak ile başvuran hastalarda testin yanıltıcı şekilde pozitif olabileceği unutulmamalıdır (29).

1.1.1.6.2. Arteriyel kan gazı analizi

Arteriyel kan gazı (AKG) analizi invazif bir yöntemdir. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), FEV1 <%40 olan olgularda AKG önermektedir. Akut ataklarda gelişen solunum yetmezliğinde AKG analizi zorunludur. Sağlıklı bir değerlendirme yapabilmek için örneklerin oda havasında alınması gereklidir. Oksijen alan hastalarda bu amaçla oksijen uygulamasının en az 30 dakika kesilmesi gereklidir. Akut olgularda pH değişimlerinin monitorizasyonu akut ekzaserbasyonun prognoza etkisinin saptanmasında da önem taşır (30).

1.1.1.6.3. Radyolojik yöntemler

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemlerden biri akciğer grafisidir. Obstrüktif semptomları ve bulguları olan hastalarda ayırıcı tanı yönünden veya KOAH'a bağlı pnömoni veya pnömotoraks gibi komplikasyonların değerlendirilmesinde akciğer grafisi değerlidir (31).

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT), amfizemin yaygınlığının ve şiddetinin saptanmasında göğüs röntgenogramlarından daha üstün bir yöntemdir. Konvansiyonel bilgisayarlı tomografide izlenemeyen amfizemli alanlar YÇBT ile görüntülenebilir. Duyarlılık %91, özgüllük %100 olarak bildirilmektedir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide amfizem duvarsız, düşük dansiteli alanlar olarak izlenir. Ayrıca amfizemle karışabilecek kistik değişikliklerin ayırıcı tanısı YÇBT ile yapılabilir (31).

1.1.1.6.4. Elektrokardiyografi ve Ekokardiyografi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığına özgü elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri yoktur. Sağ ventrikül hipertrofisine ait EKG değişiklikleri bulunabilir. Aşırı havalanmanın EKG'de neden olduğu düşük voltaj yanlılıkla miyokard enfarktüsü tanısına yol açabilir. Sağ kalp yetmezlikli veya kor pulmonaleli hastaların saptanmasında önemlidir. Bu hastaların EKG'lerinde yüksek P dalgaları, sağ aks

deviasyonu ve sağ dal bloğu bulguları saptanabilir. Özellikle kor pulmonaleli olgularda V1'de S dalgasından daha yüksek amplitüdü R dalgaları ile V6'da R dalgasından daha yüksek amplitüdü S dalgası saptanması tipiktir (32).

Pulmoner hipertansiyonun klinik ve radyolojik bulgusu, obstrüktif uyku apne sendromu kuşkusu olanlar veya kronik solunum yetmezliği bulunanlarda, ekokardiyografi tanıya yardımcı olacağı için mutlaka yapılması gereken bir görüntüleme yöntemidir (3).

1.1.1.7. KOAH'ın evrelendirilmesi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı şiddetinin değerlendirilmesinde hastada var olan semptomların düzeyi, spirometrik anormalliklerin düzeyi, solunum yetersizliği, sağ kalp yetmezliği, kilo kaybı ve arteriyel hipoksemi gibi komplikasyonların varlığı temel alınır. Spirometrik anormalliğin derecesi genellikle KOAH'ın şiddetini yansıtır. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease göre KOAH'ın solunum fonksiyon testlerine (SFT) göre sınıflandırılması aşağıdaki Tablo 1'de verilmiştir (25).

Tablo 1. Şiddetine göre KOAH evrelemesi

Evre	Özellikleri
Evre 1:Hafif KOAH	·FEV ₁ /FVC< %70, ·FEV ₁ ≥ %80 (beklenen değer)
Evre 2:Orta KOAH	·Kronik semptomlar var veya yok ·FEV ₁ /FVC< %70, ·%50≤ FEV ₁ < %80 (beklenen değer)
Evre 3:Ağır KOAH	·Kronik semptomlar var veya yok ·FEV ₁ /FVC< %70, ·%30≤ FEV ₁ < %50 (beklenen değer)
Evre 4:Çok Ağır KOAH	·Kronik semptomlar var veya yok ·FEV ₁ /FVC< %70, ·FEV ₁ <%30 (%beklenen değer) veya FEV ₁ <%50 (% beklenen) olması+sağ kalp yetmezliği ve/veya solunum yetmezliği varlığı

1.1.1.8. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Akut Atağı

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında hastalığın seyri boyunca gözlenen ataklar veya alevlenmeler önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (25). Atakların tedavisi hastaneye yatarak tedavi görmeye gereksinim gösterebilir ve hastanın günlük aktivitesini ve dolayısıyla hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Bazı KOAH'lı hastalarda atak sıklığı daha fazladır, ancak bunun nedenleri iyi bilinmemektedir. Ayrıca, atağa yatkın hastalarda atak gelişimini, şiddetini veya süresini belirleyen

faktörlerin neler olduğu konusunda da yeterli bilgi bulunmamaktadır. Son çalışmaların sonuçları hava yolu enflamasyonundaki artışın atağın sıklığı üzerinde rolü olduğunu düşündürmektedir (33).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut atağı, hastaların acil servislere başvurularında ve günlük yaşam aktivitelerinin bozulmasında en önemli nedendir (34). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında alevlenme oldukça yaygındır. Fakat hastaların, muhtemelen semptomlarında oluşan sık değişikliklere uyum sağlamalarından ötürü, geçirdikleri alevlenmelerin sadece %50'sini hekimlerine bildirdikleri gösterilmiştir (35).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında akut ataktan %50-70 bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, %10 hava kirliliği, pulmoner emboli, pnömotoraks, kot fraktürleri ve göğüs travması, sedatifler, narkotikler ve beta blokerlerin aşırı dozda kullanılması, sağ ve sol kalp yetmezliği veya aritmiler, metabolik hastalıklar gibi diğer nedenlerde %30'undan sorumludur (36-38).

Alevlenmenin temel semptomu nefes darlığında artıştır. Genellikle buna hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma, öksürük ve balgamın renk ve kıvamında değişiklik ve ateş eşlik eder. Akut atağın şiddetinin değerlendirilmesi, hastanın alevlenme öncesi tıbbi öyküsüne, semptomlarına, fizik muayenesine, akciğer fonksiyon testlerine, AKG ölçümlerine ve diğer laboratuvar testlerine dayanır (26). Atağın şiddetine göre sınıflama şöyle yapılmıştır (39).

- Hafif: medikasyon ihtiyacında artma, kendi kendilerine idare etme.
- Orta: medikasyon ihtiyacı arttığı zaman ek medikal yardım istemeleri.
- Ağır: hastanın durumunda ani ve/veya hızlı kötüleşme, hospitalizasyon gerektirme

Akut atak saptanan KOAH hastasının hangi koşullarda tedavi edileceğine karar verilirken, atağın ağırlık derecesinin belirlenmesi gerekir. KOAH akut atağın 3 kardinal semptomu (dispnede kötüleşme, balgam pürülans artışı, balgam miktarı artışı) ile ana hatları Anthonisien ve ark. (40) tarafından tariflenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. KOAH akut atağın ağırlık derecelendirilmesi

Hafif	Orta	Ciddi
Üç kardinal semptomun birinin yanında aşağıdakilerden birinin olması: 1-Son 5 gün içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonu, 2-Diğer sebepler olmaksızın ateş, 3-Wheezingde artış, 4-Öksürükte artış, 5-Solunum hızı yada kalp hızında %20 ve üzerinde artış	Üç kardinal semptomdan ikisi	Üç kardinal semptomun tümü

1.1.1.9. Tedavi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının geri dönüşümsüz hava yolu obstrüksiyonu olarak tanımlanması ve hastaların büyük çoğunluğunun sigara kullanması, hekimlerde KOAH'a karşı kötümser bir tavır oluşturmuştur. Günümüzde hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması ve güncel bilgiler doğrultusunda, KOAH tedavisinin daha başarılı olması sağlanmış, erken tanı ve uygun tedaviyle hastalığın seyrinin düzelebileceği gerçeği sayesinde hekimlerin bu hastalığa bakışı olumlu yönde etkilenmiştir. Artık KOAH, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olarak kabul edilmektedir (25). KOAH tedavisinde temel yaklaşımlar tablo 3'de özetlenmiştir (3, 26).

Tablo 3. KOAH tedavisinde temel yaklaşım

KOAH tedavisinin dört temel yaklaşım şeması

- Hasta eğitimi
- Risk faktörlerinin azaltılması
- Stabil KOAH tedavisi
- Alevlenmelerin tedavisi

1.1.1.9.1. Hasta eğitimi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanların eğitimi öncelikle sigara kullanımına yönelik olmalıdır. Sigara dumanına, mesleki toz, kimyasallara, iç ve dış ortam hava kirliliğine toplam bireysel maruziyetin azaltılması, KOAH'ın

başlamasının ve ilerlemesinin önlenmesi açısından oldukça önemlidir. Sigaranın bırakılması, KOAH gelişme riskini azaltan ve ilerlemesini durduran en önemli girişimdir (2, 3). Ayrıca bu hastaları hastalıkları hakkında temel bilgiler verilmeli, ilaç kullanma ilkeleri öğretilmeli, akut ataklar hakkında bilgi verilmeli ve atakların erken fark edilmesi bu şekilde sağlanmalıdır. Hastalara solunum egzersizleri öğretilmeli, bu egzersizlerin önemi ve faydaları anlatılmalıdır. Hastaların sıkışmalarını önleyici doğru beslenme, diyet ve hidrasyon önerilerinde bulunulmalıdır. Günlük işlerinde enerjilerini nasıl daha tasarruflu kullanacakları ve bu işleri nasıl daha basite indirgeyebilecekleri konusunda yol gösterilmelidir. Bu hastalıkla baş edebilecek desteği gördüğü hastaya hissettirilmelidir. Hangi durumda bir sağlık kuruluşuna başvurması gerektiği hakkında bilgi verilmelidir (3).

1.1.1.9.2. Risk faktörlerinin azaltılması

1- Maruziyetten kaçınma:

Meslek nedenlere (toz, duman, gazlar) maruz kalmanın, KOAH gelişiminde önemli rolü olduğu bilinmektedir. Meslek nedenli maruz kalma sonucu KOAH prevalansı ve mortalitesi artırmaktadır. Meslekleri nedeniyle zararlı maddeler soluyan kişiler ayrıca sigara da içiyorlarsa, KOAH gelişme riski daha da artmaktadır (25, 41, 42). Bunun için işyeri ortamının iyileştirilmesi çalışmalarına hız verilmeli, sağlıklı çalışma ortamının yaratılması için çaba sarf edilmelidir. Toz maskesi gibi kişisel korunma önlemlerinin etkinliği sınırlı olup, en son başvurulacak korunma yöntemi olmalıdır (3).

2- Sigaranın bırakılması

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının oluşması ve doğal seyrini belirleyen en önemli faktör sigara kullanımınıdır (25). Bu nedenle, KOAH tedavisinde ilk ve en önemli adım sigara içen hastaların bu alışkanlığı terk etmesini sağlamak olmalıdır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında sigaranın bırakılması ile akciğer fonksiyonlarındaki yıllık kayıplar azalmakta ve yıllık FEV₁ kaybı hiç sigara içmeyenlerin düzeyine düşmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında sigara içiminin bırakılması dışında hiçbir tedavi girişimi, akciğer fonksiyonlarındaki hızlı yıllık azalmayı ve hastalığın doğal seyrini önleyememektedir. Nikotin, sigara dumanında bulunan maddeler arasında sigara alışkanlığının başlıca sorumlusudur. Sigara içiminin bırakılmasından sonra nikotin yerine koyma tedavisi uygulaması,

bağımlılık gelişmiş olanlarda görülen nikotin yoksunluğu semptomlarını azaltır. Nikotin yerine koyma tedavisinde nikotin sakızları, nikotin dilaltı tabletleri, nikotin bantları, nikotin nazal spreyleri ve nikotin inhalerleri kullanılmaktadır (3).

1.1.1.9.3. Stabil KOAH tedavisi

Tedavinin amaçları

- Hastalığın ilerlemesinin önlenmesi
- Semptomların giderilmesi
- Egzersiz kapasitesinin artırılması
- Yaşam kalitesinin iyileştirilmesi
- Alevlenme ve komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi
- Mortalitenin azaltılması

Stabil KOAH tedavisi, farmakolojik ve nonfarmakolojik yaklaşımlardan oluşmaktadır. Farmakolojik tedavi bronkodilatatörler, inhaler kortikosteroidler ve kombinasyon tedavilerini kapsar. Non-farmakolojik tedavi; pulmoner rehabilitasyon, uzun süreli oksijen tedavisi, evde mekanik ventilasyon ve cerrahi tedaviyi kapsamaktadır. Uzun etkili β_2 agonist + inhaler kortikosteroid düzenli kullanımının 3 yılda FEV1 kaybını anlamlı olarak azalttığı TORCH çalışması ile gösterilmiştir. Buna rağmen; çalışmaların çoğu ilaçların akciğer fonksiyonlarındaki kaybı önleyemediğini göstermektedir (43) Bu nedenle KOAH'da kullanılan ilaç tedavisi esas olarak semptomları veya komplikasyonları azaltmaya yöneliktir. Semptomların kötüleşmesi ve akciğer fonksiyonlarındaki kaybın ilerleyici bir seyir göstermesi, tedavinin basamaklar şeklinde artırılması gerektirir.

1.1.1.9.3.1. Farmakolojik tedavi

1.1.1.9.3.1.1. Bronkodilatatörler

Semptomların tedavisinde ana ilaç bronkodilatatörlerdir. Günümüzde antikolinergikler, β_2 agonistler ve teofilin kullanılmaktadır. Bu ilaçların kullanımında inhalasyon yolu tercih edilmelidir. Tek ilaç yerine farklı gruptaki ilaçların kombine kullanımı spirometrik ölçümlerde ve semptomlarda daha büyük değişiklikler sağlar (44, 45).

1.1.1.9.3.1.2. Kortikosteroidler

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında sistemik kortikosteroidlerin, stabil dönemde yararlı olmamaları ve potansiyel yan etkileri nedeniyle uzun süreli

kullanımı önerilmemektedir. Akut ataklar sırasında kullanılabilir. Ağır KOAH'da yılda birden fazla atak geçiriliyorsa veya astım-KOAH ayırımının yapılamadığı veya astımın eşlik ettiği olgularda, inhaler kortikosteroid tedavisi önerilmektedir (3).

1.1.1.9.3.1.3. Kombinasyon tedavileri

Ağır-çok ağır KOAH'lı 4118 olguyu içeren 6 randomize kontrollü çalışmanın incelenmesinde; KOAH'lı hastalarda tek cihazda glukokortikoid ve uzun etkili β_2 agonist kombinasyonunun tek tek komponentleri ve plasebo verilmesi ile elden edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır. Kombinasyon tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında; semptomlarda, yaşam kalitesinde, alevlenmelerde ve akciğer fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır. Ancak farklı kombinasyon tedavileri monoterapi ile karşılaştırıldığında ise değişken sonuçlar görülmüştür (46).

1.1.1.9.3.2. Non-farmakolojik tedavi

1.1.1.9.3.2.1. Pulmoner rehabilitasyon

Kronik solunum hastalığı olup semptomatik ve günlük yaşam aktiviteleri azalmış olgularda kişiye özel bir tedavi yaklaşımıdır. Temel hedefleri; semptomların azaltılması, fonksiyonel ve emosyonel durumu optimize ederek günlük yaşama katılımı ve yaşam kalitesinin artırılması, hastalığın sistemik etkilerini geri döndürerek ya da stabilize ederek sağlıklı ilişkili harcamaların azaltılmasıdır (47).

Akciğer rehabilitasyonu genellikle ayaktan takibi yapılabilen hastalara uygulanır. Uygulama yeri hastanelerdeki rehabilitasyon üniteleridir. Fiziksel etkinlik kapasiteleri çok düşük olan hastalar rehabilitasyon merkezlerine gidemezler. Bunun için bu programlardan yararlanamazlar. Fakat bu hastalara ev ortamında uygulanabilecek bazı programlar vardır (32).

Pulmoner rehabilitasyon hastaların ilaç ve oksijen tedavisi konusunda eğitimlerini, solunum egzersizleri gevşeme egzersizleri, solunumun kontrolü, sekresyonların mobilizasyonu gibi yöntemleri içeren fizyoterapiyi, beslenme desteği ve psikolojik desteği kapsamaktadır.

1.1.1.9.3.2.2. Uzun süreli oksijen tedavisi

Uzun süreli oksijen tedavisi, çok ağır KOAH olan olguların esas non-farmakolojik tedavisidir. Günde 15 saat ve üzerinde uzun süreli oksijen tedavisinin, KOAH'da yaşam süresini uzattığı çalışmalarla kanıtlanmıştır (47). Oksijen

tedavisinin esas amacı; oksijen parsiyel basıncını 60 mmHg ve üzerinde, oksijen saturasyonunu ise %90 düzeyinde tutmaktır (48). Bu değerler ile vital organ fonksiyonları sağlanabilmektedir.

1.1.1.9.3.2.3. Evde mekanik ventilasyon

Non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV)'un uzun süreli oksijen tedavisiyle birlikte kullanımı, klinikte bazı göstergeleri olumlu yönde etkilemesiyle birlikte, bugünkü veriler NIPPV'un stabil KOAH'da rutin uygulanmasını önermemektedir. Sadece, optimal KOAH tedavisi altında iken stabil dönemde gündüz hiperkapnisi devam eden hastalarda, cihaz uyumu gözlenerak ve periyodik olarak kontrol edilerek evde uzun süreli NIPPV verilebilir (48).

1.1.1.9.3.3. Cerrahi tedavi

Büllektomi ile akciğer hacmi azaltılabilir, akciğer volüm azaltıcı cerrahi ile havalanması artmış bölgeler uzaklaştırılabilir ve ileri evre KOAH'lı hastalarda akciğer transplantasyonu uygulanabilir. Rezeksiyon ile solunum kaslarının daha etkili basınç oluşturması ve akciğer elastik kapasitesinde kısmi düzelmeler ortaya çıkar. Bunlara bağılı olarak hastalık belirtilerinde ve solunum fonksiyonlarında az da olsa düzelmeye saptanabilir (3).

1.1.1.9.4. Akut atakların tedavisi

Akut atakların tedavisi hastaların durumu ve ihtiyaçlarına göre evde veya hastanede olmak üzere iki şekilde yapılabilir.

1.1.1.9.4.1. Evde akut atak tedavisi

Hafif atakların tedavisi evde mümkün olabilir. Alevlenme sırasında hastanın önceden kullanmakta olduğu bronkodilatator ilaçların, tercihen kısa etkili β_2 agonistlerin dozu ve sıklığı arttırılır. Semptomların durumuna göre inhaler kısa etkili antikolinerjik ilaç eklenir ya da bu ilacın dozu arttırılır. Teofilin ve oral sistemik kortikosteroidlerde kullanılabilir. KOAH alevlenmesi geçirmekte olan hastalarda hava yolu enfeksiyonunun klinik bulguları varsa (balgam miktarında artma, balgam renginde değişiklik ve ateş) antibiyotik tedavisi yararlı olabilir (49).

1.1.1.9.4.2. Acil serviste akut atak tedavisi

Antikolinerjik ve β_2 agonistler'e rağmen nefes darlığı azalmayan hastalara teofilinde verilebilir. Ancak bu ilacın ciddi yan etkileri olduğu için dikkatli bir şekilde ve dozu ayarlanarak hastaya verilmelidir. Kronik obstrüktif akciğer

hastalığı ataklarında oral veya intravenöz kortikosteroidlerin tedaviye eklenmesi ile FEV₁ değerinde hızla düzelme saptanabilir ayrıca bu hastalarda semptomlarda hızlı azalma, hastane yatış süresinde azalma ve tedavi yetersizliğinde azalma elde edilebilir (50).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmelerinde antibiyotik kullanımı, atakların %20-35'inin nonenfeksiyöz etkenlere bağlı olması nedeniyle tartışmalıdır (3). Tek semptomu olan ve balgam pürülansında artış olmayan hastalarda antibiyotik kullanılmamalı, nonenfeksiyöz nedenler gözden geçirilmelidir. Ataklardan en sık sorumlu olan bakteriler; H.influenzae, S. pneumoniae ve M. catarrhalis'tir. Ciddi hava yolu obstrüksiyonu, hipoksemisi, malnütrisyonu, sık hastaneye yatış veya antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalarda; enterik Gram (-) bakteriler ve Pseudomonas aeruginosa artan sıklıkta izole edilmektedir (51, 52).

Ventilasyon desteği; gereken hastalara hem negatif ya da pozitif basınçlı cihazlarla noninvaziv aralıklı ventilasyonu, hem de orotrakeal tüp ya da trakeostomi yoluyla uygulanan invaziv mekanik ventilasyonu kapsar. Noninvaziv mekanik ventilasyonun akut solunum yetersizliğinde respiratuar asidozu giderdiği, solunum hızını yavaşlattığı, nefes darlığının şiddetini azalttığı ve hastanede yatış süresini kısalttığı gözlenmiştir. Bu tedavinin başarısız olduğu olgularda invaziv mekanik ventilasyon uygulanmalıdır (25).

1.1.2. Paraoksonaz

Paraoksonaz1 (PON1), karaciğerde sentezlenen, organik fosforlu bir insektisit olan parationun aktif metaboliti paraoksonu hidrolize eden bir serum esterazdır. Enzim, paration dışında birçok aromatik karboksilik asit esterlerinin hidrolizini de katalize etmektedir. Paraoksonaz1'in doğal substratı kesin olarak belli değildir (53, 54).

İnsan vücudunda birbirine komşu üç ayrı PON geni (PON-1, PON-2, PON-3) bulunmaktadır. PON genlerinin, insanlarda yedinci kromozomun uzun kolunda, 7q 21. 3 bölgesinde yerleştikleri bildirilmektedir (55). Paraoksonaz1 ve PON3'ün karaciğer ve plazmada bulunmasına karşılık, PON2'nin karaciğer, böbrek, kalp, beyin, testis dokularında özellikle endotel tabakasında bulunduğu ve aortik düz kas hücrelerinde de yer aldığı gösterilmiştir (56).

Organofosfatlar, asetilkolinesterazları inhibe etme etkisinden dolayı sinir gazları ve insektisit amacıyla kullanılmaktadır. Paraoksonaz önceleri organofosfat bileşiklerini hidrolize etme yeteneği nedeniyle daha çok toksikoloji alanında çalışılmıştır. Ancak son yıllarda antioksidan etkileri nedeniyle güncellik kazanmıştır.

1.1.2.1. Kimyasal yapısı

İnsan serum PON1'ı, 43 kDa molekül ağırlığında, 354 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir (57). Toplam ağırlığının %15. 8'ini oluşturan üç karbonhidrat zinciri içerir. İzoelektrik noktası 5.1'dir. Aminoasit içeriği, yüksek miktarda bulunan lösin dışında bir özellik göstermez. Yapısında bulunan üç sistein aminoasidinden 284. pozisyondaki serbest iken, diğer ikisi olan Cys 42-352 arasında disülfid bağı bulunur. Serbest sistein, substrat tanınması ve bağlanması için gereklidir (58).

Maksimum PON1 aktivitesi için kalsiyum gereklidir. Üç boyutlu yapıda enzimin merkezinde iki adet kalsiyum iyonu bulunmaktadır (59). Paraoksonaz1'in organofosfat substratlarına karşı hidrolitik aktivitesi kalsiyuma bağımlı iken, lipid peroksitlerin birikimini önlemede kalsiyumun gerekli olmadığı bildirilmektedir (60).

1.1.2.2. Paraoksonaz fonksiyonu

Paraoksonaz1'in en iyi bilinen koruyucu fonksiyonu, organofosfat nörotoksinleri, aromatik karboksilik asit esterlerini ve insektisidleri hidroliz etme yeteneğidir. Toksik organik molekülleri hidroliz etmesi, PON1'in tanımlanan ilk fizyolojik fonksiyonudur (61).

Paraoksonaz1'in belirlenen ikinci biyolojik fonksiyonu antioksidan aktiviteye sahip olmasıdır. Serum PON1 plazmada HDL ile birlikte bulunur ve plazma lipoproteinlerinin oksidasyonunu önlemede rolü bulunmaktadır. Peroksidasyona uğramış olan lipidler bu enzim tarafından metabolize edildiğinden, lipid peroksitlerinin hem HDL'de hem de LDL'de birikimi önlenir. Bu özelliği nedeniyle, HDL'nin LDL'yi oksidasyona karşı koruyucu etkisinden PON1 sorumludur ve bu açıdan A ve E vitaminlerinden daha etkilidir (62, 63).

Paraoksonaz1, lipid peroksitlerin yanı sıra hidrojen peroksit üzerine de etkilidir. Paraoksonaz1'in okside LDL'deki kolesteril linoleat hidroperoksitlerini ve hidroksitleri indirgemesi nedeni ile peroksidaz benzeri aktivitesi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, lipopolisakkarid inaktivasyonu yolu ile bakteriyel endotoksinlere karşı koruma sağlamaktadır (64).

Oksidatif stres altında sadece lipoproteinler değil hücrenin yapısındaki lipidler de peroksidasyona uğramaktadır. Paraoksonaz, lipid peroksitlerinin aterojenik etkilerini nötralize eder, hücre membranlarını koruyucu etki gösterir. LDL oksidasyonu esnasında oluşan okside fosfolipidlerden okside kolesterol esterleri, lizofosfatidilkolinler PON enzimidaki serbest sülfidril grubu ile etkileşime girer ve enzimin inaktive olmasına yol açarlar (65, 66).

1.1.2.3. Paraoksonazın sentez ve sekresyonu

Karaciğerde sentezlenen ve dolaşıma verilen PON1'in HDL yapısında yer aldığı bilinmektedir. Paraoksonaz1, hidrofobik N-terminal bölgesi aracılığıyla HDL lipidlerine kolayca bağlanabilmektedir. Paraoksonaz1'i bağlayan HDL alt birimleri, apolipoprotein AI (Apo AI) ve Apo J (klusterin) proteinlerini de içerdiğinden, Apo AI ve Apo J'nin bağlanmada rol oynayabileceği düşünülmektedir (67).

Serum PON1 aktivitesi, yenidoğan ve prematüre infantlarda erişkin düzeyin yarısı kadardır. Erişkin düzeylerine doğumdan bir yıl sonra ulaşılır, ancak yapılan çalışmaların çoğunda ileri yaşta PON1 aktivitesinin azaldığı belirlenmiştir. Serumdaki PON düzeyi ve aktivitesi bireyler arasında çok değişkendir. Bunun bir nedeni PON geninin kodlama ve promotor bölgelerinde çok sayıda polimorfizm göstermesidir (67). Bir diğer nedeni ise beslenme şekli ve çevresel faktörlerdir.

Serum PON1 düzeyleri ayrıca akut faz reaktanları, gebelik ve Apo AI metabolizmasını etkileyen bozukluklardan etkilenir (67, 68).

1.1.2.4. Paraoksonaz aktivitesine beslenme ve çevresel faktörlerin etkisi

Paraoksonaz1 aktivitesi çevresel ve nütrisyonel faktörlerden etkilenmektedir. Örneğin yüksek serum kolesterol düzeyi ve insülin rezistansı PON aktivitesini azaltmaktadır (69). Ayrıca aterojenik diyetinde PON1 aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (70).

Organofosfatlara veya diğer toksinlere kronik olarak mesleki veya çevresel düşük dozlardaki maruziyetin PON1 aktivitesini etkileyip etkilemediği henüz kesinlik kazanmamıştır. Ancak organofosfatlara akut maruziyet durumlarında da PON1 aktivitesi azalmaktadır (71).

Yapılan bir çalışmada fazla miktarda diyetle alınan sebzeler içerdikleri C ve E vitamin miktarına bağlı olarak PON1 aktivitesini azalttığı bildirilmiş olmakla birlikte, yüksek dozlarda vitamin E verilen bireylerde bile PON1 aktivitesinde

değişiklik gözlenmemiştir. Muhtemelen PON1 aktivitesi E vitaminine ihtiyaç göstermemektedir (72).

Sigaranın doz ve zamana bağımlı olarak PON1 aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Kullanılmış yağdan zengin diyetin tokluk serum PON1/ARE aktivitesini azalttığı, kullanılmamış yağ içeren diyetin ise ters etki yaptığı bildirilmiştir. Lipid düşürücü ilaçlarında PON1 aktivitesini düşürdüğü tespit edilmiştir (73).

1.1.2.5. Genetik Polimorfizm

Epidemiyolojik ve moleküler çalışmalar, PON1 geninde 55. ve 192. pozisyonlarda olmak üzere iki önemli genetik polimorfizm olduğunu göstermiştir. Bu iki polimorfizm 55. ve 192. pozisyonlardaki aminoasitlerin değişimi ile ortaya çıkar. Paraoksonaz1 geninin 192. pozisyonundaki glutamin aminoasiti (Q genotipi) yerine arginin aminoasitinin (R genotipi) geçmesiyle birinci polimorfizm (Q192R); aynı şekilde 55. pozisyonundaki lösin aminoasiti (L genotipi) yerine metionin (M genotipi) geçmesiyle ikinci polimorfizm (L55M) oluşur.

Bu polimorfizmler sonucunda oluşan paraoksonaz enziminin aktivitesinde farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Mackness ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu iki polimorfizme bağlı olarak paraoksonaz aktivitesinde önemli farklılıklar gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda QQ genotipi en düşük, QR genotip orta derecede, RR tipi ise en yüksek derecede enzim aktivitesi göstermiştir. Aynı şekilde MM homozigot genotipi ML ve LL gentipleryle karşılaştırıldığında da daha düşük enzim aktivitesi olduğu gösterilmiştir. En düşük enzim aktivitesi QQ ve MM genotipinde görülmüştür (74).

En yaygın olanı homozigot (QQ), ikincisi heterozigot (QR) ve en az olanı homozigot (RR)'dir. R allelin kodladığı proteinin paraokson hidroliz aktivitesi Q allele göre sekiz kat daha yüksektir. Bu genetik polimorfizm serum protein konsantrasyonunu da etkilemektedir. Homozigot RR bireyler homozigot QQ bireylere göre daha yüksek enzim konsantrasyonuna sahiptir. Polimorfizm aril esteraz (ARE) aktivitesini etkilemez. Bu nedenle ARE aktivitesi PON1 aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız olarak asıl protein konsantrasyonunun göstergesi olarak kabul edilebilir (73).

Bu iki pozisyondaki polimorfizmlere ek olarak PON1 promotor alanında beş polimorfizm daha rapor edilmiştir. Bu genetik polimorfizmlerden dolayı PON1 aktivitesi bireyler ve toplumlar arasında 10-40 kat kadar farklılıklar göstermektedir (75, 76).

1.1.2.6. Çeşitli hastalıklarda paraoksonaz

Paraoksonaz enziminin LDL oksidasyonunu önleyerek antioksidan etki gösterdiğinin gösterilmesi ile patogenezinde oksidatif stres olan bir çok hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yüksek dansiteli lipoprotein yapısında fosfolipidlere bağlı olarak bulunan PON1 enziminin LDL'i oksidasyondan koruyarak ateroskleroza önlediği kesin olarak ortaya konmuştur.

Patogenezinde ateroskleroz olan koroner arter hastalığında paraoksonaz enzim aktivitesinin düştüğü gösterilmiştir (77). Benzer şekilde iskemik stroke geçiren hastalarda enzim aktivitesinin düştüğü gösterilmiştir (78). Son yıllardaki çalışmalara göre farklı PON1 genotiplerinin ateroskleroza önlemedeki rolleri hala tartışmalı olmakla birlikte QQ düşük aktivite genotipine sahip bireylerin ateroskleroz riskinin daha yüksek olduğu giderek daha çok kabul görmektedir (73).

Familyal hiperkolesterolemili ve insülin bağımlı diabetes mellituslu hasta gruplarında serum PON1 aktivitesi, genetik değişiklikten bağımsız olarak sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (79).

İnsülin bağımsız diabetes mellituslu hastalarda serum PON1 aktivitesi sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında belirgin şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir. Azalmış PON1 aktivitesi diabetik vasküler komplikasyonların gelişimine zemin hazırlamaktadır (80).

Üremik ve böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda artmış lipoprotein oksidasyonuna bağlı olarak ateroskleroz riski artmaktadır. Üremik ve böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda PON1 enzim aktivitesi sağlıklı bireylere göre daha düşük bulunmuştur (81).

Eretil disfonksiyonu olan hastalarda paraoksonaz enzim aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir. Antiaterojenik etki gösteren paraoksonazın azalması damar yapısının bozulmasına ve buna bağlı olarak erektil disfonksiyon gelişimine neden olabileceği düşünülmüştür (82)

Serum PON1 enzimini taşıyan HDL kolesterolün yokluguna bağlı olarak lipid metabolizma bozukluğu olan Fish-eye ve Tangier hastalığı olanlarda serum PON1 aktivitesi çok düşük veya dolaşımda hiç saptanamayacak düzeyde tespit edilmiştir (83, 84).

Serum PON1 aktivitesinin azaldığı diabet, hiperkolesterolemi ve kardiovasküler hastalığı olan hastalar artmış bir oksidatif stres altındadır (79, 85).

Literatürde KOAH ve PON1 geni Q192R ve L55M polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi bir çalışma yoktur.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hastaların seçimi

Çalışma için 10.03.2011 tarih 5 sayılı etik kurul onayı alındı. KOAH tanısı konulmuş ve akut atakla Fırat Üniversitesi Hastanesi Acil Servis'e başvuran 50 hasta ve 50 sağlam kontrol grubu çalışmaya alındı. Hastalar ve kontrol grubu bilgilendirilerek bilgilendirilmiş gönüllü olur formları imzalatıldı. Alınan örnekler Fırat Üniversitesi Hastanesi Genetik Laboratuvarında çalışıldı.

Çalışmaya alınan hastaların adı soyadı, yaşı, cinsiyeti, risk faktörleri ve eşlik eden hastalıkları kaydedildi. Kontrol grubu seçiminde bireylerin benzer yaş ve cinsiyette olmasına özellikle dikkat edildi.

2.2. Örneklerin alınması, saklanması ve analizlere hazırlanması

Kanlar hastaların antekübital veninden daha önceden hazırlanmış EDTA (Etilenediaminetetraasetik asit)'lı tüplere 2 cc olarak alındı. Alınan kanlar, DNA saflaştırması yapılmaya kadar ortalama olarak 1 hafta -20 C°'de bekletildi. İşlem için birkaç defa alt-üst edilerek homojen hale getirilip sekizerli gruplar oluşturularak çalışıldı.

2.3. Kimyasallar maddeler, sarf malzemeleri ve cihazlar

- Mikrosantrifüj (Ole Dich Instrumentmakers APS, type 157. MP, Germany ve Eppendorf microcentrifuge type 5415C, Germany),
- Elektronik hassas terazi (Shimadzu Corporation Libror AEG-320, Japan),
- pH metre (Hanna Instruments HI8521 pHmeter, Italy),
- UV/visible spektrofotometre (LKB Biochrom Ultraspec Plus 4054 UV/visible spectrophotometer, Cambridge, England),
- Hız ayarlı vorteks (Labinco L46, The Netherlands),
- Su banyosu (Kötterman labortechnik type 3643, Germany),
- Elektroforez aparatı 1200V-500mA E815 (Belgium),
- Electrophoresis box (Consort N. V. Parklaan 36 B-2300 Turnhout, Belgium),
- Eppendorf Mastercycler gradient (Netheler Mlnz GmbH, 22331 Hamburg, Germany),
- UV lambası ve ilgili okuma, kaydetme, fotoğraflama ünitesi (TCP-20-M, Vilber Lourmat, Cedex, France),

- Amonyum asetat,
- Amonyum klorür,
- Potasyum hidrojen karbonat,
- Sodyum dodesil sülfat (SDS),
- Isopropanol,
- %70'lik etanol, borik asit,
- EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid),
- Bromphenol blue,
- Xylene cyanole,
- Ficoll,
- Agaroz, yüksek rezolüsyonlu agaroz,
- Ethidium bromide,
- TRIS baz,
- Potasyum asetat, magnesium asetat, TRIS-asetat,
- DTT (dithiotreitol),
- Deoksinükleotid trifosfat seti (dATP, dGTP, dCTP, dTTP) (MBI Fermentas, Vilnius, Lithuania),
- Taq DNA polimeraz (MBI Fermentas, Vilnius, Lithuania),
- Magnezyum Klorür, 100 bç (Baz çifti) DNA ve 50-1000 bç DNA step marker'leri (MBI Fermentas, Vilnius, Lithuania).

2.4. Kandan DNA izolasyonu

Deoksiribonükleik asit saflaştırılması Promega firmasından alınan ticari “Wizard Genomic DNA Purification Kit”i ile gerçekleştirildi (Kat. No: A1125, Madison, WI, USA). Bu kit 300 µL kandan DNA izolasyonu için dizayn edilmiştir. Çalışma esnasında kitin genel kurallarına uymak koşuluyla bazı modifikasyonlar yapıldı. Gerçekleştirilen deney aşamaları aşağıda sıralandığı gibidir:

- 1.5 ml lik tüplere 900 µL “cell lysis” (hücre parçalama) solusyonu konuldu.
- Alt-üst edilmiş kandan 300 µL alınarak hücre parçalama solusyonunun üzerine ilave edildi, 5-6 defa alt-üst edildi, 10 dakika oda ısısında bekletildi.

- 15.000 x g de 20 saniye oda ısısında santrifüjlendi.
- Alttaki beyaz kısma zarar vermeden mümkün olduğu ölçüde fazla süpernatant uzaklaştırıldı ve atıldı. Altta hücrelerin üzerinde yaklaşık olarak 10-20 µL sıvı bırakıldı.
- Hücre parçalama solusyonundan 300 µL alınarak çok hafifçe vortekslenmiş hücre çöküntüsünün üzerine eklendi ve 5-6 kez alt-üst edildi. Beyaz hücrelerin arasında hala bazı kırmızı hücreler görülüyorsa bu durumda tekrar hücre parçalama solusyonu eklenerek yukarıdaki deneyler tekrarlandı.
- Beyaz hücreler şiddetle vortekslenerek iyice karışması sağlandı.
- Vortekslenmiş hücrelerin üzerine 350 µL “Nuclei lysis” (çekirdek parçalama) solusyonu eklendi. Beyaz hücrelerin parçalanması için solusyon 5-6 kez pastör pipeti ile pipetlendi ve bırakıldı. Solusyon visköz bir yapı kazandı. Karıştırıldıktan sonra hala hücre kümeleri görünüyorsa 37°C’de inkübe edildi ve kümelerin bozulması beklendi. Kümeler 1 saat sonra hala varsa 100 µL çekirdek parçalama solusyonu eklenerek inkübasyon tekrarlandı.
- Oda ısısına getirilmiş Nükleer lizatın üzerine 120 µL “protein precipitation” (protein çöktürme) solusyonu eklendi. 10-20 saniye şiddetle vortekslendikten sonra küçük, değişik kahverengi tonlarında protein kümeleri görüldü. Numuneler tam oda ısısına gelmeden protein çöktürme solusyonu eklendiğinde yeterli bir protein çöküntüsü elde edilemeyeceğinden hareketle iyi bir çöktürme için bu ayrıntıya dikkat edildi.
- Oda sıcaklığında 15.000 xg’de 3 dakika santrifüjlendi. Eppendorf tüpün dibinde koyu kahverengi bir protein çöküntüsü görüldü.
- Süpernatant 300 µL izopropanol içeren 1.5 ml’lik santrifüj tüpüne transfer edildi.
- Sürekli alt-üst edilerek ve ters çevrilerek karıştırıldı. Beyaz iplik görünümündeki DNA, görülebilen bir kitle oluncaya kadar bu çevirme işlemine devam edildi. Bazı numunelerde görülebilen kümeler oluşurken diğer bazılarında çok küçük miktarda iplikçik görüldü.

- 1 dakika oda sıcaklığında 15.000 x g'de santrifüjlendi. DNA, örnekteki lökosit miktarının az veya fazla olmasına göre miktarı değişebilen beyaz bir çöküntü olarak görüldü.
- Süpernatant dökülerek dipte kalan DNA'nın üzerine 300 µL oda sıcaklığındaki %70'lik etanol eklendi. Alt-üst yapılarak DNA pelleti ve tüpün kenarları yıkandı. Yukarıdaki santrifüjleme işlemi tekrarlandı.
- Etanol dikkatlice aspire edildi. Bu aşamada DNA çok gevşektir. Yanlışlıkla pipetlenebileceğinden dikkatli olmak gerekir. Tüpler temiz kurutma kağıtlarının üzerine ağızları alta gelecek şekilde yerleştirildi, böylece fazla etanol alınmış oldu. Sonra 5-10 dakika normal havada kurumaya bırakıldı.
- Kurumuş tüpe 100 µL DNA rehidratasyon solusyonu eklendi. DNA'yı rehidre etmek için 65°C'de 1 saat inkübe edildi. Tüp ara ara çalkalandı.
- DNA 0.5 mL'lik eppendorf tüplere aktarılarak -20°C'de saklandı.

Bu işlemler bittikten sonra eppendorf tüplerde bulunan DNA'nın tahmini miktarını hesaplamak için şu işlem gerçekleştirildi: UV/visible spektrofotometre 260 ve 280nm'de çift dalga boyu aralığında okuma yapacak şekilde ayarlandı. DNA örneğinden 4 µL alınarak mikro küvette bulunan 746 µL saf suyun üzerine konuldu ve alt-üst yapıldı. Okuma gerçekleştirildi. Daha sonra $\text{ng}/\mu\text{l DNA} = A_{260} \times \text{dilasyon faktörü} \times 50$ formülünden hareketle örneklerdeki DNA'nın yaklaşık miktarı hesaplandı.

2.5. Oligonükleotidler (Primerler)

Çalışmada kullanılacak olan primer (Oligonükleotid) Biobasic firmasına (BioBasic, Ontario, Canada) sentezlettirildi. PCR deneylerinde kullanılacak olan oligonükleotidler, insan DNA'sı üzerindeki ilgili gen bölgesinin amplifikasyonunu gerçekleştirmek için kullanıldı. Satın alınan primerin nükleotid sekansı Tablo 4'te belirtilmiştir.

Tablo 4. Paraoksonaz1 genine ait primer dizileri

PON 192 gen bölgesi için kullanılan primer dizileri

5'-TAT TGT TGC TGT GGG ACC TGA G-3';

5'-CAC GCT AAA CCC AAA TAC ATC TC-3'.

PON 55 gen bölgesi için kullanılan primer dizileri

5'-GAA GAG TGA TGT ATA GCC CCA G-3'

5'-TTT AAT CCA GAG CTA ATG AAA GCC -3'

2.6. PCR ile PON1 192 gen polimorfizmlerinin saptanması

Genomik DNA örneklerinde PON1 192 lokusuna ait alleller polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çoğaltıldı. DNA örneklerinin her birinin amplifikasyonu için toplam 25 µl'lik PCR karışımı hazırlandı. Bu PCR karışımı 100-200 ng DNA, her bir primerden 0. 5µl, 0. 2mM dNTP, 1. 5mM MgCl₂ ve 1. 0 U Taq DNA Polimeraz olacak şekilde hazırlandı. Amplifikasyon reaksiyonları Mini Thermal Cycler'da aşağıda belirtilen şekilde gerçekleştirildi.

PON1 192 polimorfimine ait amplifikasyon koşulu:

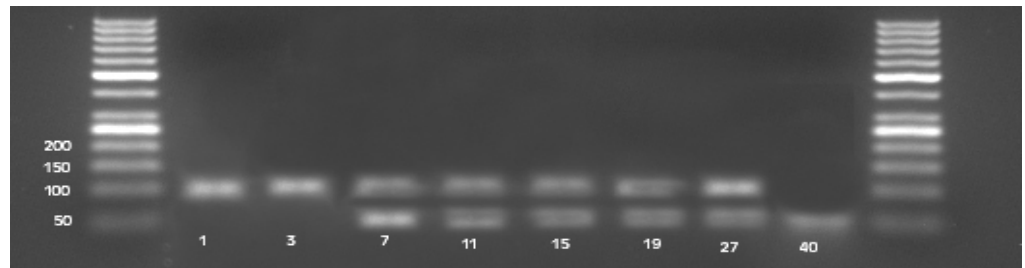
94 °C de 5 dakika başlangıç denatürasyonu,

95 °C de 1 dakika denatürasyon,

60 °C de 1 dakika bağlanma

72 °C de 1 dakika uzama olmak üzere 35 döngüden oluşan bir PCR programı

kullanıldı. PCR ürünleri Alw1 restriksiyon endonükleaz ile kesilmiş ve %2 lik agaroz jel elektroforezine tabi tutulmuştur. DNA fragmanları etidyum bromid ile boyandıktan sonra UV altında görüntülenip genotipleme yapılmıştır. Şekil 1'de görüldüğü gibi A alleli 99 bç, B alleli 69 ve 30 bç de bant vermektedir.



Şekil 1. Paraoksonaz PON1 192 polimorfizmine ait Alw1 enzimi ile kesilen PCR ürünlerinin agaroz jel elektroforez görüntüsü. 1 ve 3. birey QQ genotipi, 7, 11, 15, 19, 27. birey QR ve 40. birey RR genotipi. Q alleli 99 bç, R alleli 69 ve 30 bç. M: 50-1000 bç DNA boyut markırı.

2.7. PCR ile PON1 55 gen polimorfizmlerinin saptanması

Bireylere ait genomik DNA örneklerinde PON1 55 lokusuna ait alleller PCR ile çoğaltıldı. PCR karışımı 100-200 ng DNA, herbir primerden 0.5 µl, 0.1 mM dNTP, 1.5 mM MgCl₂ ve 1.0 U Taq DNA Polimeraz olacak şekilde hazırlandı. Amplifikasyon reaksiyonları Mini Thermal Cycler'da aşağıda belirtilen şekilde gerçekleştirildi.

PON1 55 polimorfimine ait amplifikasyon koşulu:

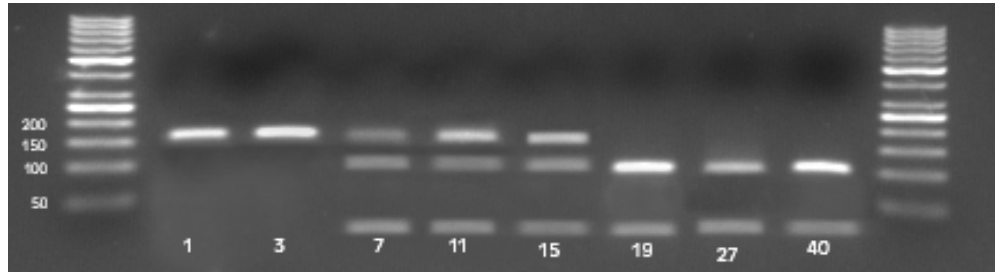
94 °C de 2 dakika başlangıç denatürasyonu,

94 °C de 1 dakika denatürasyon,

60 °C de 1 dakika bağlanma

72 °C de 1 dakika uzama olmak üzere 35 döngüden oluşan bir PCR programı kullanıldı.

Polimeraz zincirleme reaksiyonu ile çoğaltılan PON1 55 lokusuna ait fragman Hsp192II restriksiyon endonükleaz ile kesilmiş ve daha sonra %2 lik agaroz jel elektroforezine tabi tutulmuştur. DNA fragmanları etidyum bromid ile boyandıktan sonra UV altında görüntülenip ve genotipleme yapılmıştır. Şekil 2'de görüldüğü gibi L aleli 170 bç, M alleli 126 ve 44 bç'de bant vermektedir.



Şekil 2. Paraoksonaz PON1 55 polimorfizmine ait Hsp92II enzimi ile kesilen PCR ürünlerinin agaroz jel elektroforez görüntüsü. 1. ve 3. birey LL genotipi, 7, 11, 15. birey LM ve 19,27,40. birey MM genotipi. L aleli 170 bç, M alleli 126 ve 44 bç DNA boyut markırı.

2.8. İstatistiksel analizler

Genetik dağılımın Hardy-Weinberg dengesine uyumu χ^2 goodness-of-fit testi ile analiz edildi. Hastalar ve kontroller arasındaki genotipik dağılımların farklılıkları Ki-kare testi ile değerlendirildi. P değerinin <0.05 olması istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi. Bütün istatistiksel testler "SPSS® for Windows computing program, Version 15.0" ile gerçekleştirildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya 55 KOAH'lı hasta ve 50 kontrol grubu alındı. Hastaların Ortalama yaşı 68.92 ± 10.76 (min:28-maks:88) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Vakaların demografik özellikler

	KOAH	Kontrol
N	55	50
Yaş	68.92 ± 10.76	50.54 ± 11.80
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	38 / 17	32 / 18

Çalışmamıza alınan hastaların 15'inde (%27.3) aile öyküsünde KOAH mevcutken, 35'i (%36.6) sigara kullanmaktaydı. Hiçbir hastada asbestozis yokken, hastaların dördünde (%7.3) geçirilmiş Tbc öyküsü vardı. Geçirilmiş solunum yolu enfeksiyonu 23 (%41.8) hastada mevcuttu. Sosyoekonomik düzeyi 9 (%16.4) hastanın kötü iken 8 (%14.5) hastanında beslenme alışkanlığı kötüydü. Hasta ve kontrol grubu arasındaki risk faktörleri dağılımı tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Risk faktörlerinin dağılımı

	KOAH (n (%))	Kontrol (n (%))
Aile öyküsü	15 (7.3)	2 (4.0)
Sigara	35 (36.6)	20 (40.0)
Asbestoz	0 (0)	0 (0)
Tbc	4 (7.3)	1 (2.0)
Solunum yolu enfeksiyonları	23 (41.8)	1 (2.0)
Sosyoekonomik düzey	9 (16.4)	1 (2.0)
Beslenme	8 (14.5)	0 (0)

Çalışmamıza alınan hastaların 19'unda (%34.5) KOAH'a ek olarak koroner arter hastalığı varken, 8'inde (%14.5) diabetes mellitus mevcuttu. Ayrıca üç (%5.5) hastada kronik böbrek yetmezliği varken, hiçbir hasta renal transplant olmamıştı. Hastaların birinde (%1.8) RCC mevcutken üç (%5.5) hastada erektil disfonksiyon vardı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki ek hastalık dağılımı tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Ek hastalıkların dağılımı

	KAH (n (%))	DM (n (%))	KBY (n(%))	Renal transplant (n (%))	RCC (n(%))	Eretil disfonksiyon (n (%))
KOAH hasta	19 (34.5)	8 (14.5)	3 (5.5)	0 (0)	1 (1.8)	3 (5.5)
Kontrol	2 (4.0)	2 (4.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

KAH: Koroner arter hastalığı, DM: Diabetes mellitus, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, RCC: Renal hücreli kanser

Çalışmamız sonucunda PON1 geni Q192R polimorfizminin genotip dağılımı elde edilmiştir. Bizim sonuçlarımıza göre hasta grubunda QQ genotipi 33 (%64.7) en yoğun olup, onu QR genotipi 14 (%27.5) takip etmekteydi. En az olan RR genotipi 4 (%7.8) hastada görülmüştür. Kontrol grubunda ise QQ genotipi 32 (%80.0) ve QR genotipi 8 (%20.0) hastada görülmüştür. RR genotipi ise hiçbir hastada görülmemiştir. Çalışmamıza dâhil edilen KOAH'lı hastaların ve kontrol grubunun Q192R genotip dağılımları sayı ve yüzde olarak Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. PON1 geni Q192R polimorfizminin genotip dağılımı

	n	QQ (n (%))	QR (n (%))	RR (n (%))
KOAH Hasta	51	33 (64.7)	14 (27.5)	4 (7.8)
Kontrol	40	32 (80.0)	8 (20.0)	0 (0)
P değeri.	P= 0.05			

Paraoksonaz 1 geni L55M polimorfizmi için yaptığımız çalışmada LL genotipi 30 (%61.2), LM genotipi 18 (%36.7) ve MM genotipi bir (%2.0) hastada görüldü. Kontrol grubunda LL genotipi 25 (%59.5), LM genotipi 17 (%40.5) görülürken MM genotipi hiçbir hastada görülmemiştir. Çalışmamızda PON1 geni L55M polimorfizmi için elde edilen LL, LM ve MM genotiplerinin sayı ve yüzdeleri dağılımları Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. PON1 geni L55M polimorfizminin genotip dağılımı

	n	LL (n (%))	LM (n (%))	MM (n (%))
KOAH Hasta	49	30 (61.2)	18 (36.7)	1 (2.0)
Kontrol	42	25 (59.5)	17 (40.5)	0 (0)
P değeri	P> 0.05			

Paraoksonaz 1 geni Q192R ve L55M polimorfizmleri için yaptığımız çalışmada risk faktörleri arasında aile öyküsü bulunan ve Q192R polimorfizmi olan hastalardan 8'inde (%15.7) QQ genotipi, üç (%5.9) hastada QR genotipi ve bir (%2.0) hastada RR genotipi; L55M polimorfizmi olan hastaların 5 (%10.2)'inde LL genotipi, 8 (%16.3)'inde LM genotipi ve bir (%2.0) hastada MM genotipi görülmüştür. Sigara kullanım öyküsü olup Q192R polimorfizmi olan hastaların 24'ünde (%47.1) QQ genotipi, beşinde (%9.8) QR genotipi, 33'ünde (%5.9) RR genotipi görülmüştür. Öyküsünde geçirilmiş Tbc olup L55M polimorfizmi olanların ikisinde (%4.1) LL genotipi, birinde (%2.0) LM genotipi ve birinde (%2.0) MM genotipi görülmüştür. PON-1 geni Q192R polimorfizmi ile sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki bulunmuşken ($p<0.05$) diğer risk faktörleri ile bu polimorfizm arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Bununla birlikte L55M polimorfizmi aile öyküsü ve Tbc ile anlamlı ilişki bulunmuşken ($p<0.05$) diğer risk faktörleri için anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). KOAH'ın risk faktörleri ile Q192R ve L55M polimorfizmleri arasındaki ilişki tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Risk faktörleri ile gen polimorfizmlerinin ilişkisi

	Q192R			L55M		
	QQ (n (%))	QR (n (%))	RR (n(%))	LL (n (%))	LM (n (%))	MM (n(%))
Aile öyküsü	8 (15.7)	3 (5.9)	1 (2.0)	5 (10.2)	8 (16.3)	1 (2.0)
Sigara	24 (47.1)	5 (9.8)	3 (5.9)	18 (36.7)	12 (24.5)	1 (2.0)
Tbc	2 (3.9)	1 (2.0)	0 (0)	2 (4.1)	1 (2.0)	1 (2.0)
Solunum yolu enfeksiyonları	12 (23.5)	8 (15.7)	2 (3.9)	14 (28.6)	7 (14.3)	0 (0)
Sosyoekonomik düzey	5 (9.8)	2 (3.9)	1 (2.0)	4 (8.2)	4 (8.2)	0 (0)
Beslenme	5 (9.8)	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (8.2)	3 (6.1)	0 (0)

4. TARTIŞMA

Kronik obstruktif akciğer hastalığı, kronik enflamasyona ve remodellinge bağlı olarak genellikle ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Önümüzdeki yıllarda hastalığın mortalitesinin artarak 2020 yılında üçüncü sırada ölüm nedeni olacağı beklenmektedir (86-88). Kronik obstruktif akciğer hastalığı, hastaların fonksiyonel performansını bozmakta ve yaşam kalitesini etkilemektedir. Yılda birkaç kez akut atak dönemine girerek hastanelerin acil servislerine en yaygın başvuru sebeplerinden birini oluşturmakta ve sağlık harcamalarında önemli bir yer işgal etmektedir (89-93). Kronik obstruktif akciğer hastalığının tanı ve tedavisinde uluslararası görüş birliği çabalarına rağmen hastaların büyük bir kısmı tanı almamış durumdadır ve tanı konulanlar da yetersiz tedavi edilmektedir (94). Böylesine büyük bir toplumsal sağlık sorununu oluşturan KOAH, genellikle birden çok risk faktörünün etkileşimiyle ortaya çıkar. Epidemiyolojik verileri gelecekte daha aşağı değerlere çekebilmek için hastalığın tedavisi kadar, sorumlu risk faktörlerinin de bilinerek engellenmesi çok önemlidir.

Oksidan / antioksidan dengesinin bozulması KOAH patogeneğinde önemli bir faktördür. Akciğer oksidanlardan en çok etkilenen organdır (95). Oksidanlar; hücre yapısını, hücre dışı matris yapısını, genetik yapıyı bozar, enzimatik olayları etkiler. Fibroblastlarda proliferasyona neden olur, siliya fonksiyonunu bozar, sürfaktan aktivitesini azaltır. Mukus yapımını, sitokinlerin aktivitesini ve proteazların etkinliğini artırır (96).

Kronik obstruktif akciğer hastalığına neden olan oksidan kaynakları sigara içimi, enfeksiyonlar ve enflamasyondur (8). Sigara, içerdiği serbest radikallerle akciğerde oksidatif stres oluşturarak KOAH gelişiminde ana risk faktörü olarak kabul edilse de sigara içenlerin ancak %15-20'sinde KOAH gelişmektedir (2, 8). Akciğerleri başlıca koruyan antioksidan ise alfa-1 antitripsindir (8).

İnsanlarda karaciğerde sentez edilen PON1'in fizyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir. PON1, lipid peroksidlerini hidrolize ederek LDL'yi oksidasyondan korumaktadır. Ayrıca organofosfatlar gibi toksik ajanların oluşturabileceği hücre hasara karşı önemli oranda koruyucudur (61, 97). Paraoksonaz enziminin LDL oksidasyonunu önleyerek antioksidan etkili olduğunun gösterilmesi ile

patogenezinde oksidatif stres olan birçok hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (8).

Işık ve ark. (98) paraoksonaz enzim düzeyini, KOAH'lı ve sigara içen olgularda, sigara içmeyen olgulara göre düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Tüm bu bilgiler ışığında biz çalışmamızda etiyojisinde oksidatif stresin etkili olduğu KOAH'ta acil servisimize akut atak olarak gelen hastalarda, antioksidan olduğu bilinen paraoksonazın Q192R ve L55M gen polimorfizmlerini inceledik.

Kronik obstruktif akciğer hastalarında gen polimorfizmleri KOAH'a olan yatkınlığı incelemek amacıyla yapılmaktadır. Arpana ve ark. (99) tarafından yapılan KOAH'ta MEPHX ve GSTP1 gen polimorfizmlerinin ilgili çalışmada multipl genlerin hastalıkta rol oynadığını göstermişlerdir. Ehtesham ve ark. (100) tarafından yapılan KOAH ile CYP2E1 ve NAT2 gen polimorfizmlerinin incelenmesiyle ilgili çalışmada bu detoksifikasyon genlerinin KOAH ile ilişkileri gösterilmiştir. Charlotte ve ark. (101) tarafından yapılan bir çalışmada KOAH'ta TNF gen polimorfizmi araştırılmış fakat bu gen polimorfizmi için duyarlılık saptanamamıştır.

Paraoksonaz1 aktivitesi bireyler ve toplumlar arasında farklılıklar göstermektedir. Bu farklılığın nedeni genetik polimorfizmdir. Paraoksonaz1'in 192 ve 55 genlerinin dışında 148 ve 311'inci genlerinde de polimorfizmlerinin olduğu bildirilmiştir. Bu polimorfizmler ile ortaya çıkan paraoksonaz enzim aktivitesinde farklılıklar olduğu bildirilmiştir (102). Mackness ve ark. (74) yaptığı çalışmada Q192R ve L55M polimorfizmlerine bağlı olarak paraoksonaz aktivitesinde önemli farklılıklar gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda QQ genotipi en düşük, QR genotip orta derecede, RR tipi ise en yüksek derecede enzim aktivitesi göstermiştir. Aynı şekilde MM homozigot genotipi LM ve LL genotipleriyle karşılaştırıldığında da daha düşük enzim aktivitesi göstermiştir. En düşük enzim aktivitesi QQ ve MM genotipinde görülmüştür.

Nirupma ve ark. (103) tarafından Hindistan'da yapılan bir çalışmada koroner arter hastalarındaki paraoksonaz gen polimorfizmi araştırılmış ve bu polimorfizmin koroner arter hastalığına yatkınlığa neden olabileceği belirtilmiştir.

Riikka ve ark. (104) tarafından yapılan bir çalışmada abdominal aortunda, ana iliak arterinde ve mezenterik arterinde ateroskleroz olan 123 otopsi olgusunda PON1

geni Q192R ve L55M polimorfizmleri incelenmiş, L55M homozigotitesinin ateroskleroz için Finlilerde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Moghtaderi ve ark. (105) tarafından 63 multipl skleroz hastasında yapılan çalışmada bu hastaların PON1 enzim aktivitesi düşük olarak bulunmuş fakat PON1 geni Q192R ve L55M polimorfizmlerinde istatistiksel olarak bir farklılık bulunmamıştır.

Gorshunskaya ve ark. (106) tarafından yapılan bir çalışmada 96 Tip II DM'lu hasta ile 123 kontrol grubu nondiyabetik hasta karşılaştırılmış ve PON1 heterozigotların Tip II DM'a daha yüksek direncinin olduğunu ortaya konulmuştur.

Altuner ve ark. (107) tarafından 100 diyabetik hasta ile yapılan çalışmada diyabet komplikasyonları ile PON1 geni Q192R ve L55M polimorfizmleri arasındaki ilişki incelenmiş ve 192 polimorfizminin diyabet komplikasyon riski için güçlü bir belirleyici olduğu bulunmuştur.

Yousri ve ark. (108) tarafından 100 meme kanserli olgu ile 100 kontrol grubu karşılaştırılmış, mısırlı kadınlarda L55M polimorfizminin meme kanseri için duyarlı ve prognostik bir marker olabileceği vurgulanmıştır.

Wingo ve ark.'nın (109) yaptıkları çalışmada Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığında PON1 geni Q192R ve L55M polimorfizmleri araştırılmış fakat bu hastalıklarla polimorfizmlerin bir ilişkisi olmadığı saptanmıştır.

Ergen Arzu ve ark. (110) tarafından yapılan çalışmada osteosarkomda PON1 geni Q192R ve L55M polimorfizmleri araştırılmış sonucunda PON1 192 wild tip gen polimorfizminin osteosarkom riskiyle ilişkili olabileceği bulunmuştur.

Uyar ve ark. (111) tarafından yapılan bir çalışmada renal hücreli kanserli hastalar ve kontrol grubu arasında PON1'in Q192R ve L55M polimorfizmleri incelenmiş ve Q192R polimorfizmi için hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunurken L55M polimorfizmi için anlamlı fark bulunmamıştır.

Bizim sonuçlarımıza göre hasta grubunda Q192R gen polimorfizmi içerisinde QQ genotipi hastaların 33'ünde (%64.7) en yoğun olup onu QR genotipi hastaların 14'ünde (%27. 5) belirlenmiştir.. En az olan RR genotipi 4 (%7.8) hastada görülmüştür. Kontrol grubunda ise QQ genotipi hastaların 32'sinde (%80.0) ve QR genotipi 8'inde (%20.0) görülmüştür. RR genotipi ise hiçbir hastada görülmemiştir. L55M polimorfizmi için yaptığımız çalışmada ise LL genotipi 30 (%61.2), LM

genotipi 18 (%36.7) ve MM genotipi bir (%2.0) hastada görülmüştür. Kontrol grubunda LL genotipi 25 (%59.5), LM genotipi 17 (%40.5) görülürken MM genotipi hiçbir hastada görülmemiştir. PON1 geni Q192R polimorfizmi için hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı ilişki bulunmuşken ($p=0.05$) L55M polimorfizmi için istatistiki olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Calverly ve ark.'nın (16) yaptığı çalışmada hastaların şikayetlerinin 50 yaş üzerinde belirginleştiği belirtilmiştir. Bu da bizim çalışmamızla uyumluluk taşımaktadır.

Craig ve ark. (112) tarafından 821 hasta ile yapılan KOAH gen çalışmasında yapılan ankette hastaların sigara alışkanlığı, aile öyküsü ve sosyoekonomik durumu değerlendirilmiştir. Bu hastaların %85.5'inin ailesinde sigara kullanan olduğu ve %43'ünde de ailesinde KOAH olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda aile öyküsünün KOAH'da güçlü bir risk faktörü olduğu vurgulanmış ve hastaların ailesindeki sigara içme oranının önemi vurgulanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada ise aile öyküsünde KOAH bulunan ve kendisinde hasta olanların 12 (%23.5)'sinde PON1 geni Q192R polimorfizmi bulunmuştur. Fakat bu oran anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Ancak 14 (%28.6) hastada PON1 geni L55M polimorfizmi görülmüş ve aile öyküsüyle bu polimorfizmin ilişkili olduğunu göstermiştir ($p<0.05$).

Orhan ve ark. (113) tarafından yapılan bir çalışmada sigara kullanımı, akciğer enfeksiyonları ve enflamasyon ile KOAH arasındaki ilişki incelenmiş sigarayı bırakan KOAH hastalarının akciğer fonksiyonlarındaki gerilemenin yavaşladığı, enfeksiyon ve enflamasyonun tedavisinden sonra antioksidan özelliği olan malonaldehitin akciğerlerdeki düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Smith ve ark.'ı (114) tarafından yapılan bir çalışmada amfizemi olan hastalarda mikrozomal epoksid hidrolaz gen polimorfizmleri incelenmiş ve sigara dumanı epoksit türevlerinin bu hastalığın nedeni olabileceği söylenmiştir. Biz de çalışmamızda KOAH'ı olan ve sigara kullanan hastaların 32'sinde (%62.7) PON1 geni Q192R polimorfizmi ile anlamlı bir ilişki olduğu gördük ($p<0.05$). Sigara kullanan KOAH hastalarının 31'inde (%63.3) PON1 geni L55M polimorfizmi görülmesine rağmen bu miktar istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Akciğerlere zarar verebilecek çeşitli gaz ve tozlara inhalasyon yolu ile uzun süre maruz kalınması sonucu işyeri maruziyetinin KOAH'la sonuçlanmıyor olması,

saptanabilen veya saptanamayan eşlik eden diğer risk faktörlerinin varlığı veya bu kişilerde KOAH gelişmesi yönünde yatkınlığa yol açan genetik bozuklukların olabileceği ihtimallerini akla getirmektedir. Öncelikle daha çok gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerin sorunu gibi görünmekle birlikte, NHANES III çalışmasının sonuçları ABD'deki KOAH olgularının %19.2'sinin iş ortamı kaynaklı olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmanın verilerine göre mesleki maruziyet yaşam boyu hiç sigara içmemiş olanlarda görülen KOAH olgularının %31.1'inden sorumlu bulunmuştur (115). Bizim çalışmamıza alınan KOAH'lı hastaların hiçbirinin öyküsünde asbestozise rastlanmamıştır. Bu yüzden bu hastaların gen polimorfizmleri hakkında herhangi bir yorum yapılamamaktadır.

Geçmişinde akciğer tüberkülozu öyküsü olan hastalarla 2005 yılında yapılan Platino çalışmasında KOAH'm 2-4 kat daha sık ortaya çıktığı yönünde bulgular olduğu belirtilmiştir (116). Ben-Selma ve ark. (117) tarafından yapılan bir çalışmada Tunus halkında aktif tüberküloz hastalığı ile RANTES geni 28C/G ve 403G/A polimorfizmleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Han ve ark. (118) tarafından yapılan bir çalışmada Çin halkında IL-18 gen polimorfizminin tüberküloz hastalarında anlamlı derecede olduğu belirlenmiştir. Hahn ve ark. (119) tarafından yapılan çalışmada KOAH'la C. pneumoniae enfeksiyonları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda akut alevlenme tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin, KOAH'ta enfeksiyonun sebep olduğu enflamasyonu tedavi ederek oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (120, 121). Bizim çalışmamızda öyküsünde geçirilmiş tüberküloz olup KOAH'ı olan üç (%5.9) hastada PON1 geni Q192R polimorfizmi görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Bununla birlikte PON1 geni L55M polimorfizmi dört (%8.2) hastada görülmüş ve bu değer anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Yine KOAH olup öyküsünde solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların 22 (%43.1)'sinde PON1 geni Q192R polimorfizmi görülmüşken ($p>0.05$), 21 (%43.3) hastada L55M polimorfizmi görülmüştür ($p>0.05$).

Kötü beslenme ve sosyoekonomik düzeyi düşük olma ile KOAH gelişimi arasında bir ilişki saptanmış olmasına rağmen, bu ilişkinin gerçekten bir risk faktörümü yoksa bu şartlar altında yaşayan kişilerin bilinen birçok risk faktörüne yaşam şartları gereği daha fazla maruz kalmalarından dolayı mı olduğu konusu tam

olarak netlik kazanmamıştır (3, 7). Bizim çalışmamızda da öyküsünde sosyoekonomik düzeyi düşük olan veya kötü beslenme öyküsü olan KOAH hastalarında PON1 geni Q192R ve L55M polimorfizmleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Sonuç olarak çalışmamızda KOAH ve kontrol grubu arasında PON1 geni Q192R polimorfizmi için farklılık olduğu bulunurken PON1 geni L55M polimorfizmi için KOAH ve kontrol grubu arasında fark bulunamadı. KOAH olanlarda PON1 geni Q192R polimorfizmi ile sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki tespit edilirken diğer risk faktörleri ile bu polimorfizmler arasında anlamlı ilişki bulunmadı. PON1 geni L55M polimorfizmi aile öyküsü ve tüberküloz ile anlamlı ilişki bulundu. Bu bulguların daha geniş bir hasta grubunda paraoksonaz enzim aktiviteleri de eklenerek desteklenmesiyle PON1 ile KOAH arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacağına inanmaktayız.

5. KAYNAKLAR

1. World Health Report. Geneva: World Health Organization, 2000.
2. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM. 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: 1256-1276.
3. Türk Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2010; 11: 5-63
4. Ait-Khakil N, Enarson D, Bousquet J. Chronic respiratory disease in developing countries: the burden and strategies for prevention and management. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 971-979.
5. Nestor AM Genetics of COPD. *Chest* 2004; 125: 1929-1940.
6. Maria MO, Rogelio PP, Carlos T, Ronald JH, Dolores M, Maria V L, et al. Use of respiratory medication in five Latin American cities: the PLATINO study. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* (Baskıda)
7. Chapman KR, Mannino DM, Soriano N. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 188-207.
8. William MN. Oxidants/Antioxidants and COPD. *Chest* 2000; 117: 303-317.
9. Sanjay S. Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2000; 117: 286-291.
10. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999; 13:1109-1114.
11. Coplu L. Modern Tıp Seminerleri: 23, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2002: 16.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National Heart Lung and Blood Institute/World Health Organisation (Based on an April 1998 NHLBI/WHO Workshop). Updated 2007: 1-43.
13. Steven DS. The macrophage in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 29-32.
14. Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 28-38.

15. Demir G, Acıcan T. KOAH'da klinik yaklaşım ve dispnenin değerlendirilmesi. Saryal Bartu S, Acıcan T (editorler). Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 35-48.
16. Calverly PMA, Georgopoulos D. Chronic obstructive pulmonary disease: symptoms and signs. Management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Mon 1998; 8: 6-24.
17. Laaben JP, Kouchakji B, Done MF. Nutritional status of patients With chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. Chest 1993; 103: 1362-692.
18. Van Ede L, Vzymans CJ, Brouwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Thorax 1999; 54: 688-692.
19. Holleman DR, Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation JAMA 1995; 273: 313-319.
20. Fishman AP. State of the art. Chronic cor Pulmonale. Am Rev Pespir Dis 1976;114: 775-794.
21. Rees JP, Calverley DMA. Diagnosis and investigation Rees JP, Calverley PMA (Eds). Handbook of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases. London: Martin Dunitz, 2002; 25-58.
22. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. NEJM 2000; 343: 269-280.
23. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 2005; 26: 948-968.
24. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ERS Consensus Statement, Eur Respir J 1995; 8: 1398-1420.
25. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National Heart Lung and Blood Institute/World Health Organisation (Based on an April 1998 NHLBI/WHO Workshop). Updated 1-68; 2008.
26. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Accessed Nov 2006 Available at: www.goldcopd.com.
27. Global initiative for chronic obstructive Lung disease (GOLD). National institutes of health, National hearth, lung and blood institutes updated, 2-8; 2003.

28. Demir T. KOAH'ta Solunum Fonksiyon Testleri. Umut S, Yıldırım N (editörler). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş, 2005: 74-82.
29. Günen H. KOAH'da klinik bulgular ve tanısal yaklaşım. Umut S, Erdiç E (editörler). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Bursa: Türk Toraks Derneği Yayınları, 2008; 83-92.
30. Barbera JA, Roca J, Ferrer A. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 1285-1291.
31. Takasugi JE, Godwin JD. Radiology of chronic obstructive pulmonary disease. *The Radiol Clin North Am* 1998; 36: 29-55.
32. Toraks Derneği. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2000; 1: 1-25.
33. Miravittles M. Exacerbations of COPD: When are bacteria important? *Eur Respir J* 2002; 20: 9-19.
34. Anderson HR, Esmail A, Hollowel J, Limejohns P; Strachan DP. Lower respiratory disease. Stevens A, Raftery J (editors). *Health care needs assessment*. Oxford: Radcliffe Medical Press, 1994: 256-332.
35. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1418-1422.
36. Niederman MS. COPD- the role of infection. *Chest* 1997; 112: 301-302.
37. Poluman A. DOAH seyrindeki bronş infeksiyon ekzacerbasyonlarında antibiyotiklerin balgam sitolojisi ile izlenmesi. *Ankem Dergisi* 1987; 1: 486-491.
38. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations 2: aetiology. *Thorax* 2006; 61: 250-258.
39. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117: 398-401.
40. Snow V. Evidence base for management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2001; 134: 595-599.
41. Blanc PD, Toren K. Occupation in chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis: an update. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 251-257.

42. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Employment by Industry and Occupation in the US Population: A Study of Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 738-746.
43. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; 10: 59-68.
44. Mahler DA, Wire P, Horstman D, Chang CN, Yates J, Fischer T, Shah T. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1084-1091.
45. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 19-26.
46. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD003794.
47. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2009. (www.goldcopd.org)
48. Umut S. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında oksijen tedavisi. Umut S, Erdinç E (Editors). *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. İstanbul: Toraks Kitapları, 2008: 177-184.
49. NICE. Chronic obstructive pulmonary disease Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE website 2004. (www.nice.org.uk/CG012NICEguideline).
50. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 407-412.

51. Saymer A, Polatlı M, Çöplü L. Türk Toraks Derneği Akut Bronşit ve KOAH ve Bronşektazi Alevlenmelerinde Antibiyotik Tedavisi Uzlaş Raporu. Türk Toraks Dergisi 2009; 10: 3-7.
52. Incalzi RA, Corsonella A, Pedone J. Use of antibiotics in elderly patients with exacerbated COPD: the OLD Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study. J Am Geriatr Soc 2006; 54: 642-7.
53. Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du, BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (*PON1*) is one member of a multigene family. Genomics 1996; 33: 498-507.
54. Hong-Liang L, De-Pei L, Chihj-Chuan L. Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress and diseases. J Mol Med 2003; 81: 766-779.
55. Connolly JL, Schnitt SJ, Wang HH, Longtine JA, Dvorak A, Dvorak HF. Principles of cancer pathology. Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR. (editors): Cancer Medicine, London: Hamilton-BC Decker, 2003; 487-502.
56. Hassett C, Richter RJ, Humbert R, Chapline C, Crabb JW, Omiecinski CJ, et al. Characterization of cDNA clones encoding rabbit and human serum paraoxonase: the mature protein retains its signal sequence. Biochemistry 1991; 30: 10141-10149.
57. Gan KN, Smolen A, Eckerson HW, La Du BN. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Drug Metab Dispos 1991; 19: 100-106.
58. Lourdes R, Bharti M, Durlington PN, Hernandez A, Mackness MI. Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase. Biochem J 2001; 354: 1-7.
59. Harel M, Aharoni A, Gaidukov L. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and antiatherosclerotic enzymes. Nat Struct Mol Biol 2004; 11: 412-414.
60. Khersonsky O, Tawfik DS. Structure-reactivity studies of serum paraoxonase PON-1 suggest that its native activity is lactonase. Biochemistry 2005; 44: 6371-6382.
61. Mackness MI, Mackness B, Durlington PN, Connolly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. Curr Opin Lipidol 1996; 7: 69-76.
62. Mackness MI, Arrol S, Durlington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low density lipoprotein. FEBS Lett 1991; 286: 152-154.

63. Rousselot DB, Therond P, Beaudeau JL, Peynet J, Legrand A, Delatre J. High density lipoproteins and the oxidative hypothesis of atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 939-949.
64. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo- Parmo SL, La Du BN. Paraonase inhibits high density lipoprotein oxidation and preserves its functions. *J Clin Invest* 1998; 101: 1581-1590.
65. Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, Billicke S, Draganov D, Rosenblat M. Human serum paraonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation* 2000; 101: 2510-2517.
66. Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodelling of high-density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis* 1999; 145: 227-238.
67. Deakin SP, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraonase-1. *Clin Sci* 2004; 107: 435-447.
68. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraonase (PON-1) activity. *Biochem Pharmacol* 2005; 69: 541-550.
69. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, Winocour PH, Arrol S, Ishola M, Durrington PN. Serum paraonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991; 86: 193-199.
70. Shih DM, Gu L, Hama S, Xia YR, Navab M, Fogelman AM, Lusis AJ. Genetic-dietary regulation of serum paraonase expression and its role in atherogenesis in a mouse model. *J Clin Invest* 1996; 97: 1630-1639.
71. Sozmen EY, Mackness B, Sozmen B, Durrington P, Girgin FK, Aslan L, Mackness M. Effect of organophosphate intoxication on human serum paraonase. *Hum Exp Toxicol* 2002; 21: 247-252.
72. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. Paraonase and coronary heart disease. *Atheroscler* 2002; 3: 49-55.
73. Azarsız E, Sönmez EY. Paraoksonaz ve klinik önemi. *Türk Biyokimya Dergisi* 2000; 25: 109-119.

74. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Durrington PN. Effect of the molecular polymorphisms of human paraoxonase (PON1) on the rate of hydrolysis of paraoxon Br J Pharmacol 1997; 122: 265-268.
75. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 473-480.
76. Playfer JR, Eze LC, Bullen MF, Evans DA. Genetic polymorphism and interethnic variability of plasma paraoxonase activity. J Med Genet 1976; 13: 337-342.
77. Gur M, Aslan M, Yildiz A, Demirbag R, Yilmaz R, Selek S, et al. Paraoxonase and arylesterase activities in coronary artery disease. Eur J Clin Invest 2006; 36: 779-787.
78. Kim NS, Kang K, Cha MH, Kang BJ, Moon J, Kang BK, et al. Decreased paraoxonase-1 activity is a risk factor for ischemic stroke in Koreans. Biochem Biophys Res Commun 2007; 364: 157-62.
79. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, Winocour PH, Arrol S, Ishola M, Durrington PN. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. Atherosclerosis 1991; 86: 193-199.
80. Ikeda Y, Suehiro T, Inoue M, Nakauchi Y, Morita T, Ariei, K et al. Serum paraoxonase activity and its relationship to diabetic complications in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Metabolism 1998; 47: 598-602.
81. Paragh G, Asztalos L, Seres I, Balogh Z, Locsey L, Karpati I, et al. Serum paraoxonase activity changes in uremic and kidney-transplanted patients. Nephron 1999; 83: 126-131.
82. Ciftci H, Yeni E, Savas M, Verit A, Celik H. Paraoxonase activity in patients with erectile dysfunction Int J Impot Res 2007; 19: 517-520.
83. Mackness MI, Walker CH, Carlson LA. Low A-esterase activity in serum of patients with fish-eye disease. Clin Chem 1987; 33: 587-588.
84. Mackness MI, Peuchant E, Dumon MF, Walker CH, Clerc M. Absence of "A"-esterase activity in the serum of a patient with Tangier disease. Clin Biochem 1989; 22: 475-478.
85. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 330-335.

86. The world health report 2004-changing history. 2005. Available at: (<http://www.who.int/whr/2004/en/>).
87. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504.
88. Yang IA, Seeney SL, Wolter JM. Mannose-binding lectin gene polymorfism predicts hospital admissions for COPD infections. *Genes Immun* 2003; 4: 269-274.
89. ATS Statement: Standarts fort he diagnosis and care of patients with chronic Obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77-121.
90. Çelik G, Erdem F, Alper D. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Numanoğlu N (editör). *Klinik Solunum Sistemi ve Hastalıkları*, Ankara, Antıp AŞ, 1997; 379-400.
91. Mutlu B. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Akut Alevlenme Nedenleri. *Galenos Aylık Tıp Dergisi*. Erk M (Editör). İstanbul, Birikim 1998; 18-20.
92. Samurkaşoğlu B. Epidemiyoloji. Tatlıcıoğlu T (editör). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*, Ankara 1996; 4-7.
93. Siafakos NM, Vermiere P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assesment and management of Chronic Obstructive Lung Disease (COPD): a consensus statement of the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J* 1995; 8: 1398-1420.
94. Tatlıcıoğlu T. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve geleceği. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007; 55: 303-318.
95. Crystal RG. Oxidants and respiratory tract epithelial injury: pathogenesis and strategies for therapeutic intervention. *Am J Med* 1991; 91: 3944.
96. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *Am J Med* 1991; 91: 23-29.
97. Alagöz G, Durukan P, Yıldız M, Bayar MK, İlhan N, Çevik Y. Akut Zehirlenme hastalarında serum malondialdehid, paraoksonaz ve karaciğer fonksiyon testleri arasındaki ilişkinin araştırılması. *Fırat Tıp Dergisi* 2007; 12: 184-189.
98. Işık B, Işık S.R, Yolaçan H, Işık MR. Serum malonyldialdehyde and paraoxonase levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Turkish Respiratory Journal* 2005; 6: 019-021.
99. Arphana V, Ehtesham A, Desh D. Genetic polymorphisms of GSTP1 and MEPHX correlate with oxidative stres markers and lung function in COPD. *BBRC* 2007; 359: 136-142.

100. Ehtesham A, Arpana V, Pervz A. Association of CYP2E1 and NAT2 gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinica Chimica Acta* 2007; 382: 37-42.
101. Charlotte ER, Maureen CH, Martin T. Tumor necrosis factor gene complex polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* 2007; 101: 340-344.
102. Li H L, Liu D P, Liang CC. Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress, and diseases. *J Mol Med* 2003; 81: 766-779.
103. Pati N, Pati U. Paraoxonase gene polymorphism and coronary artery disease in Indian subjects. *Int J Cardiol* 1998; 66: 165–168.
104. Malin R, Jarvinen O, Sisto T, Koivula T, Lehtimaki T. Paraoxonase producing PON1 gene M/L55 polymorphism is related to autopsy-verified artery-wall atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2001; 157: 301–307.
105. Moghtaderi A, Hashemi M, Sharafaddinzadeh N, Dabiri S, Moazeni-Roodi A, Amroodi N. Lack of association between paraoxonase 1 Q192R polymorphism and multiple sclerosis in relapse phase: A case–control study. *Clinical Biochemistry* 2011; 44: 795–798.
106. Gorshunskaya M, Karachentsev Iu I, Atramentova LA, Tyzhnenko TV, Kravchun NA, Pochernyaev AK, et al. Q192R polymorphism of PON-1 gene in type 2 diabetic patients. *Tsitol Genet* 2011; 45: 48-51.
107. Altuner D, Suzen SH, Ates İ, Koç GV, Aral Y, Karakaya A. Are PON1 Q/R 192 and M/L 55 polymorphisms risk factors for diabetes complications in Turkish population? *Clinical Biochemistry* 2011; 44: 372–376.
108. Hussein YM, Gharib AF, Eteha RL, ElSawy WH. Association of L55M and Q192R polymorphisms in paraoxonase 1 (PON1) gene with breast cancer risk and their clinical significance. *Mol Cell Biochem* 2011; 351:117–123.
109. Wingo TS, Rosen A, Cutler DJ, Lah JJ, Levey AI. Paraoxonase-1 polymorphisms in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and AD-PD spectrum diseases. *Neurobiology of Aging* (Baskida).
110. Ergen A, Kılıçoğlu Ö, Özger H, Ağaçhan B, Isbir T. Paraoxonase 1 192 and 55 polymorphisms in osteosarcoma. *Mol Biol Rep* 2011; 38:4181–4184.

111. Uyar OA, Kara M, Erol D, Ardiçoğlu A, Yuce H. Investigating paraoxonase-1 gene Q192R and L55M polymorphism in patients with renal cell cancer. *Genetics and Molecular Research* 2011; 10 (1): 133-139.
112. Hersh CP, Hokanson JE, Lynch DA, Washko GR, Make BI, Crapo JD, et al. Family history is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2011. (Baskıda)
113. Orhan Z, Köksal N, Gökirmak M, Hacıevliyagil Ss, Hasanoğlu Hc, Mehmet N, et al. KOAH Akut Alevlenmesinde Oksidatif Stres ve Tedavinin Oksidan-Antioksidan Denge Üzerine Etkisi. *Solunum Hastalıkları* 2003; 14: 5-10.
114. Christopher ADS, David JH. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997; 350: 630–33.
115. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51: 1-16.
116. Menezes AM, Perez-Padilla P, Jardim JR. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATİNO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-1881.
117. Walid BS, Hedi H, Iheb B, Imen BK, Mahmoud L, Boukadida J. Polymorphisms in the RANTES Gene increase susceptibility to active tuberculosis in Tunisia. *Dna and Cell Biology* (Baskıda).
118. Han M, Yue J, Lian YY, Zhao Y, Wang H, Li-rong Liu. Relationship between single nucleotide polymorphism of interleukin-18 and susceptibility to pulmonary tuberculosis in the Chinese Han population. *Microbiol Immunol* 2011; 55: 388–393.
119. Hahn DL. Chlamydia pneumoniae, asthma, and COPD: what is the evidence? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83:271-288.
120. Repine EJ, Bast A, Lankhorst I et al. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341-57.
121. George BR, San Pedro SG. Chronic obstructive pulmonary disease: Clinical course and management. Fishman AP, (ed). *Fishman’s Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York: McGraw Hill Company 1998; 683-96.

6. EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Hekimin Açıklaması:

Çalışmamızın amacı; nefes darlığı ile giden ve tıbbi adlandırmada KOAH olarak adlandırılan hastalığınızda kanda genetik olarak çalışılacak Paraoksonaz-1 geni Q192R ve L55M maddelerinin genetik çeşitlerinin araştırılmasıdır.

Sizin gibi hastaların bilimsel olarak tanısına yardımcı olacak olan bu çalışmaya katılmaya davet ediyoruz. Ancak bu çalışmaya katılmak mecburiyetinde değilsiniz. Katılım için gönüllülük esası vardır. Çalışma ile ilgili olarak sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuduktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz bu formu imzalayınız.

Çalışmaya alınmanızın nedeni sizde kronik obstrüktif akciğer hastalığı bulunmasıdır. Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı ve Tıbbi Genetik AD'nce yapılacaktır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ataklarla giden bir hastalık olup atak esnasında öksürük, nefes darlığı, balgam miktarı ve yoğunluğunda artma gibi semptomlar ortaya çıkmaktadır. Kanda Q192R ve L55M polimorfizmlerinin belirlenmesi amacıyla toplardamarınızdan 4 cc kan alınacaktır. Kan alınması tetkik için açılan damaryolundan yapılacağı için size ekstra bir risk ya da müdahale gerektirmeyecektir.

Bu çalışmaya katılmak isterseniz Dr. Şükrü GÜRBÜZ tarafından hastalığınızla ilgili normal muayeneniz yapılacak, risk faktörleriniz sorgulanacak, kan tetkikleriniz yapılacaktır. Elde edilen kayıtlar kimlik belirtilmeden tıp öğrencilerinin ve uzmanlık eğitimindeki asistanların eğitimi için veya bilimsel nitelikli yayınlarda kullanılabilir. Bunun dışında hiçbir amaçla kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden ücret talep edilmeyecek ve size ücret ödenmeyecektir.

Riskler: Çalışmamızda hastadan kan alınırken bir miktar acı hissedebilirsiniz.

Yapılacak Çalışmanın faydaları: KOAH hastalarında Paraoksonaz-1 geni Q192R ve L55M polimorfizmlerinin araştırılması ve bunun sonucuna göre erken önlemlerin alınmasıdır.

Hasta/Katılımcının Beyanı:

Sayın Dr.Şükrü GÜRBÜZ tarafından Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı tarafından yapılacak olan bir çalışma ile ilgili bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerle çalışmaya katılımcı olarak davet edildim. Bu çalışmaya katıldığım takdirde hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine çalışma sırasında özen gösterileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının bilimsel amaçla kullanımı sırasında da kişisel bilgilerimin korunacağına dair yeterli güveni almış bulunuyorum. Çalışma sürerken herhangi bir neden göstermeden çalışmadan çekilebilirim. Ancak önceden haber vermem gerektiğinin bilincindeyim. Tıbbi bir sakınca olmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabiliyorum. Araştırma ile ilgili olarak herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana herhangi bir ödeme de yapılmayacak.

Bana çalışma sırasında ve sonrasında çalışma ile ilgili ortaya çıkabilecek herhangi bir sağlık sorunu durumunda her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda yeterli güven verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili bir parasal yükümlülüğüm mevcut değildir. Çalışma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaşsam Dr. Şükrü GÜRBÜZ'e herhangi bir saatte 0-424-2333555-1242 nolu telefondan ve F.Ü. Acil Tıp A.D adresinden ulaşabileceğimi biliyorum.

Bu çalışmaya katılmak mecburiyetinde değilim. Katılımım konusunda herhangi bir zorlayıcı davranışla karşılaşmadım. Çalışmayı reddettiğim takdirde hekimle aramdaki hekim-hasta ilişkisine bir zarar gelmeyeceğini biliyorum. Bana yapılan açıklamaları anlamış bulunuyorum. Bana verilen düşünme süresinde, belirtilen araştırmaya katılımcı olmaya karar verdim. Konu ile ilgili imzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı
Adı, Soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:

Araştırmacı
Adı, Soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:

Görüşme tanığı
Adı.Soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:

7. ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 1999 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığım eğitimimi 2005 yılında tamamladım. 2005–2006 yılları arasında Muş 112 Acil Servis'te pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2006 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım.