

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında (KOAH) Genetik Risk Faktörleri

*Yük. Lis. Öğr. Mehmet Ali ERKOÇ**
*Yük. Lis. Öğr. Ceyhun BERKETOĞLU**
*Prof.Dr. Davut ALPTEKİN**

1. GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); birbirinden bağımsız olarak hasta bireylerde bazı anlamlı akciğer dışı etkileri olan, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır¹. Bu hastalığın akciğere etkisi ise kısmi geri dönebilir, hava akışı kısıtlamasıdır. Hava akışı kısıtlaması genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partikül veya gazlara maruz kalmasıyla oluşan anormal immün cevapla ilişkilendirilmiştir¹.

KOAH; zararlı gaz ve partiküllere, özellikle sigara dumanına karşı oluşmuş akciğerlerde hava yollarını, interstisyumu ve damar yatağını etkileyen anormal inflamatuvar cevapla karakterize sistemik bir hastalıktır^{2,3}. KOAH aynı zamanda kronik bronşit ve amfizeme bağlı olarak gelişen; kronik, geri dönüşümsüz ve ilerleyici hava akımı kısıtlanması görülen bir hastalıktır¹. Hava akımı kısıtlanması kısmen geri dönüşümlü ve solunum yolları aşırı duyarlılığı ile birlikte olabilir. Kronik bronşit ya da amfizemi olan bir hastada KOAH geliştiğini söyleyebilmek için, kronik hava akımı kısıtlanmasının meydana gelmiş olması gerekmektedir¹.

Kronik Bronşit: Ard arda en az iki yıl tekrarlayan ve en az üç ay boyunca devam eden ve diğer solunum ya da kalp hastalıklarına bağlanamayan öksürük ve balgam çıkarma ile karakterize bir hastalıktır⁴. Solunum yollarında salgı yapan bezlerin sayı ve hacmindeki artış neticesinde gelişen salgı miktarının fazlalığı ile oluşur. Salgı yapan bezlerin sayı ve hacmindeki artış solunum yollarının duvar kalınlaşmasında önde gelen neden olup solunum

* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, ADANA

yollarında tıkanmaya sebep olmaktadır⁴.

Amfizem: Alveol duvarlarının yıkımı ile meydana gelen bir hastalıktır. Duvar yıkımı hava boşluklarının anormal ve kalıcı şekilde genişlemesine ve akciğer esnekliğinin kaybolmasına yol açar⁴. Sonuç olarak küçük hava yollarında tıkanmalar meydana gelir.

2. KOAH GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ

Sigara bağımlısı olan ya da aynı çevresel karşılaşmanın söz konusu olduğu kişilerin bazılarında KOAH gelişmesi ve bazı ailelerde KOAH'ın sık görülmesi, patogeneizde genetik faktörlerin çok önemli bir yerinin olduğuna işaret eder⁵. Yapılan çalışmalarda, KOAH hasta sahibi bireylerin kardeşlerinde kontrol grubuna göre KOAH gelişme riskinin 2-3 kat daha fazla olduğu ve özellikle erkek kardeşlerde risk artışının daha belirgin olduğu belirtilmiştir⁸. Prevalanstaki bu artışın yaş, cinsiyet, sigara öyküsü ve α -1 antitripsin (AAT) genindeki polimorfizmler ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir. KOAH patogenezinde, çok sayıda hücre tipi, enzimler ve inflamatuvar medyatörler kompleks bir interaksiyonla hava yolu inflamasyonuna ve akciğer parankim harabiyetine neden olur⁵⁻⁸. Bu nedenle KOAH'tan sorumlu olabilecek tek bir majör genin bulunması söz konusu olmadığı gibi KOAH'ın genetik temelde tam olarak anlaşılmış değildir. Muhtemelen farklı gen kombinasyonları çevresel faktörlere karşı duyarlılığı artırmaktadır. KOAH patogenezinde yer alan genler; antiproteoliz, toksik maddelerin metabolizması, antioksidan, oluşan inflamatuvar yanıt ve mukosilyer açıklıkla ilgili genler olarak sınıflandırılabilirler⁸. Genetik temeli tam olarak anlaşılammış olsa da, patogeneizde etkili olduğu düşünülen bir çok gen olması sebebiyle, KOAH karmaşık bir genetik hastalık olarak tanımlanabilir.

2.1 α -1 Antitripsin (AAT)

En iyi bilinen KOAH genetik risk faktörü, şiddetli konjenital alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir⁹. AAT karaciğerde ve alveoler makrofajlarda sentez edilen, en az 75 alleli olan akut faz proteindir^{10,11}. AAT allellerinden normal kabul edilen M allelidir. Ağır AAT eksikliği gösteren S (Glu264Val) ve Z (Glu342Lys)

allelere polimorfiktir¹⁰. AAT alleli Z varyantının homozigot olduğu durumda, normal M allele göre önemli oranda AAT eksikliği gözlemlendiği için, ZZ genotipi olan insanlarda sigara içmeseler bile solunum fonksiyonlarında belirgin bir azalma saptanabilir¹². Ancak toplumda bu homozigot durum çok ender görülür. ZZ genotipli insanlar arasında akciğer fonksiyonlarındaki azalma oranı değişkenlik gösterir, solunum fonksiyon testleri normal bulunabilir ve eğer sigara içmezlerse sağkalım oranı normal toplumdakilerle benzerdir¹³. 52 ZZ genotipli hasta ile yapılan bir çalışmada, hastaların çoğunda klinik olarak önemli akciğer fonksiyon kaybının olmadığı saptanmıştır¹⁴. Sigara içen veya sigarayı bırakmış olanların akciğer fonksiyonlarında önemli bir azalma olmazken sigara içen bazı hastalarda, FEV₁ değerinin normal veya normale yakın olduğu görülmüştür. Sigara içmiş ya da bırakmış olanlarda ortalama FEV₁ %47.2, sigara içmeyenlerde ise %86.3 olarak bulunmuştur.

Brantly ve arkadaşları, serum AAT düzeyleri 30 mg/dl'nin altında bulunan, amfizemli ve çoğu sigara içmeyen 124 ZZ genotipli hastanın sonucunu incelemişlerdir¹³. Hastalarda nefes darlığı yakınmasının 10 yaşlarında başladığını, ancak yoğun olarak 25 ve 40 yaşları arasında ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Bu hastaların 50 yaşında yaşam olasılığı %52 iken, 60 yaşında bu oranın %16'ya düştüğü görülmüştür. Normal kişilerde ise sırasıyla oranlar %93 ve %85'dir. Bruce ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 143 MZ olgusu M fenotipli insanlarla karşılaştırılmış yaş, cinsiyet ve sigaradan bağımsız olarak, MZ genotipine sahip bireylerde, akciğer hastalığı riskinde bir artış saptanmamıştır¹⁵.

2.2 Matriks metalloproteinaz (MMP)

Matriks metalloproteinaz (MMP), "doku remodelling", onarım ilişkili gelişim ve inflamasyonda rol oynayan, en az 20 farklı yapısal ve fonksiyonel çeşit içeren bir protein ailesidir¹⁶. MMP genleri 11, 14, 16, 20, 22. kromozomların uzun kollarında tanımlanmıştır^{16,17}. MMP aşırı ekspresyonu hastalığın (KOA) seyirinde önemli rol oynar. Hayvan ve insanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda, MMP-1 (interstisyel kollejenaz), MMP-12 (insan makrofaj elastaz), MMP-9

(jelatinaz B)'un amfizem gelişimi ve hava yolu inflamasyonunda önemli rolü olduğuna dair kanıtlar vardır¹⁸. MMP-1 geninin aşırı ekspresyonu sağlanmış transgenik farelerle yapılan bir çalışmada, insan akciğer amfizemine benzer morfolojik değişimlerin olduğu kanıtlanmıştır¹⁸. Yabani tip farelerle karşılaştırılma yapıldığında, MMP-12 knockout farelerde sigaraya maruz kalma sonrasında amfizem gelişmiştir. Sonuçlara göre sigara ile uyarılmış akciğer hasarında MMP-12'nin kritik olduğu düşünülmektedir. MMP genindeki çeşitli promotör polimorfizmlerinin genin ekspresyonunu değiştirdiği bilinmektedir. MMP-9 (C-1562T) polimorfizminde, T alleli daha yüksek promotör aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum transkripsiyonu baskılayıcı proteinin, bağlanmak için öncelikli olarak C allelik promotörü tercih ettiği şeklinde açıklanmıştır¹⁹. 184 hasta ve 212 kontrol ile Tayvanda yapılan bir çalışmada, T allel frekansı 0.370 olarak bulunmuş ve hasta grubunda kontrol grubuna göre homozigot T allelinin (T/T) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu saptanmıştır²⁰.

2.3 Mikrozomal Epoksid Hidrolaz (EPHX)

EPHX enzimi, akciğer hasarına yol açan sigara dumanındaki reaktif epoksitlerin (naftalin, benzopiren, aflatoksin) detoksifikasyonunu katalizleyen önemli bir antioksidan maddedir²¹. EPHX özellikle hepatositler ve bronşiyal epitel hücreleri olmak üzere birçok değişik hücrede sentez edilir. Sigara dumanına karşı kişisel duyarlılık artışında EPHX gibi enzimlerdeki polimorfizm rol oynayabilir²¹.

EPHX geninde iki yaygın polimorfizm vardır: Bunlar ekzon 3 (Tyr113His) ve ekzon 4 (His139Arg)'deki amino asit değişimleridir. EPHX enziminin yavaş metabolize edici formu (His 113) hasta bireylerde [amfizem (%22), ve KOAH (%19)] kontrol örneklerine (%6) göre daha yüksek oranda bulunmuştur²². Japon'da küçük bir grupta yapılan çalışmada, EPHX enziminin yavaş metabolize eden formu KOAH ile daha fazla ilişkilendirilmiştir²³. Bu sonuç Kore popülasyonunda doğrulanmamıştır²⁴.

2.4 Glutasyon S-transferazlar (GST)

GST'ler sigara dumanında bulunan aromatik hidrokarbonları detoksifiye eden enzimlerdendir. Memelilerde alpha, kappa, mu, omega, pi, sigma, theta ve zeta olarak 8 farklı GST tanımlanmıştır. GST enzimleri elektrofilik substratları glutasyon ile konjuge hale getirir. Bu olay toksinlerin uzaklaştırma ve salgılama metabolizması olarak kullanılır²⁵. GSTM1 karaciğer ve akciğer hücrelerinde eksprese edilir. Akciğer kanserine sahip amfizemli bireylerde ve çeşitli ağır sigara içicisi olan kronik bronşitli hastalarda homozigot GSTM1 eksikliğinin yüksek olduğu bulunmuştur²⁶.

GSTP1 enzimi GSTM1 ile aynı hücre tipinde eksprese edildiği halde GSTP1 ekspresyonu daha yüksektir. Enzimin aktivitesini *in vitro* olarak 105. pozisyondaki (Ile105Val) polimorfizmi artırmaktadır^{27,28}. Japon popülasyonunda, KOAH sahibi bireylerde kontrol grubuna göre homozigot izolösin allelinin daha yüksek olduğu saptanmıştır²⁹. 184 hasta ve 212 kontrol ile Tayvan'da yapılan bir çalışmada GSTT1 için null allel frekansı 0.538 olarak bulunmuş, hasta grubu ve kontrol grubu allel frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır³⁰.

2.5 Sitokrom P4501A1 (CYP1A1)

Sitokrom P4501A1 ksenobiyotiklerin atılması için uygun hale getirilmesini sağlar. CYP1A1'in prokarsinogenlerin aktivasyonu boyunca rol aldığı düşünülmektedir. CYP1A1 geninin 7. eksonundaki bir polimorfizm sonucu 462. pozisyondaki İzolösinin Valine dönüşmesiyle (Ile462Val), CYP1A1 enziminin aktivitesinde *in vivo* olarak bir artış olduğu saptanmıştır³¹. Yüksek aktiviteli olan bu allel (Val462), akciğer kanserine sahip hastalarda "centriacinar amfizem" duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir³².

2.6 Heme oksijenaz-1 (HMOX1)

Heme oksijenaz, heme- grubunun biliverdine yıkımını yapar ve heme-grubuna bağlı veya bağlı olmayan oksidan hasarlarında koruma sağladığı gösterilmiştir³³. Araştırmacılar dinükleotit tekrar sayısında artışın enzimin üretiminde azalmaya yol açtığını ve böylece sigara içiminde antioksidan

korumanın azaldığına dair kanıtlar sunmuştur³⁴. Japon populasyonunda yapılan bir çalışmada sigara içen hastalarda amfizem ile bu genin promotorundaki mikrosatelit polimorfizmi ilişkilendirilmiştir³⁵.

2.7 Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α)

Tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve TNF- β , kemik iliğinden nötrofil salımı ve nötrofil aktivasyonu gibi KOAH patogenezinde önemli rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir³⁶. TNF- α ve TNF- β genleri; TNF- α geninin promotorunda G→A transisyonu (TNF- α G-308A) ve TNF- β geninin ilk intronunda A→G transisyonunda (TNF- β A252G) dahil olmak üzere çeşitli polimorfizmler içerirler^{37,38}. Bu polimorfizmlerin TNF- α ve TNF- β 'nin *in vitro* üretim seviyesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak TNF- α G-308A alleli, astım gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir³⁷. TNF- α G-308A alleli ile KOAH, arasındaki ilişki Tayvan'da yapılan bir çalışmada gösterilmiştir³⁹. Hastalar kronik bronşit ve bozuk akciğer fonksiyonu (FEV₁ < %80 ve FEV₁/FVC<%69) kriterleri esas alınarak seçilmiştir. TNF- α G-308A alleli prevalansı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

KOAH'a duyarlılıkta genetik faktörlerin rolünü anlamak için yapılan gen polimorfizmi çalışmaları zıt sonuçlar vermiştir³⁷⁻⁴¹. Elde edilen sonuçlar göz önüne alındığında TNF- α gen polimorfizminin KOAH'taki rolü kesinlik kazanmamıştır.

2.8 Transforme edici büyüme faktörü beta (TGF β 1)

Transforme edici büyüme faktörü beta (Transforming growth factor beta [TGF β]), çeşitli hücre tiplerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını, doku tamirini, immün cevabın düzenlenmesini, ekstrasellüler matriks üretimini sağlayan multifonksiyonel bir sitokindir⁴². Yapılan çalışmalar, TGF- β 1 sinyal yolundaki anormalliklerin KOAH patogenezinin etkileyebileceği yönünde güçlü kanıtlar ileri sürmektedir. TGF- β 1 geninin kodlanan bölümü 7 ekson ve 6 intron içerir. Bu gendeki polimorfizmler TGF ekspresyonunu etkilemektedir. Bu nedenle polimorfizmlerden bazıları KOAH ve diğer hastalıklarla

ilişkilendirilmiştir⁴³. Bu polimorfizmlerden, T+869C ve C-509T polimorfizmlerinin TGF beta 1 geninin ekspresyonunu değiştirebileceğine ve bununla birlikte KOAH'a yatkınlık sağlayabilecek belirli genlerle bağlantılı olabileceğine dair önemli bulgular vardır^{43,44}.

Çin'de yapılan bir çalışmada KOAH sahibi kişilerin, plazma TGF-β1 seviyelerinin aynı genotipe sahip kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuş; T869C ve T-509C polimorfizmleri için hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır⁴⁵.

2.9 Vitamin D Bağlanma Proteini (VDBP)

VDBP (Vitamin D-binding proteini) karaciğerden salgılanan 55 kDa ağırlığında, D vitamini, ekstraselüler aktin ve endotoksin bağlama yeteneğinde bir proteindir. VDBP C5a ve C5a des-Arg nötrofillerinin kemotaktik aktivitesini, bir veya iki bölgesinin konformasyonunu düzenleyerek artırdığı düşünülmektedir⁴⁶. Ek olarak VDBP'nin kuvvetli bir makrofaj aktive edici faktör olduğu bilinmektedir⁴⁷. Böylece D vitamini bağlama fonksiyonundan başka, VDBP proteininin inflamatuvar cevabın yoğunluğu üzerinde önemli bir etkisi vardır.

Bu proteinin kodlandığı genin 11. eksonunda oluşan iki yaygın yer değiştirmeden dolayı 3 önemli izoformu vardır; bunlar 1S, 1F ve 2 olarak isimlendirilirler. Allel 2'den bir veya iki kopyaya sahip bireylerin KOAH'a karşı korunmuş olduğu gösterilmiştir⁴⁸. Ek bir çalışmada 1F homozigot bireylerde KOAH gelişim riskinin anlamlı şekilde arttığı bulunmuştur⁴⁹. Ishii ve arkadaşları bu sonucu Japon populasyonunda da doğrulamışlardır⁵⁰. Schellenberg ve arkadaşları VDBP izoformlarının KOAH'da nötrofil kemotaksisine etki edip etmediğini araştırmışlardır. KOAH için, VDBP'nin 3 izoformu arasında nötrofil C5a kemotaksisini artırma yeteneklerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır⁴⁹.

2.10 İnterlökin-1(IL-1) kompleksi

IL-1 ailesi pro-inflamatuvar sitokinler olan IL-1α ve IL-1β; doğal olarak bulunan IL-1 reseptör antagonisti (IL1RN) olan anti-inflamatuvar ajanları

içerirler. IL-1'in iki formu farklı genler tarafından kodlanırlar fakat yapısal olarak benzerdirler ve aynı reseptöre bağlanırlar. Makrofaj ve monosit gibi çeşitli hücre tiplerinde sentezlenirler. IL1RN 16-18 kDa bir protein olup ve IL-1 reseptörüne IL-1'le aynı afiniteyle bağlanır fakat aynı etkiyi göstermez ve IL-1'in kompetitif inhibitörüdür⁵¹. IL-1 genleri 2. kromozomun uzun kolunda kompleks haldedir ve genlerden her biri polimorfiktir. IL-1 beta (IL-1 β) geni promotor bölgesinde tek nükleotidlik (C-511T) polimorfizme sahiptir ve IL1RN geninin 2. intron bölgesinde penta-allelilik polimorfik bölge tanımlanmıştır⁵². Bu bölge arka arkaya dizilmiş 86 bç uzunluğunda ve 2-6 tekrar içerir.

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada sigara içicilerinde IL-1 genotipinin akciğer fonksiyonunun azalması ile ilişkisi olmadığı bulunmuştur⁵³. Bununla birlikte araştırmacılar IL1RN/IL1B haplotipinin bu bireylerde anlamlı bir etkisinin olabileceğini belirtmişlerdir⁵⁴. Japon populasyonunda yapılan bir çalışmada ise IL1B ve IL1RN polimorfizmleri ile KOAH arasında ilişki kurulamamıştır⁵⁵.

2.11 Beta-adrenerjik reseptör (ADRB2)

Havayolu aşırı duyarlılığı KOAH solunum semptomlarında bilinen bir risk faktörüdür. β_2 -adrenerjik reseptör (ADRB2) polimorfizmlerinin astım şiddeti⁵⁶, havayolu aşırı yanıtılılığı⁵⁶, bronkodilatatör cevap⁵⁷ ve solunum fonksiyon seviyesi⁵⁸ ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. ADRB2 genindeki Arg16Gly ve Gln27Glu polimorfizmlerinin agonist-uyarılmış reseptör downregulasyonu üzerine etkileri *in vitro* ve *in vivo* olarak bilinmektedir⁵⁹. Joos ve arkadaşları sigara kullananlarda akciğer fonksiyon azalma oranının bu polimorfizmler ile ilişkisini araştırmışlardır⁶⁰. Hızlı akciğer fonksiyon azalması ve heterozigot 27. pozisyonu arasında anlamlı negatif bir ilişki saptamışlardır. Bu genotipin koruyucu bir etkisi olduğunu öne sürmüşlerdir. 16. pozisyonundaki polimorfizmin akciğer fonksiyon azalma oranına katkısı olmadığı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2009 Report, www.goldcopd.com, Erişim Tarihi: Mart 2009.
2. Yıldırım N. KOAH, Türk Toraks Derneği Okulu, 2007
3. Süerdem M. Çocuktan Erişkine KOAH. *Toraks Dergisi*, 2004;5(Ek-1):E31-E37.
4. Fletcher CM, Definitions of emphysema, chronic bronchitis, asthma, and airflow obstruction: 25 years on from the Ciba symposium. *Thorax*. 1984;39:81-85.
5. Joasa L, Paré P, Sandford A. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss Med Wkly*, 2002 ;132:27 – 37
6. Wood M, Stockley R. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*, 2006;7:130.
7. Molino N. Genetics of COPD, *Chest*, 2004;125:1929-1940.
8. Silverman EK. Genetic Epidemiology of COPD, *Chest*, 2002;121:1S-6S.
9. Eriksson S, Studies in α 1-antitrypsin deficiency. *Acta Med Scand* 1965;177(suppl. 432):1–85.
10. Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG. Molecular basis of α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Med*, 1988;84:13–31.
11. Owen MC, Carrell RW, Brennan SO. The abnormality of the S variant of human alpha-1-antitrypsin. *Biochim Biophys Acta*. 1976;453:257–61.
12. Jeppsson JO. Amino acid substitution Glu leads to Lys alpha-1-antitrypsin PiZ. *FEBS Lett*. 1976;65:195–7.
13. Brantly ML, Paul LD, Miller BH, et al. Clinical features and history of the destructive lung disease associated with α 1-antitrypsin deficiency of adults with pulmonary symptoms. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:327–36.
14. Yoshida A, Lieberman J, Gaidulis L. Molecular abnormality of human alpha-1-antitrypsin variant (Pi-ZZ) associated with plasma activity deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1976;73:1324-8.
15. Bruce RM, Cohen BH, Diamond EL, et al. Collaborative study to assess risk of lung disease in PiMZ phenotype subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130:386–90.
16. Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem*. 1999;274:21491–4.
17. Pendas AM, Santamaria I, Alvarez MV, et al. Fine physical mapping of the human matrix metalloproteinase genes clustered on chromosome 11q22.3. *Genomics*, 1996;37:266–8.
18. D'Armiento J, Dalal SS, Okada Y, et al. Collagenase expression in the lungs of transgenic mice causes pulmonary emphysema. *Cell*. 1992;71:955–61.
19. Rutter JL, Mitchell TI, Buttice G, et al. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter creates an ETS binding site transcription. *Cancer Res*. 1998;58:5321–5.

20. Cheng SL, Yun CJ, Yang PC. Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 and Matrix Metalloproteinase in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Biochem Genet.* 2009;47:591–601.
21. Seidegard J, DePierre JW. Microsomal epoxide hydrolase. Properties, regulation and function. *Biochim Biophys Acta.* 1983;695(3-4):251-70.
22. Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet.* 1997;350:630–3.
23. Yoshikawa M, Hiyama K, Ishioka S, et al. Microsomal epoxide hydrolase genotypes and chronic obstructive pulmonary disease in Japanese. *J Mol Med.* 2000;5:49–53.
24. Yim JJ, Park GY, Lee CT, et al. Genetic susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Koreans: combined analysis of polymorphic genotypes for microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase M1 and T1. *Thorax.* 2000;55:121–5.
25. Wilce MC, Parker MW. Structure and function of glutathione S-transferases. *Biochim. Biophys. Acta.* 1994;1205 (1): 1–18.
26. Harrison DJ, Cantlay AM, Rae F, et al. Frequency of glutathione S-transferase M1 deletion in smokers with emphysema and lung cancer. *Hum Exp Toxicol.* 1997;16:356–60.
27. Cantlay AM, Smith CA, Wallace WA, et al. Heterogeneous expression and polymorphic genotype of glutathione S-transferases in human lung. *Thorax.* 1994;49:1010–4.
28. Sundberg K, Johansson AS, Stenberg G, et al. Differences in the catalytic efficiencies of allelic variants of glutathione transferase P1-1 towards carcinogenic diol epoxides of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Carcinogenesis.* 1998;19:433–6.
29. Ishii T, Matsuse T, Teramoto S, et al. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:693–6.
30. Cheng SL, Yu CJ, Chen CJ, et al. Genetic polymorphism of epoxide hydrolase and glutathione S-transferase in COPD. *Eur Respir J.* 2004;23:818–824.
31. Cosma G, Crofts F, Taioli E, et al. Relationship between genotype and function of the human CYP1A1 gene. *J Toxicol Environ Health.* 1993;40:309–16.
32. Cantlay AM, Lamb D, Gillooly M, et al. Association between the CYP1A1 gene polymorphism and susceptibility to emphysema and lung cancer. *J Clin Pathol* 1995;48:M210–4.
33. Otterbein LE, Lee PJ, Chin BY, et al. Protective effects of heme oxygenase-1 in acute lung injury. *Chest.* 1999;116:61S–3S.
34. Choi AMK, Alam J. Heme Oxygenase 1: function, regulation, and implication of a novel stress-inducible protein in oxidant-induced lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1996;15:9–19.
35. Otterbein LE, Lee PJ, Chin BY, et al. Protective effects of heme oxygenase-1 in acute lung injury. *Chest.* 1999;116:61S–3S.
36. Bouma G, Crusius JB, Oudkerk PM, et al. Secretion of tumour necrosis factor α and lymphotoxin α in relation to polymorphisms in the TNF genes and HLA-DR alleles. Relevance for inflammatory bowel disease. *Scand J Immunol.* 1996;43:456–63.

37. Moffatt MF, Cookson WO. Tumour necrosis factor haplotypes and asthma. *Hum Mol Genet* 1997;6:551–4.
38. Huang SL, Su CH, Chang SC. Tumor necrosis factor- α gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1436–9.
39. Sakao S, Tatsumi K, Igari H, et al. Association of tumor necrosis factor alpha gene promoter polymorphism with the presence of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:420–2.
40. Higham MA, Pride NB, Alikhan A, et al. Tumour necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2000;15:281–4.
41. Teramoto S, Ishii T. No association of tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism and copd in Caucasian smokers and Japanese smokers. *Chest*. 2001;119:315–6.
42. Clark DA, Coker R. Molecules in focus: Transforming growth factor-beta (TGF- β). *Biochemistry & CellBiology*, 1998;30:293-298.
43. Ito M, Hanaoka M, Droma Y, et al. The Association of Transforming Growth Factor Beta1 Gene Polymorphisms with the Emphysema Phenotype of COPD in Japanese. *InterMed*. 2008;47:1387-1394.
44. Su W, Wen F, Feng Y, et al. Transforming growth factor- β 1 gene polymorphisms associated with chronic obstructive pulmonary disease in Chinese population. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2005;6:714–720.
45. Mak JC, Moira MW, Yeung C, et al. Elevated plasma TGF- β 1 levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*. 2009;103:1083-1089.
46. Kew RR, Webster RO. Gc-globulin (vitamin D-binding protein) enhances the neutrophil chemotactic activity of C5a and C5a des Arg. *J Clin Invest*. 1988;82:364–9.
47. Yamamoto N, Homma S. Vitamin D-binding protein (group-specific component) is a precursor for the macrophage-activating signal factor from lysophosphatidylcholine-treated lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci*. 1991;88:8539–43.
48. Horne SL, Cockcroft DW, Dosman JA. Possible protective effect against chronic obstructive airways disease by the GC-2 allele. *Hum Hered*. 1990;40:173–6.
49. Schellenberg D, Pare PD, Weir TD, et al. Vitamin D binding protein variants and the risk of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:957–61.
50. Ishii T, Keicho N, Teramoto S, et al. Association of Gc-globulin variation with susceptibility to COPD and diffuse panbronchiolitis. *Eur Respir J*. 2001;18:753–7.
51. Arend WP, Malyak M, Guthridge CJ, et al. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. *Annu Rev Immunol*. 1998;16:27–55.
52. Steinkasserer A, Spurr NK, Cox S, et al. The human IL-1 receptor antagonist gene (IL1RN) maps to chromosome 2q14-q21, in the region of the IL-1 alpha and IL-1 beta loci. *Genomics*. 1992;13:654–7.
53. Giovine FS, Takhsh E, Blakemore AI, et al. Single base polymorphism at -511 in the human interleukin-1 beta gene (IL1 beta). *Hum Mol Genet*. 1992;1:450.

54. Joos L, McIntyre L, Ruan J, et al. Association of IL-1beta and IL-1 receptor antagonist haplotypes with rate of decline in lung function in smokers. *Thorax*. 2001;56:863-6.
55. Ishii T, Matsuse T, Teramoto S, et al. Neither IL-1beta, IL-1 receptor antagonist, nor TNF-alpha polymorphisms are associated with susceptibility to COPD. *Respir Med*. 2000;94:847-51.
56. Weir TD, Mallek N, Sandford AJ, et al. Beta2-adrenergic receptor haplotypes in mild, moderate and fatal/near fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:787-91.
57. Lima JJ, Thomason DB, Mohamed MH, et al. Impact of genetic polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:519-25.
58. Summerhill E, Leavitt SA, Gidley H, Parry, et al. Beta2-adrenergic receptor arg16/arg16 genotype is associated with reduced lung function, but not with asthma, in the Hutterites. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:599-602.
59. Green SA, Cole G, Jacinto M, et al. A polymorphism of the human beta 2-adrenergic receptor within the fourth transmembrane domain alters ligand binding and functional properties of the receptor. *J Biol Chem*. 1993;268:23116-21.
60. Joos L, Paré PD, Anthonisen N, et al. Polymorphisms in the beta2 adrenergic receptor and bronchodilator response, bronchial hyperresponsiveness, and rate of decline in lung function in smokers. *Thorax*. 2003;58(8):703-7.

Yazışma Adresi:

Yük. Lis. Öğr. Mehmet Ali Erkoç
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı,

Tel: 03223386060 / 3498,
E-mail: erkocm@gmail.com