

Tütünle İlişkisiz KOAH

COPD Not Related to Tobacco

Dr. Mehmet POLATLI

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tüm dünyada yüksek morbidite ve mortaliteye sahip önemli bir halk sağlığı problemidir. Sigara içilmesi KOAH'da belirlenmiş olan temel bir risk faktörü olmakla birlikte, son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar hiç sigara içmeyenlerdeki KOAH yükünün önceden bilinenin aksine çok daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Genetik yatkınlığı olan kişilerde sigara dışında mesleki maruziyet, biyomas dumanı gibi çevresel faktörlerle karşılaşma KOAH gelişimine yol açabilir. Çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyonlar, tüberküloz, kronik astım, iç ve dış ortam hava kirliliği, düşük sosyoekonomik durum da sigara içmeyen KOAH'lı olgularda risk faktörü açısından önemli olabilirler. Bugüne kadar sigara içmeyenlerdeki KOAH fenotipi veya bu hastaları sigara içici KOAH'lularla karşılaştıran çok az sayıda çalışma vardır. KOAH'ın yönetimi konusundaki güncel bilgilerimiz de önceden veya halen sigara içen KOAH'lı hastalardan elde edilen verilere dayanmaktadır. Bu nedenle mevcut verilerin sigara içmeyen olgulara tam olarak uygun olup olmadığını bilinmemektedir. Bu nedenle, sigara içmeyen KOAH'lı popülasyondaki alışılmadık dışındaki olan yeni risk faktörlerinin anlaşılması ve bu konuda farkındalığın artırılması, bu grup hastalardaki hastalık yönetimiyle ilgili soruların yanıtına yönelik gelecek çalışmaların planlanmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: KOAH, tütün dumanı, mesleki maruziyet, biyomas, risk faktörleri, epidemiyoloji, sigara içmeyenlerde KOAH.

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most important public health problem causing high morbidity and mortality worldwide. Although cigarette smoking is the main established risk factor in COPD, the current epidemiological studies revealed that the burden of COPD in never smokers is much higher in contrast to previously believed. The interaction between genetic predisposition and exposure to environmental factors other than smoking such as exposures to occupational agents, biomass smoke may lead to the development of COPD. Respiratory infections in childhood, pulmonary tuberculosis, chronic asthma, indoor and outdoor air pollution, poor socioeconomic status may also be important in never smoking COPD population. To date, very few data is available about non-smoking phenotype of COPD or comparing with the smoking phenotype. Our current knowledge on the management of COPD is mainly based on former or current smoking COPD patients. So it is not known whether the available data could be implemented to nonsmoking subjects precisely or not. Therefore, increased awareness and understanding of the novel risk factors in nonsmoking COPD population and future studies addressing the answers of the questions regarding the management of this specific population are needed.

Key Words: COPD, Tobacco smoke, occupational exposure, biomass, risk factors, epidemiology, COPD in never smokers.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Mehmet POLATLI
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın
Email: mpolatli@adu.edu.tr

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, son 30-40 yılda ölüme neden olan en önemli altı hastalıktan yalnızca KOAH'ın sıklığı artarken, kalp hastalıkları, inme, kaza ve diabetes mellitus'a bağlı ölümler azalmış, kanser ölümleri değişmemiştir. ABD'deki ulusal verilere göre 1965-1998 yılları arasında kalp hastalığı %59 azalmış, buna karşın KOAH %163 artmıştır⁽¹⁾. Cinsiyet açısından bakıldığında ise, geçmiş yıllarda KOAH erkeklerin hastalığı olarak kabul edilirken, 2000 yılında ABD'de kadınlarda KOAH ölümlerinin mutlak sayısı erkeklere yetmiştir⁽²⁾.

KOAH'da prevalans, morbidite ve mortalite ülkeler arasında ve aynı ülkedeki farklı gruplar arasında değişkenlik göstermekle birlikte, genelde tütün kullanım sıklığı ile ilişkilidir.

Ancak sigaraya bağlı KOAH için toplumda atfedilen oran "Population attributable fraction, PAF" sıklıkla < %80 olduğundan, KOAH'a yol açan diğer risk faktörlerinin de önemi üzerinde durulmaktadır⁽³⁾. Az gelişmiş ve gelişmekte olan birçok ülkede odun ve diğer biyomas yakıt kullanımına bağlı hava kirliliğinin de KOAH için risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Tüm bu risk faktörlerinden farklı olarak yaşlı nüfusun da giderek artması, KOAH yükünün daha da artacağını düşündürmektedir⁽⁴⁾.

KOAH'la ilgili en temel epidemiyolojik çalışmalardan biri Fletcher ve Peto tarafından yayımlanmış olan makaledir. Yaşları 30 ile 59 yaş arası değişen 1136 erkekten 792'si sekiz yıl boyunca izlenmiştir. Olguların FEV₁ değeri yıllar içinde giderek azalmış, yaşlanmayla birlikte hafif bir hızlanma oluşmuştur. Sigara içmeyen ve birçok sigara içen hastada FEV₁ yılda 42 mL azalırken, duyarlı sigara içicilerin hızlanmış bir ivme ile FEV₁ kaybına uğrayarak klinik olarak anlamlı hava yolu darlığı ile sonuçlandığı gözlenmiştir⁽⁵⁾. Ancak bu çalışmanın en önemli eksikliklerinden birisi tütünle ilişkisiz olgulardaki hızlı fonksiyonel kayıptan söz edilmesidir. Oysa ABD'de düşük solunum fonksiyonu olanların %20'si, KOAH'dan ölenlerin yaklaşık %20'si tütün kullanım öyküsü olmayan olgulardan oluşmaktadır⁽⁶⁾.

Günümüzde KOAH, sigara dumanı başta olmak üzere zararlı partikül veya gazlara karşı, akciğerler ve hava yollarında artmış inflamatuvar yanıt ile ilişkili gelişen, genellikle ilerleyici, kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize tedavi edilebilir ve önenebilir bir hastalık olarak tanımlanmak-

tadır. Güncel rehberlerde, eşlik eden hastalıklar ve alevlenmelerin hastalığın şiddetini etkilediği vurgulanmaktadır. Tanıda spirometrik incelemenin yapılması gerektiği ve bronkodilatör sonrası FEV₁/FVC < %70 olması KOAH ile uyumlu kabul edilmektedir⁽⁴⁾. 1990-2004 yılları arasında KOAH epidemiyolojisi ile ilgili yapılmış çalışmaların sunulduğu bir metaanalizde, 40 yaş üstü bireylerde fizyolojik olarak tanımlanmış KOAH prevalansı %9-10 olarak bildirilmiştir. Sigara içme durumlarına göre ise, sigara içenlerin %15.4'ü, önceden içmiş olanların %10.7'i, hiç sigara içmeyenlerin %4.3'ünde KOAH görülmesi KOAH olgularının yaklaşık %15'ini hiç sigara içmeyenlerden oluştuğunu düşündürmektedir⁽⁷⁾.

Çin'de Zhong ve arkadaşları, 230 milyon kişinin örneklemeyle belirlenen 20.000 kişinin solunumsal değerlendirilmesinde, 40 yaş ve üzerinde KOAH sıklığını %8.2 olarak bildirmiştir. Araştırmacılar KOAH sıklığını, sigara içicilerde, kırsal bölgede oturanlarda, yaşlı hastalarda, vücut kütle indeksi düşük olanlarda, çocukluk çağında solunum problemleri olanlarda, ailesel akciğer hastalık öyküsü olanlarda ve mutfak havalandırması iyi olmayanlarda veya çevresel toz veya biyomas yakıt dumanına maruz kalanlarda daha yüksek bulmuşlardır. Kırsal alan ve şehirde yaşayanlar karşılaştırıldığında, kırsal alanda KOAH daha sık bulunmuştur. Muhtemelen bu durum kırsal alanda yaşayan hastaların daha yaşlı ve sigara öykülerinin daha fazla olması, ayrıca biyomas yakıt kullanımları ile ilişkilidir⁽⁸⁾.

Ülkemizde 1976'da Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada KOAH prevalansı 40 yaş üstünde %13.6 (erkeklerde %20.1, kadınlarda %8.2) bulunmasına karşılık, BOLD metoduna göre Adana'da yapılan prevalans çalışmasında, 40 yaş üstü yetişkinlerde sabit oran ölçütü kullanıldığında KOAH prevalansı %19.1'dir⁽⁹⁾. Günen ve arkadaşlarının Malatya bölgesinde yaptıkları bir çalışmada da KOAH prevalansı %18.1 bulunmuş, kırsal alanda yaşayan kadınlarda temel risk faktörünün biyomas yakıt dumanı olduğu bildirilmiştir⁽¹⁰⁾.

Türkiye'nin de yer aldığı "Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD)" çalışmasında GOLD evre II ve daha ağır KOAH saptanan olgularda, sigara içmeyen olguların oranı %23.3 olarak bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Bu bulgular KOAH'ın yalnızca sigara içenlerde değil, sigara içmeyenlerde de önemli oranda görülebildiğini göstermektedir. Ancak tütünle iliş-

kisiz KOAH ile ilgili yeterli çalışmanın olmaması nedeniyle bu hastalık fenotipiyle ilgili önemli bir eksikliklerdir.

Kişi yaşamının herhangi bir döneminde KOAH'a yol açan risk faktörleri ile karşılaşabilir. Doğumdan önceki dönemde anneye ait risk faktörleri, bebeğin düşük akciğer fonksiyonları ile doğumuna neden olurken, büyüme dönemindeki risk faktörleri kişinin maksimum akciğer fonksiyonlarına ulaşmasını engeller. Normalde adolesan döneme kadar FEV₁ artmakta, 12-35 yaşları arasında stabil seyretmekte (plato dönemi), 35 yaşından sonra ise düşmeye başlamaktadır. Bu modele göre KOAH gelişimi için önemli sayılan faktörler:

- Çocukluk döneminde FEV₁ artışıdaki yetersizlik ve sonuçta adolesan döneme düşük FEV₁ düzeyi ile girilmesi,
- Plato döneminin kısalarak FEV₁'deki azalmanın erken yaşta başlaması,
- Yetişkinlik döneminde FEV₁'deki azalmanın hızlanmasıdır.

Bununla birlikte aynı düzeyde riske maruz kalan iki kişiden birinde KOAH gelişmesi kişinin genetik yatkınlığı veya ne kadar uzun yaşadığı ile ilişkilidir. Diğer yandan, öne sürülen risk faktörleri çoğu zaman birbirleriyle de örtüşürler (Tablo 1)⁽¹²⁾.

Genetik Etkiler

Sigara kullanımını en önemli KOAH nedeni olsa da, sigara içenlerin hepsinde KOAH gelişmemektedir. Niçin bazı sigara içenlerde KOAH geliştiği kesin olarak açıklanamıyorsa da, genetik yatkınlığın rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle sigara içenlerde genetik faktörlerin uzun dönemde solunum fonksiyon testlerinde azalmaya etkisi olduğu bildirilmiştir⁽¹⁴⁾.

En iyi belgelenen genetik risk faktörü, ağır kalıtsal alfa-1 antitripsin (serin proteazların dolayındaki önemli bir inhibitörü) eksikliğidir. Bu nadir resesif özellik en sık Kuzey Avrupa kökenli kişilerde görülür. Erken ve hızlanmış panlobüler amfizem gelişmesi ve akciğer işlevinde azalma hem ağır eksiklik bulunan sigara içicilerinde hem de içmeyenlerde oluşsa da sigara içme, riski önemli ölçüde artırır. Amfizemin boyutu ve ağırlığı ve akciğer işlevindeki azalma oranı açısından kişiler arasında önemli farklılıklar vardır. Alfa-1 antitripsin (A1AT) eksikliği dünya nüfusunun sadece küçük bir kısmını ilgilendirse de, genlerle çevresel maruz kalma arasındaki etkileşimin KOAH'a yol açtığını gösterir. Bu yolla diğer genetik risk faktörlerinin KOAH'a nasıl katkıda bulunduğu düşünüldüğüne ilişkin bir model sağlar. A1AT geni için Homozigot Z allel taşıyan hastalarda çok düşük A1AT düzeyi gözlenir ve bu kişiler sigara içmeseler bile FEV₁ düzeylerinde hızlı bir düşme vardır. 90'ın

Tablo 1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı için risk faktörleri⁽¹³⁾.

Çevresel faktörler	Kişiyeye ait faktörler
Tütün ve ürünlerinin kullanımı <ul style="list-style-type: none"> • Aktif sigara vb tütün dumanı • Pasif sigara vb tütün dumanı • Annenin sigara içmesi 	<ul style="list-style-type: none"> • Poliansatüre yağ asitleri (metabolizma)
Dış ortam hava kirliliği	<ul style="list-style-type: none"> • İnfeksiyonlar
Reverzibilite	<ul style="list-style-type: none"> • α1-Antitripsin eksikliği
Mesleki toz maruziyeti	<ul style="list-style-type: none"> • Genetik, aile öyküsü
Sosyoekonomik durum/fakirlik	<ul style="list-style-type: none"> • Yaş
Beslenme <ul style="list-style-type: none"> • Yüksek tuzlu diyet • Diyette antioksidanların eksikliği • Diyette doymamış yağ asidlerinin eksikliği • Oksidanlar 	<ul style="list-style-type: none"> • Hava yolu aşırı duyarlılığı
	<ul style="list-style-type: none"> • İç ortam hava kirliliği
	<ul style="list-style-type: none"> • Semptomlar (mukus hipersekresyonu gibi)
	<ul style="list-style-type: none"> • Düşük doğum ağırlığı

üzerinde A1AT fenotipi tanımlanmıştır. Sık görülen M, S ve Z gen varyantlarıdır. Toplumda %90 oranında M1, M2, M3 ve M4 tipleri bulunur. ZZ, SZ, MZ, SS ve MS genotipleri ortalama serum AAT düzeyini MM düzeyine göre sırasıyla %16, 51, 83, 93 ve 97 oranına düşürmektedir^(15,16).

Yapılan çalışmalarda akciğer işlevlerini birden çok genin etkilediğine dair kanıtlar elde edilmiştir. Akciğer işlevlerini etkileyen bu genetik faktörler daha çok akciğer büyümesi ve gelişmesi üzerinden işlenmektedir. KOAH'da önemli olduğu düşünülen ve üzerinde çalışılan başlıca genler: proteaz ve antiproteaz dengesini düzenleyen genler (örneğin; AAT, serpine2, a1-antikimotripsin, a2-makroglobulin, sekretuar lökosit proteinaz inhibitör, matriks metaloproteinaz, ADAM33 ve proteaz aktive edici reseptör-2), antioksidan genler (örneğin; Mikrozomal epoksid hidrolaz, glutatyon-S-transferaz, sitokrom P4501A1 ve ekstrasellüler süperoksid dismutaz), mukosilyer klirensi düzenleyici genler (örneğin; Kistik fibrozis transmembran regülatör ve müsinler) ve inflamatuvar mediatörleri etkileyen genler (örneğin; Vitamin-D bağlayıcı protein, TNF- α , IL-11, IL-1 ailesi, IL-13, transforming growth faktör- β 1, immünglobulin yetersizliği, kan grubu antijenleri ve human lökosit antijen) sayılabilir⁽¹⁷⁾.

Şiddetli KOAH'lıların sigara içen kardeşlerinde hava yolu darlığı açısından belirgin bir ailesel riskin bulunması da genetik yatkınlığın sık olduğunu göstermektedir⁽¹⁸⁾. Ailelerde FEV₁ azalmasının araştırıldığı bir çalışmada, ebeveyn-çocuk arasında anlamlı bir korelasyon bulunmazken, kardeşler arasında anlamlı ilişkinin saptanmış olması nedeniyle resesif bir kalıtım modelini akla getirmektedir⁽¹⁹⁾. KOAH ile alfa-1-antikimotripsin, mikrozomal epoksid hidrolaz, glutatyon S-transferaz, hem oksijenaz-1 ve TNF- α 'ı içeren değişik gen polimorfizmleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir⁽²⁰⁾.

Kuşkusuz KOAH, genetik-çevresel faktörlerin birlikteliği ile meydana gelmekte fakat bu süreci hızlandıran anahtar hala bilinmemektedir. Belki de en önemlisi, hangi çevresel faktörün akciğer hastalıklarının gelişimini hızlandırdığının bilinmesidir⁽²¹⁾.

Mesleki Karşılaşma

İşyeri ortamında organik veya inorganik toz, duman ve gazlarla karşılaşan işçilerde kronik bronşit semptomlarının daha sık görüldüğü uzun yıllardır bilinmektedir. Kadmiyum ve kaynak dumanının

amfizem oluşumu ile ilişkisi belirgindir⁽²²⁾. Solunum fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmalarda da, KOAH riskinin arttığı konusunda güvenilir kanıtlar elde edilmiştir. Gaz ve partiküllerin yoğunluğu ve miktarı, karşılaşma süresi fonksiyonel kayıp ile paraleldir⁽²³⁾. Mesleki maruziyet sigaranın etkisini arttırıcı rol oynayabilir ya da kendisi sigara dumanına benzer şekilde inflamasyon oluşturabilir. Epidemiyolojik çalışmalarda, KOAH tanısı için genç yaş gruplarında FEV₁/FVC < %70 sabit oranı yerine, FEV₁/FVC oranlarının beklenene göre değerlendirilmesi tanısız duyarlılığın artırılmasında önemli olabilir⁽²⁴⁾. Bazen toz maruziyetine bağlı, spirometrik olarak patolojik düzeyde değişiklik henüz meydana gelmeden difüzyon kapasitesinde azalmalar gözlemlenebilir⁽²⁵⁾. Bununla birlikte, sigara içen işçilerdeki solunum fonksiyonlarındaki kayıp sigara içmeyen işçilerden anlamlı şekilde daha belirgindir⁽²⁶⁾. Amerikan Toraks Derneği 2010 raporunda KOAH gelişiminde mesleki maruziyet için median PAF %15-20, Hnizdo ve arkadaşlarının NHANES III kesitsel çalışması sonuçlarına göre KOAH'ın işe atfedilebilir oranı genel olarak %19.2 ve hiç sigara içmeyenlerde %31.1 olduğu vurgulanmıştır^(27,28).

Kapalı ve Açık Alanlarda Hava Kirliliği

Günümüzde nüfus artışı, kentleşme, endüstrileşme, fosil yakıt tüketimi, aşırı araç trafiği, bölgenin topografik özellikleri, coğrafi durum gibi nedenler hava kirliliğine yol açabilir. Bunlar arasında önemli bir risk faktörü iyi havalandırılmayan ortamlarda ısınma veya pişirme amacıyla biyomas yakıtların kullanılmasıdır. Çin, Hindistan, Latin Amerika ve Orta Doğu yanı sıra, ülkemizin de bazı kırsal kesimlerinde odun, tezek gibi biyomas yakıtlar sık kullanılmaktadır. Biyomas yakıt dumanına uzun süre maruziyet, özellikle kırsal kesimde yaşayan kadınlarda KOAH için ciddi bir risk faktörü olarak göze çarpmaktadır^(10,29).

Sivas'ta sigara içmeyen 74 KOAH'lı kadın hasta ve 74 sağlıklı kontrol değerlendirilmiş, 30 yıl üzerinde biyomas maruziyetine bağlı OR 6.61 (%95 CI 2.17-20.18), 30 yıl üzerinde çevresel tütün dumanına bağlı OR 4.96 (%95 CI 1.65-14.86) olduğu bildirilmiştir⁽³⁰⁾. Ekici ve arkadaşlarının çalışmasında da, kırsal alanda biyomas maruziyeti ile ilişkili kronik hava yolu hastalık riski 2.5 kat fazla bulunmuştur ve bu bölgede biyomas maruziyetine bağlı KOAH sıklığının %23.1'dir⁽³¹⁾. Onbeş çalışmanın meta-analizinde de biyomas maruziyetine bağlı risk artışı 2.23 bulunmuştur⁽³⁾.

Partikül madde nedeniyle reaktif oksijen ürünleri ve inflamasyon artışı sonucu oksidatif stres artışı, partiküllerin doğrudan akciğere toksik etkisi, hava yoluna inflamatuvar hücre toplanması, makrofaj uyarılmasına bağlı kemokin ve sitokin salınımı, partikül maddelerin (PM) interstisyuma geçişiyle interstisyel uyarı, klirens azalması, epitelyal permeabilite artışı, pulmoner vasküler alanda etkilermeler inflamasyon artışına yol açar. Bu nedenle hem hastalık gelişiminde, hem de KOAH'ın morbidite ve mortalite artışında önemlidir⁽³²⁾.

Hava kirliliğinin etkileri antenatal dönemden itibaren başlar. Yüksek PM₁₀ maruziyeti olanlardan doğan bebeklerin solunum sayısı daha yüksek ve yüksek NO₂ maruziyetinde eNO yüksek olduğu bildirilmiştir. Umbilikal kordon kanında 200'den fazla kimyasal ve çeşitli kirleticilerin varlığı, plasentanın bu maddelere karşı önleyici olmadığını düşündürmektedir. Doğan bebekler düşük doğum ağırlıklı, preterm ve perinatal mortaliteleri yüksek olup ani bebek ölümü sendromu daha sıkır⁽³³⁾. Hava kirliliğinin akciğer gelişimi üzerine olan etkisi ile ilgili 10-18 yaş grubunda sekiz yıllık izlemde FEV₁ artışında azalma olduğu, yüksek PM_{2.5} maruz kalanların, en düşük düzeyde maruz kalanlara kıyasla FEV₁'in < %80 olma ihtimalinin 4.9 kat fazla olduğu bildirilmiştir⁽³⁴⁾. Sapaldia çalışmasında 1991 ve 2002 yılları karşılaştırıldığında, PM₁₀ hava kirliliğini azaltıcı girişimlerin ve hava kirliliği düzeylerinde azalmanın solunum semptomlarında anlamlı iyileşme ile sonuçlandığı gözlenmiştir⁽³⁵⁾. Almanya'da yoğun trafik bölgesinde yaşayan kadınların dokuz yıllık izleminde KOAH gelişme riski araştırılmış ve GOLD kriterlerine göre KOAH sıklığı PM₁₀ > 7 µg/m³ olanlarda KOAH riskinin 1.33 kat, yoğun trafiğe 100 metreden yakın yaşayanlarda ise riskin 1.79 kat arttığı bildirilmiştir⁽³⁶⁾. Büyük karayollarına yakın ve kamyon trafiğinin daha yoğun olduğu yerlerde yaşayan çocuklarda, özellikle dizel motor egzozlarından çıkan siyah duman içeriğinde bulunan nanopartiküllerdeki organik hidrokarbon bileşiklerindeki akciğer gelişimini olumsuz etkilemektedir⁽³⁷⁾. Sigara içmeyen 6000 olgunun takibinde obstrüktif hava yolu hastalığı ve kronik bronşit semptomlarının total partikül > 200 µg/m³ ve maruziyet süresi > 1000 saat/yıl olanlarda sırasıyla 1.36 ve 1.33 kat arttığı gözlenmiştir⁽³⁸⁾. Atina'da yapılan "European Prospective Study into Cancer and Nutrition (EPIC)" çalışmasında hava kirliliği indeksine göre maruziyetin 1/4 artışı ile hastalık riskinin %37 arttığı, en fazla ma-

ruz kalanların diğerlerine göre iki kat daha fazla riskli olduğu bildirilmiştir⁽³⁹⁾.

Norveç'te 143.000 erişkinin dört yıllık izleminde, hava kirliliğinin tutarlı biçimde tüm nedenlere bağlı mortalite üzerine etkili olduğu, NO₂ > 40 µg/m³ düzeyinde etkinin daha belirgin ve özellikle KOAH'da daha güçlü olduğu, KOAH'lı olgular ve yaşlıların genel popülasyona kıyasla hava kirliliğine daha duyarlı olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁰⁾. ABD'de 34 şehirde KOAH nedeniyle hastaneye yatıp çıkan hastalardaki mortalite durumu değerlendirildiğinde, PM₁₀'da 10 µg/m³ artış olmasının mortalitede %22 artış göstermesi hava kirliliğinin hastalık riski dışında, hasta olanların da morbidite ve mortalitesindeki artışta önemli olduğunu ortaya koymaktadır⁽⁴¹⁾.

Pasif duman maruziyetinin KOAH ile ilişkisinin araştırılması için 50 yaş ve üstü 15.379 kişide yaş, cinsiyet, eğitim, mesleki toz, iç ortam kirliliği kontrolü için multivaryant analiz yapılmış, pasif duman maruziyeti, maruziyet yoğunluğu, maruziyet süresi ve maruziyet yükü olarak hesaplanarak kronik solunum semptomları ve spirometrik olarak KOAH gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir⁽⁴²⁾.

Açık alanda kovanların bakımını yaparken dumanla karşılaşan arıcılarda solunum semptomları ve spirometri incelemelerinde, sigara içen grupta kronik bronşit semptomları ve solunum fonksiyonlarında düşüklük daha belirgin iken, dumanla karşılaşan ve karşılaşmayan gruplar arasında bir fark bulunmamıştır. Kesitsel bir çalışma olması nedeniyle kısıtlı bir bilgi vermesine rağmen, maruz kalınan ve inhale edilen partiküllerin toplam etkisinin bireyin duyarlılık derecesiyle bir araya geldiğinde KOAH gelişme riskini de belirlediği düşünülebilir⁽⁴³⁾.

Cinsiyet

Uzun yıllar KOAH erkeklerde görülen bir hastalık olmuş ve bu nedenle erkek cinsiyet bir risk faktörü olarak ele alınmıştır. Ancak son yıllarda kadınlarda da sigara içme sıklığının artmasına paralel olarak mortalite verileri kadın ve erkeklerde eşitlenmiş, bazı çalışmalarda ise kadınların daha duyarlı olduğuna ilişkin görüşler ileri sürülmüştür. Adölesanlarda yapılan bir takip çalışmasında sigaranın akciğer fonksiyonlarına olan etkisi kadın cinsiyette daha belirgin bulunmuştur⁽⁴⁴⁾. Ancak bunun akciğer gelişim kalıplarının farklı olmasından mı kaynaklandığı, yoksa sigaraya duyarlılığın fazla olmasından mı kaynaklandığı tartışmalıdır.

Semptomlar ve Kronik Mukus Hipersekresyonu

İngiliz hipotezinde kronik mukus hipersekresyonunun (KMH) hava yolu obstrüksiyonu gelişiminde temel neden olduğu ileri sürülmüş olmasına rağmen, takip eden çalışmalarda KMH ve progresif hava yolu obstrüksiyonunun sıklıkla bir arada bulunsalar da, birbirlerinden farklı iki durum olduğu bildirilmiştir. Ancak son yıllarda yapılan birkaç büyük çalışma KMH'nun FEV₁ düşüşü ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. KMH ile mortalite arasındaki ilişki yalnızca FEV₁ düşüşüne bağlı olabilese de, KMH olan bireylerin solunum infeksiyonlarına daha yatkın olmalarından da kaynaklanabilir⁽⁴⁵⁾. Dahası, hava akımı kısıtlılığı olmadan balgamlı öksürüğü bulunan kişilerde sonradan hava yolu darlığı gelişme riskinin araştırılması amacıyla, sigara içen ve GOLD evre 0'da bulunan (balgamlı öksürük tanımlayan ve FEV₁/FVC > %70) olgular ile solunumsal bulguları olmayanların başlangıç, 5 ve 15 yıl sonraki spirometri sonuçları karşılaştırılmıştır. İki grup arasında KOAH gelişim oranları açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır. Kronik bronşit semptomları ile FEV₁ azalması arasında bir ilişki saptanmasına rağmen, GOLD evre 0 tanımlamasının KOAH gelişme riski altında bulunan sigara içicileri öngörmede yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır⁽⁴⁶⁾.

Hava yolu aşırı duyarlılığı ve IgE

Hollanda hipotezine göre bronş aşırı duyarlılığı ile kendini gösteren alerjik yatkınlık KOAH duyarlılığı için bir risk faktörü olarak ileri sürülmüştür. Hala tartışmalı olan bu varsayım, astım ve KOAH'ın aynı temel sürecin iki ayrı ucunu oluşturduğunu savunur. Akciğer Sağlığı çalışmasında, metakoline verilen başlangıçtaki yanıtın, ölçülen FEV₁ azalma oranı ile ilişkili bulunması bu görüşü desteklemektedir⁽⁴⁷⁾. Bazı KOAH'lı hastalarda ve yakınlarında hava yolu aşırı duyarlılığı ve bronkodilatör yanıt artışının bulunması, KOAH'a yatkınlık ile ilişkilendirilmiştir⁽⁴⁸⁾. Daha ağır atopi ve histamine karşı hava yolu aşırı duyarlılığı varlığı da KOAH mortalitesi ile ilişkilidir⁽⁴⁹⁾. Ayrıca, astımlı olgularda, sigara içenlerde daha belirgin olmak üzere, sağlıklı bireylerden daha hızlı FEV₁ kaybı olmaktadır⁽⁵⁰⁾. Astım ve KOAH belirtilerinin birlikte bulunduğu hastaların astım ya da KOAH tanısız kriterlerine dayalı bir sınıflamadan çok, fonksiyonel, morfolojik ve immunolojik değerlendirmelere dayalı bir sınıflamanın yapılması daha doğru olabilir.

Hollanda'da yapılmış bir çalışmada, astımlılardan oluşan bir grubun 26 yıl izlemlerinde, önceden daha düşük FEV₁ değerleri, reverzibilitesi daha az hava yolu darlığı olması ve daha az şiddetli bronş aşırı yanıtı varlığının izleme sırasında irreverzibl hava yolu darlığını öngörmede önemli olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, kayıta yüksek rezidüel hacim ve total akciğer kapasitesi gibi, fonksiyonel amfizematöz belirtilerin varlığı izleme sırasında karbon monoksit transfer katsayısının azalmasıyla ilişkili bulunmuştur. Buna göre astımlı hastaların KOAH gelişimine yatkın olduklarını gösteren bulguların, hastalığın erken evrelerinde zaten var olduğu düşünülebilir⁽⁵¹⁾. Tüm bunlara rağmen, astımlı olguların çoğunda atopi saptanırken, astımlı olmayan sigara içici KOAH'lı olgularda IgE, eozinofili ve alerjenlere karşı deri testi pozitifliğinin olmaması nedeniyle, astım ve KOAH arasındaki ilişki hala belirsiz ve tartışmaya açıktır⁽⁵²⁾. Hava yolu reaktivite durumunun sigaraya bağlı gelişen inflamasyon sonucu meydana gelen reverzibl bir durum olup olmadığı veya KOAH'a eşlik eden hava yolu daralması veya duvar kalınlığı gibi geri dönemez yapısal değişikliklere bağlı olarak mı geliştiği tam olarak bilinmemektedir. Akciğer sağlığı çalışmasında bronşiyal reaktivitede beş yıl sonra meydana gelen değişikliklerin büyük oranda FEV₁ ile ilgili değişikliklerle ilişkili olduğu bulunmuştur ama sigara alışkanlığının da bir miktar etkili olduğu da belirtilmiştir⁽¹⁸⁾.

FEV₁'de hızlı düşme ve mortalite artışının reverzibilite ile ilişkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiş olsa da, başka bir çalışmada, tam tersine reverzibilite FEV₁'de yavaş düşme ve daha uzun yaşam ile ilişkili bulunmuştur. FEV₁ düzeyi < 1 L olan KOAH'lı hastaların katıldığı bir diğer çalışmada reverzibilitenin, başlangıç FEV₁ düzeyi, sigara ve hava yolu aşırı duyarlılığı değişkenlerinden bağımsız olarak, daha iyi prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle reverzibilitenin prognostik değeri tartışmalıdır⁽¹³⁾.

İnfeksiyonlar

Solunumsal infeksiyonlar KOAH'ın etyolojisinde, patogenezinde ve KOAH'ın doğal seyrinde önemli etkilere sahiptir. Bu konuda öne sürülen görüşler:

1. Çocukluk döneminde geçirilen solunum yolu infeksiyonlarının akciğer gelişimini olumsuz olarak etkilemesi ve bunun sonucunda akciğerin yeterince gelişmemesi,

2. Bakteriyel patojenlerle solunum yolunun kronik kolonizasyonu sonucunda oluşan kronik inflamatuvar yanıt ile akciğer hasarının daha da artması,
3. Bakteriyel patojenlerle oluşan kronik infeksiyonun sigaraya karşı oluşan yanıtı potansiyelize etmesi,
4. Kronik bronşit gelişmiş kişilerde bakterilerin akut ataklara yol açarak KOAH morbidite ve mortalitesini arttırması,
5. Alt hava yollarında bakteriyel antijenlerin hava yolu aşırı duyarlılığına neden olması, şeklinde özetlenebilir⁽⁵³⁾.

Özellikle viral infeksiyonlar (RSV, adenovirüs vs.) inflamasyona zemin oluşturarak yaşamın sonraki yıllarında solunum semptomlarında artış ve akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olabilmektedir. KOAH'lı hastalarda, normal bireylere göre viral DNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir⁽⁵⁴⁾.

KOAH'lı hastaların birçoğunda distal hava yolları potansiyel olarak patojen mikroorganizmalar ile kolonizedir. Bunların başlıcaları *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis*'tir. *H. influenzae* sağlıklı trakeobronşiyal epitele tutunmamaktadır. Ancak mukusa ve hasarlı epitel hücrelerine tutunmakta, bakteri yükü arttıkça inflamasyon artmakta, bu da daha fazla doku hasarına ve daha fazla bakteri kolonizasyonuna yol açan bir kısır döngüye dönüşmektedir^(55,53).

Her yeni alt solunum yolu infeksiyonu KOAH'da solunum fonksiyonlarında azalmayı hızlandırmaktadır. Üstelik bu hastalarda, alevlenmelerin ağırlığı ve süresi de yıllar içinde hastalık ilerledikçe giderek artmaktadır⁽⁵⁶⁾. Bununla birlikte, viral infeksiyonlara duyarlılık, yine KOAH'la ilişkili olan düşük doğum ağırlığı gibi başka bir faktöre de bağlı olabilir⁽⁴⁾. Beş Latin Amerika şehrinde yapılan PLATINO çalışmasında tüberküloz ve hava yolu obstrüksiyonu ilişkisi değerlendirildiğinde, tüberküloz öyküsü olan erkeklerde hava yolu obstrüksiyonu riski dört kat fazla bulunmuştur. Yaş, cinsiyet, eğitim, etnik durum, sigara, toz-duman maruziyeti, çocukluk döneminde solunum hastalığı gibi durumlar gözönüne alındığında, düzeltilmiş oranlar da benzer bulunmuştur. Kadınlarda da diğer riskler için düzeltilmemiş OR 2.3, düzeltilmiş OR 1.7 bulunmuştur. Sonuç olarak Latin Amerika'da orta yaş ve üstü erişkinlerde tüberküloz öyküsü varlığının hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkili olduğu

bildirilmiştir⁽⁵⁷⁾. Kore'de yapılan bir başka çalışmada, hava yolu obstrüksiyonu olmayanlarda ($FEV_1/FVC > \%70$) yalnızca %5'inde tüberkülozla uyumlu sekel değişiklikler varken, hafif düzeyde hava yolu obstrüksiyonu saptananların ($FEV_1/FVC < \%70$ ve $FEV_1 > \%80$) %14'ü, $FEV_1/FVC < \%70$ ve $FEV_1 < \%80$ olan olguların %34'ünde sekel değişikliklerin olduğu gözlenmiştir. Sigara içenler ve akciğerlerinde ileri düzeyde lezyonu olanlar çıkartıldığında da, inaktif tüberküloz lezyonu olanlarda KOAH riski üç kat fazla bulunmuştur. Bu bulgular, tüberküloza bağlı sekel değişiklikler minimal bile olsa KOAH için risk faktörü olduğunu göstermektedir⁽⁵⁸⁾.

Tüberkülozun KOAH gelişiminde bir risk faktörü olduğu ancak KOAH'ın da tüberküloz için bir risk faktörü olduğu yönünde kanıtlar giderek artmaktadır. Tüberkülozlu hastalarda eşlik eden malign olmayan hastalıklar incelendiğinde, diabetes mellitus ardından KOAH en sık görülen hastalıktır. Aktoğu ve arkadaşlarının 5480 tüberkülozlu hastayı değerlendirdikleri bir çalışmada, eşlik eden hastalıklar arasında DM %7.8, KOAH %6, psikoz ve/veya alkolizm ve/veya uyuşturucu kullanımı %1.2, ankilozan spondilit %0.1 oranında bildirilmiştir. Bu da, KOAH'ın tüberküloz için bir risk olduğunu dolaylı olarak desteklemektedir⁽⁵⁹⁾.

Tayvan'dan bir başka çalışmada da, tüberkülozlu olgularda en sık görülen hastalıklar DM ardından KOAH, böbrek yetmezliği, kalp yetersizliği, karaciğer sirozu, HIV/AIDS, SLE sırasıyla bildirilmiştir⁽⁶⁰⁾.

Düşük Doğum Ağırlığı

Düşük doğum ağırlığıyla doğan veya yaşına göre gelişme geriliği olan bebeklerde, yaşamlarının sonraki dönemlerinde ulaşabilecekleri maksimum akciğer fonksiyonları normalden az olacağından KOAH gelişme riski artmaktadır⁽⁶¹⁾. Neonatal kronik akciğer hastalığı olarak da bilinen bronkopulmoner dizplazi (BPD) bebekler erken doğum nedeniyle akciğer gelişimleri yetersiz olduğundan postpartum dönemde oksijen ve tıbbi bakıma ihtiyaç duyarlar. Doğduklarında orta veya ağır bronkopulmoner displazi nedeniyle tedavi görmüş bebeklerin daha sonra genç erişkin dönemlerinde yapılan tetkiklerinde solunum fonksiyon testlerinde obstrüksiyon bulguları ve radyolojik olarak amfizem olduğu gösterilmiştir⁽⁶²⁾. Ayrıca, elde edilen veriler, düşük doğum ağırlıklı bebeklerin RSV gibi solunumsal infeksiyonlara, sigara dumanına karşı daha duyarlı olduğunu, hava yolu darlığının daha kolay geliştiğini göstermektedir⁽⁶³⁾.

Beslenme

Son yıllarda beslenmede antioksidan vitaminlerin (A, C ve E), balık yağı gibi doymamış yağ asitlerinin, magnezyumun KOAH'a karşı koruyucu etkisi olduğuna ilişkin çalışmalar yayımlanmıştır. Teorik olarak antioksidanların yetersiz olması, kişinin sigara gibi çevresel veya makrofajlar gibi endojen oksidan etkilere karşı savunmasının azalması anlamına gelmektedir. NHANES I çalışması sonuçlarında düşük C vitamini alınması ile FEV₁ düşüklüğü arasında doğrudan ilişki bulunmuştur. Bir başka çalışmada, yeşil sebze, bakliyat, süt ürünlerinden zengin sağlıklı beslenmenin alınan magnezyum miktarını arttırdığı, bunun da solunum fonksiyonlarına olan olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir. Ayrıca doymamış yağ asitlerinden zengin balık yağının da, endojen araşidonik asit metabolitlerinin inhibisyonu yoluyla inflamasyonu azalttığı ve bu mekanizmayla KOAH'ı önleyici etkisinin olabileceği ileri sürülmektedir⁽¹³⁾. Amerika'da 42.917 erkeği içeren büyük bir prospektif kohortta, sebze, meyve, balık ve tam tahıllı gıda alımının yüksek oluşu KOAH yeni tanı konma riski ile negatif olarak ilişkili iken, rafine tahıllar, tütsülenmiş ve kırmızı et, tatlılar ve patates kızartmasının yüksek tüketimi KOAH yeni tanı konma riski ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur⁽⁶⁴⁾.

Sosyoekonomik Durum

Fakirlik, daha geniş anlamıyla düşük sosyoekonomik durum kişinin sağlık durumu, maluliyeti, düşük doğum ağırlığı ile yakından ilişkilidir ve KOAH'a neden olabilecek diğer risk faktörleri (özellikle sigara dumanı maruziyeti, intrauterin dönemden itibaren beslenme bozukluğu, mesleki faktörler, iç ve dış ortam hava kirliliği) ile sıklıkla bir arada gözleendiğinden, KOAH gelişme riski açısından sorunun önemli bir parçası olarak düşünülebilir. 125.253 erişkin ve 18.477 çocuğun değerlendirildiği 20 çalışmanın metaanalizinde sigara, mesleki maruziyet, ırk gibi karıştırıcı faktörler çıkarıldıktan sonra kalp hastalığı, kanser, inme gibi hastalıklar yanında akciğer hastalıklarının ve özellikle akciğer fonksiyonlarının kişinin sosyoekonomik durumu ile ters orantılı olması bu görüşü desteklemektedir⁽⁶⁵⁾.

Sonuç olarak KOAH, gen-çevre etkileşiminin klasik bir örneğidir. Farklı kaynaklardan inhale edilen toksik gaz ve partiküller additif etkiyle hastalık oluşumunu kolaylaştırabilir. Bugüne kadar

epidemiolojik çalışmalar hariç tutulacak olursa, KOAH'la ilgili çalışmalar temelde sigara içen hastalarda yapıldığı için, tütün dışındaki risk faktörlerinin KOAH'ın fizyopatolojisi, doğal seyri ve tedavi yaklaşımlarının hastalık sonuçlarına etkisi konusunda çok sınırlı bilgi mevcuttur. Yine de hiç sigara içmemiş KOAH'lı olgularda fonksiyonel kaybın sağlıklı bireylerle benzer bulunması bu olgulardaki klinik seyrin sigara içmiş KOAH'lılara göre daha iyi olduğunu düşündürmektedir⁽⁶⁶⁾. Ancak Moran-Mendoza ve arkadaşları, kronik bronşitle ilgili fonksiyonel, radyolojik ve patolojik bozuklukların sigara içicilerdeki bulgularla benzer olduğunu bildirmiştir⁽⁶⁷⁾.

Sonuç olarak, tütün dışındaki KOAH'a yol açan risk faktörleri olması gerekenden daha az dikkate alındığından yeterince bilinmemektedir. Gelecekte bu konuda yapılacak çalışmalar, tütün dışındaki KOAH fenotiplerinde, hastalığın doğal seyrini daha iyi anlamamızı ve hastaya özel tedavi yaklaşımlarını belirlememize yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Buist AS. Introduction. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5:796-9.
2. Mannino, DM. Chronic obstructive pulmonary disease: Definition and epidemiology. *Respir Care* 2003; 48: 1185-91.
3. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas 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: 693-718.
4. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org/>. [Çevrimiçi]
5. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airway obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645-48.
6. Rennard SI, Vestbo J. Natural histories of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 878-83.
7. 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: 523-32.
8. Zhong N, Wang C, Yao W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: A large, population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 753-60.
9. Kocabaş A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı epidemiyolojisi ve risk faktörleri. *Giderek büyüyen, fakat ihmal edilen bir salgın. Umut S ve Erdiç E (editörler). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları, 2008: 10-22.*
10. Gunen H, Hacıevliyagil S, 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.

11. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: Results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; 139: 752-63.
12. Kocabaş A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı: Epidemiyoloji ve doğal gelişim. Umut S ve Erdiñç E (editörler). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları*, 2000: 8-25.
13. Maesano IA. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006; 38: 41-70.
14. Gottlieb DJ, Wilk JB, Harmon M, et al. Heritability of longitudinal change in lung function. *The Framingham study. Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1655-9.
15. Molıno NA. Genetic of COPD. *Chest* 2004; 125: 1929-40.
16. Polatlı M. Türk Toraks Derneği e-danışma. 33 yaşında KOAH'lı hasta. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 20 08 2009.] <http://www.toraks.org.tr/olgudanisma.php?id=43>.
17. Tzortzaki EG, Siafakas NM. Genetic susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006; 38: 84-99.
18. Altose MD. Approaches to slowing the progression of COPD. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 125-30.
19. Kurzius-Spencer M, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD, Lebowitz MD. Familial correlation in the decline of forced expiratory volume in one second. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1261-5.
20. Sandford AJ, Silverman EK. Chronic obstructive pulmonary disease. Susceptibility factors for COPD the genotype-environment interaction. *Thorax* 2002; 57: 736-41.
21. The National Awareness Panel. Guidelines for the early detection and Management of COPD. *J Respir Dis* 2000; 21 (Suppl 9): 5-21.
22. Purge PS. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1994; 7: 1032-34.
23. Humerfelt S, Gulsvik A, Skjaerven R, et al. Decline in FEV₁ and airflow limitation related to occupational exposures in men of an urban community. *Eur Respir J* 1993; 6: 1095-103.
24. Polatlı M, Tuna HT, Yenisey C, Serter M, Cildag O. Lung function and IFN- levels in the sera of silica exposed workers. *J Interferon Cytokine Res* 2008; 28: 311-6.
25. Polatlı M, Erdiñç M, Erdiñç E, Okyay E. Perlite exposure and 4-year change in lung function. *Environ Res* 2001; 86: 238-43.
26. Erdiñç M, Erdiñç E, Cok G, Polatlı M. Respiratory impairment due to asbestos exposure in brake lining workers. *Environ Res* 2003; 91: 151-6.
27. Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 787-97.
28. 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: 738-46.
29. Kiraz K, Kart L, Demir R, Oymak S, Gulmez I, Unalacak M, Ozesmi M. Chronic pulmonary disease in rural women exposed to biomass fumes. *Clin Invest Med* 2003; 26: 243-48.
30. Sezer H, Akkurt I, Guler N, Marakođlu K, Berk S. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 59-62.
31. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, Akin A, Arslan M, Kara T, Apaydin Z, Demir S. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res*. 2005; 99: 93-98.
32. Ling SH, van Eeden SF. Particulate matter air pollution exposure: Role in the development and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 233-43.
33. Latzin P, Rööslı M, Huss A, Kuehni CE, Frey U. Air pollution during pregnancy and lung function in newborns: A birth cohort study. *Eur Respir J* 2009; 33: 594-603.
34. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004; 351: 1057-67.
35. Schindler C, Keidel D, Gerbase MW, et al. Improvements in PM10 exposure and reduced rates of respiratory symptoms in a cohort of Swiss adults (SAPALDIA). *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 579-87.
36. Schikowski T, Sugiri D, Ranft U, Gehring U, Heinrich J, Wichmann HE, Krämer U. Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women. *Respir Res* 2005; 6: 152.
37. Sandström T, Brunekreef B. Traffic-related pollution and lung development in children. *Lancet* 2007; 369: 535-7.
38. Abbey DE, Mills PK, Petersen FF, Beeson WL. Long-term ambient concentrations of total suspended particulates and oxidants as related to incidence of chronic disease in California Seventh-Day Adventists. *Environ Health Perspect* 1991; 94: 43-50.
39. Karakatsani A, Andreadaki S, Katsouyanni K, et al. Air pollution in relation to manifestations of chronic pulmonary disease: A nested case-control study in Athens, Greece. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 45-53.
40. Naess Ø, Nafstad P, Aamodt G, Claussen B, Rosland P. Relation between concentration of air pollution and cause-specific mortality: Four-year exposures to nitrogen dioxide and particulate matter pollutants in 470 neighborhoods in Oslo, Norway. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 435-43.
41. Zanobetti A, Bind MA, Schwartz J. Particulate air pollution and survival in a COPD cohort. *Environ Health* 2008; 7: 48.
42. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Exposure and risk of COPD among adults in China: The Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007; 370: 751-7.
43. Polatlı M, Sonmez HM, Cildag O. Respiratory symptoms and pulmonary function tests in beekeepers exposed to biomass smoke inhalation. *J Apicultural Res* 2002; 40: 51-7.
44. Gold DR, Wang X, Wypij D, Speizer FE, Ware JH, Dockery DW. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med* 1996; 335: 931-7.
45. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J* 1995; 8: 1333-8.
46. Vestbo J, Lange P. Can COPD Stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 329-32.
47. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, et al. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1802-11.

48. Celedon JC, Speizer FE, Drazen JM, et al. Bronchodilator responsiveness and serum total IgE levels in families of probands with severe early-onset COPD. *Eur Respir J* 1999; 14: 1009-14.
49. Vestbo J, Hansen EF. Airway hyperresponsiveness and COPD mortality. *Thorax* 2001; 56 (Suppl 2): 11-4.
50. Lange P, Parner J, Vestbo J, et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339: 1194-200.
51. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen C, et al. 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: 322-7.
52. Barnes PJ. Against the Dutch hypothesis: Asthma and chronic obstructive pulmonary disease are distinct diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 240-3.
53. Sanjay S. Bacterial Infection and the Pathogenesis of COPD. *Chest* 2000; 117: 286-91.
54. Samurkaşoğlu B. Epidemiyoloji ve risk faktörleri. Saryal SB, Acıcan T (editörler). *Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 9-20.
55. Acıcan T. KOAH atağında antibiyotik tedavisi. Saryal SB, Acıcan T (editörler). *Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 217-36.
56. Sethi S, Schwartz DB. Impact of Acute exacerbations on the Natural History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Pulm Med* 2005; 12: 16-8.
57. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: Evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007; 30: 1180-5.
58. Lee SW, Kim YS, Kim DS, Oh YM, Lee SD. The risk of obstructive lung disease by previous pulmonary tuberculosis in a country with intermediate burden of tuberculosis. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 268-73.
59. Aktoğu S, Yorgancıoğlu A, Cirak K, Köse T, Dereli SM. Clinical spectrum of pulmonary and pleural tuberculosis: A report of 5,480 cases. *Eur Respir J* 1996; 9: 2031-5.
60. Wang JY, Lee LN, Hsueh PR. Factors changing the manifestation of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 777-83.
61. Barker DJP, Osmond C, Law CM. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health* 1989; 43: 237-40.
62. Wong PM, Lees AN, Louw J, et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J* 2008; 32: 321.
63. Greenough A. Does low birth weight confer a lifelong respiratory disadvantage. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 107-8.
64. Varraso R, Fung TT, Hu FB, Willett W, Camargo CA. Prospective study of dietary patterns and chronic obstructive pulmonary disease among US men. *Thorax* 2007; 62: 786-91.
65. Hegewald MJ, Crapo RO. Socioeconomic status and lung function. *Chest* 2007; 132: 1608-14.
66. de Marco R, Accordini S, Anto JM, et al. Long-term outcomes in mild/moderate chronic obstructive pulmonary disease in the European community respiratory health survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 956-63.
67. Moran-Mendoza O, Perez-Padilla JR, Salazar-Flores M, Vazquez-Alfaro F. Wood smoke-associated lung disease: A clinical, functional, radiological and pathological description. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 1092-8.