

1. KOAH'ın Tanımı Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

Doç. Dr. Mustafa ÇÖRTÜK

SBÜ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) klinik olarak öksürük, balgam çıkarma ve nefes darlığı ile karakterize, hava yollarında persistan obstrüksiyona neden olan kronik bir hastalıktır. KOAH etyolojisinde başta tütün dumanı olmak üzere yaşam boyu maruz kalınan zararlı partikül ve gazlar kadar akciğer gelişimindeki anormallikler de rol oynar. Bunlara ek olarak KOAH'a hem zemin hazırlayan hem de eşlik edebilen pulmoner enfeksiyonlar ve atopi de dikkatle takip edilmelidir. Yapılan değerlendirmeler KOAH'ın görülme sıklığının, buna bağlı olarak da hem hasta hem de toplum ve ülke ekonomileri üzerindeki etkilerinin giderek artmakta olduğunu göstermektedir. Bu nedenle etyoloji ve epidemiyolojinin iyi tanımlanıp buna yönelik önlemler alınması gereklidir. Ancak KOAH epidemiyolojisi üzerine yapılan çalışmalar sırasında standart bir tanı algoritmasının olmaması ve iyi bir kayıt sistemine sahip olunmaması verilerin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) persistan hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize bir hastalıktır. Son yıllarda sıklığının ve dolayısıyla hastaya, sağlık sistemine ve ülke ekonomilerine verdiği zararın giderek artması nedeniyle tanısı, önlenmesi ve tedavisi konusunda daha fazla çaba gösterilmeye başlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda 1998 yılında adı Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) olan bir bilimsel kurul oluşturulmuş ve bu kurul ilk strateji raporunun 2001'de yayınlanmıştır. Zamanla güncellenen bu raporlar halen dünyada KOAH için en sık takip edilen strateji raporunu oluşturmaktadır. Bu yazının hazırlanması sırasında da GOLD raporunun yanısıra güncel literatür ve ülkemizden yayınlanan makalelerden faydalanılmıştır.

TANIM

GOLD raporu son olarak 2022 yılında güncellenmiş ve bu rapora göre KOAH; genellikle zararlı partikül veya gazlara önemli ölçüde maruz kalmanın neden olduğu, anormal akciğer gelişimini de içeren konak-

cı faktörlerden etkilenen hava yolu ve/veya alveolar anormalliklerden kaynaklanan kalıcı solunum semptomları ve hava akışı sınırlaması ile karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1). Bu tanım oldukça kapsayıcı olup, içerisinde etyoloji, patogeneze ve sonuçları da kapsamaktadır. Ancak şüphesiz etyoloji, epidemiyoloji, patofizyolojik ve klinik sonuçlar bu tanımda ifade edilenler ile sınırlı değildir.

Yukarıda verilen tanım ilk bakışta KOAH konusunda epey kapsayıcı olsa da hastalık aslında oldukça heterojendir ve çeşitli fenotipleri bulunmaktadır. KOAH fenotipleri ayrı bir başlık altında tartışılacak olsa da çok uzun süredir kronik bronşit ve amfizem subtipleri en bilinenleridir. Kronik bronşit ve amfizem zaman zaman hatalı olarak KOAH ile eşanlamlı olarak da kullanılmaktadır. Bu nedenle bu iki tanım da burada ayrıca verilmiştir.

Kronik bronşit klinik bir tanım olup, diğer kronik öksürük nedenlerinin dışlandığı bir hastada ardışık iki yılın her birinde üç aylık kronik balgam çıkarma ve

öksürük olarak tanımlanır (1). Kronik bronşit hava akımı kısıtlanmasının gelişmesinden önce veya sonra meydana gelebilir (2).

Amfizem ise KOAH ile ilişkili bazı yapısal değişiklikleri tanımlayan patolojik bir terimdir. Bu değişiklikler, belirgin fibroz olmaksızın terminal bronşiyollerin distalindeki hava boşluklarının duvarlarının tahrip edilmesinin eşlik ettiği anormal ve kalıcı genişlemesini içerir (3). Amfizem, hava akımı obstrüksiyonu olmayan kişilerde de görülebilirken, orta ve şiddetli obstrüksiyonu olan hastalar arasında daha yaygındır (4).

KOAH hastalarında kronik bronşit ve amfizem genellikle birlikte görülür. Ancak her zaman birlikte meydana gelmez ve zaman içinde farklı oranlarda gelişir. Normal solunum fonksiyonlarına sahip olan kişilerde de kronik solunum semptomları bulunabilir. Hava akımı sınırlaması olmayan önemli sayıda sigara içicisinde değişken düzeyde amfizem, hava yolu duvar kalınlaşması ve hava hapsi varlığıyla kendini gösteren yapısal akciğer hastalığı bulunabilir (1). Bu nedenle kronik bronşit ve amfizem KOAH ile sinonim değildir ve bunlardan herhangi birinin varlığı, eşlik eden hava yolu obstrüksiyonu yoksa, hastaya KOAH tanısı konması için yeterli değildir.

EPİDEMİYOLOJİSİ

KOAH prevalansı ile ilgili veriler kullanılan anket yöntemleri ve tanı kriterlerindeki farklılıklar nedeniyle büyük ölçüde değişkenlik gösterir. Birçok prevalans çalışmasında KOAH semptomları ve spirometrisinin kombinasyonu ile değil, tek başına spirometri ile yapılmıştır. Sadece hastanın beyanına dayanan "doktor tanı KOAH prevalansı" en düşük oranlara sahip olup, çoğu ulusal veride bu oran %6'dan daha azdır (5). Hasta beyanına dayanan bu oranın diğer prevalans çalışmalarına göre düşük olması muhtemelen toplumdaki her hastaya henüz tanı konulmamış olması ve/veya hastaların bir kısmının KOAH olduğunu bilmemesi nedeniyle.

Obstrüktif Akciğer Hastalıkları Yüğü (BOLD) programı, 40 yaş ve üzerindeki kişilerde KOAH prevalansını ve risk faktörlerini değerlendirmek için 29 ülkede tamamlanan 9 ülkede ise devam eden çalışmalar yapmaktadır. BOLD çalışmasında anketler ve yanısıra bronkodilatör öncesi ve sonrası spirometri içeren standart bir metodoloji kullanılmaktadır. BOLD'a göre KOAH grade 2 ve daha yüksek olanların sıklığı, erkekler için %11.8, kadınlar için %8.5 ve genel olarak %10.1 olarak bildirilmiştir. Ayrıca, hiç sigara içmeyenler arasındaki KOAH prevalansının % 3-11 olarak

bildirilmesi sigara dışındaki sebeplerin de dikkatle sorgulanması gerektiğini göstermektedir (6).

Ülkemizde de bölgesel raporlar mevcut olmasına rağmen, tüm ülkeyi temsil eden KOAH prevalansı, insidansı ve mortalitesine ilişkin büyük ölçekli, popülasyon temelli çalışma yapılmamıştır. Kocabaş ve arkadaşları tarafından Adana'da yapılan BOLD çalışmasının ön sonuçları Adana'da 40 yaş üstü deneklerde KOAH prevalansının yaklaşık %19.1 olduğunu göstermiştir (7). Günen ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise, Malatya'nın kentsel ve kırsal bölgelerinden 18 yaş üstünden rastgele seçilen popülasyonda yapılan çalışmada 1160 katılımcıya ulaşılmıştır. Tanı yöntemi olarak solunum anketi ve postbronkodilatör spirometri kullanılmış ve sonuçta KOAH prevalansı %6.9 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, KOAH prevalansının halen sigara içenlerde %18.1 ve genç sigara içenlerde %4.5 olarak bildirilmiştir (8).

Kocaeli'de yapılan bir başka çalışmada 40 yaş üzerindeki GOLD Evre I ve üzeri KOAH prevalansı %13.3 (kadınlarda %8.7 ve erkeklerde %16.5), GOLD Evre II ve üzeri KOAH prevalansı ise; %7.1 (kadınlarda %4.1 ve erkeklerde % 9.2) olarak tespit edildi (9). Elazığ'da KOAH prevalansını belirlemek için 18 yaşından büyük 1206 katılımcıda solunum anketi ve spirometri kullanılarak 18 yaş ve üzeri kişilerde yapılan araştırmada ise KOAH prevalansı %4.5 (kadın %2.5; erkek %6) ve 45 yaş üzerindeki kişilerde prevalans %11.5 (kadın %5.9; erkek %15.1) idi (10). Çetinkaya ve arkadaşları tarafından Kayseri'de 20-83 yaşları arasındaki 1023 denek ile yapılan kesitsel bir anket çalışmasında prevalansın erkeklerde (%17.8) kadınlara (%10.0) göre daha yüksek olduğunu bulunmuştur (11).

2012-2016 yılları arasında ülkemizde KOAH'ın epidemiyolojik özelliklerinin incelenmesi amacıyla yapılan ve 2020 yılında yayınlanan sürveyans çalışmasında, 18 yaş üzerindeki hekim tarafından tanı konulan KOAH prevalansı, insidansı ve mortalitesi incelenmiştir (12). Bu çalışmada, Sosyal Güvenlik Sistemi veri tabanı taranmış ve ICD kodları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Sonuçta 2016 yılında 3.434.262 KOAH vakası (%56.2'si erkek) olduğu ve hastaların ortalama yaşı 61.62 ± 14.76 yıl olarak saptandı. 2012'den 2016'ya kadar yıllık genel yaygınlık oranlarının %4.3'ten %5.8'e yükseldiği görüldü. Karadeniz bölgesi en yüksek KOAH prevalansına sahipti. Bu çalışmada, KOAH prevalans oranlarının saha çalışmalarından daha düşük olması tanının geniş tabanlı spirometrik bulgulara veya anketlere değil, doktora başvuran semptomatik hastalara dayanması ile açıklanabilir.

Morbidite

Morbidite ölçümleri geleneksel olarak hastaneye/ doktora başvuru, acil servis başvurularını ve hastaneye yatışları içerir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen hastalık morbiditesine ilişkin bilgilerimiz sınırlıdır ve geleneksel olarak batı ülkelerindeki yayınlanmış çalışmalardan elde edilmektedir. KOAH veritabanları morbiditeyi gösteren parametreler için mortaliteye göre daha az güvenilir olması rağmen, mevcut veriler üzerine yapılan bugüne kadar yapılan çalışmalar KOAH'a bağlı morbiditenin yaşla birlikte arttığını göstermektedir (13). KOAH kaynaklı morbidite oranları, sigara, yaşlanma ve KOAH ile ilişkili diğer eşlik eden kardiyovasküler hastalık, kasiskelet sistemi bozuklukları ve diabetes mellitustan etkilenebilir. Eşlik eden bu komorbiditeler KOAH yönetimini etkileyebileceği gibi hastanın genel sağlık durumunu da bozabilir. Bu komorbiditeler KOAH kaynaklı hastaneye yatışların ve maliyetlerin başlıca nedenleridir (14).

KOAH'ın akut alevlenmeleri, hastalığın doğal seyirinde çok önemli olaylardır ve sadece hızlı akciğer fonksiyon kaybı ile değil, aynı zamanda kötü yaşam kalitesi ile de ilişkilidir. En kötü klinik sonuçlar, en çok semptomu, engelliliği, kardiyopulmoner komplikasyonları, akut hastalık alevlenmeleri ve komorbid hastalıkları olan hastalarda görülür. Bütün bunlar sonuçta sağlık sisteminde artan iş yükü ekonomik ve sosyal maliyette artış ile sonuçlanır (14).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün Sağlık Ölçütleri ve Değerlendirme Enstitüsü ve diğer bazı akademik ortaklar tarafından farklı popülasyonlardaki hastalıkların göreceli önemini harmanlamak, doğrulamak, analiz etmek ve karşılaştırmak için bir çalışma başlatılmıştır. Bu çalışmada hastalık yükünü ölçmek için birkaç ölçüt oluşturuldu. Engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yıllarının (YLD) ve nüfustaki erken ölüm nedeniyle kaybedilen yaşam yıllarının (YLL) toplamı olarak hesaplanan "DALY" ölçümü geliştirildi. Bir DALY, kaybedilen bir "sağlıklı" yaşam yılı olarak kabul edilebilir ve nüfus genelinde DALY, mevcut sağlık durumu ile tüm nüfusun ileri bir yaşa kadar yaşadığı ideal bir sağlık durumu arasındaki boşluğun bir ölçümü olarak kabul edilebilir. Çalışma KOAH'ın dünya çapında engelliliğe ve ölümlere giderek artan bir katkısı olduğunu ortaya koydu. 2005 yılında KOAH, dünya genelinde kaybedilen DALY'lerin sekizinci önde gelen nedeniydi, ancak 2013 itibarıyla KOAH, kaybedilen DALY'lerin beşinci önde gelen nedeni oldu (15). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde

azalmış DALY'lerin en önemli nedeninin iskemik kalp hastalığı olduğu ve hemen arkasından ikincisi sıradaki DALY nedeninin KOAH olduğu saptandı (16).

Mortalite

KOAH'ın genel popülasyondaki mortalite üzerindeki gerçek etkisi tam olarak bilinmemektedir. Prevalans ve insidans çalışmalarına benzer şekilde, KOAH'lı hastaların takip sürelerinin farklı olması nedeniyle bildirilen mortalite oranlarının karşılaştırılması zordur. DSÖ tüm bölgelerdeki ölüm nedenleri için yıllık olarak ölüm istatistikleri yayınlamaktadır. Fakat KOAH terminolojisinin tutarsız kullanımı nedeniyle veriler dikkatle yorumlanmalıdır. Sağlık veri tabanlarında kaydedilen KOAH tanı kodlarının doğruluğu da belirsizdir. Bazı ölüm kayıtlarında aslında birincil ölüm nedeni olmasına rağmen, KOAH daha çok ölüme katkıda bulunan bir neden olarak listelenir veya ölüm belgesinden tamamen çıkarılır. Ayrıca, bütün KOAH'lılara tanı konulmamış olması mortalite verilerinin doğruluğunu azaltmaktadır (17). Bütün bunlara rağmen, KOAH'ın çoğu durumda en önemli ölüm nedenlerinden biri olduğu açıktır. Örneğin; 2011'de KOAH, ABD'de üçüncü önde gelen ölüm nedeniydi (18).

Türkiye İstatistik Kurumu (TUIK)'nun 2019 yılı ölüm istatistiklerine bakıldığında ilk sırada %36.8 ile dolaşım sistemi hastalıkları yer alırken bunu %18.4 ile iyi ve kötü huylu tümörler, %12.9 ile solunum sistemi hastalıklarının izlediği görülmektedir (19). Aynı verilere göre 2019 yılındaki KOAH ve bronşektaziya bağlı ölümler tüm ölüm nedenlerinin %5.5'ini oluşturmaktadır.

KOAH'ın varlığının mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir. İsveç'te yapılan OLIN COPD çalışması KOAH'lı olan ve olmayan hastaları uzunlamasına karşılaştırdığında mortalite oranının KOAH'lı denekler arasında anlamlı olarak daha yüksek olduğunu (%5.1'e karşı %3.0) göstermiştir (20).

Küresel olarak, KOAH'a bağlı olarak yılda yaklaşık üç milyon ölüm meydana gelir (21). Gelişmekte olan ülkelerde sigara içme prevalansının artması ve yüksek gelirli ülkelerde ise giderek yaşlanan nüfus nedeniyle KOAH prevalansının önümüzdeki 40 yıl içinde artması beklenmektedir ve 2060 yılına kadar KOAH ve ilgili durumlardan yılda 5.4 milyondan fazla ölüm olabileceği bildirilmektedir (22).

Bu tahminler, KOAH'ın ölümlere dolaylı olarak katkıda bulunan önemli bir neden olduğunu da hesaba katmamışlardır. KOAH'a bağlı ölüm oranlarındaki bu

artışın temel nedeni, artan sigara kullanımı ve diğer yaygın ölüm nedenlerinden kaynaklanan ölüm oranının azalması sonucunda özellikle yüksek gelirli ülkelerde dünya nüfusunun yaşlanması ve KOAH'ın etkin tedavisinin azlığıdır.

Ekonomik Yük

Hastalarda KOAH'ın ekonomik ve toplumsal maliyetini belirleyen en önemli üç faktör hastalık şiddeti, sık alevlenmelerinin varlığı ve KOAH hastalarında yaygın olan komorbiditelerin varlığıdır.

KOAH'ın başlıca sağlık bakımı maliyet kalemini alevlenmeler nedeniyle hastane yatışlar oluşturur. KOAH yalnızca ABD'de yıllık 18 milyar dolarlık doğrudan yıllık maliyetle ve artmış ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir (23). Avrupa Birliği'nde ise KOAH nedeniyle sağlık bakımı ve kaybedilen üretkenliğin yıllık maliyetlerinin 48.4 milyar Euro olduğu tahmin edilmektedir (24).

Asya kıtasında yapılan çalışmalara bakıldığında; Kore Sağlık Sigortası İnceleme ve Değerlendirme Servisi veri tabanına göre, 2009 yılında kişi başına tıbbi maliyet 2803 ± 3865 ABD Doları idi. Toplam tıbbi maliyet, ağır KOAH'lı hastalarda, olmayanlara kıyasla üç katın üzerindeydi (25). İlaç maliyetleri, tıbbi maliyetin en büyük bölümünü oluşturuyordu, ancak en çok etki, her iki hasta grubunda da hastaneye yatış ve alevlenmeden kaynaklanıyordu (26). Singapur'da, 2005-2009 arasında yapılan bir başka çalışma, ortalama toplam maliyetin yılda yaklaşık 9.9 milyon dolar olduğunu ortaya koydu. Yatan hastalar yıllık ortalama 7.2 milyon dolar ile başlıca maliyet faktörü oldu (27).

Ülkemizde Hacıevliyagil ve arkadaşları tarafından 314 yatan hasta ile yapılan çalışmada akciğer kanseri, astım ve pulmoner emboli gibi diğer pulmoner hastalıklara göre KOAH'lı hastanın hem hastanede yatış süresinin daha uzun hem de maliyetinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (28).

Görüldüğü gibi sağlıkla ilgili bütün çalışmalar KOAH'ın sağlık bakımı kullanımı ve ekonomik maliyetin evrensel olduğunu doğrulamaktadır. Bütün bunlara ek olarak düşük gelirli ülkelerin durumu daha özeldir. Düşük gelirli ülkelerin özellikle bulaşıcı hastalıklara epizodik olarak yanıt vermek üzere tasarlanması ve kronik hastalıkların tedavisine adapte edilmemesi nedeniyle KOAH gibi kronik hastalıkların ekonomik yükü bu ülkelerde özel bir zorluk teşkil etmektedir.

Bütün bu veriler, KOAH'ın klinik, sosyal, toplumsal ve ekonomik yükünü hafifletmek için hastalığın ortaya çıkmasını engellemeyi, progresyonu geciktirmeyi, alevlenmeleri önlemeyi ve komorbidite riskini azaltmayı amaçlayan müdahalelere öncelik verilmesi gerektiğini göstermektedir.

RİSK FAKTÖRLERİ

KOAH, genetik faktörler ve çevre arasındaki karmaşık bir etkileşimden kaynaklanır. Sigara içmek KOAH için önde gelen çevresel risk faktörüdür, ancak yoğun sigara içenlerin bile yaşamları boyunca %50'sinden daha azında KOAH gelişir (29). KOAH'ın ortaya çıkması için genetik faktörler de önemlidir. Ayrıca, KOAH gelişimi için başlıca neden olan sigara içiminin genetik faktörler ile de etkileşimi vardır ve genetik faktörler sigara içenlerde KOAH gelişme riskini de etkiler.

Çocukluk ve ergenlik döneminde akciğerler geliştikçe akciğer fonksiyonları da artar, 20 yaşından kısa bir süre sonra zirve yapar ve ardından kademeli olarak azalmaya başlar. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; hem akciğer gelişmesinde yetersizlik hem de akciğer fonksiyonlarında erken ve/veya hızlanmış kayıp gibi bir veya daha fazla modelle gelişebilir. Hızlanmış akciğer fonksiyonu kaybı en yaygın olan KOAH gelişimi şeklidir.

KOAH ile ilgili çeşitli uzunlamasına çalışmalar 20 yıla kadar grupları ve popülasyonları takip etmesine rağmen, bugüne kadar hiçbir çalışma hastalığın tüm seyri boyunca ilerlemesini izlememiştir veya bir bireyin geleceğini şekillendirmede önemli olabilecek prenatal ve perinatal dönemleri içermemiştir. Bu nedenle, KOAH için risk faktörlerine ilişkin mevcut anlayış, birçok açıdan hala eksiktir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı için kesin risk faktörleri arasında sigara içme ve hava yolu aşırı duyarlılığı yer alır (30,31). Fakat bu faktörlerin dışındaki çevresel maruziyetler de risk faktörleri olabilir.

KOAH'ın heterojenitesinde zararlı gazların, genetiğin ve sosyal hayatın kompleks etkileşimi önemlidir. Örneğin; cinsiyet, bir kişinin sigara içmeye başlamasını veya belirli mesleki veya çevresel maruziyeti etkileyebilir. Kötü sosyoekonomik durum, bir çocuğun doğum kilosuyla bağlantılı olabileceği gibi iyi bir sosyoekonomik durum ve daha uzun ömür beklentisi risk faktörlerine daha fazla ömür boyu maruz kalmaya neden olacaktır. Dolayısıyla risk faktörleri arasındaki ilişkileri ve etkileşimleri anlamak daha fazla araştırma gerektirmektedir.

Tütün Dumanı Maruziyeti

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma, tütün kullanımın KOAH için en önemli risk faktörü olduğunu göstermektedir (32,33). Örnek olarak, geriye dönük bir kohort çalışmasında 8045 kişi 25 yıl süreyle takip edilmiş ve sigara içen bireylerde KOAH gelişme olasılığı hiç sigara içmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur (%36'ya karşı %8) (32). Sadece aktif sigara içiciliği değil, aynı zamanda çevresel tütün dumanı maruziyeti olarak da bilinen sigara dumanına pasif maruziyet, akciğerin solunan partikül ve gazların toplam yükünü artırarak solunum semptomlarına ve KOAH oluşmasına katkıda bulunabilir (34). Ayrıca, prenatal dönemde annenin sigara içmesi intrauterin akciğer gelişimini ve bağışıklık sisteminin gelişmesini etkileyerek fetüs için risk oluşturabilir (35).

Diğer tütün türleri (Pipo, puro, nargile) ve marihana da KOAH için risk faktörleridir (1). Tütün kullanımının yanısıra eşzamanlı olarak esrar içmenin sinerjistik olarak KOAH ve solunum semptomları riskini artırdığı da gösterilmiştir (36). Çin'de nargile kullanımının hiç sigara kullanmayanlara kıyasla daha yüksek KOAH riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır ve bu durum tütün dumanının sudan filtre edilmesinin koruyucu olabileceği varsayımını çürütmektedir (37).

Genetik faktörler bireyin sigara dumanının zararlı etkilerine karşı duyarlılığını artırabilir. Nitekim şiddetli ve erken başlangıçlı KOAH'lı birinci derece akrabası olan mevcut veya eski sigara içenler arasında, böyle bir akrabası olmayan mevcut veya eski sigara içicilerle karşılaştırıldığında bronkodilatör yanıtının arttığı gösterilmiştir (38).

Epidemiyolojik çalışmalar sigara içmeyenlerde de kronik hava akımı kısıtlılığı gelişebileceğini göstermektedir (6). Fakat KOAH'ı olan sigara içenler ile karşılaştırıldığında, hiç sigara içmeyenler daha az semptomatiktir, hastalık daha hafiftir ve daha az sistemik inflamasyon görülür (39).

Genetik Faktörler

Şiddetli KOAH hastalarının kardeşi olan ve sigara içen kişilerde kayda değer bir hava akımı kısıtlanması olabileceği gözlenmiştir (40). Bu durum bize genetik faktörlerin KOAH gelişiminde önemli olabileceğini göstermiştir.

KOAH gelişimde en iyi bilinen genetik faktör alfa-1 antitripsin eksikliğidir (41). Alfa-1 antitripsin serumda bulunan majör serin protez inhibitörüdür. Herne kadar toplam KOAH hastasının az bir kısmında sebep alfa-1 antitripsin eksikliği ise de bu eksikliği

saptamak bireyselleştirilmiş tedavi açısından önem taşımaktadır. Alfa-1 antitripsin eksikliğinin yaygınlığı bir ülkeden diğerine önemli ölçüde değişmekle beraber dünya çapında 3 milyondan fazla insanın ciddi alfa-1 antitripsin eksikliği ile ilişkili alel kombinasyonlarına sahip olduğu tahmin edilmektedir (42). Bu çalışma homozigot eksiklik verisi olup heterozigot alfa-1 antitripsin eksikliği olanların da KOAH gelişimi açısından artmış riske sahip olduğu bildirilmektedir (43). Avrupa'da yapılan bir çalışmada, homozgot (PiZZ) KOAH oranı Avrupa'nın kuzeyinde 408 kişide 1, batısında 944'te 1, merkezinde 1051'de 1, güneyinde 711'de 1 ve doğu Avrupada ise 1274'te 1 olarak bulunmuştur (44).

KOAH riskini artırabilecek diğer birkaç gen polimorfizmi (SNP) tanımlanmıştır, ancak bu genlerin çoğunun işlevi hala bilinmemektedir. Bazı SNP örnekleri aşağıda listelenmiştir:

Transforming growth factor beta 1; Bu faktör hücrel büyüme, farklılaşma ve aktivasyonla ilgili büyük bir polipeptid ailesinin üyesidir. Transforme edici büyüme faktörü beta 1'i kodlayan genin SNP'leri sigara içenlerde KOAH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (45).

Serpine2-Serpin peptidaz inhibitörü olarak da bilinen Serpine2, başlangıçta fare ve insan fetal akciğer gen ekspresyonuna dayalı olarak tanımlanmış ve daha sonra bir vaka kontrol çalışmasında değerlendirilmiştir (46). Serpine2, sigara içimi ve gen etkileşiminden etkilenebilecek bir KOAH duyarlılık geni gibi görünmektedir.

Genom çapında ilişki çalışmaları (GWAS), KOAH: lokus 15q25, 4q31 ve 4q22 ile ilişkili olarak artan sayıda ayrı lokus tespit etmiştir (47-50). Ayrıca, akciğer fonksiyonu ile ilişkili bir lokus da tanımlanmıştır (51).

Bunlara benzer çok sayıda gen bölgesi tanımlansa da bunların KOAH gelişiminden ne ölçüde sorumlu oldukları ve ne kadar katkıda buldukları açık değildir.

Akciğer Büyümesi ve Gelişimi

Prenatal dönem, doğum, çocukluk ve ergenlik döneminde meydana gelen süreçler akciğerin normal büyümesini etkileyebilir. Azalmış maksimal akciğer fonksiyonu, KOAH gelişimi için yüksek risk altında olan bireyleri belirleyebilir (52). Erken çocukluk döneminde geçirilen akciğer enfeksiyonlarının erişkinlikte beklenenden daha düşük akciğer kapasiteyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca, yapılan çalışma ve meta-analizlerde, doğum ağırlığı ve yetişkinlikteki

FEV₁ arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (53). Bir çalışma, üç farklı uzunlmasına kohortu değerlendirmiş ve hastaların yaklaşık yarısında FEV₁'deki hızlı düşüşe bağlı KOAH geliştiğini, diğer yarısında ise anormal akciğer büyümesi ve gelişmesine bağlı olarak KOAH geliştiğini saptamıştır. Dolayısıyla anormal akciğer gelişiminin erişkinlikte solunum fonksiyon kaybına neden olan faktörler kadar önemli olduğu söylenebilir.

GOLD 2022 raporunda KOAH'ın erken erişkinlik döneminde azalmış maksimal akciğer fonksiyonu ve/veya hızlanan akciğer fonksiyonu düşüşünden kaynaklanabildiği vurgulanmaktadır. Ancak bu yeni bakış açısından kaynaklanabilecek karışıklığı önlemek ve gelecekteki araştırmaları kolaylaştırmak için bazı yeni tanım ve öneriler getirilmiştir (1).

Erken KOAH: “Erken” kelimesi “bir sürecin başlangıcına yakın” anlamına gelir. KOAH yaşamın erken dönemlerinde başlayabildiğinden ve klinik olarak ortaya çıkması uzun zaman alabileceğinden, “erken” KOAH'ı tanımlamak zordur. Bu nedenle, “erken KOAH” terimi, uygun olduğunda yalnızca “biyolojik erken”i tanımlamak için kullanılması önerilmektedir.

Hafif KOAH: Bazı araştırmalarda “erken” hastalık için “hafif” hava akımı sınırlaması kullanmıştır. Bu varsayım yanlıştır, çünkü tüm hastalar erken erişkinlik döneminde normal bir akciğer fonksiyonu zirvesinden yola çıkmamıştır, dolayısıyla bazıları hava akımı kısıtlamasının “şiddeti” açısından hiçbir zaman “hafif” hastalığa yakalanmayabilir. Ayrıca, “hafif” hastalık her yaşta ortaya çıkabilir ve zamanla ilerleyebilir veya ilerlemeyebilir. Buna göre, “erken” KOAH'ı tanımlamak için “hafif” kelimesinin kullanılmaması önerilmektedir.

Gençlerde KOAH: “Gençlerde KOAH” terimi, konunun kronolojik yaşı ile doğrudan ilişkili olduğu için basittir. Akciğer fonksiyonunun 20-25 yaş civarında zirve yaptığı göz önüne alındığında, 20-50 yaş aralığındaki KOAH gelişen hastalar için “gençlerde KOAH”ı teriminin kullanılması önerilmektedir. Ayrıca, erken erişkinlik döneminde hiçbir zaman normal zirve akciğer fonksiyonuna ulaşmamış ve/veya erken ve hızlı akciğer fonksiyonu kaybı olanlar da dahil olabilir.

Pre-KOAH: Bu terim, son zamanlarda, hava akımı sınırlaması olmaksızın, saptanabilir yapısal ve/veya işlevsel anormallikleri olsun veya olmasın solunumsal semptomları olan bireyleri tanımlamak için önerilmiştir. Pre-KOAH her yaşta olabilir ve zamanla kalıcı hava akımı sınırlaması gelişebilir.

Yaş ve Cinsiyet

İleri yaş genellikle KOAH için bir risk faktörü olarak kabul edilir. Bununla beraber hava yolu ve akciğer parankiminde yaşlanmayla ortaya çıkan değişiklikler KOAH ile ilişkili bazı yapısal değişikliklere benzerdir. Bu nedenle sağlıklı yaşlanmanın KOAH'a yol açıp açmadığı veya yaşın yaşam boyunca kümülatif maruziyetlerin toplamını yansıtıp yansıtmadığı açık değildir.

Dünyadaki çoğu çalışma KOAH prevalansının ve ölüm oranının erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğunu bildirmiştir. Benzeri şekilde ülkemizde de epidemiyolojik veriler anlatılırken sunulan çalışmalarda KOAH'ın erkeklerde kadınlardan daha sık olduğu görülmektedir. Cinsiyetler arasındaki bu farkın, erkeklerde sigara içme oranının daha yüksek olması ve çalışma hayatında maruz kalınan zararlı gazlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedirken son zamanlarda gelişmiş ülkelerden elde edilen veriler KOAH prevalansının artık erkeklerde ve kadınlarda neredeyse eşit olduğunu ve bunun muhtemelen tütün kullanımının cinsiyetler arasındaki farkının kapanmasını yansıttığını bildirmektedir (54). Ayrıca, bazı araştırmalar kadınların tütün dumanının etkilerine erkeklere göre daha duyarlı olduklarını öne sürmekteyse de bu tartışmalıdır (55). Hayvan çalışmaları ve insan patoloji örneklerinde yapılan çalışmalar, tütün dumanına maruz kalan kadınlarda KOAH'lı erkeklere kıyasla daha büyük bir hava yolu hastalığı yükü olduğunu göstermektedir (56).

Çevresel ve Mesleki Riskler

Çok sayıda çalışma, partikül maddeye, tozlara, buharlara, dumanlara veya organik antijenlere çevresel maruz kalmanın da KOAH için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir (57,58). İşyerinde toz ve dumanlara maruz kalmanın artmış hava akımı kısıtlılığı ve solunum semptomlarına sebep olduğu gösterilmiştir (59). Buna rağmen organik ve inorganik tozlar, kimyasal ajanlar ve dumanlar da dahil olmak üzere mesleki maruziyetler KOAH için yeterince dikkat edilmeyen risk faktörleridir.

Amerikan Toraks Derneği, mesleki maruziyetin KOAH ile uyumlu semptomların veya fonksiyonel bozukluğun %10-20'sini oluşturduğunu bildirmektedir. Birleşik Krallık'ta yapılan nüfus temelli bir çalışmada sigara içmeyen ve hiç astımı da olmayanlar arasında heykeltraşlar, bahçıvanlar ve depo çalışanlarında KOAH riskinin arttığını göstermiştir (60). Az gelişmiş bölgelerindeki mesleki maruziyet riskinin, gelişmiş ülkelere göre daha yüksek olması muhtemel-

dir. Nitekim iyi dizayn edilmemiş, iç ortama duman veren sobalarda yakılan odun, hayvan dışkısı, mahsul artıkları, kömür gibi biomass yakıtına maruz kalmanın kırsal nüfusta çeşitli solunum yolu hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (61,62). Bu nedenle soba tasarımının iyileştirilmesi ve dumana maruz kalmanın azaltılması biomass ile ilişkili solunum hastalıklarını azaltabilir.

Ayrıca, iç ortamda bazı kimyasallara maruziyet de KOAH için risk faktörü olabilir. Örneğin; hemşirelerde kimyasal dezenfektanlara (glutaraldehit, çamaşır suyu, hidrojen peroksit, alkol ve kuaterner amonyum bileşikleri) maruz kalmanın hemşireler arasında KOAH riskinin artışıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (63).

Kentlerde ise artmış hava kirliliğinin mevcut pulmoner hastalığı olan kişiler için zararlı olduğu bilinmekle beraber dış ortam hava kirliliğinin KOAH için bir risk faktörü olarak rolü belirsizdir ve muhtemelen sigara içme ile karşılaştırıldığında rolü nispeten küçüktür (64). Dış ortam nitrojen dioksit (NO_2) ve partikül madde $< 2.5 \mu\text{m}$ ($\text{PM}_{2.5}$) miktarının en yüksek olduğu yerlerdeki çocuklarda, en düşük olduğu yerdeki çocuklara göre akciğer fonksiyonlarında azalma olma olasılığının yaklaşık 5 kat daha fazla olduğunu bulmuştur (65).

Sosyo-Ekonomik Durum

Kötü sosyoekonomik durum ve yoksulluk kalıcı hava akımı kısıtlılığı ve artan KOAH gelişme riski ile ilişkilidir. Ancak yoksulluk nedeniyle mecbur kalman yetersiz veya dengesiz beslenme, iç ve dış ortamda hava kirlenmelerine daha fazla maruziyet ve enfeksiyonlar KOAH gelişimine zemin hazırlayabilir. Bu nedenle kötü sosyoekonomik koşulların KOAH riskini tam olarak nasıl arttırdığı açık değildir.

Enfeksiyonlar

KOAH'ı olan bir hastada meydana gelen solunum yolu enfeksiyonlarının KOAH alevlenmelerine sebep olabileceği bilinmektedir, fakat solunum yolu enfeksiyonu geçirmenin KOAH gelişimdeki rolü açık değildir. Çocuklukta geçirilen ağır solunum yolu enfeksiyonları yetişkinlikte azalmış akciğer fonksiyonu ve artmış solunum semptomları ile ilişkilendirilmiştir (30). Ayrıca, tüberküloz da KOAH için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Akciğer tüberkülozu, endobronşiyal enfeksiyon ve buna bağlı gelişen bronkostenoz veya akciğer parankimal yıkımı yoluyla hava akımı obstrüksiyonuna katkıda bulunabilir (66).

Atopi, Astım ve Hava Yolu Hiperreaktivitesi

Atopik yapıya sahip olmanın KOAH gelişimi için risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Buna yönelik yapılan bir çalışmada, yaş ortalaması 61 olan erkeklerin üç yıllık takiplerinde başlangıçta deri prick testinde ev tozu, karışık otlar, karışık ağaçlar ve kanarya otu duyarlılığı olanlarda, non-atopik hastalara kıyasla FEV_1 'de ve FEV_1/FVC 'de daha fazla azalma olduğu bildirilmiştir (67).

Astım, kronik hava akımı kısıtlılığı ve KOAH gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Astımı olan çocukların %11'inde akciğer gelişimdeki bozulmanın erken erişkinlikte akciğer fonksiyonlarında bozulma ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (68). Bir başka çalışma ise astımı olanların %20'sinde irreversibil hava akımı kısıtlılığı geliştiğini göstermiştir (69). Avrupa Toplu Solunum Sağlığı araştırmasında, hava yolu aşırı duyarlılığı sigaradan sonra ikinci sıradaki risk faktörü olarak yer almıştır (30). Sigara içmenin hava yolu duyarlılığını arttırdığına dair çalışmalar olduğu gibi arttırmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu nedenle, hem hava yolu duyarlılığının hem de sigara içmenin KOAH için bağımsız risk faktörleri olduğu kesin olsa da, bu iki faktörün etkileşimi belirsizliğini korumaktadır.

Antioksidan Eksikliği

Teorik olarak antioksidan vitamin eksikliğinin hem sigara dumanı gibi ekzojen kaynaklı hem de endojen oksidatif radikallerin yıkıcı etkilerine karşı vücudun savunmasını azaltacağı gerekçesiyle KOAH gelişimi açısından risk oluşturabileceği düşünülmektedir. Bu hipotezi doğrular nitelikte sınırlı da olsa veriler bulunmaktadır. Vitamin C ve A gibi antioksidan vitamin eksikliğinin KOAH için bir risk faktörü olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (70,71).

Sonuç olarak, KOAH ölüme neden olan hastalıklar arasında giderek daha yukarılara taşınan, ciddi sosyal ve ekonomik yükü olan heterojen bir hastalıktır. Tütün dumanı başta olmak üzere risk faktörlerinin engellenmesi hastalık yükünü azaltmakta çok önemlidir. Hastalığın heterojenitesinde muhtemelen solunum sisteminin maruz kaldığı genetik, çevresel, mesleki faktörler ve bireysel alışkanlıklar rol oynamaktadır. KOAH ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen ülkemize ait epidemiyolojik veriler yetersizdir. Bu konuda ulusal çok merkezli standardize çalışmalarına ihtiyaç olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2022 Report 2022* [Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf]
2. Elbehairy AF, Raghavan N, Cheng S, Yang L, Webb KA, Neder JA, et al. Physiologic characterization of the chronic bronchitis phenotype in GOLD grade IB COPD. *Chest*. 2015;147(5):1235-45.
3. Rennard SI. COPD: overview of definitions, epidemiology, and factors influencing its development. *Chest*. 1998;113(4 Suppl):235s-41s.
4. Woodruff PG, Barr RG, Bleeker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med*. 2016;374(19):1811-21.
5. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28(3):523-32.
6. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011;139(4):752-63.
7. Kocabas A HA, Turkyilmaz S, Unalan T, Umut S, Kahir B, Vollmer W, Buist S. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3.
8. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, Pehlivan E. Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 499-504.
9. Arslan Z, Ilgazlı A, Etiler N, Hamzaoğlu O. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in kocaali: an industrialised city in Turkey. *Balkan Med J*. 2013;30(4):387-93.
10. Deveci F, Deveci SE, Türkoğlu S, Turgut T, Kirkil G, Rahman S, et al. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Elazığ, Eastern Turkey. *Eur J Intern Med* 2011; 22: 172-6.
11. Cetinkaya F, Gülmez I, Aydın T, Öztürk Y, Ozesmi M, Demir R. Prevalence of chronic bronchitis and associated risk factors in a rural area of Kayseri, Central Anatolia, Turkey. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2000;55(3):189-93.
12. Özdemir T, Yılmaz Demirci N, Kiliç H, Koç O, Kaya A, Öztürk C. An epidemiologic study of physician-diagnosed chronic obstructive pulmonary disease in the Turkish population: COPDTURKEY-1. *Turk J Med Sci*. 2020;50(1):132-40.
13. Quach A, Giovannelli J, Chérot-Kornobis N, Ciuchete A, Clément G, Matran R, et al. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011-2013. *Respir Med*. 2015;109(12):1553-61.
14. Mannino DM, Higuchi K, Yu TC, Zhou H, Li Y, Tian H, et al. Economic Burden of COPD in the Presence of Comorbidities. *Chest*. 2015;148(1):138-50.
15. Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, Abbasoglu Ozgoren A, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*. 2015;386(10009):2145-91.
16. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, Birbeck G, Burstein R, Chou D, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *Jama* 2013;310:591-608.
17. Duong M, Islam S, Rangarajan S, Teo K, O'Byrne PM, Schünemann HJ, et al. Global differences in lung function by region (PURE): an international, community-based prospective study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(8):599-609.
18. Hoyert DL, Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep*. 2012;61(6):1-51.
19. Türkiye İstatistik Kurumu. Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2019 2019 [Available from: <https://tuikweb.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=33710#>].
20. Lindberg A, Lundbäck B. The Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study: design, the first year participation and mortality. *Clin Respir J*. 2008;2 Suppl 1:64-71.
21. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-71.
22. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27(2):397-412.
23. Anzueto A, Sethi S, Martinez FJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(7):554-64.
24. The economic burden of lung disease [Available from: <https://www.erswhitebook.org/chapters/the-economic-burden-of-lung-disease/>].
25. Kim C, Yoo KH, Rhee CK, Yoon HK, Kim YS, Lee SW, et al. Health care use and economic burden of patients with diagnosed chronic obstructive pulmonary disease in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(6):737-43.
26. Kim J, Rhee CK, Yoo KH, Kim YS, Lee SW, Park YB, et al. The health care burden of high grade chronic obstructive pulmonary disease in Korea: analysis of the Korean Health Insurance Review and Assessment Service data. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:561-8.
27. Teo WS, Tan WS, Chong WF, Abisheganaden J, Lew YJ, Lim TK, et al. Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2012;17(1):120-6.
28. Hacıevliyagil SS ML, Gülbaş G, Yetkin Ö, Günen H. Göğüs Hastalıkları Servisine Yatan Hastaların Hastane Yatış Maliyetlerinin Karşılaştırılması. *Turk Thorac J*. 2006;7(1):11-6.
29. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet*. 2006;367(9518):1216-9.
30. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(7):891-7.
31. Perret JL, Dharmage SC, Matheson MC, Johns DP, Gurrin LC, Burgess JA, et al. The interplay between the effects of lifetime asthma, smoking, and atopy on fixed airflow obstruction in middle age. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:42-8.

32. Løkke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax*. 2006;61(11):935-9.
33. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J*. 1994;7(6):1056-61.
34. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, Lam TH, Lam KH, Miller MR, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*. 2007;370(9589):751-7.
35. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):977-83.
36. Tan WC, Lo C, Jong A, Xing L, Fitzgerald MJ, Vollmer WM, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *Cmaj*. 2009;180(8):814-20.
37. She J, Yang P, Wang Y, Qin X, Fan J, Wang Y, et al. Chinese water-pipe smoking and the risk of COPD. *Chest*. 2014;146(4):924-31.
38. Celedon JC, Speizer FE, Drazen JM, Weiss ST, Campbell EJ, Carey VJ, et al. Bronchodilator responsiveness and serum total IgE levels in families of probands with severe early-onset COPD. *Eur Respir J*. 1999;14(5):1009-14.
39. Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(7):543-50.
40. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8 Pt 1):1419-24.
41. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005;365(9478):2225-36.
42. de Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. PI S and PI Z alpha-1 antitrypsin deficiency worldwide. A review of existing genetic epidemiological data. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2007;67(4):184-208.
43. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin MZ heterozygotes: A longitudinal study of the general population. *Ann Intern Med*. 2002;136(4):270-9.
44. Blanco I, Diego I, Bueno P, Pérez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Miravittles M. Prevalence of $\alpha(1)$ -antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2020;29(157).
45. Celedón JC, Lange C, Raby BA, Litonjua AA, Palmer LJ, DeMeo DL, et al. The transforming growth factor-beta1 (TGFB1) gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Hum Mol Genet*. 2004;13:1649-56.
46. Demeo DL, Mariani TJ, Lange C, Srisuma S, Litonjua AA, Celedon JC, et al. The SERPINE2 gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet*. 2006;78(2):253-64.
47. DeMeo DL, Mariani T, Bhattacharya S, Srisuma S, Lange C, Litonjua A, et al. Integration of genomic and genetic approaches implicates IREB2 as a COPD susceptibility gene. *Am J Hum Genet*. 2009;85(4):493-502.
48. Zhou X, Baron RM, Hardin M, Cho MH, Zielinski J, Hawrylkiewicz I, et al. Identification of a chronic obstructive pulmonary disease genetic determinant that regulates HHIP. *Hum Mol Genet*. 2012;21(6):1325-35.
49. Pillai SG, Kong X, Edwards LD, Cho MH, Anderson WH, Coxson HO, et al. Loci identified by genome-wide association studies influence different disease-related phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(12):1498-505.
50. Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ, Sylvia JS, Ziniti JP, Hersh CP, et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet*. 2010;42(3):200-2.
51. Wilk JB, Shrine NR, Loehr LR, Zhao JH, Manichaikul A, Lopez LM, et al. Genome-wide association studies identify CHRNA5/3 and HTR4 in the development of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(7):622-32.
52. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet*. 2007;370(9589):758-64.
53. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax*. 2005;60(10):851-8.
54. Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, Menezes AM, Han MK, van der Molen T, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:597-611.
55. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, Muiño A, Perez-Padilla R, Talamo C, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J*. 2010;36(5):1034-41.
56. Tam A, Churg A, Wright JL, Zhou S, Kirby M, Coxson HO, et al. Sex Differences in Airway Remodeling in a Mouse Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(8):825-34.
57. Oxman AD, Muir DC, Shannon HS, Stock SR, Hnizdo E, Lange HJ. Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic overview of the evidence. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(1):38-48.
58. Sunyer J, Zock JP, Kromhout H, Garcia-Esteban R, Radon K, Jarvis D, et al. Lung function decline, chronic bronchitis, and occupational exposures in young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(9):1139-45.
59. Marchetti N, Garshick E, Kinney GL, McKenzie A, Stinson D, Lutz SM, et al. Association between occupational exposure and lung function, respiratory symptoms, and high-resolution computed tomography imaging in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(7):756-62.
60. De Matteis S, Jarvis D, Darnton A, Hutchings S, Sadhra S, Fishwick D, et al. The occupations at increased risk of COPD: analysis of lifetime job-histories in the population-based UK Biobank Cohort. *Eur Respir J*. 2019;54(1).

1. KOAH'ın Tanımı Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

61. Kiraz K, Kart L, Demir R, Oymak S, Gulmez I, Unalacak M, et al. Chronic pulmonary disease in rural women exposed to biomass fumes. *Clin Invest Med.* 2003;26(5):243-8.
62. Po JY, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2011;66(3):232-9.
63. Dumas O, Varraso R, Boggs KM, Quinot C, Zock JP, Henneberger PK, et al. Association of Occupational Exposure to Disinfectants With Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among US Female Nurses. *JAMA Netw Open.* 2019;2(10):e1913563.
64. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(5):693-718.
65. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med.* 2004;351(11):1057-67.
66. Lam KB, Jiang CQ, Jordan RE, Miller MR, Zhang WS, Cheng KK, et al. Prior TB, smoking, and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Chest.* 2010;137(3):593-600.
67. Gottlieb DJ, Sparrow D, O'Connor GT, Weiss ST. Skin test reactivity to common aeroallergens and decline of lung function. The Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(2):561-6.
68. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, Guo F, Sternberg AL, Van Natta ML, et al. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med.* 2016;374(19):1842-52.
69. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax.* 2003;58(4):322-7.
70. Sanguinetti CM. Oxidant/antioxidant imbalance: role in the pathogenesis of COPD. *Respiration.* 1992;59 Suppl 1:20-3.
71. Nowak D, Piasecka G, Antczak A, Pietras T. Effect of ascorbic acid on hydroxyl radical generation by chemical, enzymatic and cellular systems. Importance for antioxidant prevention of pulmonary emphysema. *Biomed Biochim Acta.* 1991;50(3):265-72.