

**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİGARA İÇİMİNİN BIRAKILMASININ KOAH'DA
HAVAYOLU İNFLAMASYONUNA ETKİSİ**

Dr. ATIL KALECİK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ALİ KOCABAŞ**

ADANA - 2006

Eğitimimde ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında bilgisini, sabrını ve hoşgörsünü esirgemeyen Prof. Dr. Ali Kocabaş'a, asistanlık eğitimime olan katkılarından dolayı Prof. Dr. Serap Hastürk'e, eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. İsmail Hanta ve Yrd. Doç. Dr. Sedat Kuleci'ye, Patoloji Anabilim Dalından Yrd. Doç. Dr. Şeyda Erdoğan'a, Biyoistatistik Anabilim Dalından Arş. Gör. Dr. İlker Ünal'a, çalışma arkadaşlarıma ve tüm Göğüs Hastalıkları kliniği personeline, projemize maddi destek sağlayan Çukurova Üniversitesi Rektörlüğüne teşekkür ederim.

Dr. Atıl Kalecik

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	I
TABLO LİSTESİ	II
ŞEKİL LİSTESİ	III
ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER	IV
ABSTRACT- KEYWORDS	V
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH)	3
2.1.1. Tanımlamalar	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. KOAH'da risk faktörleri	4
2.1.4. Patoloji	7
2.1.5. Patogenez	8
2.1.6. Klinik özellikler	11
2.1.7. Tanı	12
2.1.8. Tedavi	14
2.2. KOAH'da inflamasyon	19
2.2.1. İnflamatuvar Hücreler	20
2.2.2. İnflamatuvar Medyatörler	25
2.3. KOAH'da inflamasyonun değerlendirilmesi	26
2.3.1. Non-invaziv yöntemler	27
2.3.2. İnvaziv yöntemler	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
7. KAYNAKLAR	61
8. ÖZGEÇMİŞ	64

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no:</u>	<u>Sayfa no:</u>
Tablo 1. KOAH'da risk faktörleri	7
Tablo 2. Genel spirometrik sınıflandırma	13
Tablo 3. Stabil KOAH tedavisi (GOLD 2004)	18
Tablo 4. İnflamasyonun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler	27
Tablo 5. Çalışmaya alınan hastalar ve özellikleri	43
Tablo 6. Çalışma gruplarının demografik ve laboratuvar özellikleri	45
Tablo 7. Çalışma gruplarındaki hastaların klinik özellikleri	46
Tablo 8. Sağlıklı ve KOAH'lı hastalarda bronşiyal biyopsi örneklerinden elde edilen hücrelerin dağılımı	47
Tablo 9. Çalışma gruplarında bronşiyal biyopsi örneklerinde hücrelerin dağılımı.	48

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Sekil no:</u>	<u>Sayfa no:</u>
Sekil 1. KOAH'da patogenetik süreç	10
Sekil 2. KOAH patogeneğinde yer alan hücreler ve medyatörler	19
Sekil 3. Bronş duvarında, CD3 + T- lenfositler (İmmünohistokimya, CD3X200)	39
Sekil 4. Subepitelyal alanda ve yer yer epitele ilerleyen CD8+ T- lenfositler (İmmünohistokimya, CD8X400)	39
Sekil 5. Submukozada ve mukozadaki IL8 eksprese eden iltihabi hücreler (İmmünohistokimya, IL8X400)	40
Sekil 6. Subepitelyal alanda seyrek polimorf nüveli lökositler ve Nötrofil elastaz ekspresyonu (İmmünohistokimya, Nötrofil ElastazX400)	40
Sekil 7. Çalışma gruplarındaki ortalama CD3 hücre sayısı	49
Sekil 8. Çalışma gruplarındaki ortalama CD4 hücre sayısı	49
Sekil 9. Çalışma gruplarındaki ortalama CD8 sayısı	50
Sekil 10. Çalışma gruplarındaki ortalama makrofaj sayısı	50
Sekil 11. Çalışma gruplarındaki ortalama eozinofil hücre sayısı	51
Sekil 12. Çalışma gruplarındaki ortalama mast hücre sayısı	51
Sekil 13. Çalışma gruplarındaki ortalama nötrofil sayısı	52
Sekil 14. Çalışma gruplarındaki ortalama IFN- γ hücre sayısı	52
Sekil 15. Çalışma gruplarındaki ortalama IL-4+ hücre sayısı	53
Sekil 16. Çalışma gruplarındaki ortalama IL-8+ hücre sayısı	53
Sekil 17. KOAH'lı bireylerde içilen sigara miktarı (paket yıl) ile IL-4+ hücre sayısı arasındaki korelasyon	54
Sekil 18. KOAH'lı bireylerde içilen sigara miktarı (paket yıl) ile IL-8+ hücre sayısı arasındaki korelasyon	54
Sekil 19. Sağlıklı bireylerde sigara bırakma süreleri ile CD8+ hücre sayısı arasındaki korelasyon	55
Sekil 20. Sağlıklı bireylerde sigara bırakma süreleri ile mast hücre sayısı arasındaki korelasyon	55

ÖZET

KOAH (Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı)'da sigara içiminin bırakılmasının, hastalığın ilerlemesini önleyen tek tedavi girişimi olduğu bilinmesine rağmen, bu girişimin hastalığa özgü havayolu inflamasyonuna olan etkisi konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Bu çalışmada sigara içiminin bırakılmasının sağlıklı ve KOAH'lı bireylerde havayolu inflamasyonuna etkisini araştırmak amacıyla Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde bronkoskopi yapılan sigara içmeyi bırakmış 9 sağlıklı, halen sigara içen 12 sağlıklı, sigara içmeyi bırakmış 7 KOAH'lı, halen sigara içen 8 KOAH'lı hasta incelenmiştir. Tüm bireylerin, bronşiyal biyopsilerindeki subepitelyal alanda CD3+, CD4+, CD8+, makrofaj, nötrofil, mast hücre, eozinofil, IL-4+, IL-8+, IFN- γ + hücreler immünohistokimyasal yöntemle incelenmiştir.

Sigarayı bırakmış sağlıklı grupta, sigara içen sağlıklı gruba göre CD8+ hücre sayısı düşük bulunurken ($p < 0.05$) diğer inflamatuvar hücrelerde anlamlı farklılık tesbit edilmemiştir. Sigara içen ve bırakan KOAH'lı hastalar arasında ise inflamatuvar hücre sayılarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sağlıklı bireylerin, sigara bırakma süreleri ile CD8 ve mast hücre sayıları arasında negatif korelasyon bulunmasına rağmen (sırasıyla $p = 0.05$, $r = -0.66$) ($p = 0.003$, $r = -0.86$), KOAH'lı hastalarda benzer bir ilişki saptanmamıştır.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, sigara içiminin bırakılmasının sağlıklı ve KOAH'lı bireylerde farklı etkilerde bulunabileceğini, KOAH'da sigaranın bırakılmasına rağmen inflamasyonun sürmesine neden olan sigara dışı başka nedenlerin bulunabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Bronkoskopik biyopsi, inflamatuvar hücreler, KOAH

ABSTRACT

Although smoking cessation is the only therapeutic intervention way to reduce the progression of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), there is no sufficient data of this intervention on the effect on airway inflammation in COPD.

In this study, in order to elucidate the effect of of smoking cessation on the airway inflammation in healthy adults and in patients with COPD whom fiberoptic bronchocopy were performed; 9 healthy exsmokers, 12 healthy current smokers, 7 exsmokers with COPD, 8 current smokers with COPD in Department of Chest Diseases of Çukurova Üniversty School of Medicine were evaluated. In all study groups, CD3, CD4, CD8, macrophage, neutrophil, mast cell, eosinophil, IL-4+, IL-8+, IFN- γ + cells examined in subepithelial area of bronchial biopsies by immunohistochemistry method.

While the CD-8+ cell counts was found lower in healthy exsmokers than healthy smokers ($p < 0.05$), no significant difference was found in other inflammatory cells. Between smoker and exsmoker patients with COPD, there was no significant difference in inflammatory cell numbers. Although in healthy individuals, a negative correlations was found between duration of smoking cessation and CD8+ or mast cell numbers (respectively $p = 0.05$, $r = -0.66$) ($p = 0.003$, $r = -0.86$), no similar relationship was found in COPD patients.

In conclusion, we thought that smoking cessation may have different effects in healthy subjects and in COPD patients and there might be some other different reasons other than smoking in persistance of airway inflammation in COPD

Keywords: Bronchoscopic biopsy, COPD, inflammatory cells

1. GİRİŞ

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşlü olmayan ilerleyici hava akımı kısıtlaması ve akciğerlerin anormal inflamatuvar yanıtı ile karakterize bir klinik durumdur. Son yıllarda hastalığın prevalansı, morbidite ve mortalitesi giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre günümüzde KOAH tüm dünyada 4. ölüm nedeni haline gelmiştir. Hastalık gelişiminden %80-90 oranında sigara içimi sorumludur¹.

KOAH patogenezinde, sigara içiminin neden olduğu süregen inflamasyon önemli bir yere sahiptir. Bu inflamasyon, havayolu duvarında artmış T-lenfosit, makrofaj sayısı ve havayolu boşluğuna nötrofil göçü ile karakterizedir². Hastalığın temel patolojik özellikleri, artmış inflamasyon, havayollarındaki fibrozis ve alveolar tutamaların harabiyetidir. Fletcher ve Peto'nun öncü epidemiyolojik çalışmaları ve Akciğer Sağlığı Çalışması, KOAH'nın tipik özelliği olan akciğer fonksiyonlarındaki hızlı kaybı önlemede tek tedavi girişiminin sigaranın bırakılması olduğunu göstermiştir^{3,4}. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar sigarayı bırakan KOAH'lı hastalarda solunumsal semptomların ve havayolu aşırı cevaplılığın da azaldığını göstermiştir². Buna karşın sigaranın bırakılmasının havayolu inflamasyonuna etkisi konusunda henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır. Sağlıklı kişiler ve KOAH'lı hastalarda, balgam, BAL sıvısı ve endobronşiyal biyopsilerde sigaranın bırakılmasının inflamasyona etkilerini inceleyen az sayıdaki çalışmada çelişkili ve ilginç sonuçlar bildirilmiştir.

Yapılan bir çalışmada, sigara içiminin bırakılması ile sağlıklı sigara içicilerin balgamında, makrofaj, eozinofil ve IL-8 sayılarında azalma, sigarayı bırakan KOAH'lı hastaların balgamında nötrofil, lenfosit, IL-8 ve ECP düzeylerinde artma tesbit edilmiştir. Aynı çalışmada biyopsi örneklerinde, sigarayı bırakan KOAH'lılarda değişiklik saptanmazken sigarayı bırakan sağlıklı kişilerde mast hücrelerinde azalma, B hücrelerinde artma saptanmıştır⁵. Diğer bir çalışmada, sigarayı bırakan KOAH'lıların bronş biyopsilerinde CD4+ ve plazma hücrelerinde artma gösterilmiştir². Bronşiyal biyopsi örneklerinde yapılan bir diğer çalışmada ise sigara içen ve bırakan kronik bronşitli hastalar arasında inflamatuvar hücrelerde farklılık bulunmamıştır⁶. Sağlıklı sigara içicilerde yapılan kesit alan ve longitudinal çalışmalarda, sigaranın bırakılmasıyla inflamatuvar değişikliklerin kısmen geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir⁷. Buna karşın KOAH'lı

hastalarda balgamda ve bronş biyopsilerinde yapılan kesit alan çalışmalar, sigaranın bırakılmasına rağmen inflamasyonun sürdüğünü göstermektedir⁷. KOAH'da sigaranın bırakılmasının havayolu inflamasyonuna etkileri konusunda yapılan çalışmaların az sayıda olması, çalışılan hasta sayılarının küçük olması ve bu çalışmalarda önemli metodolojik farklılıklar nedeniyle çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu konuda sağlanacak bilgi birikimi, hem KOAH'ın patogenezi daha iyi anlamamıza, hem de KOAH'da tedavi yaklaşımlarının önemli oranda iyileşmesine katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmada, sigara içiminin bırakılmasının hava yolu inflamasyonuna etkilerini araştırmak amacı ile sigarayı bırakmış sağlıklı yetişkinlerden ve KOAH'lı hastalardan elde edilen bronşiyal biyopsi örneklerinde CD3, CD4, CD8, makrofaj, nötrofil, eozinofil, mast hücre, IL-4+ hücre, IL-8+ hücre, IFN- γ + hücre sayıları incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik obstruktif Akciğer hastalığı (KOAİ)

2.1.1. Tanımlamalar

KOAİ: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir klinik durumdur. Yerleşik hava akımı kısıtlaması, genellikle ilerleyicidir ve zararlı partiküllere ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir. Risk faktörlerine sahip kişilerde öksürük, balgam, nefes darlığı varlığında KOAİ düşünülmelidir¹.

Kronik bronşit: Klinik bir tanımlamadır ve bir başka nedene bağlanamayan, birbirini izleyen en az iki yıl içinde en az üç ay öksürük ve balgam çıkarma durumudur.

Amfizem: Patolojik bir tanımlamadır ve terminal bronşiyol distalindeki hava yollarında, belirgin fibrozisin eşlik etmediği duvar harabiyetinin ve kalıcı genişlemenin varlığı durumudur^{8,9}.

2.1.2. Epidemiyoloji

KOAİ, tüm dünyada ve ülkemizde sık görülen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Hastalığın prevalansı ve morbiditesi hakkındaki bilgilerimiz, hastalığın toplam yükünün ancak küçük bir kısmını temsil etmektedir çünkü KOAİ klinik olarak belirgin hale gelinceye kadar genellikle teşhis edilememektedir^{1,8}.

Hastalığın prevalansı ile ilgili tahminler, hastalığın tanımlanması ve hava akımı kısıtlanmasında kullanılan ölçütlere göre farklılık göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü ve Dünya Bankası verilerine göre 1990' da KOAİ prevalansı erkeklerde binde 9.34, kadınlarda 7.33 dür¹. Bu veriler tüm yaş gruplarını temsil etsede yaşlı popülasyonu yansıtmamaktadır. Amerika'da 1988-1994 yılları arası yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme çalışmasında KOAİ prevalansı sigara içicilerde %14 olarak bulunmuştur. Amerika da 2000 yılında doktor tarafından KOAİ tanısı konan hasta sayısı yaklaşık 10 milyon kişi olarak bildirilmesine rağmen gerçek hasta sayısının 30 milyon kişi olduğu tahmin edilmektedir¹⁰. Sigara kullanımının yaygın olduğu ülkelerde bu prevalans oranları daha yüksektir.

Sınırlı sayıdaki verilere göre KOAİ'nin morbiditesi yaşla beraber artmakta ve erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir. Sigara içme oranlarının artmasına ve toplumdaki yaşlı nüfusun artmasına paralel olarak önümüzdeki yıllarda morbiditenin

artması beklenmektedir.

Mortalitenin, 45 yaş altında çok nadir olduğu yaşla beraber bu oranın arttığı gösterilmiştir. Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre KOAH tüm dünyada 4. ölüm nedenidir. ABD’de son 20 yılda diğer nedenlerden ölümler azalmasına rağmen KOAH nedeniyle ölüm oranları %168 oranında artma göstermiştir¹¹.

Türkiye’ de 1976 yılında Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstündeki KOAH prevalansının %13.6 olduğu (erkeklerde %20.1,kadınlarda %8.2) bildirilmiştir¹². 2000 yılında Sağlık Bakanlığı ve Dünya Sağlık Örgütünün birlikte yürüttüğü Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Çalışmasında KOAH Türkiye’de 3. ölüm nedeni olarak bulunmuştur¹³. Aynı çalışmada hastalık erkeklerde 3. ölüm sebebi kadınlarda 5. ölüm sebebi olarak bulunmuştur. 2003-2004 yılları arasında Adana ilinde yapılan BOLD çalışmasında KOAH prevalansı 40 yaş üstünde %19,2 (erkeklerde %29.3,kadınlarda %9.9) olarak bulunmuştur¹².

KOAH, tüm dünyada, sık hastaneye yatırılma nedenlerinden ve hastalık nedeniyle işe devamlılığın kesilmesinden dolayı, önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır⁸

2.1.3. KOAH’da risk faktörleri

Sigara içimi: Sigara KOAH gelişiminde en önemli risk faktörüdür. Amerika da ve gelişmiş ülkelerde sigara içimi KOAH gelişiminden %80-90 oranında sorumludur. ABD’de 1980’li yıllardaki KOAH mortalitesinin erkeklerde yaklaşık %85’i, kadınlarda %70’i sigara ile bağlantılı bulunmuştur. Tüm sigara içicilerde %50 oranında kronik bronşit, %15-20 oranında da KOAH gelişmektedir^{9,14, 15}.

Sigara içenlerde, içmeyenlere göre akciğer fonksiyon anormallikleri, solunumsal semptomlar ve solunum sisteminin hastalıkları daha fazla görülmektedir. Sigaranın etkilerinin görülmesi, sigara içiminin yoğunluğu ve süresi ile bağlantılıdır. Sigara içimine son verilmesi ile yıllık FEV1’deki kayıp azalmakta ve solunum semptomlarında hafifleme görülmektedir^{9,16}. Sigara içmeyen kişilerin, başkalarının içtiği sigara dumanına maruz kalması olarak tanımlanan pasif sigara içiminin KOAH gelişiminde bir faktör olabileceği bildirilmiştir¹⁷. Anne ve babası sigara içen, pasif sigara dumanına maruz kalan okul çağı çocuklarında, düşük seviyede fakat istatistiksel olarak anlamlı FEV1’de azalmalar tespit edilmiştir. FEV1’de ortalama %5’lik bir düşüş tespit edilmiştir¹⁶.

Sigara içimi ile KOAH gelişimi arasındaki ilişki açıkca gösterilmiştir. İçilen sigara miktarı ile FEV1’deki yıllık azalmanın büyüklüğü arasında çok güçlü bir doz-cevap

ilişkisinin bulunduğu öğrenilmiştir. Sigara içmeyen ve herhangi bir akciğer hastalığı olmayan sağlıklı kişilerde, 35 yaşından itibaren, FEV1 değerinde her yıl yaklaşık 25-30 ml düşme olurken, sigara içenlerde bu değer yaklaşık 60 ml.'dir. Bazı sigara içicilerde, FEV1'deki bu kayıp 150ml'ye kadar ulaşmaktadır¹⁷. Duyarlı sigara içicisi olarak tanımlanan bu grupta KOAH gelişmektedir. Sigara dumanının toksik etkilerine daha duyarlı olan bu grupta, duyarlılığın temelinde bulunan genetik ve çevresel faktörler çok iyi anlaşılamamıştır. Bu kişilerde, sigara içiminin bırakılması ile yüksek düzeylerde görülen yıllık FEV1 kaybı azalmaktadır. Sigaranın bırakılması hangi yaşta olursa olsun prognozu olumlu yönde etkilemektedir^{18,19,20,,21}.

Hava kirliliği: Hava kirliliğinin yoğun olduğu yerlerde akciğer fonksiyonlarında azalma olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir¹⁷. İngiltere ve Amerika da yapılan çalışmalarda, hava kirliliğine maruz kalan çocuklarda ve erişkinlerde, maruziyetin olmadığı ya da daha az olduğu gruba göre solunumsal semptomların, daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu kişilerin akciğer fonksiyonlarında maruziyeti olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Sigaranın etkilerine göre hava kirliliğinin akciğer fonksiyonları üzerine olan etkisi daha az bulunmuştur¹⁷.

Bu çalışmalardan akciğer fonksiyonlarındaki bozulmaya neden olan hava kirliliğine, atmosferdeki hangi partikülün sebep olduğunu anlamak güçtür, çünkü atmosfer bileşenleri ve bileşenlerin oranı her çalışmada farklılık göstermektedir.

Az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, ısınma ve pişirme işlemleri için, katı yakıtların kullanıldığı evlerde iç ortam hava kirliliği gelişebilir. Sonuçta bu kişilerde akciğer fonksiyon parametrelerinde bozulma ve solunumsal semptomlar görülebilir^{1,16}.

Mesleki karşılaşma: İş yeri ortamındaki tozlar, dumanlar ve diğer toksik gazlarla yoğun veya uzun süreli karşılaşma KOAH için risk oluşturmaktadır. Hububat, siyanür, kömür, kadmiyum gibi maddelere maruz kalan işyerlerinde risk daha fazla olmaktadır. Mesleki maruziyetin KOAH yapma potansiyeli değişken olmasına rağmen sigara kadar etkili bulunmamıştır^{1,16}.

Sosyoekonomik faktörler, cins: KOAH prevalansı ve mortalitesi erkeklerde daha fazladır. Düşük sosyoekonomik düzeyde yaşayanlarda, mesleki, iç-dış ortam kirlenmelerine daha fazla maruziyet ve kötü beslenme gibi faktörlerden dolayı KOAH'a yakalanma riski daha fazladır. Yüksek ve düşük sosyoekonomik düzeydeki kişiler arasındaki FEV1 düzeylerinde anlamlı farklılıklar gözlenmiştir^{9,16,22}.

Enfeksiyonlar ve peri-natal olaylar: Çocukluk çağında sık ve şiddetli geçirilen solunum yolu enfeksiyonları, akciğer fonksiyon parametrelerinde azalmaya ve yetişkin çağda solunumsal semptomlara neden olabilir. Özellikle respiratuar sinsisyal ve adeno virüsün, yetişkin dönemde kronik solunumsal semptomlara ve akciğer fonksiyonlarında anormalliklere sebep olduğu gösterilmiştir⁹.

Hamilelik süresince annenin sigara içimi bebeğin akciğer gelişimini etkilemekte ve aynı zamanda düşük doğum ağırlığına sebep olmaktadır. Bu faktörler ilerde KOAH gelişimi için risk oluşturmaktadır^{1,16}.

Havayolu aşırı cevaplılığı (HAC): Dutch hipotezine göre havayolu aşırı cevaplılığının KOAH için risk faktörü olabileceği belirtilmiştir. Havayolu aşırı cevaplılığı, genetik ve çevresel faktörlerle ilişkili olup, nasıl KOAH gelişimine sebep olduğu hala tam olarak anlaşılamamıştır. HAC, sigara dumanına veya çevresel faktörlere maruziyet sonucu gelişebilir^{1,9}.

Alfa-1 antitripsin eksikliği (AAT): AAT eksikliği, KOAH oluşumunda bilinen tek genetik risk faktörüdür. ABD’de KOAH’lı hastaların %1’inden daha az bir kısmında görülür. AAT, glikoprotein yapıda, 394 aminoasit içeren, tek polipeptid zincirli bir enzimdir. Nötrofil ve alveolar makrofaj kaynaklı nötrofil elastazı inhibe eder. Kalıtsal AAT eksikliği, özellikle alt loblarda, panlobüler amfizeme neden olmaktadır. AAT’nin 80 den fazla fenotipi vardır.

Normalde, insanların %90’dan fazlasında PiMM fenotipi bulunmaktadır. (Pi:proteaz inhibitörü) PiZZ ve PiSS tiplerinde, AAT serum seviyeleri düşüktür. Bu kişilerde, normal PiMM fenotipine göre amfizem gelişme riski 15 kat fazladır. Özellikle erken yaşlarda (25-40) amfizem gelişmektedir.

PiZZ oluşumunun nedeni bir gen mutasyonudur. 14. kromozomun 342. pozisyonunda, glutamik asit yerine lizin gelmesi ile oluşur. Bu kişilerin 2/3 ünde normal FEV1 değerleri vardır. Bu kişiler, sigara içmez ya da çevresel etkenlere karşı korunurlarsa amfizem gelişmeyebilir.

Normal AAT seviyesi 150-350 mg/dl (20-48 mikro-mol) arasındadır. AAT eksikliği olanların %95’inden fazlasında PiZZ fenotipi vardır. Bu kişilerde AAT seviyesi (2.5-7 mikro-mol) arasındadır.

AAT eksikliğin tanısı, AAT düzeyinin ölçülmesi ve ardından fenotip tayinin yapılmasına dayanır^{9,23}.

Tablo 1. KOAH’da risk faktörleri

Konakçı ile ilgili faktörler	Çevresel faktörler
Genetik faktörler Cinsiyet Hava yolu aşırı cevaplılığı	Sigara içimi Sosyoekonomik durum Meslek Çevresel kirleticiler Perinatal olaylar ve çocukluk hastalıkları Tekrarlayan bronkopulmoner enfeksiyonlar Diyet

2.1.4. Patoloji

KOAH’a özgü patolojik değişiklikler akciğerin dört farklı bölümünde (büyük hava yolları, küçük havayolları, akciğer parankimi, akciğer damarları) gerçekleşmekte ve her hastada bu değişiklikler değişik boyutlarda izlenebilmektedir.

Büyük hava yolları (iç çapı 2mm’den büyük kıkırdaklı hava yolları): Bronş bezlerinde hipertrofi ve goblet hücrelerinde metaplazi görülür ve bu değişiklikler aşırı mukus yapımına veya kronik bronşite neden olurlar. Bezlerde inflamatuvar hücre infiltrasyonu oluşur. Havayolu duvarında squamöz metaplazi, siliya kaybı ve siliyer fonksiyon bozukluğu ile düz kas ve bağ dokusunda artma görülür. Havayolu duvarında lenfositler, özellikle CD8 T-lenfositler ve makrofajlar yer almaktadır. Hava yolu boşluklarında lenfositlere ek olarak nötrofiller ve makrofajlar görülür.

Küçük hava yolları (iç çapı 2mm’den küçük kıkırdaksız hava yolları): Hastalığın erken dönemlerinde periferik hava yollarında bronşiyolit bulunur. Patolojik olarak goblet hücre ve squamöz hücre metaplazisi izlenir. Hava yolu duvarı ve hava boşluklarındaki inflamatuvar hücreler büyük hava yollarındaki gibidir. Hastalık ilerledikçe hava yolu duvarında fibrozis ve kollagen birikimi gelişir.

Akciğer parankimi (respiratuvar bronşiyol, alveol ve kapiller): KOAH’lı hastalarda akciğer parankiminde amfizem gelişir. Amfizeme ikincil olarak da alveolar tutanaklarda ciddi kayıp oluşur ve bu durum hava yolu kollapsına katkıda bulunur. Asinüs içindeki dağılıma göre iki tip amfizem gelişir. (a) Sentrilobüler amfizem: respiratuvar bronşiyollerin dilatasyonu ve destrüksiyonu ile karakterizedir. (b) Panlobüler amfizem:

Tüm asinusu tutar. Sentrilobuler amfizem KOAH'da en yaygın görülen amfizem tipi olup, genellikle üst lobları tutar. Buna karşın panlobüler amfizem daha çok alfa-1 antitripsin enzim eksikliği bulunan kişilerde gelişir ve daha çok alt loblarda yer alır. Hastalığın erken dönemlerinde lezyonlar mikroskopik boyutlarda iken, hastalık ilerledikçe bu lezyonlar makroskopik boyutlara ulaşarak büller (1 cm'den büyük amfizematöz boşluklar) oluşturur. Alveol duvarlarında ve hava boşluklarında hava yollarındakine benzer inflamatuvar hücre profili görülür ve hastalığın tüm seyri boyunca varlığını sürdürür. Son yıllarda yayınlanan bazı çalışmalarda sigaranın bırakılmasından sonrada büyük ve küçük hava yollarında inflamasyonun varlığını sürdürdüğü bildirilmiştir.

Akciğer damarları: Akciğer damarlarındaki değişiklikler hastalığın erken döneminde başlar. Başlangıçta bu değişiklikler damar duvarında kalınlaşma ve endotel disfonksiyonu ile karakterize iken, daha sonra bunları damar düz kas kitlesinde artma ve damar duvarının makrofaj ve CD8+ T hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu izler. Hastalığın ileri aşamalarında kollagen birikimi ve kapiller yatağın amfizematöz harabiyeti gelişir. Sonuçta bu yapısal değişiklikler, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp fonksiyon bozukluğuna (kor pulmonale) neden olur^{8,24}.

2.1.5. Patogenez

Tütün dumanı, KOAH gelişiminde ana risk faktörüdür. İnhalasyon yoluyla alınan diğer zararlı maddeler ve gazlar hastalık gelişimine katkıda bulunabilir. Zararlı gaz ve partiküllerin uzun süre inhalasyonu akciğerlerde inflamatuvar bir cevabın oluşmasına neden olur. Bazı sigara içicilerde bu inflamatuvar yanıt abartılı boyutlara ulaşır ve KOAH'a özgü patolojik lezyonlara neden olur. İnflamasyona ek olarak, akciğerlerde proteinaz ve antiproteinazlar arasındaki dengesizlik ve oksidatif stres'de KOAH patogenezinde önemlidir⁸.

İnflamasyon: KOAH, akciğerin değişik bölümlerinde nötrofil, makrofaj ve T-lenfositlerin artışı ile karakterizedir. Bu inflamatuvar hücrelerin artışı, hava akımı kısıtlanmasının derecesi ile ilişkilidir. Bu inflamatuvar hücreler özellikle bronşiyol ve akciğer parankiminde belirgindirler. Bu inflamatuvar hücrelerden sitokinler ve inflamatuvar mediatörler (özellikle LTB-4, IL-8 ve TNF- α)salınır^{1,8}. KOAH'da gözlenen bu inflamasyon astımdakinden farklıdır. Sigaranın bırakılmasından sonrada KOAH'daki bu

inflamatuvar süreç devam etmektedir. Tetikleyici olayların yokluğunda inflamatuvar yanıtı sürdüren mekanizmanın ne olduğu henüz bilinmemektedir^{25,26}.

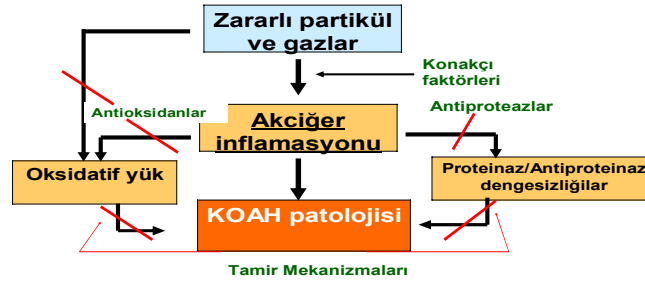
Proteinaz ve anti-proteinaz dengesizliği: KOAH'da bu durum proteinazların yapımı veya aktivitesindeki artışa veya antiproteinazların yapımında veya aktifliğinde azalma ile oluşabilir. Sigara dumanı (ve muhtemelen diğer risk faktörleri), inflamasyonun kendisi gibi bir taraftan oksidatif strese neden olurken, diğer taraftan birçok inflamatuvar hücrenin (makrofaj ve nötrofil) bir seri proteinaz salmasına yol açar. Aynı zamanda birçok antiproteinazın oksidasyon yoluyla azalması veya inaktivasyonuna neden olur.

KOAH patogenezinin katılan major proteinazlar, nötrofillerde yapılan (elastaz, katepsin G ve proteinaz-3), makrofajlarda yapılan proteinazları (katepsin B, L, ve S) ve değişik matriks metalloproteinazları (MMP) içerir. Nötrofil ve makrofaj kaynaklı elastaz enzimi, elastini parçalar ve ekstraselüler matriks harabiyeti ile amfizem gelişimine neden olur. Elastaz enzimi aynı zamanda mukus üretiminde artışa, silialı epitelde dökülmeye ve mukosilyer temizlemede bozulmaya neden olur. Özellikle AAT eksikliği olanlarda elastaz belirgin harabiyete neden olur²⁷.

Buna karşılık, KOAH patogenezinde rol oynayan major antiproteazlar, alfa-1 antitripsin, sekretuar lökoproteinaz inhibitör (SLI) ve MMP'lerin doku inhibitörleridir. Bu antiproteazlar, elastazı inhibe etmekle görevlidirler. Plazma proteinaz inhibitörlerinden özellikle AAT, akciğer dokusuna geçerek, proteolitik enzimlerin, akciğerin yapısal proteinlerini harap etmesini önlemektedir⁹.

Oksidatif stres: KOAH'lı hastalarda artmış oksidatif stres bulguları mevcuttur. Sigara dumanında bulunan ve inflamatuvar hücrelerden de salınan reaktif oksijen metabolitlerinin KOAH'ın fizyopatolojisine katkıda bulunduğu tesbit edilmiştir. Oksidatif stresin değişik belirteçleri, sigara içicilerin ve KOAH'lı hastaların akciğerlerinde, ekspirasyon havası soluk yoğunlaşmalarında ve idrarında artmış miktarlarda bulunur. Bu belirteçler hidrojen peroksit, nitrik oksit ve lipid peroksidasyon ürünleri (isoprostane F2a-III)dir. Oksidatif stres, birçok biyolojik molekülü okside ederek (böylece hücre fonksiyon bozukluğu ve ölümüne neden olarak), hücre dışı matriksi harap ederek, temel antioksidan savunmayı inaktive ederek (veya proteinazları aktive ederek) veya gen ifadesini artırarak (nükleer faktor-kB gibi transkripsiyon faktörlerini aktive ederek veya histon asetilasyonunu kolaylaştırarak) KOAH patogenezinin katkıda bulunabilir.

Sistemik inflamasyon: Sistemik oksidatif stres bulgularının varlığı, kanda anormal konsantrasyonda bulunan sitokinler, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu KOAH'da sistemik inflamasyonun varlığını göstermektedir. Bu sistemik etkiler hastaların egzersiz kapasitelerinin sınırlanmasına ve yaşam kalitesinin bozulmasına sebep olmaktadır¹.



Şekil 1. KOAH'da patogenetik süreç

Patofizyoloji

KOAH'da farklı patogenetik mekanizmalar değişik patolojik değişikliklere yol açarak fizyolojik anormalliklerin ortaya çıkmasına neden olur. Bunlar, mukus hipersekresyonu ve siliyer fonksiyon bozukluğu, hava akımı kısıtlanması ve hiperinflasyon, gaz değişim anormallikleri, pulmoner hipertansiyon ve sistemik etkilerdir. Mukus hipersekresyonu ve siliyer fonksiyon bozukluğu, KOAH'da tipik olarak gelişen ilk fizyolojik anormalliklerdir. Mukus hipersekresyonu, genişlemiş mukoz bezlerin uyarılmış sekresyonu sonucu gelişirken, siliyer fonksiyon bozukluğu epitel hücrelerinin squamöz metaplazisi sonucu gelişir. Ekspiratuvar (büyük oranda geri dönüşümsüz) hava akımı kısıtlanması, KOAH'ın temel fizyolojik özelliğidir. Hava akımı kısıtlanmasının esas yeri küçük hava yolları olup büyük oranda hava yolundaki yapısal değişikliğe (fibrozis ve daralma) bağlıdır. Toplam havayolu direncinin %10-20'sini oluşturan küçük havayollarındaki direnç KOAH'lı hastalarda %50'lere çıkmaktadır. Hava akımı kısıtlanması gelişimine katkıda bulunan diğer faktörler ise elastik geri çekilme kaybı (alveol duvarlarının yıkımına bağlı), alveoler desteğin yıkımı (alveoler tutamak kaybı), inflamatuvar hücrelerin birikimi, bronşlara mukus ve plazma eksudasyonu, ve düz kas kontraksiyonu ile egzersiz sırasındaki dinamik hiperinflasyondur. KOAH'da hava akımı kısıtlanması en iyi şekilde spirometri ile ölçülür ve bu test hastalık tanısında anahtar rol

oynar. Gaz değişim anormallikleri, hastalığın ileri aşamasında ortaya çıkar ve hiperkapninin eşlik ettiği veya etmediği arteriyal hipoksemi ile karakterizedir. KOAH'da anormal gaz değişiminin ana nedeni ventilasyon/perfüzyon oranlarının anormal dağılımıdır. CO'in anormal difüzyon kapasitesi ile amfizemin şiddeti arasında yakın bir korelasyon vardır. Hastalığın geç dönemlerinde, şiddetli gaz değişimi anormalliği oluştuktan sonra pulmoner hipertansiyon ortaya çıkar. Pulmoner hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan faktörler, vazokonstrüksiyon (genellikle hipoksemiye ikincil), endotelyal fonksiyon bozukluğu, pulmoner arterlerde yapısal değişiklik (remodelling) ve pulmoner kapiller yatağın harabiyetidir. Bu süreçlerin kombinasyonu sonuçta sağ ventrikül hipertrofisi ve fonksiyon bozukluğuna (kor pulmonale) neden olur. KOAH, sistemik inflamasyon ve iskelet kas kaybı gibi akciğer dış etkilere neden olabilmektedir. Bu sistemik etkiler, akciğer fonksiyonlarından bağımsız olarak hastalarda egzersiz kapasitesinin sınırlanmasına ve prognozun kötüleşmesine katkıda bulunur⁸.

2.1.6. Klinik özellikler

Öykü: KOAH'lı hastalar, 40-50 yaşın üzerinde genellikle uzun yıllar sigara içmiş hasta grubundan oluşur. Hastaların sigara öyküsü, mesleki ve çevresel zararlı maddelerle karşılaşma öyküsü detaylı bir şekilde sorulmalıdır. Hastalık gizli seyredebilir ve başlangıçta teşhis edilemeyebilir. Başlangıçta herhangi bir semptom olmayacağı gibi uzun yıllar öksürük ve balgam çıkarma yakınmaları daha sonrada nefes darlığı ve hırıltılı solunum yakınmaları olabilir. Hastalık klinik olarak ortaya çıkmadan önce akciğerlerde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler oluşmuştur.

Öksürük en sık görülen semptom olup başlangıçta aralıklı (sabah erken saatlerde) iken, daha sonraları tüm gün boyu olmaya başlar. Balgam da başlangıçta sabahları, daha sonra gün boyu görülür. Genellikle koyu ve mukoid özelliktedir ve az miktarlardadır. Özellikle kronik bronşit zemininde KOAH gelişen hastalarda balgamla birlikte bazen kan görülebilir. Kronik öksürük ve balgam çıkarmanın FEV1'deki düşme ile korelasyon göstermediği fakat bu düşmenin sigara içimi ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir. Dispne, akciğer fonksiyonlarında belirgin bir kayıp olduğunun göstergesidir. Genellikle ilerleyici olup zaman içinde kalıcı hale gelir. Başlangıçta egzersiz sırasında (merdiven çıkarken, yokuşda yürürken)oluşur ve uygun davranış değişiklikleri ile (asansör kullanma

vb.)bundan kaçınılabılır. Fakat hastalık ilerledikçe çok az egzersiz ve istirahat durumunda bile dispne oluşur^{8,9,16}.

Fizik Muayene: KOAH'ın erken dönemlerinde fizik muayene genellikle normal olup ekspiryumda uzama ve zorlu ekspiryumda hırıltı duyulabilir. Hastalık ilerledikçe bazı bulgular görülmeye başlarken pek çok patogonomik bulgu ortaya çıkar. İnspeksiyonda, hastalığın ileri dönemlerinde fıçı göğüs, büzük dudak solunumu, göğüs/abdomen duvarında paradoksal hareket ve yardımcı solunum kas kullanımı görülebilir. Bu bulgular şiddetli hava akımı kısıtlanması, hiperinflasyon ve solunum mekaniğindeki bozulmanın göstergeleridir. Perküzyonda, hiperinflasyon veya büle bağlı diyafragma hareketlerinde azalma tesbit edilebilir ve timpanik ses alınabilir. Oskültasyonda ronküs, ral ve solunum seslerinde azalma duyulabilir. Ronküs hastalığın derecesini gösteren bir fizik muayene bulgusu değildir. Sistemik muayenede, boyun venlerinde dolgunluk, karaciğerde büyüme ve periferik ödem görülmesi, korpulmonaleye veya şiddetli hiperinflasyona bağlı olabilir. Kas kitlesinde azalma ve periferik kas güçsüzlüğü malnütrisyon ve/veya iskelet kası fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabilir. Siyanoz veya mukozal mebranlarda morarma hipoksemiye düşündürmektedir^{8,9}.

2.1.7. Tanı

Solunum fonksiyon testleri (SFT): Klinik bir değerlendirmeden sonra KOAH tanısından şüphelenilir fakat kesin tanı hava akımı obstruksiyonunu ölçen spirometri cihazı ile konur. Ayrıca spirometri ile hastalığın şiddeti, seyri ve prognozu hakkında bilgi edinilebilir. KOAH'lı hastaları erken yakalayabilmek için risk faktörü olan ve kronik öksürük ve balgam yakınması olan kişilere spirometri yapılmalıdır. Bronkodilatör testi sonrası $FEV1/FVC \leq 0.7$ olması, tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanmasının varlığını göstererek KOAH tanısını koydurur. KOAH'ın şiddeti postbronkodilatör (pb) %FEV1 düzeyine göre hafif (%80 üzeri), orta (%50-80 arası), ağır (%30-50 arası) ve çok ağır (%30 altında) olarak sınıflandırılmaktadır. Bronkodilatör reversibilite testi, en azından bir kez astımı dışlamak ve hastanın en iyi akciğer fonksiyonu düzeyini belirlemek açısından tüm hastalara yapılmalıdır. Bronkodilatasyon testinde, 400 mcg kısa etkili B2 agonist inhalasyonundan sonra FEV1 değerine bakılır, 200ml ve %12 lik artış olması ile bronkodilatasyon testi pozitif kabul edilir^{1,8}.

Tablo 2. Genel spirometrik sınıflandırma

Şiddeti	Bronkodilatör sonrası FEV ₁ /FVC	Beklenene göre FEV ₁ (%)
Riskde	> 0.7	≥ 80
Hafif KOAH	≤ 0.7	≥ 80
Orta KOAH	≤ 0.7	50-80
Ağır KOAH	≤ 0.7	30-50
Çok ağır KOAH	≤ 0.7	< 30

Kan gazları: İleri dönemdeki KOAH'lı hastalarda kan gazlarına bakılmalıdır. FEV₁ değeri %40'ın altına düşenlerde, klinik olarak solunum yetmezliği olanlarda, sağ kalp yetmezliği gelişenlerde kan gazlarına bakılmalıdır. KOAH'ın erken dönemlerinde hafif ve orta derecede hipoksemi görülür, hastalık ilerledikçe hiperkapni bu duruma eşlik eder. Kan gazları uykuda, hastalığın alevlenmelerinde ve egzersiz sırasında kötüleşebilir^{1,8,9}.

Radyolojik bulgular: KOAH tanısı için PA akciğer grafisi duyarlı değildir. Büllöz hastalığı saptamak ve diğer hastalıkları (pnömoni,kanser,kalp yetmezliği,plevral efüzyon,pnömotoraks) dışlamak açısından yararlıdır. Diyafragmada düzleşme, retrosternal hava boşluğunun artması, damar gölgelerinde silinme, kalp gölgesinin uzun ve dar olması amfizemde görülebilir. Kronik bronşit ağırlıklı KOAH hastalarında, bronko vasküler gölgelenmelerde artma görülebilir. Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi özellikle amfizem tanısında yüksek duyarlılığa sahiptir ve parankimdeki lezyonlar, büller ve amfizem tipi hakkında bilgi verir¹.

Seçilmiş bazı KOAH'lı hastalara, alfa-1 anti tripsin düzeyi, statik akciğer volümleri, CO için akciğerlerin transfer faktörü, egzersiz testi, solunum kas fonksiyonu, polisomnografi, bilgisayarlı tomografi, pulmoner damar basıncı ölçümü gibi testler uygulanabilir.

2.1.8. Tedavi

KOAH'ın halen kesin tedavisi bulunmamaktadır. Akciğer fonksiyonlarındaki azalmada tek etkili girişim sigara içiminin bırakılmasıdır.

KOAH'lı hastada tedavinin hedefleri:

1. Hastalığın ilerlemesini önlemek
2. Semptomları iyileştirmek
3. Egzersiz toleransının arttırmak
4. Yaşam kalitesini düzeltmek
5. Komplikasyonlarını önlemek ve tedavi etmek
6. Mortaliteyi azaltmak

Tedavi Programı

1. Risk faktörlerinin azaltılması (sigaranın içiminin bırakılması ve çevresel, mesleki nedenli maruz kalmanın kontrolü)
2. Stabil KOAH'ın tedavisi
3. Alevlenmelerin tedavisi

1. Risk faktörlerinin azaltılması

Sigara içiminin bırakılması: Sigara KOAH'ın en önemli nedenidir. Her hastaya özel bir girişimle sigaranın bırakılması gerekliliği anlatılmalıdır. Basit bir hekim önerisi ile %5 oranında hastalar sigarayı bırakmaktadır. Hastalara kalıcı bırakma sağlanana kadar tekrarlayıcı tedaviler önerilmelidir. Pratik öneriler, tedavinin bir parçası olarak sosyal destek ve tedavi dışında düzenlenen sosyal destek olmak üzere üç tip önerinin etkili olduğu gösterilmiştir. Eğer önerilerle ve sosyal destek ile sigara bıraktırılamıyorsa ilaç tedavisi önerilir. İlk aşamada kullanılan ilaçlar bupropion SR, nikotin sakız, nikotin inhaler, nikotin nazal sprey ve nikotin yama dır. Günümüzde sigarayı bırakma da en etkin tedavi yönteminin bupropion ve nikotin preparatlarının birlikte kullanılması olduğu gösterilmiştir⁸.

Mesleki ve çevresel kirliliğin önlenmesi: Kronik olarak zararlı partikülerin inhalasyonu KOAH gelişimine neden olmakla beraber, aynı zamanda alevlenme nedenidirler. Bu kişilere uygun maske ve koruyucu cihazlar kullanması önerilir.

2. Stabil KOAH'ın tedavisi:

Günümüzde KOAH' da etkili ilaçlar bulunmakta olup, tüm semptomatik hastalara bu ilaçlarla tedavi girişimi uygulanmalıdır. Mevcut ilaçlarla yapılan tedavi semptomları azaltabilir veya ortadan kaldıracaktır, egzersiz kapasitesini artırabilir, alevlenmelerin sayısını ve şiddetini azaltabilir ve sağlık durumunu iyileştirebilir. Fakat, bugüne kadar hiçbir ilaç tedavisinin akciğer fonksiyonundaki azalma hızını değiştirdiği gösterilememiştir⁸.

Bronkodilatör ilaçlar: Klinik pratikte üç tip bronkodilatör ilaç yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar; beta- agonistler, antikolinergik ilaçlar ve metilksantinlerdir. Hücre içindeki etki yerlerindeki önemli farklılıklara ve bazı ilaç sınıflarının bronkodilatör olmayan

etkileri ile ilgili kanıtlara rağmen, bronkodilatör tedavinin en önemli sonucu hava yolu düz kasında gevşeme ve tidal solunum sırasında akciğer boşalmasında iyileşme olarak görünmektedir. Bu tedavi ile FEV₁ deki artış küçük olmasına rağmen, genellikle buna akciğer volümlerinde büyük değişiklikler (rezidüel volümde azalma ve/veya egzersiz sırasında dinamik hiperinflasyonun başlamasında gecikme) eşlik eder. Akciğer volümlerindeki bu iki değişiklik nefes darlığı algılanmasındaki azalmaya katkıda bulunur. Genel olarak bakıldığında, KOAH'ın şiddeti arttıkça, FEV₁'deki değişikliğe göre akciğer volümlerindeki değişiklik daha önemli hale gelir.

Beta-agonistler, hücre içi cAMP seviyesini artırarak kalsiyum konsantrasyonunu değiştirirler. Sonuçta düz kas tonusunda azalma meydana gelir. En çok inhalasyon yolu ile kullanılırlar fakat oral ve i.v yolları da mevcuttur. Kısa ve uzun etkili iki formu mevcuttur.

Anti-kolinergikler, asetilkolinle ile asetilkolin reseptörüne bağlanmak için yarışarak hücre içinde 3-5 cGMP seviyesini arttırıp düz kas tonusunda azalma sağlarlar. Kısa etkili (ipratropium bromid) ve uzun etkili (tiotropium bromür) olmak üzere iki formu mevcuttur. İnhalasyon yolu ile kullanılırlar.

Metilksantinler (teofilin), zayıf bir bronkodilatör ilaç olup, bazı anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir. Fosfodiesteraz, adenosin ve prostaglandin inhibisyonu yapması, katekolamin salınımını arttırması, solunum merkezini stimule etmesi, diyafram kasılmasını arttırması, diüretik etki gibi etkileri vardır. Dar terapötik indeksi ve karmaşık farmakodinamiği ilacın kullanımını kısıtlamaktadır. Bu yüzden serum seviyesinin yakından takibi önemlidir.

Kısa etkili bronkodilatörler egzersiz toleransını akut olarak artırabilirler. Uzun etkili inhale beta2-agonistler, düzenli kısa etkili antikolinergiklere göre sağlık durumunu muhtemelen daha büyük oranda iyileştirirler. Plaseboya göre semptomları, acil ilaç kullanımını azaltırlar ve alevlenmeler arasındaki süreyi uzatırlar. Kısa etkili ilaçların kombinasyonu (salbutamol/ipratropium), tek bir ilaca göre daha büyük spirometrik değişiklik sağlar. Uzun etkili beta-agonistlerle ipratropium kombinasyonu, tek bir ilaca göre daha az alevlenmeye neden olur. Farklı uzun etkili beta-agonistlerin etkinliğini karşılaştıran güvenli veri henüz yoktur, fakat bu ilaçların etkilerinin benzer boyutlarda olması muhtemeldir. Uzun etkili beta-agonistlerle teofilinin kombinasyonu, tek bir ilaca göre daha büyük spirometrik değişiklik yapar. Plasebo ve düzenli ipratropium ile karşılaştırıldığında, tiotropium sağlık durumunu iyileştirir, alevlenmeleri ve hastaneye yatışları azaltır⁸.

Antiinflatuvar tedavi (steroidler)

Steroidler, inhalasyon veya sistemik yolla kullanılmaktadır. Astımla karşılaştırıldığında KOAH'daki etkileri daha az olmakla birlikte, glikokortikoidler inflamatuvar döngünün değişik noktalarına etki ederler. KOAH heterojen bir hastalık olduğu için steroide olan cevap farklılık göstermektedir. Steroidlerin neden bazı hastalarda yararlı etkilerinin olduğu aydınlatılamamıştır. Geniş hasta serilerinde yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular inhale kortikosteroidlerin (ICS) stabil KOAH'da postbronkodilatör FEV₁ değerlerinde küçük bir artış ve bronşiyal reaktivitede küçük bir azalma yapabildiğini göstermektedir. Daha ilerlemiş hastalığa sahip hastalarda (FEV₁<beklenenin %50), yıllık alevlenme sayısı ve sağlık durumunda bozulma hızının inhale kortikoid tedavi ile azaltılabildiği bildirilmiştir⁸. Dört büyük prospektif çalışmada, KOAH'ın şiddetinden bağımsız olarak, inhale kortikoidlerin FEV₁'deki değişim hızı üzerinde etkili olmadıkları saptanmıştır. Inhale kortikosteroid tedavinin etkili olmadığı düşünüldüğünde, bir çekilme tedavisi denemesi uygun olacaktır. Çünkü bazı hastalarda İCS kesildiğinde alevlenme gelişebilmekte ve bu durumda ICS'i tekrar tedaviye eklemek gerekecektir^{8,28,29}.

Antibiotikler ve aşılar: KOAH'da antibiyotiklerin kullanımı, enfeksiyöz alevlenmeler veya diğer bakteriyel enfeksiyonlar dışında önerilmemektedir. İnfluenza aşısının KOAH'lı hastalarda, alt solunum yolu enfeksiyonu, hastaneye yatış ve mortaliteye karşı koruyuculuğunun olduğunu gösteren çalışmalar vardır. İnfluenza aşısının yapılması

sonbahar aylarında önerilmektedir. Pnömonokok aşısının rutin kullanımı önerilmemektedir.

Diğer yaklaşımlar: Mukolitik ajanların bazı hastalarda sınırlı yararları olmakla beraber rutin kullanımda önerilmemektedir. Anti-oksidan ajanların özellikle n-asetilsistein'nin alevlenme sayısını azalttığı gösterilmesine rağmen rutin kullanım önerilmemektedir. Öksürüğün koruyucu rolü olduğu için KOAH'da anti-tusif ajanların düzenli kullanımı önerilmemektedir.

Oksijen tedavisi: Uzun süreli oksijen tedavisi, hipoksemik hastalarda sağkalımı, egzersizi, uyku ve kavrama fonksiyonunu iyileştirir. Oksijen tedavisinin fizyolojik endikasyonu $PaO_2 < 55$ mmHg'dır. Tedavinin amacı ise istirahat, uyku ve egzersizde SpO_2 'yi >90 olarak sürdürmektir. Bu tedavi için kullanılan oksijen kaynakları, gaz, sıvı ve konsantratör şeklindedir. Oksijen ise nazal sürekli akım, pulse demand, rezervuar kanül ve transtrakeal katater yöntemleriyle verilir.

Pulmoner rehabilitasyon: Pulmoner rehabilitasyonun, semptomları azaltmak, yaşam kalitesini artırmak, fiziksel ve ruhsal durumu iyileştirmektir gibi yararları mevcuttur. Bu olumlu etkilerine karşılık akciğer fonksiyonlarında çok az etki elde edilir. Pulmoner rehabilitasyon uygulaması, dispne veya diğer solunumsal semptomları bulunan, egzersiz toleransı azalan, hastalığı nedeniyle aktiviteleri kısıtlanan veya sağlık durumu bozulan KOAH'lı hastalarda düşünülmelidir. Pulmoner rehabilitasyon gereksinimini gösteren hiçbir akciğer fonksiyon testi ölçütü yoktur, semptomlar ve fonksiyonel kısıtlama bu gereksinimi yönlendirir.

Cerrahi tedavi: Büllektomi, akciğer hacim küçültme cerrahisi ve akciğer transplantasyonu, özenle seçilmiş hastalarda spirometri, akciğer volümleri, egzersiz kapasitesi, dispne, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ve muhtemelen sağkalımı iyileştirebilir. Büllektomi ameliyatlarında uygun sonuç alınan hastalar, maksimum tedaviye rağmen hızla ilerleyen dispnesi olan, sigarayı bırakmış, normal FVC, $FEV_1 >$ beklenenin %40'ı, çok az reversibilite, normal difüzyon ve kan gazları, bir hemitoraksın 1/3'ünü geçen bül varlığı, CT'de büyük ve lokalize bir bül ve bülün etrafında normal akciğer parankimi bulunan hastalar olarak belirlenmiştir. Bu hastalarda büllektomi operasyonundan sonra dispne ve akciğer fonksiyonlarında düzelme olmuştur. Yeni tamamlanan Ulusal Amfizem Tedavisi Denemesi (NETT), homojen olmayan amfizeme sahip hastaların bir alt grubunun volüm küçültme cerrahisinden faydalandığını göstermiştir. Akciğer transplantasyonu, ileri evre KOAH hastalarında akciğer fonksiyonu, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde

iyileşmeye yol açar, fakat sağ kalım üzerine etkisi tartışmalıdır⁸.

Stabil KOAH'da basamak tedavisi: Stabil KOAH tedavisine genel yaklaşım, basamaklı bir tedavi uygulamak ve hastalığın şiddetine göre tedaviyi basamaklı olarak arttırmaktır. Tedavi stratejisi, hastalığın şiddeti ve farklı tedavilere yanıt konusunda her hasta için yapılan bireysel değerlendirmeye dayanır¹.

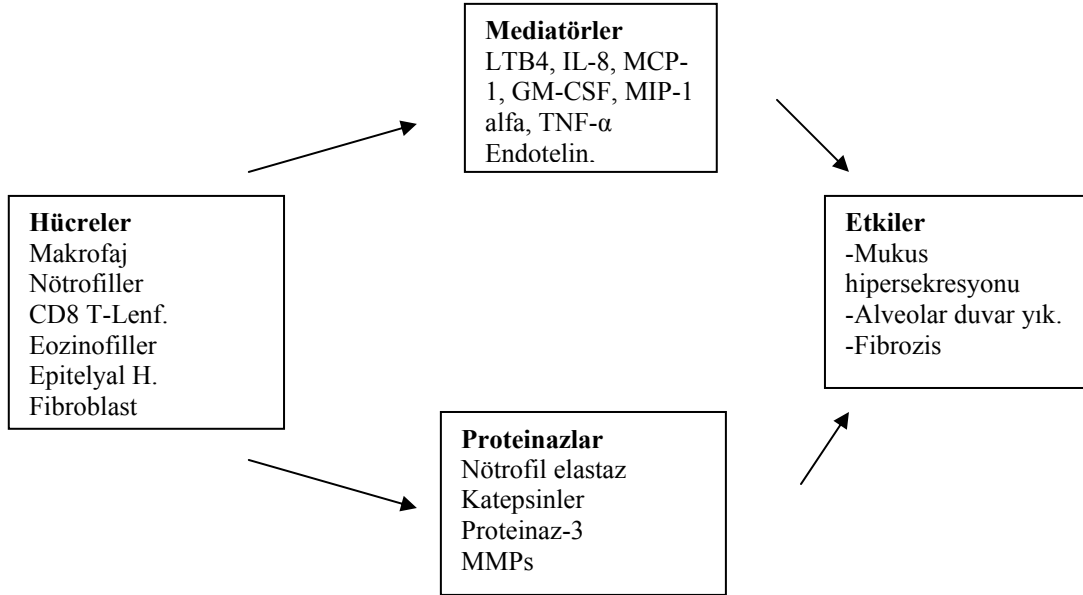
Tablo 3. Stabil KOAH tedavisi (GOLD 2004)

Eski	0	I	IIA	IIB	III
Yeni	0	I	II	III	IV
Şiddeti	Risk	Hafif	Orta	Ağır	Çok ağır
	Risk faktörlerinden kaçınma Influenza aşısı				
	Kısa etkili bronkodilatör (gereklikçe)				
	Bir veya daha fazla uzun etkili bronkodilatörle düzenli tedavi Rehabilitasyon				
	Tekrarlayan alevlenmeler varsa inhale steroidlerle düzenli tedavi				
	• Solunum yetmezliği varsa uzun süreli oksijen tedavisi • Cerrahi tedaviyi düşün				

3. Alevlenme ve tedavisi: KOAH alevlenmesi, hastalığın doğal seyri sırasında hastanın bazal dispne, öksürük ve/veya balgamında günlük değişkenliğin ötesinde tedavi değişikliği gerektirecek boyutta artışla karakterize bir olaydır. Hastalığın seyri boyunca görülen ataklar önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. En sık alevlenme sebepleri trakeabronşiyal ağacın enfeksiyonları ve hava kirliliğidir. Ağır alevlenmelerin 1/3'ünde alevlenme nedeni bulunamamıştır⁸. İn hale bronkodilatörler (B agonist, anti-kolinerjik), teofilin, sistemik veya oral kortikosteroidler KOAH alevlenmesinde kullanılan etkin ilaçlardır. Havayolu enfeksiyonunun belirtileri olduğu zaman tedaviye antibiotikler eklenebilir. Non-invasiv intermitan pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV) ile kan gazlarında düzelme, hastane içi mortalitenin ve mekanik ventilatör ihtiyacının azalması, hastanada yatış süresinin kısalması sağlanabilir¹.

2.2. KOAH'da inflamasyon

İnflamasyon, enfeksiyonlara veya hücre yaralanmalarına karşı dokuların oluşturduğu yerel koruyucu bir cevaptır. KOAH'daki inflamasyon akciğerlerin, zararlı gaz ve partiküllere karşı vermiş olduğu anormal inflamatuvar cevap ile karakterizedir. Bu inflamasyon büyük hava yolları, küçük hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarları içine alır. İnflamasyonda, çeşitli yapısal ve inflamatuvar hücreler yer alır ve bu hücreler çok sayıda inflamatuvar medyatörlerin salınımına neden olurlar. İnflamasyonda yer alan temel hücreler lenfositler, makrofajlar, nötrofiller ve hava yolu epitel hücreleridir. Bu hücrelerden LTB₄, IL-8, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler salgılanır¹².



Şekil 2. KOAH patogenezinde yer alan hücreler ve medyatörler

Sigara dumanına maruz kalanların çoğunda hava yollarında ve akciğer parankiminde kronik, non-spesifik inflamasyon gelişmektedir. Bilinmeyen nedenlerden dolayı bazı sigara içicilerin havayollarında ağır hasar ve amfizem oluşmakta ve klinik olarak KOAH gelişmektedir. Bu olay, sigara içimine bağlı akciğerlerde oluşan etkilerin kişiler arasında farklı boyutlarda olabileceğini düşündürmektedir. Sigara dumanı ile ilk karşılaşan hava yolu epiteli olduğu için epitelin hasarlanmasını inflamasyonun devam etmesinde önemli yer tutmaktadır. Havayolu epitel hücreleri sigara dumanı ile aktive

olarak, TNF-alfa, IL-1B, granülosit-makrofaj koloni stimulating faktör ve IL-8'in üretilmesine neden olabilirler. Sigara dumanı havayolu epitelindeki doğuştan ve sonradan kazanılmış immün yanıtı bozarak, enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır³⁰. KOAH'da havayolu duvarında artmış T-lenfosit, makrofaj sayısı ve havayolu boşluğuna nötrofil göçü ile karakterize inflamasyon mevcuttur². T-lenfositlerden CD8+ T lenfositler ağırlıklı olarak inflamasyonda yer almaktadır. CD8+ T-lenfositlerin sigara içen KOAH'lıların hava yolu mukozasında hangi mekanizmalarla toplandığı bilinmemektedir. Sigara içen KOAH'lı hastalarda, kullanılan sigara miktarının artması ile akciğerlerdeki inflamasyonda yer alan toplam T-lenfositler ile CD8+ T-lenfositlerin sayısında artma olmaktadır. Sigara içen sağlıklı hastalarda ise içilen sigara miktarı ile CD8+ hücre sayısında korelasyon bulunmamıştır³¹. Sigara içen sağlıklı bireylerde sigara içmeyen sağlıklı bireylere göre CD8+ T-lenfositlerde artma gösterilmiştir. Çalışmalarda, KOAH ilerledikçe küçük hava yollarında bronşiyal bağlantılı lenfoid dokulardaki B lenfosit miktarında da artma olduğu gösterilmiştir. Bir diğer önemli inflamatuvar hücre olan makrofajların, KOAH'lı hastaların büyük ve küçük havayollarında yapılan çalışmalarda arttığı gösterilmiştir^{32,33}.

Sigara içenlerde erken dönemde havayollarında hücresel infiltrasyon görülmektedir. Bu hücresel inflamasyon sonucu salgılanan medyatörler aracılığı ile küçük hava yollarında (bronşiyoler) bronkokonstrüksiyon gelişebilir. İnflamasyonun kronikleşmesi, havayollarında fibrosis, düz kas kitlesinde artış, alveolar yapıların hasarlanması, alveolar tutanakların kaybı gibi sonuçlar doğurarak hava akımı kısıtlanmasına neden olur³¹.

KOAH'da çoğunlukla kronik obstruktif bronşit, amfizem, mukus tıkaçlardan oluşan 3 temel patoloji görülür. Patolojik mekanizmalar, küçük havayollarının tıkanmasına sebep olan kronik obstruktif bronşiolit, fibrosis, hava yollarının kapanmasına sebep olan hava boşluklarının genişlemesi ile karakterize amfizem, akciğer parankim yıkımı, akciğer elastisitesinin kaybıdır. Periferik hava yolu tıkanıklığına neden olan inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibrosis ve beraberindeki hava yolu lümeninde olan inflamatuvar eksuda hava akımı obstrüksiyonu ile ilişkili bulunmuştur^{33, 34}.

2.2.1. İnflamatuvar Hücreler

KOAH, çeşitli inflamatuvar hücrelerin ve inflamatuvar sitokinlerin rol aldığı kompleks inflamatuvar bir hastalıktır. Hava yollarında farklı inflamatuvar hücreler

bulunmakta olup, bu hücrelerin hastalık patogeneze ya da progresyonuna ne ölçüde katkıda bulunduğu tam olarak bilinmemektedir. Ancak KOAH'da inflamatuvar hücreler arasında belirli bir etkileşim olduğu bilinmektedir. Alveol ve küçük hava yollarında bulunan hücre profilinin analizi ile, KOAH'da makrofaj, T ve B lenfositler ve nötrofilleri içeren inflamatuvar hücre tiplerinde artış olduğu ortaya koyulmaktadır. Büyük hava yollarından alınan biyopsi materyallerinde de hava yollarında inflamatuvar hücrelerde (T lenfositler, makrofaj) artış gösterilmiştir^{17,30}.

a. Nötrofiller

KOAH gelişiminde nötrofillerin rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalığın klinik parametreleri ile balgam ya da bronkoalveolar lavaj örneğinde saptanan aktif nötrofil sayısı arasında korelasyon bulunmaktadır. Hava yolu duvarında ve akciğer parankiminde daha az miktarlarda artış bulunmaktadır¹⁷. Bu durum nötrofillerin, akciğer parankimi ve hava yolu duvarı aracılığı ile hızlı geçiş yaptıklarını ya da degranüle olarak histolojik kesitlerde tanınmadıklarını düşündürmektedir. Nötrofiller, nötrofil elastaz, nötrofil katepsin G, nötrofil proteinaz-3 gibi serin proteinazlar ile matriks metalloproteinaz MMP-8 ve MMP-9 sekrete etmektedirler. Doku hasarına ve alveolar yıkıma bu proteazlar ve oksidanların aracılığı ile neden olmaktadır. Ayrıca serin proteinazlar, güçlü bir mukus stimulanı olarak kronik mukus hipersekresyonuna katkıda bulunurlar. Nötrofiller, hava yollarına ve parankime sistemik dolaşımdan çağırılırlar ve endotele yapışırlar. Endotele yapışan nötrofiller daha sonra solunum yollarına doğru hareket ederler. Nötrofillerin bu göçü LTB₄, IL-8, CXC kemokinler gibi nötrofil kemotaktik faktörlerin aracılığı ile olur. Bu kemotaktik medyatörler alveolar makrofaj, epitelyal hücre ve nötrofil (IL-8) kaynaklıdır. Kan daki nötrofil sayısı ile FEV1'deki düşüş arasında bir korelasyon bulunmakla beraber bronş biyopsilerinde ve balgamda saptanan nötrofil sayısı ile hastalığın ciddiyeti ve akciğer fonksiyonlarındaki düşme hızı arasındada korelasyon bulunmuştur¹⁷. Sigaranın kemik iliğinden (akciğer makrofajlarından salınan GM-CSF ve G-CSF aracılığı ile yönlendirildiği düşünülen) granülosit yapımı ve salınımı üzerine direkt stimulan etkinliğide bulunmaktadır. KOAH'da havayollarında bulunan nötrofillerin yaşam süresi ve apoptosisi hakkında çok az bilgi mevcuttur. KOAH'lılarda yapılan bazı çalışmalarda alveolar yıkım ile nötrofil sayıları arasında negatif korelasyon gösterilmiştir ve nötrofillerin KOAH'da parankimal inflamasyonda temel rol oynamayacağı belirtilmiştir^{30,33,34}.

b. Makrofajlar

Normal akciğerlerde makrofajlar temel savunma hücreleridir. Patogenezdeki rolleri hala tartışmalı olsa da makrofajların KOAH'ın patofizyolojisinde temel rol oynadığı düşünülmektedir. KOAH'lı hastalardan alınan çeşitli örneklerde büyük ve küçük hava yollarında, akciğer parankiminde makrofaj sayısında 5-10 kat artış bulunduğu gösterilmiştir³³. Normal sigara içicilere göre amfizemli hastaların akciğer parankim biyopsilerinde alveolar boşluklarda ve dokularda makrofaj sayısı 20 kat daha fazla bulunmuştur. Sigara dumanı ile aktive olan makrofajlardan tümör nekroz faktör(TNF)-alfa, IL-8, monosit kemotaktik peptid ve LTB4 gibi çeşitli inflamatuvar medyatörler ve reaktif oksijen radikalleri serbestleşmektedir. Alveolar makrofajlar aynı zamanda MMP-2, MMP-9, MMP-12, katepsin K, L, S ve nötrofil elastaz gibi elastolitik enzimlerde sekrete etmektedirler. Ana elastolitik enzim MMP-9 bulunmuştur. KOAH'lı grupta, normal sigara içenlere göre daha fazla inflamatuvar protein salgılanmakta ve daha fazla elastolitik aktivite bulunmaktadır^{33,34}. Bu inflamatuvar proteinlerin büyük kısmının upregülasyonunda, KOAH'lı hastaların makrofajlarında aktive olan, transkripsiyon faktörü nükleer faktör-Kb (NF-kB) rol oynamaktadır¹⁷. Sigara içenlerde ve KOAH'lı hastalarda makrofaj sayısının artmasının bir nedeni dolaşımdan çağrılan monosit sayısının artmış olmasına(monosite özgü kemokinlerin kemotaktik rolü) bağlanmakta diğer bir nedeni ise akciğerlerdeki makrofajların çoğalım hızının ve yaşam sürelerinin artmış olmasına bağlanmaktadır. Fosfatidil serin bir protein olup apoptotik hücrelerde reseptör görevi yapmaktadır. Nötrofil elastaz bu reseptörü yıkar ve böylece makrofajların apoptotik nötrofilleri fagosite etmeleri başarısızlıkla sonuçlanır. Böylece hava yollarında apoptotik nötrofil sayısı artar. Makrofajlar, KOAH'da nötrofilik inflamasyonun oluşumunda yönetici rolü oynamaktadır.

Yapılan çalışmalarda, hava yolundaki makrofaj sayısı ile KOAH'ın ciddiyeti (amfizem ve küçük hava yolu obstrüksiyonu) arasında korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Hastalığın yavaş progresyonu ve kronik seyri de makrofajların kronik artışı ile paralellik göstermektedir¹⁷.

c. T-lenfositler

Önceki çalışmalarda, sigara içenlerin bronkoalveolar lavaj örneklerinde nötrofil ve makrofaj sayısında artış bulunması inflamasyondan bu hücrelerin sorumlu olduğunu göstermekteydi. Fakat son çalışmalarda, KOAH'lı hastalardan alınan bronş biyopsi

örneklerinde büyük ve küçük hava yollarında, akciğer parankiminde T-lenfosit miktarında artış bulunmuştur. Sağlıklı sigara içenlere göre sigara içen KOAH'lı hastalarda T-lenfositlerin artmış olması KOAH'lılardaki inflamasyondan T-lenfosit aktivitesinin sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda T- hücre sayısı ile alveolar yıkım miktarı ve hava akımı kısıtlanmasının derecesi arasında da bir korelasyon bulunmaktadır¹⁷. Her iki CD8+ ve CD4+ T-lenfosit alt grubunda artma bulunmuştur. CD8+ sayısında artış CD4+ hücrelere göre daha fazla tesbit edilmiş olup, sigara içen KOAH'lı hastalarda bu özellik belirgin olarak gösterilmiştir³³. T lenfositler Tc1 (interferon- γ üreten) ve Tc2 (IL-4 üreten) olmak üzere sınıflandırılmışlardır. KOAH'lı hastaların hava yollarında çoğunlukla Tc1 tip gösterilmiştir. CD4 Tc1 ve CD8 Tc1 tarafından üretilen interferon - γ makrofajları aktive eder ve IL-12 gibi bazı sitokinlerin salınımına neden olur.

KOAH'lı hastalarda, CD8 T-lenfositlerin daha az olarak da CD4 T-lenfositlerin hangi mekanizmalarla hava yolunda ve parankimde toplandıkları ve inflamasyondaki rolleri tam olarak bilinmemektedir. KOAH'lı hastaların periferik hava yollarındaki T hücrelerinde CXCR3 ekspresyonunda artma bulunmuş olup bronşiyoler epitel hücrelerde yüksek seviyelerde tesbit edilen interferon inducible protein 10 tarafından bu CXCR3 reseptörü aktive edilerek CD8+ hücrelerin toplanmasına neden olduğu düşünülmektedir. CD8 T-lenfositlerin perforin, granzyme-B, TNF-alfa salgılayarak alveolar epitel hücrelerinin sitolizine ve apoptozisine neden olarak hücre hasara katkıda bulundukları ve inflamasyonun devamlılığından sorumlu oldukları düşünülmektedir. CD4 T-lenfositlerin özellikle ağır KOAH'lılarda görevi bilinmemesine rağmen sigara içiminin olmadığı zamanda inflamasyonun devamlılığından sorumlu olabileceği düşünülmektedir (hafıza hücre). Sigaranın ilk olarak nötrofil ve makrofajlardan oluşan inflamasyona neden olduğu ve proteazlar ve oksidasyon yolu ile hücrelere, interstisyuma zarar verdiği düşünülmektedir. Bu inflamasyon oto antigen oluşumuna sebep olarak T-lenfositlerin aktivasyonuna ve inflamasyona katılmasına neden olabilmektedir. Aktive olan T-lenfositlerin de, hücre hasarına nötrofil ve makrofaj gibi hücrelerin etkinliğini ve sayısını artırarak ilerletebileceği düşünülmektedir³¹.

d. Eozinofiller

KOAH'lı hastalarda eozinofillerin rolü belli değildir. İnaktif eozinofiller, bazı KOAH'lı hastaların biyopsi ve lavaj materyalinde gösterilmiştir. Eozinofillerin varlığı, hastalığın astımla birlikteliğini göstermekte yardımcıdır. Çalışmaların çoğu atak sırasında

eozinofillerin arttığını göstermektedir. Stabil KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde, artmış sayıda eozinofil gösterilemese de eozinofil katyonik protein, eozinofil peroksidaz düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır. Bu durum eozinofillerin degranüle olarak, ışık mikroskopisinde görülmemeleri ile açıklanmıştır. Degranülasyondan, nötrofil elastazın sorumlu olduğu düşünülmektedir¹⁷.

e. Epitelyal hücreler

Hava yolu epitel hücreleri ve alveolar epitel hücreleri, KOAH'da oluşan inflamatuvar medyatörler ve proteazların önemli bir kaynağıdır. Hava yolunda silyalı kolumnar epitel hücreleri, goblet hücreleri temel olmak üzere çeşitli epitelyal hücreler bulunmaktadır. Bu epitelyal hücreler hava yollarında konak savunmasını, defensin, anti-oksitanlar, anti-proteazlar üreterek sağlarlar. KOAH'da epitel özellikleri değişikliğe uğramıştır. Normal yalancı çok katlı epitel yerinde, goblet hücre metaplazisi görülür, silyalar dökülür. Daha ciddi olgularda bazal hücre hiperplazisi, yalancı çok katlı epitel görünümünün kaybı ve yassı hücre metaplazisi ortaya çıkmaktadır. Sigara dumanı ile aktive olmuş epitelyal hücrelerden sentez ve sekrete edilen TNF-alfa, IL-1beta, GM-CSF ve IL-8 gibi medyatörler inflamatuvar hücre farklılaşmasında, kemotaksisinde ve aktivasyonunda görev almaktadır. Özellikle küçük hava yollarındaki epitelyal hücreler, lokal fibrozis gelişiminde etkili bir medyatör olan transforming growth factor (TGF)-beta'nın önemli bir kaynağıdır^{17,30,33}.

f. Dendritik hücreler

Hava yolları ve akciğerler yaygın bir dendritik hücre ağına sahiptir ve bu ağ yüzeye yakın yerlerde olup inhale edilen yabancı maddelere karşı sinyal görevini görmektedir. Dendritik hücrelerin immün yanıtın başlamasında temel rol oynadığı düşünülmektedir³³. Bu hücreler T,B lenfositler, nötrofiller, makrofajlar gibi inflamatuvar ve immün hücreleri aktive edebilirler. Sigara dumanı ve diğer zararlı gazlara karşı olan akciğerlerin cevabında bu hücrelerin önemli rolleri vardır. Sigara dumanının hangi mekanizma ile immün sistemi uyardığı anlaşılamamıştır. Hayvan deneylerinde sigara dumanına maruz kalan farelerin akciğerlerinde dentritik hücre sayısı daha fazla bulunmuştur^{17,34}.

2.2.2. İnflamatuvar medyatörler

Enfeksiyonlara ve hasarlanmalara karşı gelişen inflamatuvar olayda sitokinler temel görev üstlenirler. Kronik inflamatuvar olaylarda olduğu gibi sitokin dengesinin bozulması lokal ve sistemik patolojilere neden olur. Günümüzde KOAH'ın patogenezi hakkındaki mevcut bilgiler, diğer kronik hastalıklara göre (romatoid artrit) daha sınırlıdır³². KOAH'da aktive olmuş farklı inflamatuvar hücrelerden proteinazlar, oksidanlar ve toksik peptidler gibi çeşitli medyatörler salınmaktadır. KOAH'da oluşan inflamatuvar medyatörlerin bir çoğu alveolar makrofajlar ve hava yolu epiteli hücreleri içinde aktive (upregüle) olan transkripsiyon faktör nükleer faktör ((NF)-kB) tarafından kontrol edilmektedir. KOAH'da havayolu inflamasyonunda bir çok inflamatuvar medyatör yer almaktadır, temel inflamatuvar medyatörler LTB₄, IL-8, TNF- α , interferon- γ 'dır³⁰.

a. Lökotrien B₄ (LTB₄)

KOAH'da LTB₄'ün hücrel kaynağı alveolar makrofajlar ve nötrofillerdir. LTB₄ nötrofillerin akciğere toplanmasından sorumlu temel kemoatraktandır. Bu görevi nötrofillerin üzerinde bulunan BLT1 reseptörlerini uyararak gerçekleştirmektedir. Ortama çağrılan nötrofillerden salgılanan elastaz makrofajları daha fazla LTB₄ salgılanması için uyarmakta ve akciğerlere daha fazla nötrofil göçü meydana gelmektedir³³. LTB₄ alevlenme sırasında daha fazla olmak üzere stabil KOAH'lı hastaların ekspiryum havalarda ve balgamlarında artmış olarak bulunmuştur. Plazma seviyeleride KOAH'lı hastalarda artmıştır³³.

b. İnterlökin 8 (IL-8)

CXC kemokini olan IL-8, güçlü bir nötrofil kemoatraktan sitokindir. Aynı zamanda nötrofillerin aktivasyonunda da görev almaktadırlar. Hava yolu epitelinde, makrofajlardan, nötrofillerden sekrete edilmektedir. KOAH'da IL-8'in hücrel kaynağı tam bilinmemektedir. Sigara dumanı, oksidatif stres, TNF-alfa, bakteriyel ürünler, IL-1beta gibi uyarıcılarla hava yolu epitelinde IL-8 üretilmektedir. Alveolar makrofajlardan da sigara dumanının uyarması ile IL-8 üretilmektedir. KOAH'lı hastaların balgam ve bronkoalveolar lavaj örneklerinde IL-8 seviyesi artmış olarak bulunmuştur. Alevlenme sırasında bu artma, nötrofil sayısına paralel olarak daha fazla bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda KOAH'lı hastalar da normal sigara içicilere göre daha fazla IL-8 üretildiği gösterilmiştir. IL-8'in aktivitesinin engellenmesi, nötrofillerin kemotaksisini tamamen engellememektedir, çünkü nötrofillerin kemotaksisinden başka ajanlarda sorumludur^{17,33}.

c. Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α)

TNF- α , transkripsiyon faktörü olan NF-kB'yi aktive ederek, epitelyal hücrelerde ve makrofajlarda bulunan IL-8 genini uyarmaktadır¹⁷. Aynı zamanda güçlü bir proinflamatuvar sitokindir. KOAH'da nötrofil, makrofaj, monosit ve epitel hücrelerinin uyarılması, proteinazların salınımı ile akciğer parankim harabiyeti gibi inflamatuvar bir çok etkileri vardır. TNF- α inflamasyonu, lökositlerin ve endotelyal hücrelerin üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırarak yönetir (IL-1 ve IL-6 üretiminin artırılması)³². KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde TNF- α yüksek konsantrasyonda bulunmuştur. Özellikle kilo kaybı olan KOAH'lı hastalarda TNF- α 'nın hem serum düzeyinin hem de monositlerde üretiminin arttığı gösterilmiştir. Sigara dumanı, makrofajları ve epitel hücreleri TNF- α üretimi için aktive ederek aynı zamanda IL-8 ve LTB4 sekresyonuna neden olur³³.

d. İnterferon - γ (IFN- γ)

KOAH'lı hastaların bronşiyal biyopsilerinde IFN- γ miktarında artış gösterilmiştir³³. KOAH'lı hastaların küçük hava yollarında CXCR-3 (+) T hücrelerinin tamamı IFN- γ üretebilen hücrelerdir. CD8+ IFN- γ pozitif (Tc1 hücreler) KOAH'lı hastaların balgamlarında artmış bulunmuştur³³. KOAH'lı hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde IFN- γ salınımı artmıştır. IFN- γ , alveolar makrofajları uyarak IL-12 gibi sitokinlerin salınımına neden olur, IL-12 yeniden T- hücrelerin Tc1 yönde farklılaşmasına sebep olarak CD4+, CD8+ Tc1 sitokinlerin salınımına ve sitotoksik T- hücre diferansiyasyonuna neden olur.

e.İnterlökin-4 (IL-4)

Allerjik inflamasyonda anahtar rol oynayan IL-4 özellikle astım patogenezinde yer almaktadır. IL-4'ün rolü KOAH'da ve kronik bronşitte bilinmemektedir. Tc2 T-lenfositler IL-4 üreten T hücreleridir ve KOAH'da gelişen inflamasyondaki etkileri üzerine olan çalışmalar devam etmektedir³⁵.

2.3. KOAH'da inflamasyonun değerlendirilmesi

İnflamasyonun değerlendirilmesi diğer hastalıklarda olduğu gibi KOAH'da da bizlere hastalığın oluşmasında altta yatan nedenler hakkında bilgi vermektedir. İnflamasyonun varlığını ve ne seviyede olduğunu klinik olarak anlamak güçtür ve tanı ,

tedavi aşamasında yanılgılara sebep olabilir. KOAH'da inflamasyonun değerlendirilmesinde non-invaziv ve invaziv yöntemler kullanılır. Hastalığın patolojisini anlamak, tanı koymak ve hastalığın takibinde kullanmak gibi nedenlerden dolayı birçok non-invaziv ve invaziv yöntemler geliştirilmiştir. Aynı zamanda tedaviye cevabı değerlendirmede, hastalığın ayırıcı tanısında bu yöntemler kullanılmaktadır. Non-invaziv yöntemler klinik ve pratikte kullanım kolaylığı olduğu için invaziv yöntemlere göre daha çok tercih edilmektedir^{36,37,38}.

Tablo 4. İnflamasyonun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler

Non-invaziv yöntemler	İnvaziv yöntemler
-Ekspiryum havasındaki ölçümler -Ekspiryum havası yoğunlaşmasındaki ölçümler -Ekspiryum havası ısı ölçümü -Balgam indüksiyonu, spontan balgam inceleme -Kandaki ölçümler -İdrar ölçümleri	-Bronkoskopik yöntemler bronkoskopik biyopsi bronkoalveolar lavaj -Akciğer rezeksiyon materyalinin incelenmesi

2.3.1. Non-invaziv yöntemler

a. Ekspiryum havasındaki (exhaled breath) ölçümler :

Ekspiryum havasındaki analizler KOAH'daki inflamasyonun ve oksidatif stresin değerlendirilmesinde önemli yer tutar. NO (nitrik oksid) ekspiryum havasında ölçülen en yaygın belirteçtir. Daha çok astımlı hastalarda çalışılmış olup astımlı hastalarda KOAH'lılara göre artış bulunmuştur. KOAH alevlenmelerinde, NO miktarı daha yüksek tesbit edilmiştir. Stabil KOAH'lılardaki NO seviyesi ile sağlıklı grubdaki seviye arasında anlamlı farklılıklar tesbit edilmemiştir. NO havayollarında fazla miktarda üretildiğinde hava yollarında ödem, ventilasyon- perfüzyon dengesizliği, eosinofilik inflamasyonu arttırması gibi etkileri vardır. NO'nun üretiminden havayollarındaki hangi hücrenin sorumlu olduğu tesbit edilememiştir. Fakat NO üretiminden ağırlıklı olarak astımlı hastalarda büyük hava yolları, KOAH'lı hastalarda küçük hava yolları ve akciğer parankimi sorumlu tutulmuştur. Hidrokarbonlar bileşiklerinden olan etan miktarı sigara içen sağlıklı ve KOAH'lı hastalarda artmış olarak bulunmuştur. Etan seviyesi ve hava akımı tıkanıklığının derecesi arasında korelasyon bulunmuştur^{36,37,38}.

b. Ekspiryum havası yoğunlaşmasındaki (exhaled breath condensate) ölçümler (EHY)

Ekspiryum havası yoğunlaşması, ekspiryum havasının soğutulması veya dondurulması yöntemi ile biriktirilmesiyle oluşur. Hava yolu epitel yüzeyindeki sıvının biyokimyasal özelliklerini yansıtır. Ekspiryum havasının biriktirilmesi yöntemi tam olarak standartize edilmemiştir.

Nötrofil, makrofaj ve eozinofil gibi inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu serbest oksijen radikallerinin oluşumuna sebep olmaktadır. Bu reaktif oksijen radikallerinden H₂O₂ ölçümü EHY ile ölçülebilmektedir. H₂O₂ oksidatif stresin bir belirtecidir ve sigara içenlerde, KOAH'lılarda artmış olarak bulunmuştur.

Tirosin, nitrit, nitrat, reaktif nitrojen ürünleri NO'nun akciğerlerdeki inflamasyonda kullanımı sonucu ortaya çıkan ürünlerdir ve EHY yöntemi ile tesbit edilebilirler. Özellikle astımdaki inflamasyonda yer alırlar.

Eikosanoidler, etkin inflamatuvar medyatörlerdir. Mukozal ödem, plazma eksüdasyonu, bronkokonstrüksiyon, dilatasyon ve inflamatuvar hücre göçü gibi etkileri mevcuttur. Ekspiryum havasındaki PGE₂ ve PGF₂, EHY yöntemi ile tesbit edilebilmekte olup KOAH'lı hastalarda artmış olarak bulunmuştur. 8-isoprostan soluk havası yoğunluğunda tesbit edilmiştir ve sigara içicilerde ve özellikle KOAH'lılarda artmış olarak bulunmuştur. H₂O₂ ve 8-isoprostan sağlıklı sigara içicilerin ekspiryum havası yoğunlaşmasında düşük miktarda bulundukları için tesbit edilemeyebilirler. Özellikle KOAH'lı hastalarda artmış olarak bulunmuşlardır³⁶.

Lökotrienler (B₄,C₄,D₄,E₄,F₄) EHY yöntemi ile tesbit edilebilirler. Stabil KOAH'lılarda LTB₄ konsantrasyonlarında artma görülmüştür.

c. Ekspiryum havası ısı ve bronşiyal kan akımı ölçümü:

Soluk havası ısı ve bronşiyal kan akımı havayolu inflamasyonun kantitatif ölçümleridir. Astımlı hastalarda inflamatuvar yeni damar oluşumundan ve vasodilatasyondan dolayı artmıştır. KOAH'lı hastalarda değişiklik saptanmamıştır^{36,37,38}.

d. Balgam indüksiyonu ve spontan balgam örnekleme yöntemi:

Daha önceleri spontan balgam örnekleri ile çalışılırken zamanımızda indükte balgam örnekleri ile çalışılmaya başlanmıştır. İndükte balgam yöntemi ile hem sağlıklı hem de

KOAH'lı hastalardan kolaylıkla balgam alınabilir. 15 ile 20 dakika arasında kişilere hipertonic tuzlu su inhale ettirilerek kişiden indükte balgam örneği alınır. İndükte balgam içeriğinde hem hücresel elemanlar hem de inflamatuvar medyatörler ve yıkım ürünleri tesbit edilebilir. KOAH'lı hastaların spontan balgam örnekleri ile indükte balgam örnekleri arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Bronko alveolar lavaj (BAL) ile indükte balgamın farklı bölümleri temsil ettiği düşünülmektedir. İndükte balgamın özellikle büyük hava yollarını temsil ettiği düşünülmektedir. Balgam incelemesinin hava yolu inflamasyonu hakkında bilgilendirici rolü bronkoskopik biyopsi örnekleri ile farklılık gösterebilir, bu olay hava yolu lümeni ile hava yolu duvarı arasındaki inflamatuvar hücre dağılımının farklılığından kaynaklanır. KOAH'lı hastalarda balgamda nötrofil ağırlıklı hücre görülürken BAL ve biyopsilerde aynı özellik görülmemektedir. KOAH'lı hastaların indükte balgam örneklerinde nötrofillerin, bazı sitokinlerin (IL-4,IL-6,IL-8,TNF- α), nötrofil elastaz ve hücre aktivasyon belirteçlerinin (eozinofil katyonik protein,eozinofil peroksidaz) arttığı gösterilmiştir. Eozinofiller özellikle alevlenme dönemlerinde tesbit edilmiştir. İndükte balgam, kullanım kolaylığı gibi özellikleri ile KOAH'daki hava yolu inflamasyonunu araştırmada değerli bir yöntemdir. Özellikle büyük hava yollarındaki nötrofillerin, eozinofillerin tesbiti ve aktivitesini ölçmede, inflamatuvar medyatörlerin ve yıkım ürünlerinin kantifikasyonunda yardımcıdır^{37,39}.

e. Kan'daki ölçümler

KOAH'lı hastaların kanlarında çeşitli inflamatuvar hücrelerde (nötrofiller, lenfositler) ve inflamatuvar medyatörlerde değişiklikler saptanmıştır. Oksidatif stresin bazı belirteçleri sağlıklı bireylere göre kan da fazla tesbit edilmiştir. Kan da KOAH'lı hastaların nötrofilleri asetat ve kalsiyum uyarısından sonra normal bireylere göre daha fazla süper oksid anyon üretimi yapmışlardır. Anti-oksidanların plazma seviyeleri KOAH'lı hastalarda daha düşük bulunmuştur. Elastin kökenli peptidlerin plazma seviyeleride KOAH'lı hastalarda yüksek bulunmuştur³⁷.

f. İdrar ölçümleri

Elastin kökenli peptidler, KOAH'lı hastaların idrarlarında yüksek seviyelerde bulunmuştur. Aynı zamanda elastin yıkım ürünlerinin spesifik bir belirteci olan desmosinin miktarı sigara içenlerde ve KOAH'lılarda artmıştır. Araşidonik asit peroksidaz ürünü olan, isoprostan F2 α -3'ün idrarda artmış olması KOAH'daki oksidatif stresin artmış olduğunu göstermektedir³⁷.

2.3.2. İnvaziv yöntemler

KOAH'da hava yolu inflamasyonunun ve yapısal değişikliklerin (remodelling) değerlendirilmesi invaziv yöntemlerle yapılabilmektedir. İnvaziv yöntemlerin uygulanmasının non-invaziv yöntemlere göre, klinik ve pratikte birtakım zorlukları mevcuttur. Bronkoskopik yöntemlerle yapılan incelemeler ve akciğer rezeksiyon materyalinde yapılan incelemeler olmak üzere iki tip invaziv yöntem mevcuttur. Bu yöntemler KOAH'lı hastalarda araştırma amaçlı kullanılmaktadır³⁷.

a. Bronkoskopik yöntemler

Bronkoskopik biyopsi: Bronkoscopi, özel bir alet olan bronkoskopla üst ve alt solunum yollarının görüntülenmesi işlemidir. Fiberoptik ve rigid olmak üzere 2 tip bronkoskop vardır. Bu zamana kadar araştırma amaçlı bronkoskopiler daha çok astımlı hastalarda yapılmıştır. KOAH'lı hastalarda hava yolu patolojisini değerlendirmek ve verilen tedavilerin etkinliğini ölçmek amacı ile araştırma amaçlı bronkoscopi işlemi yapılmaktadır. Bronş aşırı duyarlılığının KOAH'lı hastalarda astım hastalarına göre daha az olmasından dolayı bronkoscopi işlemi KOAH'lılarda daha güvenli bulunmuştur. Buna karşın güvenli bir bronkoscopi için KOAH'lılardaki FEV1 seviyesinin alt sınırının ne olması gerektiği hakkında bilgiler yetersizdir. Bronkoskopik olarak alınan biyopsi materyali büyük hava yollarını temsil etmekte olup alınan doku, havayollarının yapısal özellikleri, hücresel içeriği ve inflamatuvar medyatörler hakkında bilgi vermektedir^{37,40}. Alınan biyopsi parçalarının incelenmesi ile KOAH'da havayollarındaki inflamasyonun özellikleri saptanmaktadır. Hastalığın patogenezi anlamada ve tedavi rejimlerinin etkinliğini ölçmede bu biyopsi parçalarının incelenmesi büyük yarar sağlamaktadır.

Klinik araştırmalarda, bronkoskopik olarak alınan endobronşiyal biyopsilerin hangi yöntemlerle alınması, incelenmesi ve değerlendirilmesi konularında standart metodlar uygulanmalıdır. Peter Jeffery ve çalışma grubundaki arkadaşları endobronşiyal biyopsilerin değerlendirmesinde kullanılan yöntemlerin standartizasyonu amacıyla, ilgili yayınları tartışıp, yapılacak çalışmalara yol gösterecek bir rehber hazırlamışlardır⁴¹. Bu rehber göre birtakım önerilerde bulunmuşlardır. Yapılacak bronkoskopik işlem araştırma amaçlı olacağı için öncelikli olarak etik kurul onayı alınmalıdır. İşlem öncesinde premedikasyon uygulanmalı ve hasta işlem süresince devamlı monitörize edilmelidir. Lidokainle orofarinks uyuşturulduktan sonra bronkoskop ile ağızdan veya burundan girilerek işleme

başlanır. İşlem tecrübeli bir doktor ve ekibi tarafından yapılmalıdır. Biyopsiler, 2 ile 5. havayolu dallanmasına denk düşen segmental veya subsegmental subkarinalardan alınmalıdır, yan duvardan alınmamalıdır. Alınan örnekler yeterli sayıda ve kalitede olmalıdır. Alınan parçalar subepitelyal alanı içermeli, boyutu en az 0.3, 0.5 mm olmalı ve kıkırdak, pıhtı içermemelidir. Yapılacak çalışmanın hedeflerine ve bölümün tecrübelerine göre alınan dokuların fiksasyonu ve gömülmesi (saklanması) yöntemleri farklılık göstermektedir. Dondurma (snap-freezing), parafin (paraffin wax embedding), plastik resin gibi alınan parçaları saklama yöntemleri vardır. Parafin yönteminin, dondurma yöntemine göre dokulardaki yapısal alanların daha iyi korunması ve kullanım kolaylığı gibi avantajları vardır. Dondurma yönteminde, dokularda antijenik dağılım olabilmektedir fakat sitokinlerin ve adhezyon moleküllerin antijenik yapılarının korunması parafin yönteme göre daha iyi olmaktadır. Her iki yöntem sonrasında immünohistokimya (İHK) yöntemi ile patolojik incelenme yapılmaktadır. İHK tekniğini uygulamak için gelişmiş bir laboratuvar ve tecrübeli immünohistokimyacıya ihtiyaç vardır. Dokuların patolojik incelenmesi, İHK yönteminin yanısıra In situ Hybridization ve elektron mikroskopi gibi yöntemlerle de yapılabilmektedir. Biyopsi parçalarından kesitler rastgele yerlerden, yüzey epiteli ve mukozaya dik olacak şekilde alınmalıdır. Alınan kesitlerden incelenecek alan da rastgele seçilmelidir. Kaliteli bir biyopsi parçasından, kaliteli bir kesitin alınıp tek bir alanın incelenmesi önerilmektedir. Alınan biyopsi parçalarındaki hücrelerin, sitokinlerin ve yapısal alanların mikroskopik ölçümü tüm bu işlemlerden sonra yapılmaktadır. Mikroskop altında yapılan ölçümler, alan sayım yöntemi ile, dokulardan alınan kesitlerdeki submukozal alan veya epitelyal retiküler basal membran baz alınarak yapılmaktadır. Stereolojik yöntemler, daha doğru sonuçlar vermesi ve daha tanımlayıcı olmasından dolayı alan sayım yönteminin yerine günümüzde kullanılmaya başlamıştır ⁴¹.

KOAH'da inflamasyon ve yapısal değişiklikler havayollarının bütün bölümlerinde aynı olmadığı için incelenecek biyopsi örnekleri, biyopsi kesitleri ve bu kesitlerdeki incelenecek alanlar rastgele seçilmelidir. Hastalar arasında, aynı hastanın farklı biyopsi parçaları, aynı biyopsinin farklı kesitleri ve aynı kesitlerin farklı alanlarındaki ölçümlerde değişkenlik mevcuttur. Stereolojik yöntem olan point counting yöntemi ile bu değişkenlik hastalar arasında %70, biyopsiler arasında %20, kesitler arasında %5 ve alanlar arasında %3 olarak bulunmuştur. İncelemeyi yapan kişiler arasında da değişkenlik bulunmuştur. Yüksek değişkenlik çalışma sonuçlarının anlamlılığını yitirmesine sebep olmaktadır. Anlamlı

ölçüm sonuçları için çok hasta, en az 2 biyopsi parçası, az kesit alınması ve az kesit alanı incelemesi yapılması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda, istatistiksel gücü artırarak grublar arasındaki farklılıkları saptamak için birden fazla havayolu dallanmasından biyopsi parçalarının alınıp incelenmesi gerekliliği belirtilmiştir⁴⁰.

Bronkoskopik endobronşiyal biyopsilerin, BAL ve indükte balgama göre birtakım avantajları ve dez avantajları vardır. Avantajları; hücrelerin direkt örneklenmesi, hava yollarının yapısal elemanlarının incelenebilmesi, inflamatuvar hücre alt grublarının, apoptozisin, mitozun IHK yöntemi ile belirlenebilmesidir. Dezavantajları; örnekler büyük havayollarından alındığı için bütün hava yollarını temsil etmemesi, biyopsi alınan yerlerde epitel ve kıkırdak dokulara zarar verilebilmesidir.

KOAH'lı hastalarda havayolu inflamasyonunu değerlendirmek için BAL, indükte balgam, endobronşiyal biyopsi yöntemlerinden herhangi birinin tercihi, yapılacak araştırmanın hipotezine ve hedeflerine göre değişmektedir. Daha önceleri KOAH'da havayolu tıkanıklığına neden olan küçük havayolları üzerinde ağırlıklı olarak çalışmalar yapılmaktaydı. Son zamanlarda inflamasyonun değerlendirimi için büyük havayollarından alınan bronkoskopik biyopsilerin incelenmesi yaygınlaşmaktadır^{37,41}.

KOAH'lı hastaların bronşiyal biyopsilerinde CD8+ T-lenfosit ağırlıklı hücrel infiltrasyon görülmüş olup hem epitelyal hem de submukozal alanda bu hücreler artmıştır. CD8+ hücrelere göre daha az oranda olmak üzere CD68+ (makrofaj) hücrelerde de KOAH'lılarda artma görülmüştür. KOAH'ın erken döneminde nötrofillerin patogeneizde temel hücrelerden biri olduğu bilindiği halde bronşiyal biyopsilerdeki nötrofil sayılarında her zaman artma görülmemiştir. CD4+ hücrelerin, bazofillerin ve mast hücrelerin KOAH patogenezindeki yeri bilinmemektedir. Yapısal değişiklikler (remodelling) KOAH'lıların endobronşiyal biyopsilerinde görülen diğer bir özelliktir. Epitel kalınlaşması, metaplastik değişiklikler, düz kas kitlesinde artış, müköz bezlerde hiperplazi görülebilir. Yapılan çalışmaların çoğunda, inflamatuvar hücrelerin değerlendirimi subepitelyal alan temel alınarak yapılmış olup epitelyal alandaki ve düz kas seviyesindeki inflamatuvar hücrelerin değerlendirilmesi yapılmamıştır. Hücrelerin yanısıra bir çok inflamatuvar sitokin (IL-8, TNF- α , interferon-10) ve kemokin KOAH'lı hastaların endobronşiyal biyopsilerinde artma göstermiştir. İmmünohistokimyasal yöntemle inflamatuvar hücrelerdeki sitokin ekspresyonunun tesbiti daha kolay olduğu için yapısal hücrelerdeki sitokin ekspresyonunun tesbiti genellikle yapılmamaktadır. Biyopsi dokularındaki toplam sitokin

ekspresyonunun tayinini yapmak için tüm hücrelerdeki sitokin ekspresyonu sayılmalıdır^{41,42}.

Bronkoalveolar lavaj (BAL): Bronkoskopi eşliğinde akciğerlerdeki hava yollarına belirli miktarda lavaj sıvısının verilip geri toplanması işlemidir. Bu işlemin KOAH'lı hastalardaki uygulanım nedeni, araştırma amaçlı olup hava yolu lümenindeki inflamatuvar hücrelerin sayısı, aktivasyonu, inflamatuvar medyatörler ve sitokinlerin miktarı hakkında bilgi vermektir. KOAH'lı hastaların BAL sıvısında nötrofil ve makrofaj sayısında artış, az miktarlarda da eozinofil sayısında artma gösterilmiştir. IL-8 ve LTB-4 gibi inflamatuvar sitokinler sağlıklı kişilere göre sigara içen KOAH'lı hastaların BAL sıvısında yüksek seviyelerde bulunmuştur^{37,43}.

b. Akciğer rezeksiyon materyalinin incelenmesi

Periferik bir akciğer tümörü nedeni ile opere edilen hastaların akciğerlerinden rezeke edilen parçanın veya post-mortem vakalardan alınan akciğer parçasının incelenmesi yöntemidir. Bu yöntem özellikle küçük hava yollarındaki ve akciğer parankimindeki inflamasyonun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, sigara içen KOAH'lı hastaların küçük hava yollarında ve akciğer parankiminde CD8+ T lenfositlerde ve makrofajlarda artış tesbit edilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sigara içiminin bırakılmasının sağlıklı içicilerde ve KOAH'lı hastalarda havayolu inflamasyonuna olan etkilerini araştırmak amacıyla, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında 2005 Aralık ve 2006 Mart ayları arasında bronkoskopi yapılan, sigarayı bırakmış ve halen içmekte olan sağlıklı ve KOAH'lı bireyler incelenmiştir.

Semptomları nedeniyle Göğüs Hastalıkları Anabilimdalı polikliniğine başvuran ve yapılan incelemeler sonucu, kronik öksürük etiolojisi, hemoptizi etiolojisi veya akciğer kanseri kuşkusu nedeni ile bronkoskopi yapılmasına karar verilen hastaların bronkoskopi işlemi sırasında sağlam akciğer tarafından endobronşiyal mukoza örnekleri alınmıştır. Bronkoskopik işlem için tüm hastalardan onam alınmıştır. KOAH'lı hasta grubunda son dört hafta içinde şikayetlerinde artma ya da ilaç dozunda artmış kullanım olması, son 1 ay içinde inhale steroid kullanıyor olması, tüm gruplarda ise son dört hafta içerisinde üst ya da alt solunum yolu enfeksiyonuna ait belirtiler olması , deri testinde atopi, IgE yüksekliği, periferik kan eozinofilisi, astım, egzema ve allerjik rinit öyküsü olması durumlarında bireyler çalışma dışı bırakılmıştır. Bronkoskopiye tolere edemeyenler, işlem sırasında yeterince biyopsi alınamayanlar da çalışma dışı bırakılmıştır.

İncelenen çalışma grupları ve özellikleri:

Bronkoskopi işlemi yapılan hastalar, sigara içme öyküleri ve hava akımı obstruksiyonu varlığına göre dört grupta incelenmiştir.

Sigara içmeyi bırakmış sağlıklı yetişkinlerden oluşan grup (**Grup-1**): En az 20 paket yıl sigara içme öyküsü olan ve sigara içmeyi bırakmış, solunum fonksiyon testleri normal 9 yetişkinden oluşmuştur.

Sigara içen sağlıklı yetişkinlerden oluşan grup (**Grup-2**): En az 20 paket yıl sigara içme öyküsü olan ve halen sigara içen, solunum fonksiyon testleri normal 12 yetişkinden oluşmuştur.

KOAH'lı ve sigara içmeyi bırakmış hasta grubu (**Grup-3**): En az 20 paket yıl sigara kullanmış ve sigarayı bırakmış uygun klinik özelliklerin yanında solunum fonksiyon testinde bronkodilatasyon sonrası FEV1/FVC değeri <70 olan 7 yetişkinden oluşmuştur.

KOAH'lı sigara içmeye devam eden hasta grubu (**Grup-4**): En az 20 paket yıl sigara kullanmış ve halen sigara içen, uygun klinik özelliklerin yanında solunum fonksiyon testinde bronkodilatasyon sonrası FEV1/FVC değeri $<70\%$ olan 8 yetişkinden oluşmuştur.

Bireyler çalışmaya alındığı zaman sigara kullanmıyorlarsa sigarayı bırakmış olarak değerlendirilmişlerdir.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin demografik özellikleri, hastalıkla ilgili bilgileri, kullandıkları ilaçlar kaydedilmiş, fizik muayene, PA akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi, deri testi, serum total IgE düzeyi, hemogram ve kan biyokimyasal testleri yapılmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların solunum fonksiyon testleri, cilt testi ve bronkodilatasyon testi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (Ç.Ü.T.F) Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Solunum Fonksiyon Testi (SFT) laboratuvarında yapılmıştır. Solunum fonksiyon testi ATS kriterlerine uygun olarak Master Screen marka spirometre cihazı ile yapılmıştır. Bronkodilatasyon testinde, hava haznesi ile 4 puff salbutamol (400 mcg) inhale ettirildikten 15 dakika sonra FEV1/FVC (%), FEV1 (%), FVC (%),lt) değerlerine bakılmıştır.

Hemogram, biyokimyasal testler, total IgE düzeyi incelemeleri Ç.Ü.T.F. Merkez laboratuvarında yapılmıştır.

Bronkoskopi:

Bronkoskopi işlemi, Ç.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları Polikliniği Bronkoskopi laboratuvarında uygulanmıştır. Tüm bireylere bronkoskopi işlemi detaylı bir şekilde anlatılmış ve bireylerin onamı alınmıştır. Bireyler bronkoskopi günü sabahı son 12 saattir oral alımı keserek gelmişler ve 1 ampul atropin i.m ve 1 ampul diazem i.m. bronkoskopi işleminden 1 saat önce yapılmış, işlemden $\frac{1}{2}$ saat önce ise hastaya nebülize salbutamol ve nebülize lidokain solüsyonu inhale ettirilmiştir. Orofarinkse lidokainle lokal anestezi yapıldıktan sonra bronkoskopi işlemine Olympus BF-XT20D model fiberoptik bronkoskop kullanılarak geçilmiştir. Hastalar işlem boyunca pulse oksimetre ile moniterize edilmiştir. Bronkoskopik biyopsiler sol veya sağ üst lob bronş karinalarından rastgele seçilen 4-6 alandan alınmıştır. Alınan parçaların uygun büyüklükte ve kalitede olup olmadığı kontrol edilmiştir. Alınan parçaların bir kısmı nemli spanç üzerinde taze doku olarak en geç 15 dakika içinde patoloji laboratuvarına ulaştırılmış bir kısmı ise formalin solüsyonu içinde fikse olarak patoloji laboratuvarına ulaştırılmıştır.

Patolojik incelemeler:

Tüm gruplardan bronkoskopik yöntemle alınan endobronşiyal biyopsi örneklerindeki inflamatuvar hücrelerin (CD3,CD4 ve CD8 T lenfositler, nötrofil, eozinofil, makrofaj, mast hücre, IL-4+, IL-8+, IFN- γ + hücre) tayini, patoloji bölümü tarafından immunhistokimya boyama yöntemi ile yapılmıştır. Her olguya ait biyopsi materyalinden ayrı ayrı parafin bloklar hazırlanarak, parafin bloklardan 3-4 mikronluk kesitler hazırlanıp 1 tanesi hematoxilen-eozin ile boyanıp ışık mikroskopisinde incelenmiştir. Hazırlanan diğer parafin kesitlere immunhistokimyasal yöntemle CD3 (Dako,1/15), CD4 (Novacastra, 1/30), CD8 (Dako,1/80), CD68 (makrofaj) (Dako, 1/100), Nötrofil elastaz (Dako, 1/150), Eozinofil (Major basic protein) (Chemicon, 1/150), mast hücre (Dako, 1/250), IL-4 (Santa Cruz 1/200), IL-8 (Santa Cruz 1/40), IFN- γ (Santa Cruz, 1/300) antikorları uygulanmıştır.

İmmunhistokimyasal işlem:

1. %10'luk formalinde tesbit edilen dokular, doku takip işleminden sonra bloklanarak 5 mikron kalınlığında kesilerek, 50 °C lik sıcaklıktaki su banyosuna kondu ve dokular özel polileysinli lamlara alındı.

2. Hazırlanan kesitler 60 °C lik etüvde 45'-60' arası (parafin eriyene kadar) bekletildi, etüv içerisindeki ksilolde 10-15 dakika tutuldu. Daha sonra oda ısısında 3 ayrı ksilol şalelerinde her birinde ayrı, ayrı 5'şer dakika tutuldu, daha sonra oda ısısındaki 3 ayrı alkol şalelerinde, her birinde 5'er dakika tutularak deparifinize işlemi tamamlandı, distile suda iyice yıkandı.

3. %3 H₂O₂ (hidrojen perokside) in distile sudaki solüsyonunda 6 dakika inkube ederek endojen peroksidaz aktivitesi bloke edilmiş olundu.

4. İki ayrı şaledeki distile suda 1-2 dakika yıkandı.

5. 1 μ M EDTA (pH 8) Buffer solüsyonu içerisine mikrodalgaya dayanıklı şale içerisine slaytlar düzenli bir şekilde sıralanarak Beko 1550 model mikrodalga fırında Medium konumunda 10'ar dakika iki kez inkube edildi. Daha sonra oda ısısında buffer soğumaya bırakıldı.

6. Slaytlar pH sı 7.2 ile 7.4 arası olan PBS [0.01M phosphate buffer saline] de 2-3 dakika yıkanarak doku çevresi, dokular kurutulmadan silindi. Bu slaytlar;

7. Nemli bir ortamda, düzgün bir şekilde yerleştirilerek; primer antikorlar damlatılarak üzeri kapatıldı. Oda ısısında 60 dakika tutuldu.[ortam ısısına göre bu süre uzatılabilir, 90 dakika.]

8. PBS' de 2-3 dakika 2 ayrı şalede yıkandı.Doku çevresi dokular kurutulmadan tekrar silinerek nemli ortama düzgünce konuldu.

9. Biotin (second antibody) damlatılarak ağzı kapalı bir şekilde nemli ortamda 30 dakika inkube edildi.

10. PBS'de 2 ayrı şekilde şalede 2-3 dakika yıkandı.

11. Doku çevresi silindikten sonra Strepte Aridin-HRİ damlatılarak 30 dakika inkube edildi.[nemli ortamda]

12. PBS'de 2 ayrı şalede 2-3 dakika yıkandı.

13. Doku çevresi silindikten sonra AEC Chromoğen damlatılarak 5 ila 20 dakika arası mikroskopta boyanma olup olmadığı kontrol edilerek, buffer solüsyonuna alındı. Distile suda iyice yıkandı.

14. Mayer hematoksilen solüsyonu ile 5 dakika zıt boyama işlemi yapıldı.5-10 dakika musluk suyunda yıkandı, su bazlı kapama maddesi ile kapatıldı.

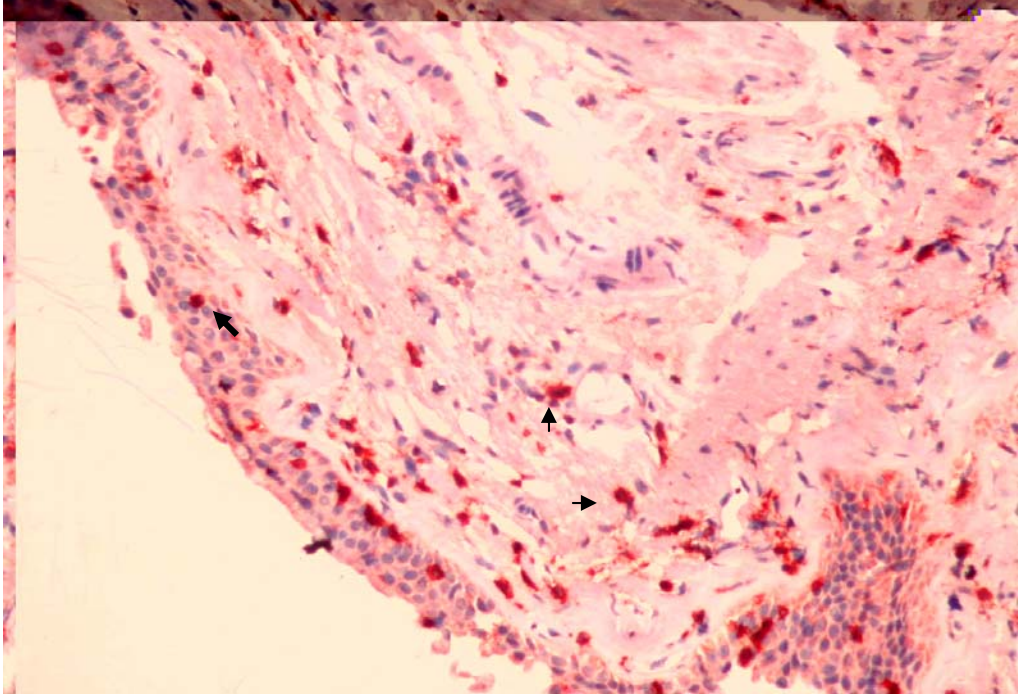
NOT: CD-8, CD-68, Mast Cell Tryptase bu düzende çalışıldı. IFN- γ R α (K-17) ve IL-4R α (c-20) için 5.sıradaki EDTA buffer yerine sitrat buffer [pH6] kullanılarak aynı işlem yapıldı. CD3, CD4 ve IL-8 (B-2) için yedinci aşamadaki PAB bekletme süresi +4 °C'de 1 gece yapıldı ve 8. aşamadan devam edildi. NE (nötrofil elastaz) ve MBP (eozinofil) için beşinci aşamadaki EDTA buffer yerine Proteinaz K ile [1=500 dilüsyonda hazırlanan] 37 derecelik etüvde 1 saat bekletilerek enzim dijesyonu yapıldı ve sonra 6. aşamadan devam edildi.

İmmünohistokimyasal değerlendirme:

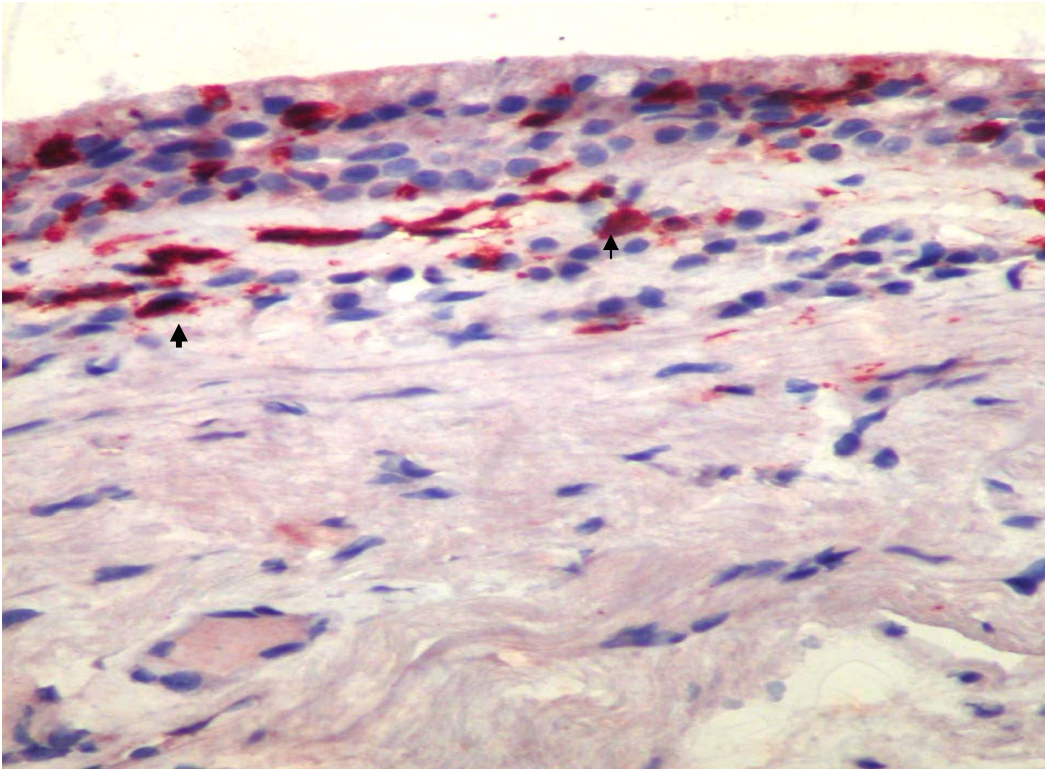
İmmünohistokimyasal yöntemle boyanan kesitler ışık mikroskobunda (Olimpus Bx51) incelendi. Her bir antikor için 3 büyük büyütme (x 400) alanındaki (+) boyanan hücreler sayıldı. Her bir alanda subepitelyal bölgedeki (+) boyanan inflamatuvar hücreler değerlendirildi. Epitelyal, intravasküler ve submukozal bezlerin bulunduğu alanlardaki inflamatuvar hücreler değerlendirmeye alınmadı.

İstatistiksel analiz:

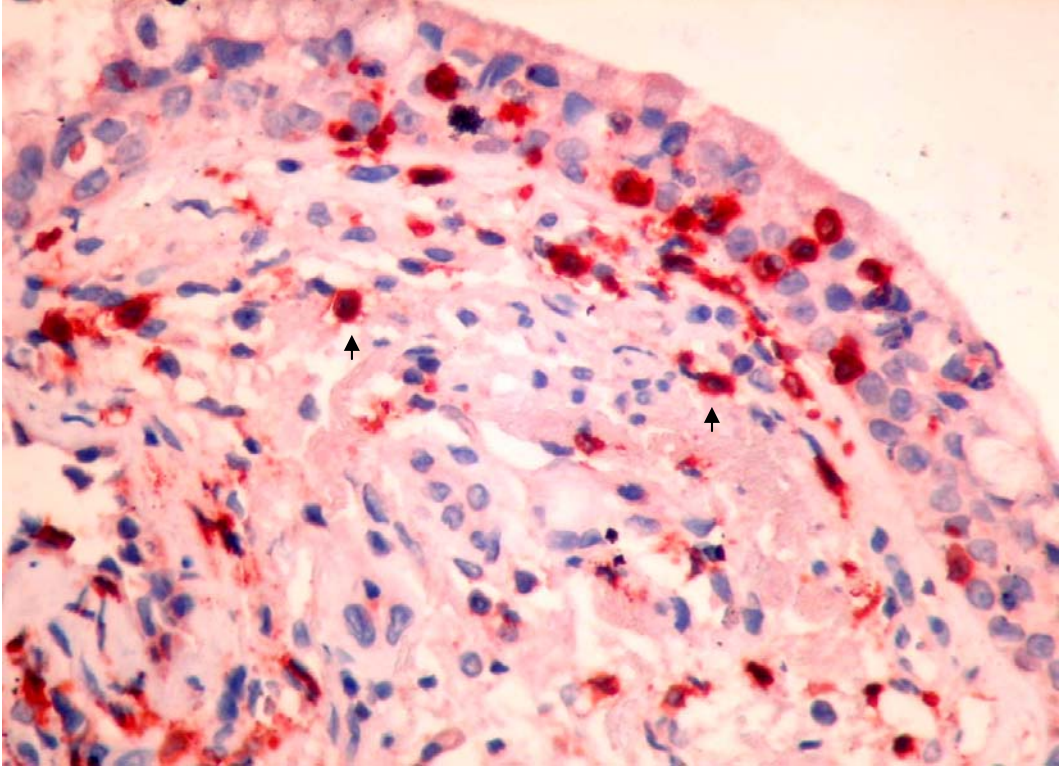
Verilerin istatistiksel analizinde SPSS paket programının 14.0 versiyonu kullanıldı. Gruplardaki kişi sayılarının az olmasından dolayı grup içi farklılığı saptamada nonparametrik bir test olan Kruskall Wallis testi kullanıldı. Gruplar arası farklılığı saptamada ise önem düzeyi için Bonferroni düzeltmesi yapıldıktan sonra Mann Whitney testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Özetleme ölçütü olarak ortalama ve standart sapma ile birlikte medyan ve minimum-maksimum değeri de verildi. Analizlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 alındı.



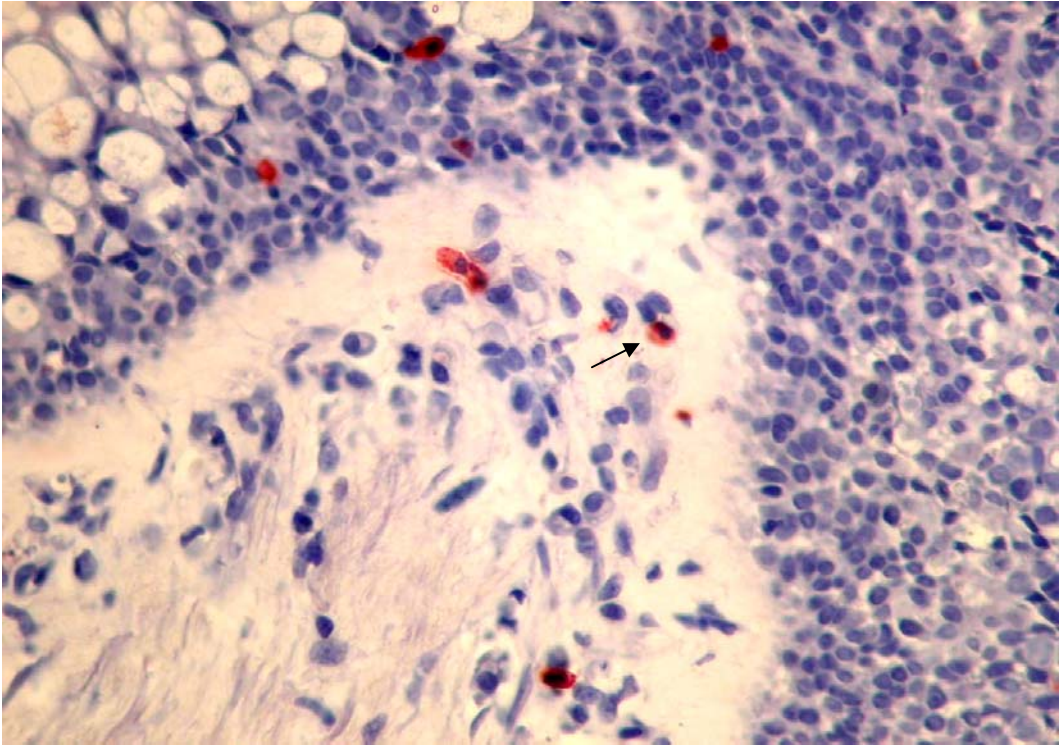
Şekil 3. Bronş duvarında, CD3+ T- lenfositler (İmmünohistokimya, CD3X200)



Şekil 4. Subepitelyal alanda ve yer yer epitele ilerleyen CD8+ T- lenfositler (İmmünohistokimya, CD8X400)



Şekil 5. Submukozada ve mukozadaki IL8 eksprese eden iltihabi hücreler (İmmünohistokimya, IL8X400)



Şekil 6. Subepitelyal alanda seyrek polimorf nüveli lökositler ve Nötrofil elastaz ekspresyonu (İmmünohistokimya, Nötrofil ElastazX400)

4. BULGULAR

Bu çalışmada; KOAH'lılarda ve sağlıklı sigara içicilerde sigara içiminin bırakılmasının, havayolu inflamasyonuna olan etkisini değerlendirmek amacıyla bronkoskopik inceleme yapılan hastalar sigara içme özellikleri ve hava akımı obstruksiyonu varlığına göre 4 grupta incelenmişlerdir.

Bu çalışmada incelenen hastaların özellikleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

Çalışma gruplarının demografik ve laboratuvar özellikleri ise Tablo 6'da gösterilmiştir. Çalışmada incelenen 4 grup arasında, ortalama yaş ve sigara içme yoğunluğu yönünden anlamlı fark bulunmamıştır. Grup 3'de 1 kadın çalışmaya alınmış olup diğer bireyler erkeklerden oluşmuştur. Sigarayı bırakan sağlıklı yetişkinler ile KOAH'lı bireyler arasında ortalama sigarayı bırakma süreleri yönünden de anlamlı farklılık yoktur.

Solunum fonksiyon testlerinde, sağlıklı grubun FEV1/FVC değeri (ort $\pm$ SS) %75.36 $\pm$ 5.38, KOAH'lı grubun ise %58.18 $\pm$ 5.61 olarak bulunmuştur. FEV1 değerleri (beklenene göre), sağlıklı grupta %81.5 $\pm$ 17.6, KOAH'lı grupta %57.8 $\pm$ 14.7' dir.

Çalışmada, Ürik asit, SGOT, SGPT, LDH gibi biyokimyasal değerler yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık saptanırken diğer kan ve biyokimyasal parametreler yönünden benzer farklılık izlenmemiştir.

Gruplardaki hastaların klinik özellikleri Tablo 7'de verilmiştir. Sağlıklı yetişkinlerden oluşan grup-1 ve grup-2'deki yetişkinlerin 3'üne kronik öksürük, 1'ine hemoptizi etiolojisi saptamak amacıyla, 17'sine ise malignite kuşkusu ile bronkoskopi yapılmıştır. KOAH'lı hasta grubunda ise bu rakamlar sırasıyla 1, 0, 14' dür. Semptomların görülme oranları KOAH'lı hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Sağlıklı bireylerde 1 hasta dışında bronkodilatör ilaç kullanımı görülmemiştir. KOAH'lı bireylerde ise ağırlıklı olarak kısa etkili beta agonist+uzun etkili beta agonist olmak üzere farklı bronkodilatör ilaçlar kullanılmıştır.

Çalışmada incelenen sağlıklı ve KOAH'lı bireylerin bronş mukoza biyopsilerinde saptanan inflamatuvar hücrelerin sonuçları Tablo 8'de gösterilmiştir. KOAH'lı hastalarda tüm inflamatuvar hücreler sağlıklı bireylere göre daha yüksek düzeyde çıkmasına rağmen

ortalama CD3, CD4, CD8, Makrofaj, IL-4+ hücre, IL-8+ hücre ve IFN- γ + hücre sayılarındaki yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu saptanmıştır.

Çalışmada incelenen sağlıklı ve KOAH'lı yetişkinler, sigara içme özelliklerine göre gruplandırıldığında her bir grubun bronş mukoza biyopsilerinde saptanan inflamatuvar hücrelerin sonuçları Tablo 9' da gösterilmiştir.

Sigarayı bırakmış sağlıklı grup (Grup-1) ile sigara içen sağlıklı grup (Grup-2) karşılaştırıldığında, eozinofil dışında tüm inflamatuvar parametreler sigara bırakmış grupta düşük saptanmasına rağmen, ortalama CD8+ hücre sayısı sigarayı bırakmış sağlıklı grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Şekil 9). Sigarayı bırakmış KOAH'lı (Grup-3) ve halen sigara içen KOAH'lı grup (Grup-4) karşılaştırıldığında, IL-4(+) ve IFN- γ (+) hücreler dışındaki diğer hücreler sigarayı bırakmış KOAH'lı grupta düşük saptanmasına rağmen bu farklılık anlamlı boyutta değildir. Sigara bırakmış sağlıklı grup ile sigara bırakmış KOAH'lı grup karşılaştırıldığında tüm hücrelerin sağlıklı grupta daha düşük olduğu, fakat ortalama CD4+, makrofaj ve IL-8+ hücre sayılarındaki düşüklüğün anlamlı boyutlarda olduğu saptanmıştır.(Şekil 8,10,16) Sigara içen sağlıklı ve sigara içen KOAH'lı grup karşılaştırıldığında tüm parametreler sağlıklı sigara içenlerde düşük bulunmasına rağmen aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Şekil 7,11,12,13,14,15)

Sağlıklı ve KOAH'lı bireyler kendi aralarında değerlendirildiğinde sigara içme süreleri ile FEV1 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Sağlıklı bireyler değerlendirildiğinde sigara içme süreleri ile bakılan inflamatuvar hücreler arasında korelasyon tesbit edilmemiştir. KOAH'lı bireyler değerlendirildiğinde, sigara içme süreleri ile IL-4+ ve IL-8+ hücre sayıları arasında negatif korelasyon bulunmuştur (Şekil 17,18). Tüm bireylerin FEV1 değerleri ile CD3+, CD8+, IL-4+, IFN- γ + hücre sayıları ve makrofaj sayıları arasında negatif korelasyon saptanmış olmasına rağmen sağlıklı ve KOAH'lı grup kendi aralarında değerlendirildiğinde FEV1 düzeyleri ile inflamatuvar hücreler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Sağlıklı bireylerde sigarayı bırakma süreleri ile CD8+ ve mast hücre sayıları arasında negatif korelasyon bulunmuştur (Şekil 19,20). KOAH'lı bireylerin sigarayı bırakma süreleri ile inflamatuvar hücreler arasında ise korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 5: Çalışmaya alınan hastalar ve özellikleri .

hasta no	hasta adı	yaş	cinsiyet	Sigara bırakma süresi(ay)	Sigara içme süresi (paketx yıl)	FEV1/FVC (%)	CD3*	CD4*	CD8*	CD68* (makrofaj)	Nötrofil*	Eozinofil*	Mast hücre*	IL4+ hücre*	IL8+ hücre*	IFN γ + hücre*
1	B.İ	53	E	72	25	75	4	1	2	1	1	1	0	0	1	2
2	A.B	56	E	24	40	90	7	3	6	3	0	0	1	6	3	5
3	A.M	53	E	72	70	75	7	4	3	3	2	2	0	1	3	2
4	M.G	46	E	60	30	73	3	1	3	2	0	0	0	2	1	2
5	İ.S.	58	E	24	40	77	5	3	2	1	0	0	1	1	1	0
6	M.Ü.	66	E	60	30	80	2	2	2	1	0	1	0	1	2	1
7	M.Ü.	85	E	36	75	72	5	2	3	3	1	0	0	4	1	4
8	M.Y.	61	E	18	80	74	8	3	10	3	1	1	1	3	4	6
9	A.Y.	53	E	3	45	71	6	5	8	4	0	1	2	1	2	3
10	S.Ö.	51	E	-	45	74	9	3	7	4	1	1	0	7	1	7
11	M.A.	64	E	-	35	72	13	6	10	6	1	0	1	5	10	8
12	D.K.	62	E	-	30	80	8	3	7	3	1	0	0	3	5	4
13	A.A.	57	E	-	35	71	12	6	13	6	0	0	1	6	7	6
14	A.H.	54	E	-	50	71	8	4	11	6	1	0	1	7	2	6
15	A.G.	50	E	-	25	71	16	4	15	9	1	1	1	4	7	6
16	H.B.	55	E	-	55	77	23	5	15	9	1	0	1	4	5	4
17	L.U.	48	E	-	20	86	5	3	7	3	1	0	1	2	2	3
18	Ç.B.	50	E	-	30	80	5	2	6	3	1	1	1	2	3	1
19	M.Ş.	53	E	-	100	71	5	3	8	3	0	1	1	1	1	1
20	S.Ö.	53	E	-	45	70	5	1	5	3	1	1	0	2	1	1
21	H.G.	67	E	-	45	70	4	2	5	2	0	1	0	1	1	2
22	A.K.	62	E	60	25	56	20	6	9	4	0	0	0	10	9	13
23	C.A.	50	E	2	20	65	8	5	8	6	1	0	1	3	7	2
24	M.K.	73	E	36	50	56	6	3	7	5	1	2	1	5	4	5

*ortalama hücre sayısı/alan

Tablo 5 devamı.

hasta no	hasta adı	yaş	cinsiyet	Sig. bırakma süresi (ay)	Sigara içme süresi (paketxyıl)	FEV1/FVC (%)	CD3*	CD4*	CD8*	CD68* (makr.)	Nötrofil*	Eozinofil*	Mast hücre*	IL4+ hücre*	IL8+hücre*	IFN γ + hücre*
25	Y.A.	49	E	12	35	59	4	3	4	3	1	0	0	3	3	5
26	A.B.	60	E	24	60	46	17	6	16	7	2	1	2	5	7	14
27	H.G.	52	E	1	30	55	14	6	15	5	1	0	1	7	7	10
28	B.E.	65	K	24	60	61	14	5	8	3	0	1	0	4	5	6
29	N.B.	50	E	-	25	62	11	4	21	7	3	1	2	3	4	5
30	A.T.	59	E	-	40	61	14	7	14	13	2	3	2	6	5	4
31	A.A.	73	E	-	60	65	6	2	8	5	2	1	1	4	4	2
32	K.N.	55	E	-	60	54	3	2	6	2	1	1	0	3	3	3
33	A.K.	71	E	-	50	49	12	7	13	5	1	0	2	2	7	7
34	O.K.	48	E	-	75	65	15	6	14	7	1	1	0	5	10	8
35	R.D.	69	E	-	100	58	20	7	10	6	0	0	2	7	8	10
36	H.A.	54	E	-	30	60	25	9	19	10	1	0	5	11	10	16

*ortalama hücre sayısı/alan

Tablo 6. Çalışma gruplarının demografik ve laboratuvar özellikleri

	SAĞLIKLI(n:21)		KOAİ(n:15)		P
	Grup-1 Sigara bırakmış(n:9)	Grup-2 Sigara içen(n:12)	Grup-3 Sigara bırakmış(n:7)	Grup-4 Sigara içen(n:8)	
Yaş(yıl)*	59.0±11.2	55.3±6.0	58.7±8.8	59.8±9.8	0.67
Cinsiyet(E/K)	9/0	12/0	6/1	8/0	
Sigara içme süresi(paketxyıl)*	48.3±21.1	43.3±20.1	40.0±16.6	55.0±24.6	0.51
Sigara bırakma süresi(ay)*	41,0±25,5		22,7±20,7		0,14
FEV1/FVC (%) *	76.5±5.7	74.4±5.1	57.01±5.8	59.2±5.5	0.00
FEV1(%)*	87.47±20.3	77.0±14.6	50.9±13.9	63.8±13.3	0.00
FEV1(lt)*	2.6±0.74	2.43±0.49	1.8±0.94	1.81±0.45	0.03
FVC (%)*	92.7±22.3	84.2±17.6	69.9±16.1	85.8±17.2	0.13
FVC (lt)*	3.3±1.01	3.28±0.73	2.81±1.05	3.05±0.71	0.64
Hb(gr/dl)*	13.4±2.01	13.2±1.37	12.8±2.32	13.84±2.58	0.81
BK(x10 ³ /µl)*	9889±2414	9258±1640	9754±2330	11100±2438	0.33
Eozinofil(%)*	1.3±0.32	1.4±0.47	2.3 ±2.76	6.6 ±13.4	0.29
ESR(mm/saat)*	59.3±32	41.4±32.0	42.0±17.7	59.2±33.3	0.39
BUN(mg/dl)*	24.1±19.6	14.08±4	17.57± 4.8	25.0±14.1	0.16
Kreatin(mg/dl)*	1.18±1	0.77 ±0.2	0.90 ±0.1	2.46±4.3	0.32
Na(mmol/l)*	135.5± 2.4	137.9± 2.3	138.0±4.1	119.4 ±48.0	0.29
K(mmol/l)*	4.4± 0.6	4.5± 0.4	4.1±0.13	4.2±0.16	0.32
Ürik(mg/dl)*	10.30±5.7	5.2± 2.4	4.98 ±0.80	5.65± 1.26	0.04
SGOT(U/L)*	32.5±20.8	17.4 ±3.08	27.8 ±11.1	19.9 ±9.5	0.04
SGPT(U/L)*	23.3±6.2	16.13± 6.74	20.7± 3.2	25.6 ±11.2	0.04
Protein(gr/dl)*	7.2±0.5	7.3±0.3	7.3±0.6	8.2±3.6	0.58
CRP(mg/L)*	25.4±37.2	22.5±22.5	20.4±24.03	23.9±34.9	0.98
IgE(IU/ml)*	86.6±51.3	74.2±28.2	253.5±391.5	76.1±45.3	0.14
LDH(U/L)*	283.7±124.3	274.8±110.2	458.2±120.8	364.5±201.8	0.04

* ortalama ± standart sapma

Tablo 7. Çalışma gruplarındaki hastaların klinik özellikleri

	SAĞLIKLI			KOAİ		
	Grup-1 Sigara bırakmış (n:9)	Grup-2 Sigara içen(n:12)	Gr.1+Gr.2 Toplam (n:21)	Grup-3 Sigara Bırakmış (n:7)	Grup-4 Sigara İçen (n:8)	Gr.3+Gr.4 Toplam (n:15)
Bronkoscopi* nedeni						
a. Kronik öksürük	2 (22.2)	1 (8.3)	3(14)	1(14.3)	0	1(7)
b. Malignite	6 (66.7)	11 (91.7)	17(81)	6(85.7)	8(100)	14(93)
c. Hemoptizi etiyo	1 (11.1)	0	1(5)	0	0	0
Semptomlar*						
a. kronik öksürük	6 (66.7)	7 (58.3)	13 (62)	6 (85.7)	8 (100)	14 (93)
b. kronik balgam	6 (66.7)	6 (50)	12 (57)	6 (85.7)	8 (100)	14 (93)
c.öksürük+balgam	5 (55.6)	5 (41.7)	10 (48)	6 (85.7)	8 (100)	14 (93)
d.istirahat dispne	0	0	0	2 (28.6)	0	2 (13)
e.efor dispne	1 (11.1)	0	1 (5)	7 (100)	7 (87.5)	14 (93)
f. hırıltı						
Son 1 ayda düzenli kullandığı ilaç*						
a.kısa etkili B2	1 (11.1)		1 (5)			
b.kıs etk B2+uzun etk. B2				4 (57.1)	3 (37.5)	7 (47)
c.kısa etk.B2+uzun etkB2+ uzun etk antikolin.				1 (14.3)	2 (25)	3 (20)
d.yok	8 (88.9)	12 (100)	20 (95)	2 (28.6)	3 (37.5)	5(33)

* n (%)

Tablo 8. Sağlıklı ve KOAH'lı hastaların bronşiyal biyopsi örneklerinden elde edilen hücrelerin dağılımı

Özellikler	SAĞLIKLI (n:21)	KOAH (n:15)	p
CD3*	7,55±4,86 6,33(2-23)	12,64±6,38 13,67(3-25)	0,03
CD4*	3,15±1,51 3,00(1-6)	5,24±2,20 6,00(2-9)	0,008
CD8*	6,96±4,16 6,67(2-15)	11,4±4,99 10,33(4-21)	0,014
Makrofaj*	3,69±2,27 3,00(1-9)	5,86±2,70 5,33(2-13)	0,024
Nötrofil*	0,69±0,47 0,67(0-2)	1,13±0,71 1,33(0-3)	0,12
Eozinofil*	0,46±0,45 0,33(0-2)	0,80±0,93 0,67(0-3)	0,78
Mast hücre*	0,68±0,57 0,67(0-2)	1,40±1,29 1,33(0-5)	0,20
IL4+ hücre*	3,15±2,02 2,33(1-7)	5,20±2,70 4,67(2-11)	0,03
IL8+ hücre*	3,03±2,46 2,00(1-10)	6,28±2,39 7,00(3-10)	0,00
IFNγ+hücre*	3,61±2,27 3,00(0-8)	7,33±4,27 6,00(2-16)	0,01

*ortalama hücre sayısı/alan±standart sapma
median(min-max)

Tablo 9. Çalışma gruplarında bronşiyal biyopsi örneklerinde hücrelerin dağılımı.

	SAĞLIKLI (21)		KOAİ (15)	
Özellikler	Grup-1 Sigara bırakmış (9)	Grup-2 Sigara içen (12)	Grup-3 Sigara bırakmış (7)	Grup-4 Sigara içen (8)
CD3*	5,22±2,00 5(2-6)	9,30±5,68 8(4-23)	11,95±5,98 13,67(4-20)	13,25±7,07 13,17(3-25)
CD4*	2,62±1,30 [®] 2,67(1-5)	3,56±1,59 3,17(1-6)	5,00±1,53 5,33(3-6)	5,46±2,75 6,50(2-9)
CD8*	4,19±3,06 ^α 2,67(2-10)	9,06±3,69 7,50(5-15)	9,48±4,28 8,33(4-16)	13,17±5,18 13,33(6-21)
Makrofaj*	2,40±1,13 [%] 2,67(1-4)	4,66±2,46 3,5(2-9)	4,67±1,47 4,67(3-7)	6,92±3,17 6,67(2-13)
Nötrofil*	0,67±0,55 0,33(0-2)	0,72±0,42 0,67(0-1)	0,86±0,60 0,67(0-2)	1,38±0,74 1,33(0-3)
Eozinofil*	0,52±0,62 0,33(0-2)	0,41±0,28 0,50(0-1)	0,57±0,68 0,33(0-2)	1,00±1,11 1(0-3)
Mast hc.*	0,67±0,74 0,33(0-2)	0,69±0,43 0,67(0-1)	0,81±0,79 0,67(0-2)	1,92±1,46 2(0-5)
IL4(+) hc.*	2,30±1,61 1,33(1-6)	3,81±2,11 3,83(1-7)	5,24±2,65 4,67(3-10)	5,17±2,92 4,67(2-11)
IL8(+) hc.*	2,07±1,15 ^{%%} 1,67(1-4)	3,75±2,96 2,67(1-10)	6,05±2,16 7,00(3-9)	6,50±2,70 6,17(3-10)
IFN γ (+) hc.*	2,77±1,82 2,00(0-6)	4,25±2,43 4,33(1-8)	7,80±4,51 6,00(2-14)	6,92±4,32 6,17(2-16)

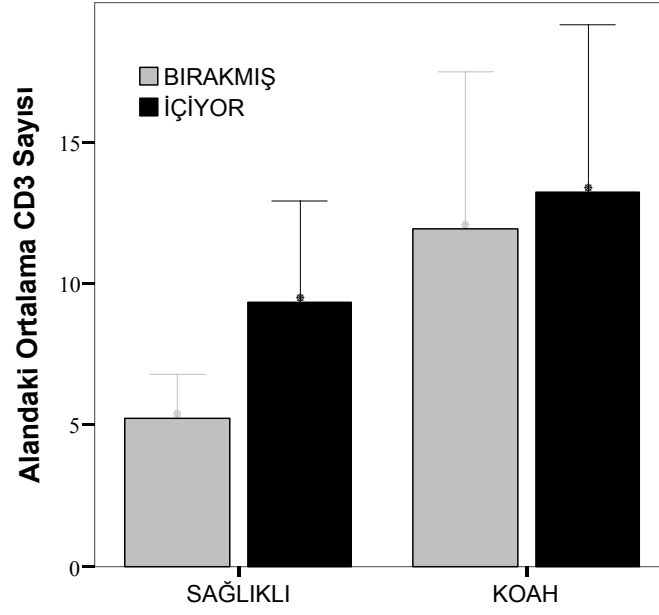
*ortalama hücre sayısı±standart sapma
median(min-max)

% Sigara bırakmış sağlıklı grup ile sigara bırakmış KOAH'lı grup karşılaştırıldığında (p<0,05)

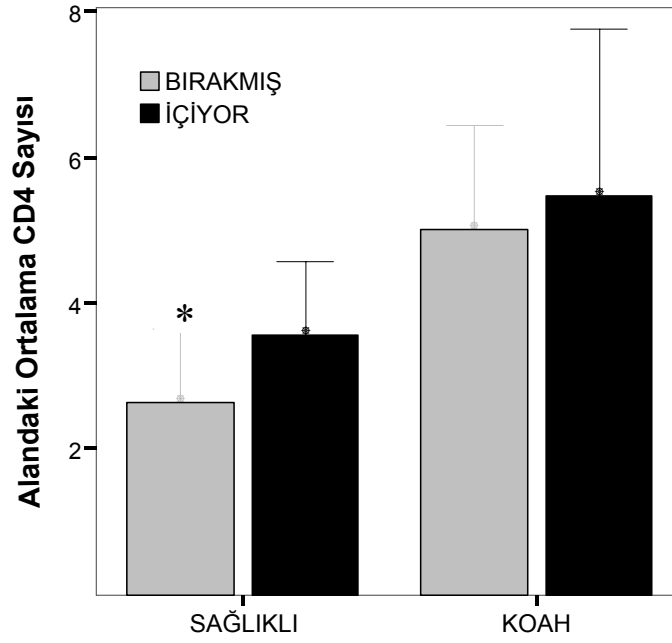
%% Sigara bırakmış sağlıklı grup ile sigara bırakmış KOAH'lı grup karşılaştırıldığında (p<0,01)

® Sigara bırakmış sağlıklı grup ile sigara bırakmış KOAH'lı grup karşılaştırıldığında sınırda pozitif (p:0,07)

^α Sigara bırakmış sağlıklı grup ile sigara içen sağlıklı grup karşılaştırıldığında (p<0,05)

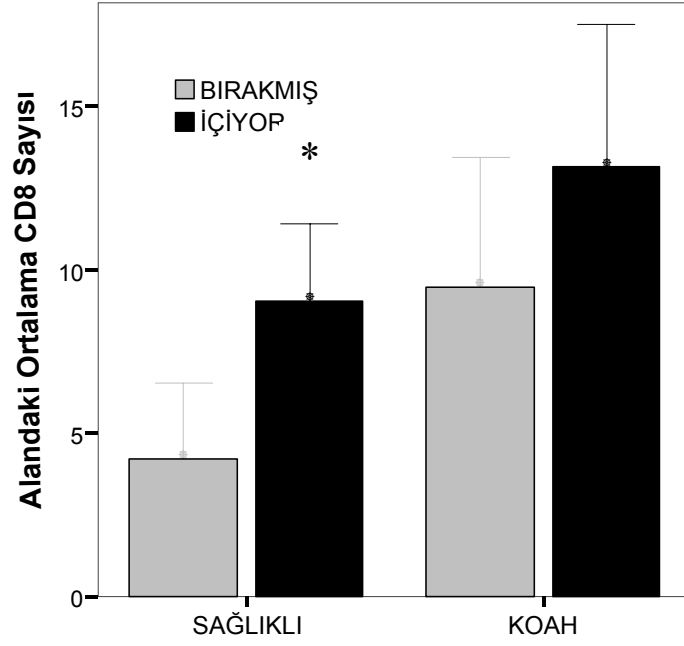


Şekil 7. Çalışma gruplarındaki ortalama CD3+ hücre sayısı



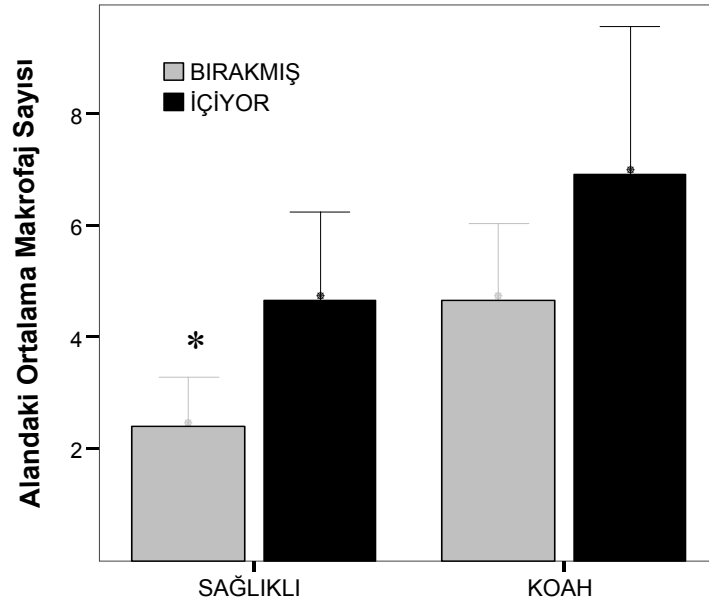
Şekil 8. Çalışma gruplarındaki ortalama CD4+ hücre sayısı

* sigarayı bırakmış sağlıklı grup ile KOAH'lı grup ile karşılaştırıldığında $p=0,07$



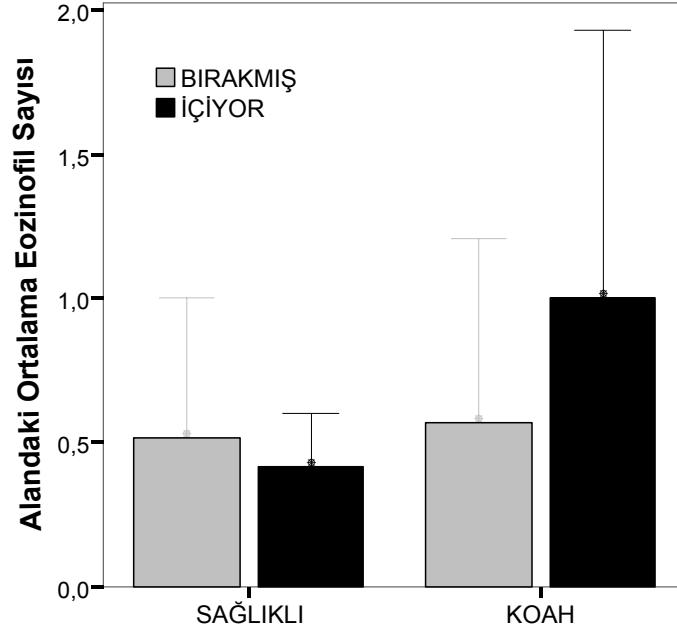
Şekil 9. Çalışma gruplarındaki ortalama CD8+ hücre sayısı

* sigara içen ve bırakmış sağlıklı grup karşılaştırıldığında $p < 0.05$

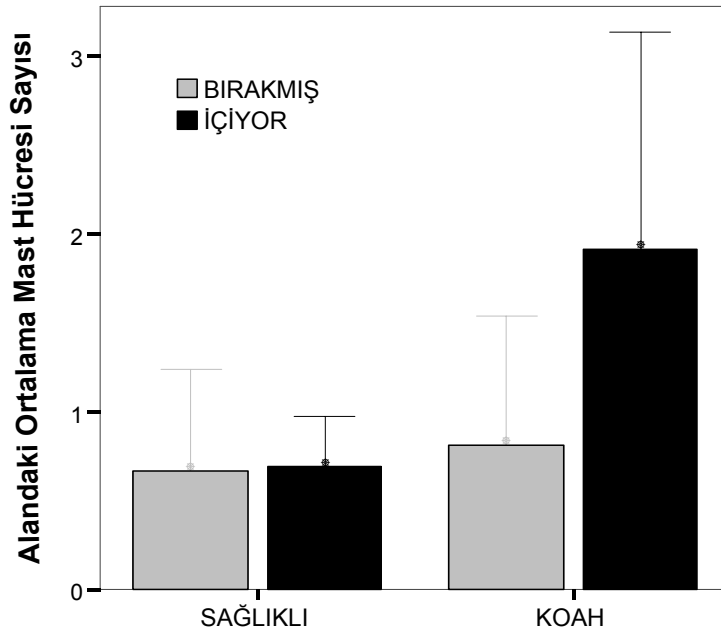


Şekil 10. Çalışma gruplarındaki ortalama makrofaj sayısı

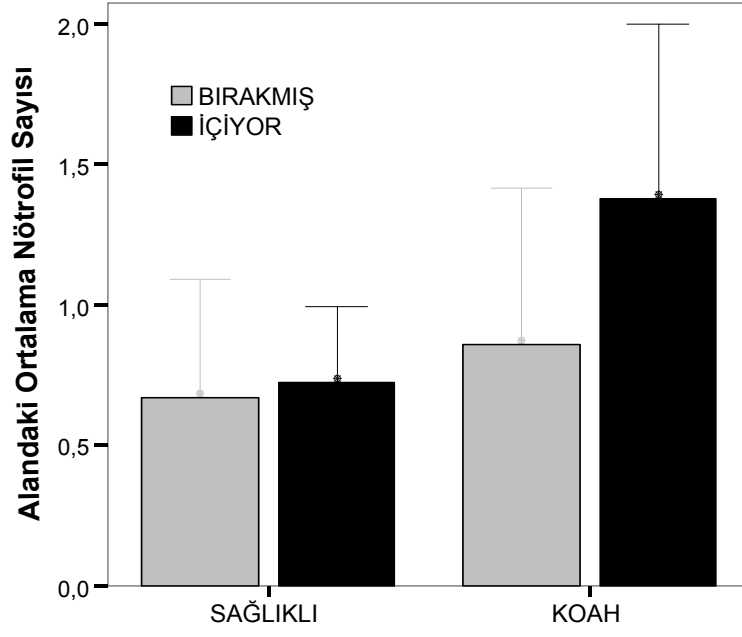
* sigarayı bırakmış sağlıklı ve sigarayı bırakmış KOAH'lı grup karşılaştırıldığında $p < 0.05$



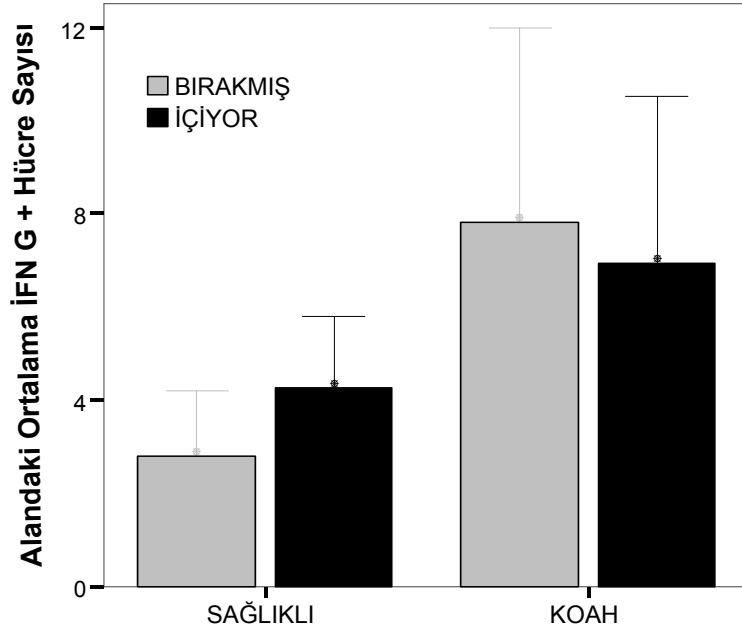
Şekil 11. Çalışma gruplarındaki ortalama eozinofil hücre sayısı



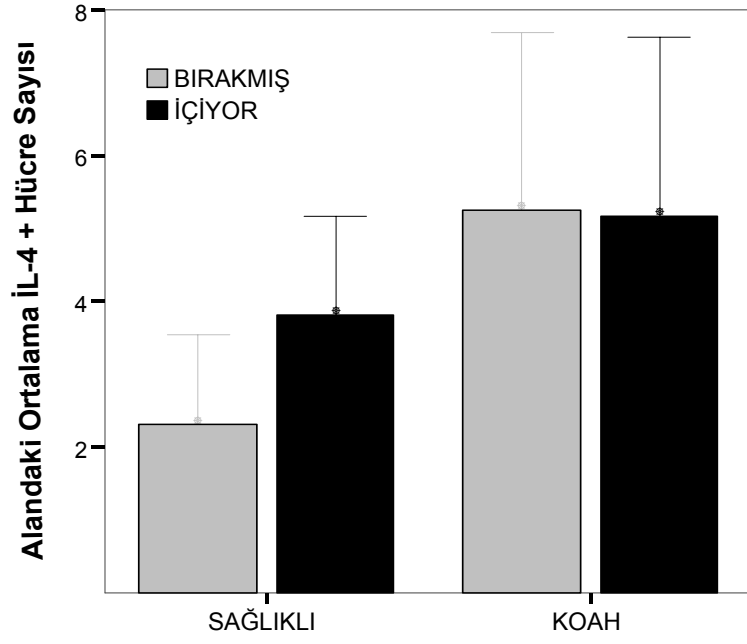
Şekil 12. Çalışma gruplarındaki ortalama mast hücre sayısı



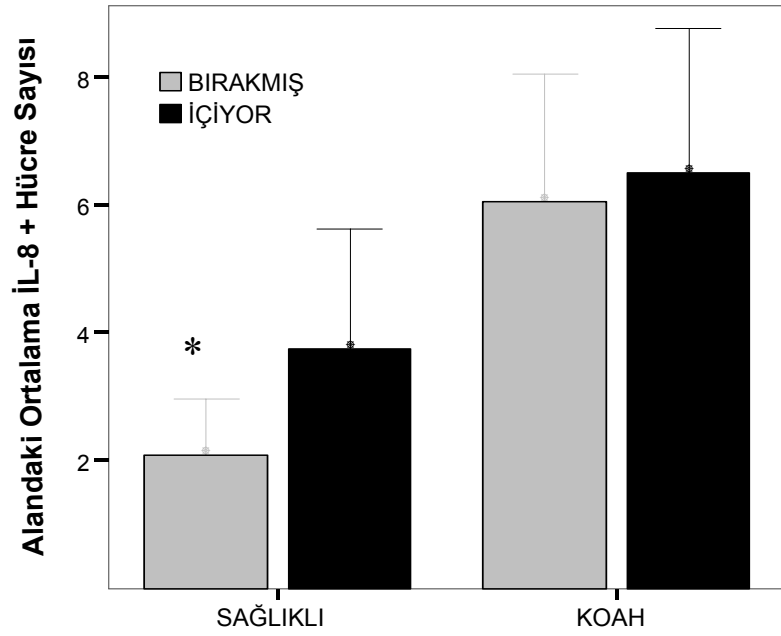
Şekil 13. Çalışma gruplarındaki ortalama nötrofil sayısı



Şekil 14. Çalışma gruplarındaki ortalama IFN- γ + hücre sayısı

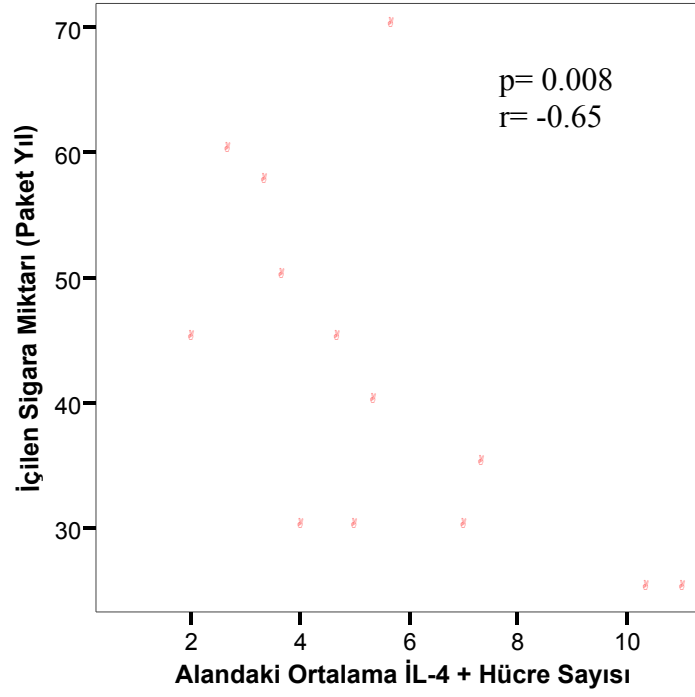


Şekil 15. Çalışma gruplarındaki ortalama IL-4+ hücre sayısı

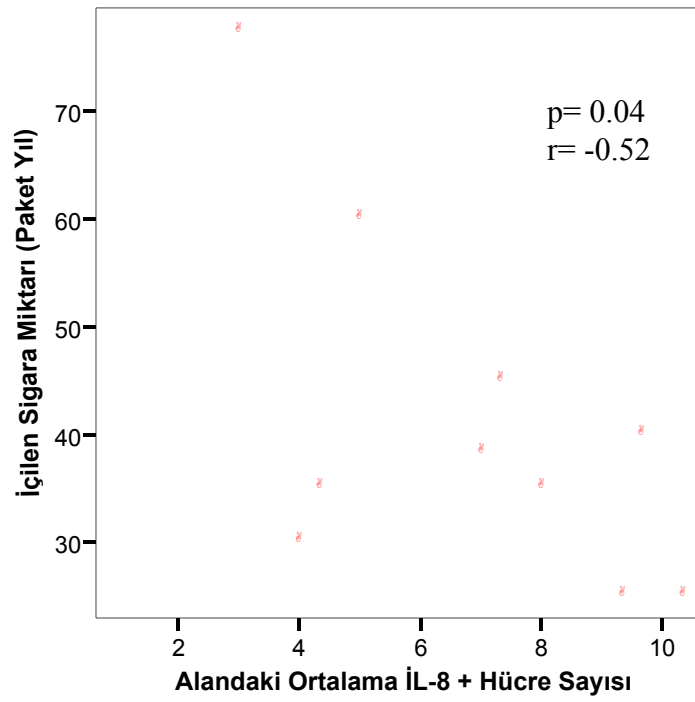


Şekil 16. Çalışma gruplarındaki ortalama IL-8+ hücre sayısı

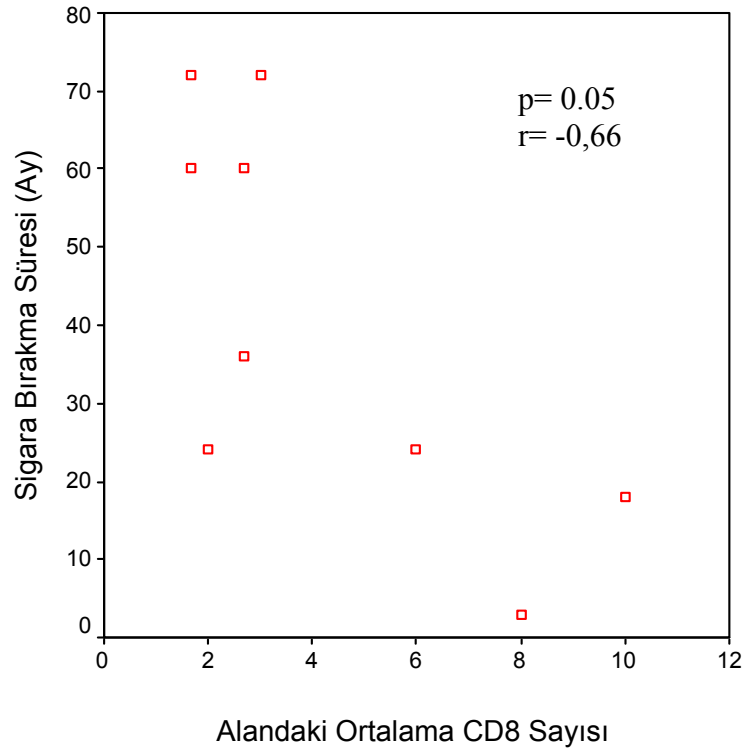
* sigarayı bırakmış sağlıklı ve sigarayı bırakmış KOAH'lı grup ile karşılaştırıldığında $p < 0.01$



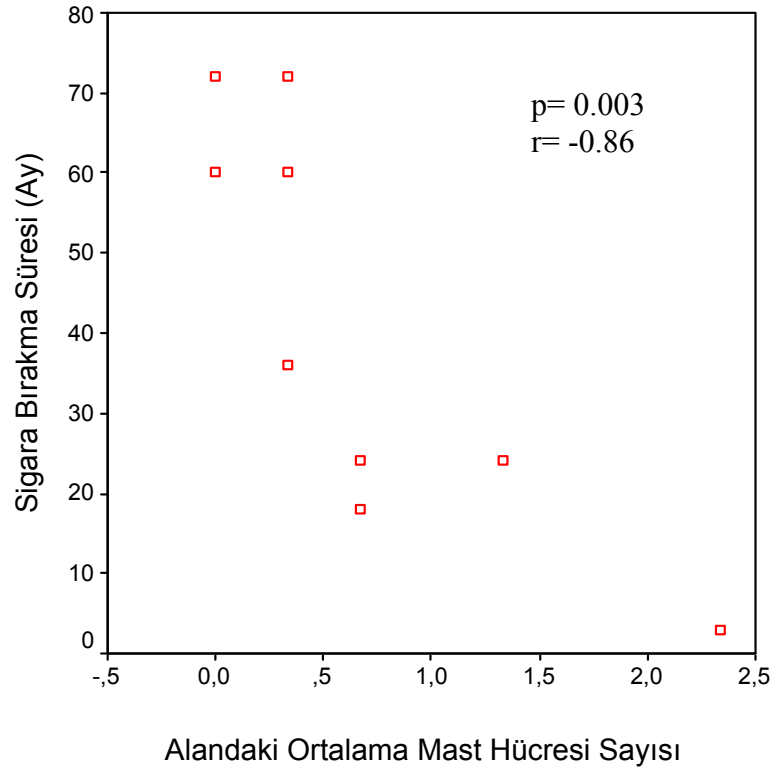
Şekil 17. KOAH'lı bireylerde içilen sigara miktarı (paket yıl) ile IL-4+ hücre sayıları arasındaki korelasyon



Şekil 18. KOAH'lı bireylerde içilen sigara miktarı (paket yıl) ile IL-8+ hücre sayıları arasındaki korelasyon



Şekil 19. Sağlıklı bireylerde sigara bırakma süreleri ile CD8+ hücre sayısı arasındaki korelasyon



Şekil 20. Sağlıklı bireylerde sigara bırakma süreleri ile mast hücre sayısı arasındaki korelasyon

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, sigarayı bırakmış ve halen içmekte olan sağlıklı ve KOAH'lı yetişkinlerin endobronşiyal biyopsi örneklerinde, inflamasyonda yer alan değişik hücrelerin sayısı araştırılarak, sigarayı bırakmanın havayolu inflamasyonu üzerindeki etkisi incelenmiştir. Sigarayı bırakmış sağlıklı grupta sigara içen sağlıklı gruba göre CD8 hücre sayısının düşük olduğu, sigara içen ve bırakan KOAH'lı hastalar arasında inflamatuvar hücrelerin sayısı yönünden anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. Sağlıklı bireylerin, sigara bırakma süreleri ile CD8, mast hücre sayıları arasında negatif korelasyon bulunmasına rağmen, KOAH'lılarda sigara bırakma süreleri ile inflamatuvar hücrelerin sayısı arasında ilişki bulunmamıştır.

Bu çalışmanın longitudinal değil bir kesit alan çalışma oluşu, incelenen sağlıklı kişi ve KOAH'lı hasta sayılarının düşük olması, sigara içme durumunun objektif testler yerine kişilerin ifadelerine dayanması ve biyopsi örneklerinde otomatik sayım sisteminin kullanılmamış olması elde edilen sonuçları olumsuz etkilemiş olabilir. Buna karşın, KOAH'lı hastaların yanı sıra sigara içen ve bırakmış sağlıklı yetişkinlerin de incelenmiş olması, çalışma gruplarındaki bireylerin oral-inhale steroid kullanmamış olmaları ve astıma sahip olmamaları elde ettiğimiz sonuçları güçlendirmektedir.

Çalışmamızda incelediğimiz 15 KOAH'lı hasta ve 21 sağlıklı yetişkin karşılaştırıldığında, sigara içme süreleri, ortalama yaş, cinsiyet durumları ve sigara bırakma süreleri yönünden anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen, KOAH'lı hastaların endobronşiyal biyopsi örneklerinde ortalama CD3+, CD4+, CD8+, IL-4+, IL-8+, IFN-gama+ hücre sayıları ve makrofaj sayısının anlamlı boyutta yüksek olduğu saptanmıştır. Elde edilen bu sonuç, sigara içicilerde gözlenen sigaraya ilişkin inflamasyonun KOAH'lılarda çok ileri boyutlara ulaştığı şeklindeki literatür verileri ile uyumludur^{44,45}.

Benzer yaş ve sigara içme süresine sahip olan sağlıklı sigara içen (Grup-2) ve sağlıklı sigarayı bırakmış (Grup-1) bireyler karşılaştırıldığında, bakılan inflamatuvar hücreler içinde ortalama CD8+ hücre sayısı sigara bırakmış grupta, sigara içenlere göre anlamlı olarak düşük bulunmuş olup diğer hücrelerde anlamlı fark saptanmamıştır. Buna ek olarak, sağlıklı grupta sigarayı bırakma süresi ile CD8+ hücre sayısı arasında negatif bir korelasyon bulunduğu saptanmıştır. Bronşiyal biyopsiler üzerinde yapılan bir çalışmada sigarayı bırakan sağlıklı bireylerde mast hücre sayısında azalma, B hücrelerde artma

bulunmuştur⁵. Kronik solunumsal semptomları olan sağlıklı sigara içenlerde, sigaranın bırakılmasının havayollarındaki inflamasyona olan etkisini bronşiyal biyopsi kullanarak araştıran bir başka çalışmada CD3, CD4,CD8, makrofaj ve nötrofil sayılarında sigara bırakanlar ve içenler arasında fark bulunmamıştır⁴⁶. Balgam incelemeleri ile yapılan çalışmaların bazılarında sigaranın bırakılması ile IL-8 seviyesinde değişiklik bulunmazken bazılarında makrofaj, eozinofil, IL-8 seviyelerinde ve inflamatuvar hücrelerde azalma tesbit edilmiştir^{5, 47, 48}. Bronkoalveolar lavaj sıvısı ile yapılan incelemede sigarayı bırakan grupta nötrofil sayısı düşük bulunmuş fakat diğer inflamatuvar hücreler arasında fark bulunmamıştır⁴⁹. Sigarayı bırakan sağlıklı kişilerin balgam ve BAL örneklerinde yapılan çalışmalarda inflamasyonda kısmen geri dönüşümün olduğu gösterilmesine rağmen bronşiyal biyopsilerde net bir sonuca ulaşamamıştır²¹. Bizim çalışmamızdan elde edilen veriler, sağlıklı sigara içicilerde sigaranın bırakılmasının inflamasyonda gerilemeye sebep olduğunu ve CD8+ hücrelerin aktif sigara içimini yansıtan bir parametre olduğunu düşündürmektedir.

KOAH'lı hastalarda sigara içiminin bırakılmasının havayollarındaki inflamasyona etkisini araştırmak amacı ile benzer yaş ve sigara içme öyküsü olan sigara içen (Grup-4) ve sigarayı bırakmış (Grup-3) KOAH'lı hastalar karşılaştırılmıştır. Sigara bırakan grupta IL-4+ ve IFN-gama+ hücreler dışında tüm parametreler düşük bulunmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı boyutta bulunmamıştır. Buna ek olarak, KOAH'lı hastaların sigara bırakma süreleri ile inflamatuvar hücre sayıları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgulara göre KOAH gelişmeyen sigara içicilerde sigaranın bırakılması inflamasyonda kısmen gerilemeye sebep olurken, KOAH'lı hastalarda inflamasyon devam etmektedir. Lapperre ve arkadaşlarının bronşiyal biyopsiler üzerinde yaptığı bir çalışmada sigara bırakan grupta CD4 lenfositler ve plazma hücreleri daha fazla bulunmuş olup, CD8, makrofaj ve nötrofil sayılarında fark tesbit edilmemiştir. Aynı çalışmada 3.5 yıldan daha önce sigarayı bırakmışlarda CD8 sayısı daha düşük bulunmuştur^{2,50}. Willemse ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içen ve bırakanlar arasında bronşiyal biyopsideki inflamatuvar hücrelerde fark bulunmamasına rağmen balgam incelemesinde nötrofiller, lenfositler, IL-8 ve ECP seviyeleri sigara bırakanlarda artma göstermiştir⁵. Balgamda yapılan diğer bir çalışmada içen ve bırakanlar arasında IL-8, eozinofilik katyonik protein, myeloperoksidaz seviyelerinde fark saptanmamıştır⁵¹. Bizim çalışmamızda sigarayı bırakan ve içmeye devam eden KOAH'lı hastalar arasında

inflamasyon parametreleri yönünden anlamlı bir farklılık saptanmamış olması ve elde edilen sonuçların sigara bırakma süresi ile ilişkili bulunmaması birkaç yönden değerlendirilebilir. Elde ettiğimiz sonuç incelenen hasta sayısının düşük olması, endobronşiyal biyopsi materyalindeki inceleme yöntemimiz ve sigarayı bırakmanın hasta ifadelerine dayanması ile ilişkili olabilir. Bir diğer açıklama da elde ettiğimiz sonuç, KOAH'daki inflamasyonun özelliği ile ilgili olabilir. Bu çalışmada sigaranın bırakılmasına rağmen inflamasyon parametrelerinde değişiklik olmaması sigaradan bağımsız olarak sürekli bir uyarının varlığını düşündürülebilir. İnflamasyonun devamlılığından sorumlu olabilecek çeşitli nedenler ileri sürülmüştür. KOAH'lı hastalarda havayollarının bakterilerle ve virüslerle kronik kolonizasyonun inflamatuvar cevaptan sorumlu olabileceği ve sigaranın kesilmesine rağmen bu cevabın devam ettiği öngörülmüştür⁵². Bununla bağlantılı olarak, latent adenovirüs DNA'sının sigara bırakmaya rağmen havayollarında bulunması bu artmış inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir. Epitel hücrelerindeki apoptozisin sigara bırakılmasından sonrada devam etmesi inflamasyonun sürmesinde etken olabileceği düşünülmüştür⁵³. Ayrıca sigaranın etkilerine bağlı olarak gelişen otoimmün hastalık sürecinin inflamasyonun devam etmesinden sorumlu olabileceği belirtilmiştir⁵⁴. Bir çalışmada süregen inflamasyonun, sigaranın bırakılmasıyla havayollarında oluşan doku tamir sürecine bağlı olarak gelişen yararlı bir inflamasyon olduğu belirtilmiştir⁵. Bizim çalışmamızdan elde edilen bulgular, aktif sigara içiminin etkilerinden farklı olarak KOAH'da başka mekanizmalarında inflamasyondan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

KOAH'da sigara dışında inflamasyonu tetikleyen diğer nedenlerin varlığını sorgulamak amacıyla, benzer yaş, cinsiyet ve sigarayı bırakma süreleri olan grup-1 ve grup-3'ün sonuçları karşılaştırılmıştır. Sigarayı bırakmış sağlıklı gruba karşılaştırıldığında sigarayı bırakmış KOAH'lı hastalarda endobronşiyal biyopsi materyalinde ortalama CD4+, IL-8+ hücre sayılarının ve makrofaj sayısının anlamlı boyutta yüksek olması, sigarayı bırakmış KOAH'lı hastalarda inflamasyonda bu hücrelerin önemli rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Benzer farklılık sigara içen sağlıklı ve KOAH'lı hasta grubunda izlenmemiştir. Bu da sigara içiminin neden olduğu inflamasyonun baskılayıcı etkisine bağlı olabilir.

Sonuç olarak, sigarayı bırakan sağlıklı grupta CD8+ hücrelerin azaldığı, buna karşılık sigarayı bırakan ve içmeye devam eden KOAH'lı hastalar arasında inflamatuvar

parametrelerde anlamlı farklılık bulunmadığı saptanmıştır. Bu veriler sigara içiminin bırakılmasının sağlıklı ve KOAH'lı bireylerde farklı etkilerde bulunabileceğini, KOAH'da sigara dışında inflamasyonu tetikleyen diğer mekanizmaların bulunduğunu düşündürmektedir. Bu konuda kesin yargıya ulaşmak için daha geniş gruplarda, longitudinal ve inflamasyonu değişik boyutlarda (balgam, BAL, endobronşiyal biyopsi) inceleyen çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sigara içiminin bırakılmasının, KOAH'da ve sağlıklı sigara içicilerde havayolu inflamasyonuna olan etkisini araştırmak amacıyla, sigarayı bırakmış sağlıklı ve KOAH'lı bireylerin bronşiyal mukozalarında CD3, CD4, CD8, makrofaj, eozinofil, mast hücre, nötrofil, IL-4+, IL-8+, IFN- γ + hücrelere immünohistokimyasal yöntemle bakılmıştır.

Aktif sigara içiminin bırakılması sağlıklı sigara içicilerde KOAH'lılara göre havayolu inflamasyonunda farklı etkilere neden olduğu gözlenmiştir. Sigarayı bırakmış sağlıklı bireylerde CD8+ T-lenfositlerin, sigara içmeye devam eden sağlıklı yetişkinlere göre daha düşük çıkması CD8 hücrelerinin aktif sigara içimiyle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Halen sigara içmekte olan ve sigarayı bırakmış olan KOAH'lı hastalar arasında inflamatuvar parametreler yönünden fark bulunmaması, sigaranın etkileri dışında inflamasyonu tetikleyen başka mekanizmaların olduğunu düşündürmektedir.

Sigara içen ve bırakan KOAH'lılarda inflamatuvar parametrelerde farklılık olmaması bazı nedenlere bağlanmıştır. Sigaranın bırakılmasına rağmen havayollarında doku tamir olayına bağlı gelişen inflamasyon, havayollarında bakteri ve virüslerle kronik kolonizasyonuna bağlı gelişen inflamatuvar cevap, epitel hücrelerindeki apoptozisin sigara bırakılmasına karşın devam etmesi, süregelen inflamasyonda önemli role sahip olabilecek faktörler olarak düşünülmüştür.

Aktif sigara içiminin bırakılmasının, havayolu inflamasyonuna olan etkilerinin KOAH'lı ve sağlıklı içicilerde daha iyi anlaşılabilmesi için geniş gruplarda, longitudinal ve inflamasyonu değişik boyutlarda (balgam, BAL, endobronşiyal biyopsi) inceleyen çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2005. (www.goldcopd.org/Guidelineitem.asp?/2)
2. **Lapperre TS, Postma DS.** Relation between duration of smoking cessation and bronchial inflammation in COPD. *Thorax*, **2006**; 61:115-121.
3. **Fletcher C, Peto R.** The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ*, **1977**; 1:1645-1648.
4. **Simmons MS, Connett JE.** Smoking reduction and the rate of decline in FEV1: results from the Lung Health Study . *Eur Respir J*, **2005**; 25:1011-1017.
5. **Willemse BW, Hacken NH.** Effect of 1-year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers. *Eur Respir J*, **2005**; 26:835-845
6. **Turato G, Di Stefano A.** Effect of smoking cessation on airway inflammation in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*, **1995**; 152:1262-1267
7. **Ind PW.** COPD disease progression and airway inflammation: uncoupled by smoking cessation. *Eur Respir J*, **2005**; 26:764-766.
8. **Celli BR, MacNee W.** Standarts for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* **2004**; 23: 932-946.
9. **Shapiro SD, Snider GL.** Obstructive diseases. In: *Nadel JA, Murray JF. Textbook of Respiratory Medicine*. 4. Ed., Philadelphia: Curtis Center, **2005**; 1115-1153.
10. **Mannino DM.** Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Definition and Epidemiology. *Respir Care* **2003**; 48(12):1185-1191.
11. **Fishman A.** Chronic obstructive lung disease. In: *Fishman A. Eds. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. 3. Ed., Newyork: Mcgraw-Hill Co; **1998**; 659-681
12. **Kocabaş A.** KOAH'da doğal gelişim. Umut S, Yıldırım N. *Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı(KOAH)* . İstanbul, Turgut Yayıncılık ve Ticaret Anonim Şirketi, **2005**; B2:10-27.
13. Sağlık Bakanlığı RSHMB Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkinlik Çalışması. Hastalık yüğü final raporu 2004 Ankara.
14. **Calverley P, Bellamy D.** The challenge of providing better care for patients with chronic obstructive disease: the poor relation of airways obstruction. *Thorax*, **2000**; 117:15-19
15. **Marvisi.M, Civardi G.** Chronic Obstructive Pulmonary Disease beyond Cigarette Smoke. *Respiration* **2005**; 72:575-576
16. **J. Anto, P. Vermeire.** Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* **2001**; 17:982-984
17. **Gülbay BE, Acıcan T.** Patogenez ve İnflamasyon. In: Saryal SB, Acıcan T. *Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı*. Ankara, Bilimsel tıp yayınevi, **2003**; B2:21-33.
18. **Satcher D.** Cigars and public health. *N Eng J Med*, **1999**; 23:1829-1831

19. **Lukanich J.** Tobacco and public health. *Chest*, **1999**; 116:486-489
20. **Jacobs D, Adachi H.** Cigarette smoking and mortality risk. *Arch Intern Med.* **1999**; 159:733-740
21. **Willemse BWM, Postma DS.** The impact of smoking cessations on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur Respir J* **2004**; 23:464-476.
22. **Prescott E, vestbo J.** Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, **1999**; 54:737-747.
23. **Senior R, Shapiro S.** Epidemiology, pathophysiology and pathogenesis. In: *Fishman A. Eds. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. 3rd Ed., New York: McGraw-Hill Co; **1998**:659-681
24. **Saetta M.** Airway inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **1999**; 160: S17-S20
25. **M Saetta, Di Stefano A.** CD8 T lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **1998**; 157: 822-856
26. **Tsoumakidou M, Tzanakis N.** Inflammatory cell profiles and T-lymphocytes subsets in chronic obstructive pulmonary disease and severe persistent asthma. *Clin Exp Allergy* **2004**; 34:234-240
27. **Stockley R.** Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med*, **1999**; 160:549-552
28. **Gizycki M J, Hattotuwa K L.** Effects of fluticasone propionate on inflammatory cells in COPD: an ultrastructural examination of endobronchial biopsy tissue. *Thorax* **2002**; 57:799-803
29. **Hattotuwa KL, Gizycki JM.** The effects of inhaled fluticasone on Airway Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **2002**; 165:1592-1596
30. **Macnee W.** Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* **2005**; 2:258-266
31. **Cosio MG, Majo J.** Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD: Role of T Cells. *Chest* **2002**; 121:160-165.
32. **Wouters FME.** Local and systemic inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc*, **2005**; 2:26-33.
33. **Barnes PJ.** Mediators of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmacol Rev*, **2004**; 56:515-548
34. **Barnes PJ, Shapiro SD.** Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J*, **2003**; 22:672-688
35. **Miotto D, Ruggieri MP.** Interleukin-13 and -4 expression in the central airways of smokers with chronic bronchitis. *Eur Respir J*, **2003**; 22:602-608.
36. **Kharitonov SA, Barnes PJ.** Effects of corticosteroids on noninvasive biomarkers of inflammation in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc*, **2004**; 1:191-199.
37. **Rutgers SR, Timens W.** Markers of active airway inflammation and remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical and Experimental Allergy*, **2001**; 31:193-205.
38. **Kharitonov SA.** Exhaled markers of inflammatory lung diseases: ready for routine monitoring? *Swiss Med Wkly*, **2004**; 134:175-192

39. **Crapo RO, Jensen RL.** Airway inflammation in COPD: physiological outcome measures and induced sputum. *Eur Respir J*, **2003**; 21:19S-28S.
40. **Hattotuwa K, Gamble EA.** Safety of bronchoscopy, biopsy, and BAL in research patients with COPD. *Chest*, **2002**; 122:1909-1912.
41. **Jeffery P, Holgate S.** Methods for the assessment of endobronchial biopsies in clinical research. *Am J Respir Crit Care Med*, **2003**; 168:S1-S17.
42. **Gamble E, Qiu Y.** Variability of bronchial inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: implications for study design. *Eur Respir J*, **2006**; 27:293-299.
43. **Chanez P, Enander I.** Interleukin 8 in bronchoalveolar lavage of asthmatic and chronic bronchitis patients. *Int Arch Allergy Immuno*, **1996**; 111:83±8.
44. **Lams BEA, Sousa AR.** Subepithelial immunopathology of large airways in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, **2000**; 15:512-516.
45. **Saetta M, Baraldo S.** CD8+ve cells in the lungs of smokers with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **1999**; 160:711-717.
46. **Turato G, Di Stefano A.** Effect of smoking cessation on airway inflammation in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*, **1995**; 152:1262-1267.
47. **Vernooy JH, M Kucukaycan.** Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med*, **2002**; 166:1218-1224.
48. **Swan GE, Hodgkin JE.** Reversibility of airways injury over a 12 month period following smoking cessation. *Chest*, **1992**; 101:607-612.
49. **Capelli A, Di Stefano A.** Increased MCP-1 and MIP-1 beta in bronchoalveolar fluid of chronic bronchitis. *Eur Respir J*, **1999**; 14:160-165.
50. **Hogg JC.** Why does airway inflammation persist after the smoking stops? *Thorax*, **2006**; 61:96-97.
51. **Yamamoto C, Yoneda T.** Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin -8. *Chest*, **1997**; 112:505-510.
52. **Shapiro SD.** End-stage chronic obstructive pulmonary disease: the cigarette is burned out but inflammation rages on. *Am J Respir Crit Care Med*, **2001**; 64:469-473.
53. **Hodge S, Hodge G.** Increased airway epithelial and T-cell apoptosis in COPD remains despite smoking cessation. *Eur Respir J*, **2005**; 25:447-454.
54. **Agusti A, Macnee W.** Hypothesis: Does COPD have an autoimmune component? *Thorax*, **2003**; 58:832-834.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Atıl Kalecik

Doğum Tarihi ve Yeri : 1973- Mersin

Medeni Durumu : Evli

Adres : Mahfesiğmaz mah. 51 sok. Ata sitesi B-blk, D:21
Adana

Telefon : 03222325877

E-mail : atilka73@yahoo.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri : Merkez sağlık ocağı Ermenek/Karaman, Gaziantep
Üniversitesi Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı
Gaziantep

Dernek Üyelikleri : Toraks Derneği

Alınan Burslar : -

Yabancı Dil : İngilizce