

164440

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KOAH AKUT ATAK NEDENİYLE ENTÜBE OLAN
HASTALARDA İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN
HASTALIKLA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gazi GÜLBAŞ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. S. Savaş HACIEVLIYAGİL

MALATYA - 2005

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TABLolar DİZİNİ.....	II
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	III
RESİMLER DİZİNİ.....	IV
KISALTMALAR DİZİNİ.....	V
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı.....	2
Epidemiyoloji.....	2
Patoloji.....	7
Patogenez.....	8
Fizyopatoloji.....	12
Klinik özellikler.....	14
Tanı yöntemleri	16
Ayırıcı Tanı.....	19
Evreleme.....	19
Tedavi	20
MATERYAL VE METOD.....	25
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	38
SONUÇLAR.....	42
ÖZET.....	43
SUMMARY.....	44
KAYNAKLAR.....	45

I-TABLolar DİZİNİ

TABLO-1 KOAH'ta risk faktörler.....	4
TABLO-2 KOAH ayırıcı tanısı.....	19
TABLO-3 ATS-ERS konsensus raporuna göre KOAH evrelemesi	20
TABLO-4 Hastaların gruplara göre genel ve demografik özellikleri.....	28
TABLO-5 Hastaların evrelerine göre tam kan sayımı, biyokimya, SFT ve AKG değerleri	29
TABLO-6 Bronş lavaj örneklerinde gruplara göre hücre dağılımları	32

II-ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1. Bronşiyal biyopsilerde iltihap hücrelerinin yoğunluğu	30
ŞEKİL 2. Bronşiyal biyopsilerde nötrofil hücrelerinin yoğunluğu.....	32
ŞEKİL 3. Bronş lavajı nötrofil sayısı ile korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı olan parametreler	
a. Vücut kitle indeksi.....	33
b. FEV ₁ değeri	34



III-RESİMLER DİZİNİ

RESİM 1. Normal bazal membran kalınlığı.....	30
RESİM 2. Bazal membran kalınlığı artan KOAH'lı olgu	30
RESİM 3. KOAH'lı hastada hafif inflamasyon	31
RESİM 4. Nötrofilden zengin bronş lavajı	33
RESİM 5. Orta düzeyde lenfosit ve plazma hücreden zengin bronş biyopsisi.....	33
RESİM 6. Makrofajdan zengin bronş lavajı.....	34
RESİM 7. Eozinofilden zengin bronş lavajı	34

KISALTMALAR

- KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
FOB: Fiberoptik bronkoskopi
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
AAT: Alfa 1 antitripsin eksikliği
SFT: Solunum fonksiyon testi
FEV₁ : Bir saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim
NO: Nitrik oksit
PHT: Pulmoner hipertansiyon
BAL: Bronkoalveolar lavaj
MMP: Matriks metalloproteinaz
IL-11: İnterlökin-11
TNF- α : Tümör nekroz faktör- α
LTB₄: Lökotrien B4
MMP-8: Matriks metalloproteinaz-8
MMP-9: Matriks metalloproteinaz-9
IL-1 β : İnterlökin-1 β
GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
TGF- β : Transforming growth faktör- β
VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör
MCP-1: Makrofaj kemotaktik peptid-1
GRO- α : Growth related oncogen
NF- κ B: Transkripsiyon faktör- κ B
VKİ: Vücut kitle indeksi
IL-13: İnterlökin-13
ET-1: Endotelin-1
MIP-1 α : Makrofaj inflamatuvar protein-1 α
MIP-1 β : Makrofaj inflamatuvar protein-1 β
EGF: Epidermal growth faktör

VIP: Vazoaktif intestinal peptid

SLPI: Sekretuar lökosit proteaz inhibitör

RV: Rezidüel hacim

FRC: Fonksiyonel rezidüel kapasite

TLC: Total akciğer kapasitesi

FEF_{%25-75}: Zorlu vital kapasitenin % 25'-75'i kadar zorlu ekspiratuar akım

FEF_{%25}: Zorlu vital kapasitenin % 25'i kadar zorlu ekspiratuar akım

FEF_{%50}: Zorlu vital kapasitenin % 25'i kadar zorlu ekspiratuar akım

FEF_{%75}: Zorlu vital kapasitenin % 75'i kadar zorlu ekspiratuar akım

Raw: Havayolu rezistansı

Gaw: Havayolu iletimi

VC: Vital kapasite

DLCO: Karbonmonoksit için difüzyon kapasitesi

SaO₂: Arteriyel oksijen satürasyonu

AKG: Arter Kan Gazı

BT: Bilgisayarlı tomografi

HE: Hematoksilen Eosin

PBSS: Fosfat tamponlu serum fizyolojik

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) patogeneğinde inflamasyonun rolü önemlidir. Nötrofiller başta olmak üzere birçok inflamatuvar hücre ve inflamasyon belirteçlerinin KOAH'da arttığı kanıtlanmıştır. KOAH akut atak (alevlenme) dönemlerinde inflamasyonun daha da arttığı düşünülmektedir. Çeşitli çalışmalarda inflamatuvar hücreleri ve inflamasyon belirteçlerinin, KOAH ataklarında arttığı gösterilmiştir.

İnflamasyonun hava yollarında gösterilmesi balgam, indükte balgam gibi invazif olmayan yöntemlerle olabilir. Ancak bu yöntemlerle alınan örneklerde üst solunum yolu kontaminasyonu olabilir ve alt solunum yolunu yansıtmayabilir. Fiberoptik bronkoskopi (FOB) gibi invazif yöntemleri kullanarak, doğrudan alt solunum yollarından örnek alma imkanı olabilmektedir. Ancak FOB işlemi, KOAH olgularında ve özellikle atak dönemlerinde morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Entübe edilen hastalarda, FOB entübasyon tüpü içerisinden daha kolay yapılabilir.

Bu çalışmada, atak nedeniyle ve atak dışı nedenlerle entübe olan KOAH olgularının, bronkoskopik biyopsi ve bronş lavaj sitoloji bulgularının inflamasyon açısından birbirleriyle ve akciğer hastalığı dışı nedenlerle entübe olan hastalarla karşılaştırılması amaçlandı.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Tanım

KOAH, tam olarak geri dönüşümü olmayan, hava akımı kısıtlanması ile karakterize, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Başta sigara olmak üzere, zararlı partiküller, çevresel ve kişiye bağlı risk faktörlerinin etkisi ile ortaya çıkar. Hava akımı kısıtlanması, çoğu olguda ilerleyicidir ve bronş hiperreaktivitesi ile birlikte bulunabilir. Genetik olarak duyarlı kişilerin risk faktörleri ile uzun süre ve yüksek dozda karşılaşmaları sonucu kronik inflamasyon gelişerek kronik bronşit veya amfizemin klinik, fizyolojik ve patolojik değişiklikleri ortaya çıkar (1).

Kronik bronşit, klinik bir tanımdır. Akciğer tüberkülozu, bronşektazi, akciğer absesi gibi başka bir hastalığa bağlanmayan, birbirini izleyen en az iki yıl boyunca her yıl en az üç ay devam eden, öksürük ve balgam çıkarmadır (1,2).

Amfizem ise patolojik bir tanımdır. Terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarının, belirgin fibrozisin eşlik etmediği duvar hasarı ile birlikte anormal ve kalıcı genişlemesidir (3,4).

Kronik bronşit ve amfizemli hastalarda, kronik hava akımı kısıtlanması gelişmediği sürece KOAH varlığından söz edilemez. KOAH'da, kronik hava akımı obstrüksiyonunun nedeni, akciğerlerde gelişen inflamasyonun yol açtığı parankim harabiyeti, küçük hava yollarındaki daralma ve peribronşiyal fibrozistir (2).

1.2. Epidemiyoloji

KOAH, tüm dünyada en sık görülen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Hastalığın oluşturduğu ekonomik ve sosyal yük, oldukça önemli boyutlardadır (1).

1.2.1. Morbidite ve Prevalans

KOAH'ta, semptomlar ile hava akımı kısıtlanmasının şiddeti arasındaki ilişki zayıftır. Bu nedenle, KOAH prevalansı konusundaki bilgiler yetersizdir. Yapılan çalışmalar, KOAH hastalarının sadece %25'inin bir sağlık kuruluşunca bilindiğini göstermektedir (5). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 1996'da, 16 milyon KOAH hastasının bulunduğu bildirilmiştir. Ancak, gerçek sayının 30-35 milyon civarında olduğu tahmin edilmektedir (1). ABD'de 25-75 yaş grubu genel popülasyonu temsil eden geniş bir örneklem grubunda 1988-1994 yılları arasında yapılan NHANES III çalışmasında (6), hafif KOAH prevalansı ($FEV_1/FVC < \%70$ ve FEV_1 beklenenin $\geq \%80$) %6.9, orta şiddette KOAH prevalansı ise ($FEV_1/FVC < \%70$ ve FEV_1 beklenenin $< \%80$) %6.6 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, beyaz erkekler arasında KOAH prevalansı sigara içicilerde %14.2, sigarayı bırakanlarda %6.9 ve hiç içmeyenlerde ise %3.3 olarak bulunmuştur. Beyaz kadınlarda ise, bu oran sigara içenlerde %13.6, sigarayı bırakanlarda %6.8 ve hiç içmeyenlerde %3.1'dir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, hastalık prevalansı, tüm dünyada erkeklerde binde 9.34, kadınlarda binde 7.3'tür (1,6).

Ülkemizde 1976'da Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstü erişkinlerde KOAH prevalansının %13.6 (erkeklerde %20.1, kadınlarda %8.2) olduğu bildirilmiştir (7). Sağlık Bakanlığı verilerine göre, tüm hastanelere KOAH ve astım tanısıyla yatırılan hasta oranı, 1997'de yüzbinde 203'tür ve 2000 yılında 156354 hasta KOAH ve astım tanılarıyla hastanelerden taburcu edilmiştir (2,8). Ülkemizde kesin rakamlar bilinmemekle beraber 2.5-3 milyon KOAH hastası olduğu tahmin edilmektedir (8).

1.2.2. Ekonomik Yük

KOAH, 1993 yılında ABD'de 14.7 milyar dolar doğrudan sağlık maliyetine, 4.7 milyar dolar morbiditeye bağlı, 4.5 milyar dolar da mortaliteye bağlı dolaylı sağlık maliyetine neden olduğu tahmin edilmektedir. Yıllık 23.9 milyar dolarlık KOAH'ın toplam sağlık maliyeti, ABD'de yıllık astım maliyetinin iki katını aşmaktadır (3).

1.2.3. İş Gücü Kaybı

KOAH, tüm dünyada 1990 yılı verilerine göre, iş gücü kaybına yol açan hastalıklar açısından 12. sıradadır, 2020 yılında ise 5. sıraya yükseleceği tahmin edilmektedir (3).

1.2.4. Mortalite

KOAH, tüm dünyada giderek artan bir mortalite nedenidir. DSÖ verilerine göre (1998), tüm dünyada 600 milyon KOAH'lı hasta bulunmaktadır. Her yıl KOAH nedeniyle 2.3 milyon kişi ölmektedir. Dünyadaki ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada yer alır (8). Sigara içme bağımlılığının artmasına bağlı olarak 2020 yılında üçüncü ölüm nedeni olması beklenmektedir. DSÖ verilerine göre KOAH'da mortalite hızı erkeklerde binde 4.55, kadınlarda binde 4.19'dur. ABD'de son 20 yılda kadınlar arasında KOAH mortalitesi, önceki değerlerin iki katını aşmıştır (1,2).

Ülkemizde kesin rakamlar tam bilinmemekle beraber; astım ile birlikte KOAH mortalite oranı, Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1997'de yüzbinde 2.3 olarak saptanmıştır. Ancak, bu rakamlar ülkemizde KOAH'a bağlı mortalite oranlarını yansıtmaktan çok uzaktır. Ülkemizde sigara içme alışkanlığının yaygınlığına bağlı olarak hastalığın mortalitesinin daha yüksek olması beklenmektedir (2).

1.3. Risk Faktörleri

Üç önemli risk faktörü vardır; sigara içimi, mesleki veya çevresel toz ve dumanlarla karşılaşma ve kalıtsal alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. Sigara, en önemli risk faktörüdür. KOAH gelişiminde rol oynayan diğer faktörler Tablo 1'de görülmektedir (2).

Tablo 1. KOAH'ta risk faktörleri.

Çevresel faktörler	Konakçı ile ilgili faktörler
Sigara içimi	Alfa-1 antitripsin eksiliği
Aktif sigara içimi	Genetik faktörler
Pasif sigara içimi	Aile öyküsü
Annenin sigara içimi	Etnik faktörler
Mesleki karşılaşmalar	Yaş
Hava kirliliği	Hava yolu hiperreaktivitesi
Dış ortam	Atopi
İç ortam	Düşük doğum ağırlığı
Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk	Semptomlar
Diyetle ilgili faktörler	
Yüksek tuzlu diyet	
Diyetle antioksidan vitaminlerin azlığı	
Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı	
Enfeksiyonlar	

1.3.1. Sigara içiciliği

KOAH için en önemli risk faktörüdür. Gelişmiş ülkelerde, sigara veya diğer tütün ürünlerinin tümü, KOAH gelişim riskinin %80-90'ından sorumludur. Hastaların

büyük bir kısmı sigara içicisi olmasına rağmen; sigara içicilerinin daha küçük bir kısmında (%10-20'inde) KOAH gelişmektedir. Duyarlı sigara içicisi olarak adlandırılan bu kişilerde, duyarlılığın neden arttığı henüz kesin olarak bilinmemektedir. Hem genetik hem de, diğer çevresel risk faktörleri de etkisi olabilir (1,2).

1.3.2. Pasif sigara içiciliği

Sigara içmeyenlerin sigara dumanı etkisinde kalmasını ifade eden “pasif sigara içiciliği” de, solunum semptomlarına ve KOAH gelişimine neden olabilir. Sigara içen ebeveynlerin çocuklarında solunum semptomları ve solunum yolu hastalıklarının prevalansı yüksektir. Bu çocukların solunum fonksiyon testlerinde (SFT), sigara içmeyen ailelerin çocuklarına göre küçük ama ölçülebilir farklar görülmüştür (2).

1.3.3. AAT eksikliği

KOAH'a yol açtığı bilinen tek genetik hastalıktır. AAT, nötrofil elastazın akciğer dokusu üzerine yıkıcı etkisini engeller. Eksikliği durumunda, alveol duvarında harabiyet ve amfizem gelişir. Glikoprotein yapısında olan AAT, kromozom 14 üzerindeki bir tek gen tarafından kodlanır. AAT geni son derece pleomorfik olup, bu gendeki çeşitli mutasyonlar ile hastalık oluşur. AAT eksikliği, otozomal resesif geçişlidir. AAT eksikliği olan kişilerde, normal PiMM allelleri yerine PiSS veya PiZZ allelleri bulunur. PiZZ fenotipine sahip kişilerde, amfizem riski yüksek iken, PiSS fenotipine sahip kişilerde amfizem riski yoktur. Heterozigotlarda (PiSZ), orta derecede risk vardır. Ağır AAT eksikliği, amfizem ile birlikte sıklıkla bronşite, daha az oranda da bronşektaziye yol açar. Sigara içimi, hastalığın ortaya çıkışını hızlandırır (2).

1.3.4. Cinsiyet ve ırk

KOAH prevalans ve mortalitesi, erkeklerde kadınlara göre daha yüksek saptanmıştır. Bu fark genellikle sigara ve çevresel faktörlere bağlıdır. Özellikle son yıllarda kadınlardaki sigara içme oranlarının artmasına bağlı olarak bu fark azalmaktadır. Kadınların erkeklere göre sigaranın etkisi ve ciddi KOAH gelişimine daha duyarlı oldukları da bilinmektedir (8).

NHANES III çalışmasında, hafif ve orta KOAH prevalansı, erkeklerde kadınlara göre, beyaz ırkta siyahlara göre daha yüksek saptanmıştır (6).

1.3.5. Düşük Doğum Ağırlığı

Annelerin, gebelikleri sırasında sigara içmesi, fetus için önemli bir risk faktörü olup, intrauterin büyümeyi ve immün sistemin gelişimini olumsuz etkiler. Düşük doğum ağırlığı ile dünyaya gelen çocukların, yetişkinlik dönemlerinde akciğer fonksiyonlarında azalma olduğu gibi, KOAH risklerinin de arttığı bildirilmektedir (1,8).

1.3.6. Sosyoekonomik Durum

Düşük sosyoekonomik koşullar, ev içi ve ev dışı hava kirliliği, kötü beslenme ve diğer düşük sosyoekonomik koşulların yol açtığı faktörler, KOAH riskini artırmaktadır (3).

1.3.7. Mesleksel Maruziyet

KOAH, sigara içmeyen kişiler arasında da yaygın bir hastalıktır. Mesleksel maruziyet, KOAH gelişimi için önemli risk faktörüdür. Meslekleri nedeniyle zararlı maddeleri soluyan kişiler, sigara da içiyorlarsa, KOAH gelişme riski daha da artmaktadır. Kimyasal dumanlar, organik ve inorganik tozlarla yeterince yoğun ve uzun süre karşılaşma, sigara etkisinden bağımsız olarak hava yolu aşırı cevaplılığında, birinci saniyede zorlu ekspiratuar hacim (FEV₁) azalma hızında ve KOAH mortalitesinde artışa neden olur. KOAH riski yüksek olan meslekler arasında maden işçiliği (silika, kadmiyum ve kömür gibi), metal işçiliği, ulaşım sektörü ve odun/kağıt üretiminde çalışma, çimento, tahıl ve tekstil işçiliği gelmektedir (3,8).

1.3.8. Çevresel Kirlilik

Ev içi ve ev dışı ortamdaki kirli hava, KOAH morbiditesini arttırmaktadır. Büyük kentlerdeki yüksek düzeyde hava kirliliği, kalp ve akciğer hastalıklarını için önemli risk faktörleridir. Ancak hava kirliliğinin, KOAH gelişimindeki rolünün, sigaraya göre oldukça az olduğu tahmin edilmektedir (3,8). Ayrıca, hava kirliliği, KOAH ataklarında önemli bir risk faktörüdür (9).

Evlerde ısınma ve yemek pişirme amacıyla kullanılan çeşitli bitkisel ve hayvansal yakıtlar (biomass); karbonmonoksit ve iritan özellikteki nitrik oksit (NO) kaynakları olup, havalandırmanın yetersiz olduğu durumlarda iç ortam kirliliğine yol açarak, KOAH gelişmesinde rol oynayabilir. Kırsal bölgelerde, kadınlarda görülen önemli bir KOAH nedenidir.

1.3.9. Tekrarlayan Bronkopulmoner Enfeksiyonlar

Çocukluk çağında özellikle de yenidoğan döneminde, geçirilen solunum yolu enfeksiyonları, akciğer gelişimini ve savunma mekanizmalarını olumsuz etkileyerek ileri yaşlarda KOAH gelişimi için risk oluşturur (5).

1.3.10. Beslenme

Tablo 1’de gösterilen bazı diyet faktörleri KOAH gelişiminde rol oynayabilir. Malnutrisyon ve kilo kaybı solunum kas gücü ve kas kütlelerini azaltarak, egzersiz kapasitesinde azalmaya ve yüksek morbiditeye neden olur.

1.4. Doğal Seyir

KOAH'da morbidite ve mortalitenin en önemli belirleyicisi FEV₁'deki azalmadır. Bu nedenle KOAH seyri, yıllık FEV₁ azalması ile değerlendirilir. Sigara içmeyen sağlıklı kişilerde FEV₁ değeri, yaklaşık 35 yaşından sonra her yıl 25-30 ml kadar azalır. Bu azalma sigaranın zararlı etkilerine duyarlı kişilerde, günlük sigara tüketimine paralel olarak daha hızlı olup, yılda 150 ml'ye kadar ulaşabilmektedir. Bu duyarlı kişileri, KOAH oluşmadan önce belirleyecek bir test yoktur. Sigaranın bırakılması, FEV₁'deki azalma hızını yavaşlatır ve FEV₁ azalma hızı, hiç sigara içmemiş aynı yaştaki kişilerdeki değerlere ulaşır. Bu nedenle sigaranın bırakılması, hangi yaşta olursa olsun, prognozu olumlu yönde etkilemektedir (1,10).

1.5. Prognoz

Hava yolu obstrüksiyonunun reversibil olması iyi prognoz göstergesidir. Ağır hava yolu obstrüksiyonu ve hiperkapni varlığı kötü prognoz göstergesidir. FEV₁ değeri, beklenenin %50'sinin altında ise prognoz kötüdür. FEV₁ değeri, 1 litrenin altında olan hastalarda, önemli iş gücü kayıpları gelişir ve oluşan ciddi nefes darlığı nedeniyle hastalar günlük aktivitelerini güçle sürdürürler. Bu hastalarda 1 yıl içinde saptanan mortalite yaklaşık %50'dir (1,8).

1.6. Patoloji

KOAH'la ilgili patolojik değişiklikler, büyük hava yolları, küçük hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda görülür (1).

Büyük hava yolları; sigara dumanı ve diğer iritanlara kronik olarak maruz kalma, submukozal bez hücrelerinin sayısı ve büyüklüğünde ve goblet hücreleri sayısında artışa yol açmaktadır (1). Epitelyal hücrelerde atrofi, skuamöz metaplazi, siliyer hücrelerin sayısında ve ortalama siliyer uzunlukta azalma görülür (11).

Küçük hava yolları; çapı 2 mm'den küçük bronş ve bronşiyollerden oluşan küçük (periferik) hava yollarında, muköz tıkaçlar, goblet hücre metaplazisi, hava yolu duvarında inflamasyon, peribronşiyal fibrozis ve düz kas hipertrofisi görülür. Bu değişiklikler, hava yolu duvarında kalınlaşmaya neden olarak lümende daralmaya yol açmaktadır. Hastalık ilerlediğinde fibrozis gelişir, hava yollarında mukus ve kollajen birikimi olur ve skuamöz metaplazi gelişebilir.

Akciğer parankiminde gözlenen temel değişiklik amfizemdir. Asinüs içinde etkilendikleri bölgeye göre, iki farklı amfizem tipi tanımlanmıştır. Sentriasiner (sentrilobüler) amfizemde, respiratuar bronşiyollerde dilatasyon ve destruksiyon saptanmaktadır. Panasiner (panlobüler) amfizemde, terminal bronşiyol distalindeki tüm

hava boşlukları yani asinüslerin tamamı etkilenmiştir. Sigara içenlerde görülen sentrilobüler amfizem üst loblarda yerleşirken, AAT eksikliğinde görülen amfizem panasiner tipte olup, alt loblarda yerleşir (1).

Pulmoner damarlardaki değişiklikler; damar duvarında kalınlaşma ve endotelial disfonksiyon saptanan temel değişikliklerdir. Bunu, damar düz kas artışı, CD8+ T lenfositler ve makrofajların damar duvarına infiltrasyonu izler (12). Hastalığın ileri dönemlerinde amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişir. Pulmoner hipertansiyon (PHT), sağ ventrikül dilatasyonu ve hipertrofi gelişerek kor pulmonaleye yol açar (1).

1.6.1. İnflamasyon

KOAH'taki inflamasyonun mekanizmaları, henüz çok iyi bilinmemektedir. İnflamasyona katılan değişik hücreler (makrofajlar, T lenfositler, özellikle de CD8(+) T lenfositler, nötrofiller) ve bu hücrelerden salınan değişik mediyatörler (proteazlar, oksidanlar ve toksit peptidler) akciğerlerde hasar gelişimine neden olmaktadır. Başta sigara olmak üzere, zararlı toz ve partiküllerin inhalasyonu, hava yolu epitel hücrelerini ve makrofajları uyarmaktadır. Aktive makrofajlar epitelooid hücreler ve CD8(+) T lenfositlerden hava yollarına nötrofil kemotaksik faktörler salınmasına yol açmaktadır. KOAH'lı hastaların bronkoalveoler lavaj (BAL) örneklerinde makrofaj sayısı 5-10 kat artmış bulunmaktadır. Makrofajların, gerek nötrofil kemotaksik faktörler, gerekse matriks metalloproteinazlar (MMP) üreterek, KOAH'taki inflamatuvar süreci yönlendirdiği düşünülmektedir. Nötrofiller için seçici kemoatraktan özellikte bir kemokin olan interlökin-8 (IL-8), KOAH'lı hastaların indüklenmiş balgamlarında yüksek konsantrasyonlarda saptanmaktadır. IL-8; makrofaj, nötrofil ve hava yolu epitel hücrelerinden salınabilir.

KOAH'lı hastaların balgamlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunan tümör nekroz faktör- α (TNF- α)'nın, IL-8 yapımını artırdığı düşünülmektedir(24).

Hava yollarındaki nötrofiller için, diğer güçlü kemoatraktan özellikteki sitokin lökotrien B4 (LTB₄) olup, balgamda yüksek düzeylerde saptanmaktadır. Kemotaksik faktörlerce hava yollarına çekilen nötrofiller, nötrofil elastaz ve diğer proteazlar sekrete ederek hem parenkim harabiyetine katkıda bulunmakta, hem de mukus hipersekresyonuna neden olmaktadır. KOAH'ta gelişen akciğer inflamasyonu, proteaz-antiproteaz ve oksidan-antioksidan dengesini bozarak hava yollarında ve akciğer parankiminde hasar gelişimine neden olmaktadır (6,24).

1.7. Patogenez

KOAH patogenezinde, inflamasyonun yanı sıra, proteinaz-antiproteinaz dengesizliği ve oksidatif stres rol oynamaktadır (1). KOAH'da akciğerin farklı bölümlerinde nötrofiller, makrofajlar ve CD8(+) lenfositlerde artış tipiktir (3). Özellikle KOAH alevlenmelerinde eozinofillerde artış mevcuttur (13,14).

KOAH hastalarının balgam, indükte balgam ve BAL örneklerinde, aktif nötrofil sayısında artış tespit edilmiştir (15-18). Sigara içenlerde FEV₁ değerindeki hızlı düşüş, balgamdaki artmış nötrofil düzeyi ile ilişkilidir (19). Sigarayı bırakanlarda, hava yollarındaki inflamasyonun devam etmesi, sigara maruziyetinin kalkmasına rağmen inflamasyonun devam ettiğini gösterir (20,21). Nötrofiller, nötrofil elastaz, katepsin G ve proteinaz 3'ün dahil olduğu serin proteinazlar ve matriks metalloproteinaz-8 (MMP-8) ve matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) sekrete ederler. Bu enzimler, alveolar destrüksiyona ve kronik mukus hipersekresyonuna neden olurlar (3). Hava yollarına nötrofil birikimi, vasküler adhezyonla sonuçlanır. Bunlar, muhtemelen aktive makrofajlar, epitelial hücreler ve CD8(+) T lenfositlerden, IL-8, LTB₄ gibi nötrofil kemotaktik faktörler salgılatırlar (22).

KOAH'lı hastaların bronşiyal biyopsi, BAL ve indükte balgamlarında yapılan çalışmalarda, büyük ve küçük hava yolları ile akciğer parankiminde makrofajların arttığı saptanmıştır (23,24). Makrofajlar, TNF- α , IL-8, LTB₄ gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımını kontrol eder (3).

KOAH'lı hastalarda, T lenfositlerde (özellikle CD8(+)) artış saptanmıştır (25,26). CD8(+) T hücreler; granzyme-B, perforin ve TNF- α salgılayarak hücre yıkımına neden olur ve alveolar epitelial hücrelerde apoptoza yol açarlar (27).

Stabil KOAH'lı hastaların bronş biopsilerinde eozinofili saptanmıştır. Ancak bu hastaların bir kısmında beraberinde astım da olduğu düşünülmektedir (13,28). Eozinofili, kronik bronşitli hastaların bronşiyal bezleriyle ilişkilidir. Ancak KOAH alevlenmelerinde de belirgin eozinofili saptanmaktadır (14,29,30).

Sigara duman ile aktive olan epitelial hücrelerden sentez ve sekrete edilen TNF- α , interlökin 1 β (IL-1 β), granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve IL-8 gibi çeşitli mediyatörler, inflamatuvar hücre farklılaşması, kemotaksisi ve aktivasyonunda görev almaktadır. Özellikle transforming growth faktör- β (TGF- β) küçük hava yollarındaki epitelial hücrelerde lokal fibrozis oluşturur. Ayrıca NO, endotelin, arasıdonik asit ve sitokin gibi çeşitli proinflamatuvar mediatörleri de sentez edebildiği gösterilmiştir. Vasküler endotelial growth faktör (VEGF) reseptörlerinin,

ratlarda bloklanması alveolar hücrelerin apoptozisini artırır ve amfizem benzeri patolojiye neden olur (31).

Dentritik hücrelerin, immün yanıtın başlamasında temel rol oynadıklarına inanılır. Makrofaj, lenfosit ve nötrofil gibi inflamatuvar hücreleri aktive edebilmektedir (32).

1.7.1. KOAH'da İnflamatuvar Mediyatörler

KOAH'da aktive hücrelerden potent proteinazlar, oksidanlar ve toksik peptidleri içeren çeşitli mediyatörler salgılanır. Bu mediyatörler, akciğer yapılarına hasar verebilir veya nötrofilik inflamasyonu devam ettirirler (3).

1.7.1.1. LTB₄

Nötrofiller için güçlü bir kemoatraktan olan LTB₄, KOAH'lı hastaların balgamında artmış miktarlarda vardır (33). LTB₄, muhtemelen alveolar makrofajlardan ve nötrofillerin kendisinden kaynaklanır. AAT eksik hastaların alveolar makrofajlarından, daha fazla miktarda LTB₄ salgılanır (34).

1.7.1.2. IL-8 ve Kemokinler

Nötrofiller için kemoatraktan olan IL-8, KOAH'lı hastaların indükte balgam ve BAL örneklerinde yüksek konsantrasyonlarda vardır (15,35-37). IL-8, makrofajlar nötrofiller ve havayolu epitel hücreleri tarafından sentezlenir. IL-8, monosit ve nötrofillerin kemotaksisini içerir (1).

CC kemokin olan makrofaj kemotaktik peptid-1(MCP-1), KOAH'lı hastaların BAL örneklerinde artmıştır. MCP-1, monositler, mast hücreleri ve bazofiller için potent kemoatraktanır. Growth related oncogen (GRO- α), sigara içenlerde ve KOAH'da artar. Nötrofiller ve monositler içinde kemotaktiktir (24,38).

1.7.1.3. TNF- α

TNF- α ; makrofajlar başta olmak üzere, T hücreleri, mast hücreleri ve epitelyal hücrelerden salınır. TNF- α , transkripsiyon faktör- κ B (NF- κ B)'i aktive ederek, epitelyal hücreler ve nötrofillerde, IL-8 geni salınımını başlatır. TNF- α , KOAH'lı hastaların hem balgam hem de bronşiyal biyopsilerinde, yüksek oranda bulunurlar. TNF- α , vücut kitle indeksi (VKİ) ve enerji dengesini etklemektedir. Kilo kaybı olan hastalarda, TNF α düzeyi yüksek bulunmuştur (39-41).

1.7.1.4. TGF 1 β

TGF-1 β , KOAH'da alveolar epitelyal hücreler ve küçük havayollarında artarak, küçük hava yollarında fibrotik oluşuma yolaçar (42,43).

1.7.1.5. IL-13

İnterlökin-13 (IL-13), MMP'ları artırarak amfizem yapabilir (44).

1.7.1.6. Endotelin 1

Endotelin 1 (ET-1), endotelden köken alan vazokonstrüktör peptid olup, KOAH'lı hastaların balgamında artmıştır (45). ET-1, şiddetli PHT'da pulmoner vasküler yeniden yapılanmada önemli olabilir.

1.7.1.7. MIP-1 α

Makrofaj inflamatuvar protein-1 α (MIP-1 α)'nın, KOAH'lı hastaların hava yolu epitellerinde salınımı artmıştır(46).

1.7.1.8. MIP-1 β

Makrofaj inflamatuvar protein-1 β (MIP-1 β), KOAH'lı hastaların BAL örneklerinde, sigara içen, sigarayı bırakan ve hiç içmeyenlere göre yüksek oranda saptanmıştır (47)

1.7.1.9. GM-CSF

GM-CSF, stabil KOAH hastalarının BAL örneklerinde artmıştır ve alevlenme dönemlerinde bu artış daha belirgin olmaktadır (48)

1.7.1.10. EGF

Epidermal growth faktör (EGF) ve TGF- β , KOAH'lı hastaların epitelyal ve submukozal hücrelerinde salınımı artmaktadır. Hava yollarında fibrozis ve daralmaya yol açar (43,49).

1.7.1.11. Nöropeptidler

Substans-P, kalsitonin gen ilişkili peptid, vazoaaktif intestinal peptid (VIP) gibi nöropeptidlerin damarsal fonksiyonlar ve mukus sekresyonları üzerine etkisi vardır (3,50,51).

1.7.1.12. Komplemanlar

KOAH'lı hastalarda C_{5a} kemotaksisinin, kompleman yolağını aktive ettiği düşünülmektedir(3).

1.7.2. İnflamasyon ve Sigara

Sigara ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi gösteren çok geniş kapsamlı çalışmalar vardır (52,53). Ayrıca, sigara dumanı makrofaj ve epitel hücrelerini, TNF- α , LTB₄ ve IL-8 gibi inflamatuvar mediatörlerin salgılanması için aktive eder (54,55).

İnflamasyon, KOAH tanısı olmayan sigara içicilerinin akciğerlerinde de vardır. Bu inflamasyon, KOAH'lıların akciğerindeki inflamasyona benzer fakat, yoğunluk olarak azdır. Bununla birlikte, niçin tüm sigara içicilerde KOAH gelişmediği ve normal

koruyucu inflamatuvar cevabın bazı sigara içicilerde aşırı ve zararlı olduğu tam olarak anlaşılmamaktadır (3).

1.7.3. Proteinaz-Antiproteinaz Dengesizliği

KOAH, proteinazların aşırı üretimi ve aktivasyonu veya antiproteinazların üretiminin azalması ve inaktivasyonuna bağlı da ortaya çıkabilir. Sigara dumanı ve diğer risk faktörleri, inflamatuvar hücrelerden proteinaz kombinasyonu salınımına yol açarak oksidatif stres oluşumuna yol açabilir, diğer taraftan oksidasyon ile çeşitli antiproteinazların aktivitesinin azalmasına yol açabilir. KOAH patogenezinde rol alan önemli proteinazlar; nötrofiller tarafından üretilen elastaz, katepsin-G, proteinaz-3 makrofajlar tarafından üretilen katepsin B, L, S ve çeşitli MMP'lardır (56,57). Proteinazlar, başta elastin ve kollajen olmak üzere, alveol duvarını yıkabilirler. KOAH patogenezinde yer alan önemli antiproteinazlara; AAT, sekretuar lökoproteinazlar ve MMP doku inhibitörleri en iyi örneklerdir. Nötrofil elastaz parankim yıkımı yanısıra, muköz bez hiperplazisi ve mukus sekresyonu yaparlar (32).

1.7.4. Oksidatif Stres

KOAH'da oksidanların artışına bağlı olarak oksidan-antioksidan dengesizliği gelişmektedir. Oksidatif strese ait belirleyiciler, sigara içicilerin, KOAH'lının bronş epitelini döşeyen sıvıda, nefeslerinde ve idrarlarında gösterilmiştir. H₂O₂ ve nitrik oksit, sigara dumanı tarafından oluşturulan ya da inflamatuvar hücrelerden serbestleşen ve direkt ölçülebilen oksidanlardır.

H₂O₂, hem stabil hem de alevlenme dönemlerinde KOAH'lının nefesinde artarken, NO özellikle alevlenme döneminde artmış olarak ölçülmektedir (57,58).

Oksidatif stres, çeşitli yollarla KOAH gelişimine katkıda bulunmaktadır. Oksidanlar protein, lipid ve nükleik asit gibi biyolojik moleküllerle reaksiyona girerek, ekstrasellüler matriks hasarı, hücre disfonksiyonu ve ölümlerine yol açmaktadırlar. Oksidatif stres aynı zamanda proteinazları aktive ederek ve AAT, sekretuar lökosit proteaz inhibitörü (SLPI) gibi antiproteinazları inaktive ederek proteinaz-antiproteinaz dengesizliğine de yol açmaktadır. Oksidanlar; IL-8, TNF- α gibi inflamatuvar genlerin ekspresyonunu yöneten transkripsiyon faktörü NF- κ B'nin aktivasyonu ile inflamasyonu artırmaktadır. Oksidatif stres, ayrıca reversibl havayolu daralmasında da rol alabilmektedir (3).

1.8. Fizyopatoloji

KOAH'da fizyolojik anormallikler, mukus hipersekresyonu, siliyer disfonksiyonu, havayolu obstrüksiyonu ve aşırı havalanma bulguları ve gaz değişim anormallikleri, PHT ve sistemik etkilerdir (1).

1.8.1. Mukus Hipersekresyonu ve Siliyer Disfonksiyon

KOAH'da inflamatuvar mediyatörlerin etkisiyle mukus sekrete eden hücrelerde hipertrofi ve sayılarında artış, mukus hipersekresyonuna yol açar. Bu değişiklikler KOAH' daki ilk fizyolojik bulgulardır. İleri dönemlerde silyalı epitel hücrelerde skuamöz metaplazi gelişebilir (3).

1.8.2. Hava yolu Daralması ve Hiperinflasyon

KOAH'da saptanan temel fizyopatolojik değişiklik, ekspiratuvar hava akımı obstrüksiyonudur. Bu sonuçtan sorumlu iki temel patofizyolojik süreç bulunmaktadır. Bunlardan ilki, proteolitik akciğer parankim hasarındır. Bu hasar, amfizem gelişimine ve akciğer esnekliğinde kayba neden olmaktadır. Akciğerlerin elastik geri çekilme (recoil) özelliğindeki kayıp, hava yollarının daralmasına yol açmaktadır. Bu durum, hava yollarının ekspirasyonda erkenden kapanmasına ve akciğerde hava hapsine yol açar. İkinci süreç ise küçük hava yolu hastalığıdır. Küçük hava yollarındaki inflamasyon ve peribronşiyal fibrozis, bu hava yollarının daralmasına yol açmaktadır. Küçük hava yolu hastalığı ve amfizem, hem hava yolu direncinde artmaya hem de maksimum ekspiratuvar hava akım hızında azalmaya neden olur. Hava yolu duvarındaki kalınlaşma hava yolu daralmasında artışa ve alveolar desteğin kaybına yol açar (2).

Hava akımını etkileyen patolojik değişikliklerin farklı dağılım göstermesi, ventilasyon perfüzyon dengesizliğiyle sonuçlanır. Kronik hava yolu obstrüksiyonunun en önemli sonuçlarından biri, akciğerlerde aşırı hava birikmesidir. Bu durum, rezidüel volüm (RV), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve bazen de total akciğer kapasitesi (TLC)'nde artışa neden olur. Akciğerin aşırı havalanması, inspiratuvar kasların istirahatteki uzunluğunu kısaltır ve sonuçta bu kasların kontraksiyonda oluşturacakları kuvvetin azalmasına yol açar (2).

1.8.3. Gaz Değişim Anormallikleri

İlerleyen olgularda periferik hava yollarında obstrüksiyon, parankimal hasar, pulmoner damar anormallikleri akciğer gaz değişim kapasitesini azaltarak, önce hipoksi, daha sonra hiperkapni gelişimine neden olur. Ventilasyon-perfüzyon dengesizliği anormal gaz değişiminin en önemli sebebidir (59). Amfizemde elastik geri çekilmenin azalmasına bağlı olarak ventilasyon azalır, bu durumda hipoksiyi artırır.

Pulmoner arteriyollerde hipoksik vazokonstriksiyon da perfüzyonu azaltır, alveolar hipoventilasyon ve solunum kaslarında aşırı çalışma hipoksemi, hiperkapni ve solunumsal asidoza yol açar (2,3).

1.8.4.PHT ve Kor Pulmonale

KOAH ileri evresinde görülen en önemli kardiyovasküler komplikasyon ve kötü prognoz göstergesidir. KOAH'da PHT, vazokonstriksiyon, pulmoner arterlerde yeniden yapılanma, damar duvarlarında kalınlaşma, pulmoner kapiller yatakta destrüksiyona bağlı olmaktadır. PHT, kor pulmonale gelişimi ile ilişkilidir. Sağ ventrikülde hipertrofiye yol açar (2,3).

1.9. Klinik Özellikler

1.9.1.Semptomlar

Hastaların başlıca semptomları; öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı ve hışıltılı solunumdur. Hastalığın erken döneminde hastaların çoğunda hiçbir semptom bulunmaz veya hastalar semptomlarını önemsemezler. Semptomların şiddeti ile akciğer fonksiyonları arasında zayıf ilişki vardır.

Öksürük, KOAH gelişiminde çoğunlukla ilk semptomdur. Başlangıçta sabahları aralıklı olur. Öksürük, sıklıkla prodüktiftir, hastalar tarafından çoğunlukla sigaraya bağlanır.

Balgam başlangıçta sabahları, daha sonraları tüm gün boyunca olmaktadır. Genellikle yapışkan, mukoid ve küçük miktarlardadır. Balgam renginde ve miktarında değişiklik, enfeksiyöz alevlenme olarak değerlendirilir.

Dispne, başlangıçta eforla ortaya çıkar. Ancak hastalığın ilerlemesi, nefes darlığını hafif egzersiz veya istirahatte bile ortaya çıkarır. Eforla ortaya çıkan nefes darlığı, genellikle 50 yaşından sonra belirginleşir. Bu sırada hastalarda, orta veya ileri derecede hava akımı kısıtlanması ile uyumlu fonksiyon bozukluğu vardır.

Hastalık ilerledikçe ataklar sıklaşır. İleri aşamalarda hipoksemimin sonucu olarak siyanoz gelişir. Hipoksemimin daha da belirginleşmesi ile hiperkapni de oluşur. Sabahları oluşan baş ağrısı, hiperkapniyi düşündürmelidir. Hipoksemik ve hiperkapnik hastalarda, sağ kalp yetmezliği ve ödem gelişmektedir.

KOAH'ın ileri aşamalarında, anoreksi ve kilo kaybı görülür. Kilo kaybı, akciğer fonksiyonlarının daha da kötüleşmesine neden olduğu gibi, akciğer fonksiyonlarındaki kötüleşme de kilo kaybına yol açabilmektedir (1-3).

1.9.2. Öykü

Her hastada detaylı anemnez alınmalıdır. Sigara öyküsü, ayrıntılı sorulmalıdır. Hastanın sigaraya ne zaman başladığı, günde kaç adet içtiği, kaç yıldır içtiği sorgulanmalıdır. Sigarayı bırakmış ise ne zaman, hala içiyorsa arada hiç bırakıp bırakmadığı sorulmalıdır. Mesleki, çevresel maruziyet ve hastanın hobileri sorulmalıdır. Hastanın astım, allerji, tüberküloz, çocukluk çağında ve sonrasında başka bir enfeksiyon veya hastalık geçirip geçirmediği özgeçmişte sorulmalıdır. Soygeçmişte, ailede KOAH veya başka bir solunum hastalığı olan kişilerin olup olmadığı sorulmalıdır. Hastanın daha önce KOAH atağı geçirip geçirmediği, varsa acil başvuruları ve hastane yatışları sorgulanmalıdır.

Hastaların kalp, nörolojik hastalıklar gibi ek hastalıkları, depresyon, anksiyete semptomlarının olup olmadığı, daha önceki ve şu an kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Ayrıca hastanın günlük aktivitesi, iş gücü ve ekonomik kayıpları incelenmelidir (1)

1.9.3. Fizik Muayene

KOAH'da semptomlarda olduğu olduğu gibi fizik muayene bulgularının da hava yolu obstrüksiyonunun derecesiyle ilişkisi zayıftır. Bu nedenle fizik muayenenin normal olması KOAH tanısından uzaklaştırır. Ayrıca, KOAH'ın erken evresinde fizik muayene normaldir (1).

1.9.3.1. Solunumsal Bulgular

İnspeksiyonda, fiçi göğüs, büyük dudak solunumu, yardımcı solunum kaslarının kullanımı olabilir. Palpasyonda, göğüs ekspansiyonunda azalma olur. Perküsyonda, hiperinflasyon veya olası büle bağlı olarak vokal frenitus artabilir. Oskültasyonda, ekspirum uzaması, ronküs, kaba ral duyulabilir veya solunum sesleri azalabilir. Kalp oskültasyonunda ikinci seste çiftleşme, pulmoner veya triküspit yetmezliği üfürümü gibi kor pulmonale bulguları tespit edilebilir (1).

1.9.3.2. Sistemik Bulgular

Boyun venöz dolgunluğu, karaciğer büyümesi, periferik ödem, kor pulmonale veya ciddi hiperinflasyona bağlı oluşabilir. Kas kitle kaybı veya periferik kas zayıflığı malnütrisyonu düşündürülebilir. Mukozal membranların mavimsi renk alması ve siyanoz hipokseminin göstergesi olabilir (1).

1.9.4. Tanı Yöntemleri

1.9.4.1. SFT

SFT, KOAH'lı olgularda tanının konulmasında, hastalık şiddetinin belirlenmesinde, hastalık seyrinin, tedaviye yanıtın izlenmesinde ve prognozun değerlendirilmesinde önemlidir.

KOAH'taki en belirgin fonksiyonel bulgu, ekspiratuvar akım hızlarında azalmadır. Ekspirasyonun başında efora bağımlı bir dönem vardır (PEFR). Bundan sonra alveollerden ağıza doğru basınç azalması meydana geldiğinden intratorasik havayollarındaki basınç plevral basınca göre azalır, dolayısıyla havayolları dinamik olarak kompresyona uğrar ve bu bölümdeki zorlu ekspiratuvar akımların efordan bağımsız olmasına yol açar.

KOAH'ta ilk etkilenen alan periferik havayollarıdır. Zorlu ekspirasyon eğrisi üzerinde hesaplanan FEV₁, havayolları obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde en sık kullanılan ve en güvenilir parametredir. Zorlu ekspirasyon ortasındaki akım hızı (FEF₂₅₋₇₅), küçük havayolları obstrüksiyonu hakkında bilgi veren hassas bir testtir. FEF₅₀ ve FEF₇₅ gibi akım hızları da küçük havayolları obstrüksiyonunda azalır.

Reversibilite testinde, FEV₁'de bazal değere göre bronkodilatör uygulama sonrasında % 12'lik veya 200 ml artış olması havayolu obstrüksiyonunun reversibl olduğunu gösterir. KOAH'ta reversibl komponent görülebilmekle birlikte astım kadar belirgin değildir, bu nedenle astım ile KOAH'ın ayırıcı tanısında önemlidir. Ayrıca KOAH'ın en önemli prognoz göstergelerinden birisi bronkodilatör ile ortaya çıkan FEV₁ değişmesidir. Bronkodilatör testinin, KOAH'ın stabil evresinde yapılması önerilmektedir (1,2).

1.9.4.2. Göğüs Radyografisi

Arka-ön ve yan akciğer grafisi, tüm hastalarda çekilmelidir. Grafi bulguları, KOAH tanısı için duyarlı değildir. Amfizem, aşırı havalanma bulguları, diaframların aşağıda ve düzleşmiş olması, bronkovasküler gölgelerin azalması, yan grafide göğüs ön arka çapında ve retrosternal havalı bölgede artış olabilir. Aynı zamanda akciğer grafisi, PHT ve kor pulmonale ile ilgili bilgilerde verir. Pnömoni, kanser plevral effüzyon ve pnömotoraks gibi hastalıkları ayırıcı tanısında da önemlidir (1,2).

1.9.4.3. Özel Testler

1.9.4.3.1. Bronş Hiperreaktivitesi

KOAH hastalarında, inhalasyon yoluyla verilen histamin veya metakoline karşı bronş hiperreaktivitesi saptanabilir.

1.9.4.3.2. Havayolu Direnç Ölçümü

Havayolu rezistansı (Raw) havayollarında her bir birim akıma karşı oluşan basınç farkı olup, vücut pletismografi aracılığıyla alveol ve ağız içi basınçları arasındaki farklar hesaplamak suretiyle ölçülmektedir. Raw doğrudan havayolu çapını yansıtan bir parametredir. KOAH'ta, Raw artar, hava yolu iletimi (Gaw) azalır (1).

1.9.4.3.3. Statik Akciğer Volümleri

KOAH hastalarında, FRC, RV ve RV/TLC artmıştır. RV artışına bağlı olarak, vital kapasite (VC) azalmış olabilir. Ağır amfizemde TLC'de belirgin artış saptanır (1).

1.9.4.3.4. Diffüzyon Kapasitesi

Amfizemde alveoler-kapiller yatak kaybına bağlı difüzyon kapasitesi azalmıştır. Difüzyon kapasitesi ölçümü (DLCO), amfizemi astımdan ayırmada klinik önem taşır. DLCO amfizemde azalırken, astımda normal hatta yüksek bulunur (2)

1.9.4.3.5. Solunum Kas Fonksiyonu

KOAH'ta solunum kaslarının fonksiyonu ölçümleri, beslenme bozukluğu ve steroid miyopatisinden kuşkulandığında ya da FEV₁ ile nefes darlığı veya hiperkapni arasında uyumsuzluk olduğunda yapılmalıdır (2).

1.9.4.3.6. Arter Kan Gazları

Noninvaziv oksijen saturasyonu (SpO₂) ≤ %92 olduğunda arteriyel kan gazları (AKG) ölçümüne başvurulur. AKG, orta şiddette ve ağır KOAH hastalarının değerlendirilmesinde gereklidir. FEV₁ < %50 oluncaya kadar genellikle hipoksemi görülmez. Hastalık ilerledikçe hipoksemi şiddetlenir, hiperkapni gelişir (2).

1.9.4.3.7. Egzersiz Testleri

Egzersiz testleri, genelde FEV₁ ile uyumsuz nefes darlığı varlığında egzersiz performansının değerlendirilmesi amacı ile yapılır. Akciğer rehabilitasyonuna alınacak ve operasyon planlanan hastalarda kullanılır (2).

1.9.4.3.8. AAT Değeri

Sigara içmeyen, erken yaşta KOAH gelişen ve aile öyküsü olan hastalarda istenmelidir (2).

1.9.4.3.9. Yaşam Kalitesi Anketi

Hastanın günlük aktivitesinde oluşan kayıpları tespit etmede yardımcıdır. Rutin olarak kullanılmaz (9).

1.9.4.3.10. Bilgisayarlı Tomografi

KOAH hastalarının rutin değerlendirilmesinde toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) önerilmemektedir. Dev büllere sahip hastalarda akciğer rezeksiyonunun sağlayacağı yararın tahmini, volüm azaltıcı cerrahiye karar verilmesi veya bronşektazi, pulmoner emboli, akciğer kanserinden şüphelenildiğinde BT istenmelidir (2).

1.9.4.3.11. Balgam İncelemesi

Alevlenmelerde balgam gram boyaması ve kültürü yapılmalıdır (2).

1.9.4.3.12. Elektrokardiyografi

Kor pulmonale bulgularının değerlendirilmesinde önemlidir (2).

1.9.4.3.13. PHT Ölçümü

Ekokardiyografi veya invaziv olarak sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülebilir (2).

1.9.4.3.14. Uyku Çalışması (Polisonmografi)

Özellikle uyku apne sendromundan kuşkulandığında, noktürinal oksijen desatürasyonu olan hastalarda gerekebilir (2).

1.9.5. Ayırıcı Tanı

KOAH, astım başta olmak üzere diğer obstrüktif akciğer hastalıkları ve benzer klinik bulgulara sahip akciğer ve kardiyak hastalıklarla karışabilmektedir (1). Tablo 2'de KOAH ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar ve farklılıkları görülmektedir.

Tablo 2. KOAH Ayırıcı Tanısı

Tanı	Özellikler
KOAH	Başlangıç orta yaşlarda, yavaş ilerleyen semptomlar, uzun süre sigara içme öyküsü
Astım	Başlangıç erken yaşlarda, Gece veya günün ilk saatlerinde semptomlar gözlenir, alerji, rinit ve/veya ekzema varlığı Aile hikayesi, çoğunlukla reversible hava yolu obstrüksiyonu
Konjestif kalp yetmezliği	Oskültasyonda bazallerde ince raller Akciğer grafisinde genişlemiş kalp Pulmoner ödem Solunum fonksiyon testlerinde restriksiyon
Bronşektazi	Büyük miktarda pürülan balgam Çoğunlukla bakteriyel enfeksiyonla birliktelik Oskültasyonda kaba raller Akciğer grafisi ve/veya tomografisinde bronşiyal dilatasyon ve bronşiyal duvar kalınlaşması
Tüberküloz	Tüm yaşlarda başlayabilir Göğüs radyografisinde akciğerde infiltrasyon Mikrobiyolojik doğrulama Prevalansı yüksek bölgelerde bulunma
Obliteratif Bronşiolit	Genç yaşlarda başlangıç ve sigara içmeyenlerde Romatoit artrit ve/veya duman maruziyet öyküsü Ekspirasyon Tomografisinde hipodens alanlar
Diffüz panbronşiolit	Çoğunlukla sigara içmeyen erkekleri etkiler Hemen daima kronik sinüzite sahiptirler Akciğer grafisi ve BT'de yaygın küçük sentrilobüler nodüler opasiteler ve hiperinflasyon

1.9.6. Evreleme

Hastaları SFT değerlerine göre evrelendirmek hastalığın izlenmesi ve tedavisinin düzenlenmesinde önemlidir. Hastaların evrelendirilmesi epidemiyolojik, klinik çalışmalar ve sağlık harcamalarının planlanmasında önemlidir. ATS-ERS ve GOLD

klavuzlarındaki FEV₁ değerlerine göre yapılan evrelendirmeler yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 3) (1-3).

Tablo 3. ATS-ERS konsensus raporuna göre KOAH evrelemesi

Evre	Postbronkodilator FEV ₁ /FVC	FEV ₁ (% beklenen)
Risk altında (Sigara içenler, maruziyet hikayesi olanlar, öksürük, balgam veya nefes darlığı olanlar, aile öyküsü)	>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

1.10. Tedavi

KOAH tanısı konulduktan sonra hasta, hastalığı konusunda bilgilendirilip eğitilmeli; tedaviye aktif olarak katılması sağlanmalı ve olabildiğince aktif bir yaşam sürmeye teşvik edilmelidir.

Etkin bir KOAH tedavi planı; hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesi, risk faktörlerinin azaltılması, stabil KOAH tedavisi ve atakların tedavisinden oluşur (3).

Etkili bir KOAH tedavisinin hedefleri ise; hastalığın ilerlemesini önlemek, semptomları gidermek, egzersiz toleransını artırmak, sağlık durumunu iyileştirmek, komplikasyonları ve alevlenmeleri önlemek, hastalığı tedavi etmek ve mortaliteyi azaltmaktır (3).

1.10.1. Sigara bırakma tedavisi

KOAH'ın oluşması ve doğal seyrini belirleyen en önemli faktör sigaradır. Bu nedenle, KOAH tedavisinde ilk ve en önemli adım sigara içen hastaların bu alışkanlığı terk etmesini sağlamaktır. KOAH'ta sigaranın bırakılması ile akciğer fonksiyonlarındaki yıllık kayıplar azalmakta ve yıllık FEV₁ kaybı hiç sigara içmeyenlerin düzeyine düşmektedir. KOAH'ta sigara içiminin bırakılması dışında hiçbir tedavi girişimi, akciğer fonksiyonlarındaki hızlı yıllık azalmayı ve hastalığın doğal seyrini önleyememektedir (61,62).

Sigara bırakma konusunda hekim mutlaka kararlı olmalı, hastaya destek olmalıdır. Gerekli olgularda nikotin ve nikotin dışı farmakolojik tedaviler başlanmalıdır (1,2).

1.10.2.Çevresel ve Mesleksel Maruziyetin Kontrolü

KOAH açısından risk taşıdığı bilinen meslek maruziyetleri kontrol altına alınmalıdır. Bu nedenle, bu iş yerlerinde çalışanların maske ve diğer hijyenik önlemlerle korunması gerekmektedir. Çalışanların belli aralıklarla spirometrik ölçümleri yapılmalıdır (2). Pasif sigara başta olmak üzere çevresel maruziyetten kaçınmak da önemlidir.

1.10.3. Farmakolojik Tedavi

İlaç tedavisinin amacı, bronkodilatasyonun sağlanması, inflamasyonun azaltılması ve sekresyonların atılımının kolaylaştırılmasıdır. KOAH tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlardan hiçbirinin, bu hastalığın temel özelliği olan akciğer fonksiyonunda uzun dönemdeki hızlı azalmayı etkilediği gösterilmemiştir (2,3).

1.10.3.1. Bronkodilatör İlaçlar

Bronkodilatör ilaçlar, KOAH'ın semptomatik tedavisinin temel ilaçlarıdır. KOAH'da yaygın olarak kullanılan bronkodilatör ilaçlar, β_2 -agonistler, antikolinergikler ve metilksantinlerdir (2). Bu ilaçların inhalasyon yolu ile verilmesi ilaçların etkinliğini artırır, yan etkilerinin azalmasını sağlar. İnhaler ilaç kullanan hastaya eğitim verilmesi tedavi başarısını artırır (1).

1.10.3.2. β_2 Agonistler

β_2 -agonistler, düz kas hücrelerinde β_2 -adrenerjik reseptörleri aktive eder. Bu siklik adenosin monofosfatı artırarak bronkodilatasyon sağlar (1). Terbutalin ve salbutamoldan dakikalar içinde yanıt alınırken, etkileri 4-6 saat sürer. Buna karşın uzun etkili formoterol ve salmetrolun etkisi 12 saat ve üzerindedir (3). Özellikle gece semptomu olan hastalarda önerilmektedirler. Çarpıntı, aritmi, tremor, hipokalemi gibi yan etkileri vardır (2).

1.10.3.3. Antikolinergikler

Antikolinergik ilaçlar muskarinik reseptörleri bloke ederek bronkodilatasyon sağlarlar. İpratropiyum kısa etkilidir ve günde dört kez kullanılırken, tiotropiyum ise uzun etkili bir ajan olup günde tek doz kullanımı yeterlidir (2). Prostat hipertrofisi ve glokomu olanlarda dikkatli kullanılması gerekir (1).

1.10.3.4. Metil Ksantinler

Teofilin fosfodiesteraz, adenozin ve prostaglandin inhibisyonu yapıcı, katekolamin salınımını artırıcı, solunum merkezini uyarıcı, kalp debisini artırıcı, diürez yapıcı, diyafragma ve solunum kaslarını güçlendirici ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Teofilinlerin tedavi aralığı dar olması ve ilaç etkileşimleri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Bulantı, kusma, taşikardi, konvulsiyon gibi yan etkileri olabilir (2).

1.10.3.5. Kortikosteroidler

İnhale kortikosteroidler, uzun süreli tedavide hava yollarındaki inflamatuvar yanıtı baskılar (63). Oral veya parenteral kortikosteroidlerin akut KOAH ataklarında kullanılması önerilmektedir (1). Sistemik kortikosteroid kullanımının yan etkilerinden dolayı KOAH atak döneminde 2 haftadan uzun süre kullanılmaması önerilmektedir. İnhale kortikosteroidlerin uzun dönemde etkili olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra, etksiz olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (63-65).

1.10.3.6. Mukolitik İlaçlar

Mukolitik ilaçların özellikle, atak dönemlerinde kullanılması önerilmektedir (1). N asetil sisteinin antioksidan etkileri de olduğu düşünülmektedir (66).

1.10.3.7. Antibiyotikler

İnfeksiyonlara bağlı atak dönemleri dışında kullanımları önerilmemektedir (67).

1.10.3.8. Aşılar

İnfluenza ve pnömokok aşılarının kullanılması önerilmektedir (1,73).

1.10.3.9. Oksijen Tedavisi

Oksijen tedavisinde amaç; hipoksiyi düzeltmek, PaO₂'i en az 60 mmHg'a ve SaO₂'i en az %90'a yüksetmek olmalıdır (1). Uzun süreli oksijen tedavisi (günde 15 saatten fazla) kronik solunum yetmezliğinde yaşam süresini artırır (68). Ağır olgularda ve solunum yetmezliği gelişen olgularda non invaziv veya invaziv mekanik ventilasyon uygulanabilir.

1.10.3.10 Diğer İlaçlar

Lökotrien reseptör antagonistleri immünoregülatörler, vazodilatör ilaçlar, antititokinler bu grupta yer alan ilaçlardır. Klinik uygulamada rutin olarak kullanılmazlar (1-3).

1.10.4. Farmakolojik Olmayan Tedavi

1.10.4.1. Rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyonun ana hedefleri semptomları azaltmak, yaşam kalitesini yükseltmek ve günlük gereksinimlerini aktif olarak yapabilmektir (1).

1.10.4.2. Fizyoterapi

Solunum egzersizleri, diyafram solunumu, büyük dudak solunumu gibi kontrollü solunum teknikleri; perküsyon, postural drenaj teknikleri ile balgam mobilizasyonu KOAH tedavi planlanmasında yer almalıdır.

1.10.5. Cerrahi Tedavi

Büllektomi ve akciğer volümünü azaltıcı cerrahi uygun olgularda yapılabilir. Çok sınırlı olgularda akciğer transplantasyonu yapılabilir (2)

1.10.6. KOAH atak (alevlenme) tedavisi

KOAH atağı tanım olarak nefes darlığı, balgam miktarı ve koyuluğunda artıştır (69). KOAH atağı ABD'de yıllık 16 milyon poliklinik başvurusuna, 500 bin hastane yatışına yol açmaktadır (70). KOAH olguları yılda yaklaşık 1-4 kez alevlenme akut atak görülür. KOAH alevlenmesinin en önemli nedenleri trakeobronşial infeksiyonlar ve hava kirliliğidir. Pnömoniler, kalp yetmezliği, pulmoner emboli, pnömotoraks,

metabolik hastalıklar, beslenme bozukluğu, ilaç ve oksijen tedavilerini uygunsuz kullanımı diğer atak nedenleridir (2, 3). KOAH ataklarında inflamasyonun arttığı bilinmektedir (71). KOAH atak tedavisi evde veya hastanede alevlenmenin şiddetine göre planlanmaktadır (2).



2. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Ekim 2004 ile Haziran 2005 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Ünitesine başvuran ve entübasyon endikasyonu olan 70 hasta alındı (72). Hastalar başvuru anında yoğun bakıma alınarak mekanik ventilasyona bağlanarak tedavileri düzenlendi. Hastaların epidemiyolojik bilgileri ve anamnezleri birinci derece yakınlarından ayrıntılı olarak alındı. KOAH tanısı anamnez, fizik muayene bulguları, dosyalarındaki eski muayene notları, tahlil ve radyolojik inceleme kayıtlarına dayanarak konuldu. KOAH alevlenmesi tanısı nefes darlığı, balgam rengi ve koyuluğunda artışı olan hastalara konuldu (69).

Entübe olan ve yoğun bakıma alınan hastalar, KOAH atak döneminde olup olmama durumuna göre sınıflandırıldı. KOAH atağına bağlı entübe olan hastalar Grup 1'i (n=25), atak dışı nedenlerle entübe olan KOAH'lı hastalar Grup 2'yi (n=25) oluşturdu. Kontrol grubu (Grup 3) olarak, başka nedenlerle entübe olan sigara içmeyen ve akciğer hastalığı olmayan hastalar (n=20) alındı.

Çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından onay alındı. Hasta yakınları FOB öncesinde işlemin olası riskleri hakkında bilgilendirildi ve çalışmaya katılmaları için yazılı onayları istendi. 10 hasta, yakınlarının FOB işlemine izin vermemesi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. 13 hastanın FOB işlemi öncesi vital bulguları stabil seyretmediği için ve hastalara FOB yapılamadığından çalışmadan

çıkarıldı. Çalışmayı Grup 1'den 16 hasta, Grup 2'den 16 hasta ve Grup 3'den 15 hasta tamamladı.

Hastaların yatış (entübasyon öncesi) ve entübasyon sonrası AKG örnekleri, heparinize edilmiş enjektörle radial arterden alındı. AKG değerleri, Nova (Biomedical Sat Profile Ultra C, USA) aletiyle çalışıldı.

Dosya kayıtlarında daha önceden yapılmış olan SFT ölçümleri bulunan hastalar, ATS-ERS KOAH rehberine dayanılarak evrelendirildi.

Hastalar FOB öncesi ve sırasında moniterize edildi (Solar 8000, Milwaukee, USA). Tüm hastalar entübe ve mekanik ventilatöre bağlı olmaları nedeniyle midazolam ile uyutulmaktaydı, bundan dolayı işlem sırasında hastalara ek bir sedatif ilaç uygulanmadı. İşlem FOB aletinin (Olympus BF 1T40, Tokyo, Japan) entübasyon tüpü içerisinden geçirilmesiyle yapıldı. FOB işleminde trakea ve tüm bronş segmentleri endobronşiyal lezyon açısından değerlendirildi. Tüm hastaların sağ alt lobuna 50 cc % 0.9 NaCl verilerek ile en az 30 cc olmak üzere bronş lavajı ve üç ile beş adet bronkoskopik biyopsi örneği alındı. İşlem sırasında satürasyonu düşen ve taşikardisi gelişen beş hastada işleme ara verilerek yeniden mekanik ventilasyon tedavisi verildi. İki hastanın oksijen saturasyonunun düzelmesi üzerine kontrollü olarak bronkoskopi işlemine devam edildi. Üç hastanın vital bulguları bozulduğu ve saturasyonları mekanik ventilasyona rağmen düzelmediği için işleme son verildi. Bu hastaların üçünden bronkoskopik biyopsi, ikisinden bronş lavajı yapılamadı. İşlem sonrası tüm hastalar oksijen saturasyonu ve vital bulgular açısından değerlendirildi. Kontrol akciğer grafileri çekildi, hiçbir hastada pnömotoraks saptanmadı. İşlem sonrası 24 saat boyunca yakından izlenen hastalarda herhangi bir morbidite veya mortalite saptanmadı.

Tüm hastalar yoğun bakımda yatarken gerekli bronkodilator, antibiyotik, mukolitik, diüretik ve destek tedavilerini aldı ve tüm hastalara düşük molekül ağırlıklı heparin profilaksisi başlandı. Tedavi sonrası AKG değerleri düzelen ve mekanik ventilatörden ayrılma aşamasına gelen olgular ekstübe edildi.

Hastalardan alınan biyopsi örnekleri 24 saat formolinle tespit edildikten sonra, hazırlanan parafin bloklardan alınan kesitler Hematoksilen Eosin (HE) boyasıyla boyandı. Patolojik incelemede, dokulardaki inflamatuvar hücre yoğunluğu ve bazal membran kalınlığı incelendi. Bazal membran kalınlığı, randomize seçilen bölgelerden tekrarlayan sayılarda görüntüleme analiz yöntemiyle mikroskopik olarak hesaplandı.

İnflamatuvar hücre yoğunluğu; yok (0), hafif (1), orta (2), yoğun (3) olarak semikantitatif yöntemle belirtildi. Dokulardaki nötrofil, lenfosit, histiyosit, plazmosit yoğunluğuna göre; yok(0), hafif-orta (+), yoğun (++) olarak sınıflandırıldı.

Bronş lavaj sıvısı örnekleri, mukus salgısından kurtarmak için gazlı bezden geçirildi. Gazlı bezden süzülen bronş lavaj sıvısı, 10 dakika 500 devirde santrifüj edildi. Hücre kısmına iki katı kadar fosfat tamponlu serum fizyolojik (PBSS) eklendi. Örnekler Hanks' dengeli tuz solusyonu eklenerek hemokromositometer çemberine alındı. Sitospinler, HE boyasıyla boyanarak makrofaj, lenfosit, nötrofil, eozinofil, bazofil oranları ışık mikroskobunda x40 büyütmede (Nikon, Alphaphot, Japan) incelendi, rastgele alanlarda ortalama 300 hücre sayılarak yüzdeleri alındı.

Hastaların istatistiksel analizleri SPSS 10.0 Windows paket programı (Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Bütün veriler ortalama değer \pm standart sapma olarak hesaplandı. Hastaların genel ve demografik özellikleri, her üç grup arasında kruskal-wallis testiyle, iki grup arasında bağımsız örneklem t testiyle karşılaştırıldı. Durum bildiren sayısal olmayan parametreler gruplar arasında fisher'in ki kare testiyle karşılaştırıldı. Bronş lavajındaki hücre yüzdeleri kruskal wallis testiyle, patolojik materyallerdeki hücre yoğunlukları fisher'in ki kare testiyle karşılaştırıldı. İnflamasyon hücreleri ile klinik ve laboratuvar değerleri arasındaki ilişki pearson korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0.05$ 'den küçük olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya alınan 47 hastanın yaş ortalaması 62.3±13.5 yıl olarak bulundu. Hastaların 38'i (% 80.9) erkek, 9'i (%19.1) kadındı.

Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri Tablo 4'de görülmektedir. KOAH'lı olguların, hastalık süreleri ortalama 9.2±7.0 yıl olarak bulundu. KOAH'lı olguların hepsinde sigara içme anamnezi mevcuttu. KOAH'lı olguların 19'u halen sigara içerken, 13'ü sigarayı bırakmıştı. Grup 3 hastaların hiç birisinde, sigara içme öyküsü yoktu.

Tablo 4. Hastaların gruplara göre genel ve demografik özellikleri.

	Tüm Hastalar (n=47)	Grup 1 (KOAH atak) (n=16)	Grup 2 (KOAH) (n=16)	Grup 3 (KOAH dışı) (n=15)
Yaş (yıl)	62.3±13.5	72.1±7.9*	64.5±10.3*	51.5±13.2*
Cinsiyet Kadın/Erkek	38/9	14/2	14/2	10/5
BMI (kg/m ²)	23.6±5.9	20.2±3.8*	22.9±6.5*	27.3±4.6*
Hastalık süresi (yıl)	9.2±7.0 [¥]	10.5±8.2	8.1±6.0	-
Sigara içme durumu (İçen/Bırakan/Hiç içmeyen)	19/13/15	10/6/0	9/7/0	0/0/15
Sigara yükü (paket-yıl)	59.4±38.6 [¥]	60.9±37.3	57.9±41.1	-
Sigara başlama yaşı (yıl)	13.3±7.9 [¥]	13.3±9.4	11.1±13.5	-

BMI: Body Mass Indeks, *p<0.05

¥Sadece Grup 1 ve 2 hastalar değerlendirmeye alınmıştır.

Hastaların evrelerine göre tam kan sayımı, biyokimya, SFT ve AKG değerleri Tablo 5’de görülmektedir.

Tablo 5. Hastaların gruplara göre tam kan sayımı, biyokimya, SFT ve AKG değerleri

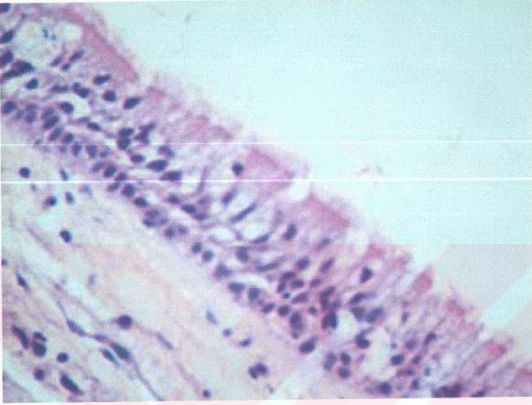
	Tüm Hastalar (n=47)	Grup 1 (KOAHA atak) (n=16)	Grup 2 (KOAHA) (n=16)	Grup 3 (KOAHA dışı) (n=15)
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	12488.0±5686.6	13796.8±5443.5	13340±5967.2	10240±5332.6
Hemoglobin (g/dl)	13.3±2.2	13.2±2.3	13.2±1.4	13.4±2.7
Hemotokrit (%)	39.4±8.5	40.0±7.3	40.5±4.2	37.6±12.1
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	269.3±125.5	237.8±124.6	269.0±95.7	299.0±151.2
Glukoz (mg/dl)	111.7±36.1	126.3±46.5	112.1±33.3	96±15.0
BUN (mg/dl)*	22.7±14.2	26.1±16.5	24.6±15.6	17.1±7.7
Kreatinin (mg/dl)	1.0±0.5	1.0±0.3	1.2±0.7	0.9±0.2
Na (mmol/L)	139±4.0	137.6±5.3	138.8±4.1	140.2±2.0
K (mmol/L)	4.3±0.6	4.3±0.6	4.3±0.6	4.4±0.6
Cl (mmol/L)	103±5.6	99.7±6.8	104.3±4.6	105.1±3.5
Ca (mg/dl)	8.8±0.9	8.8±0.7	8.7±0.9	8.9±1.1
AST (U/L)	43.5±99.8	27.1±14.2	77.0±183.4	32.1±21.0
ALT (U/L)	47.0±121.4	20.5±15.2	76.5±200.4	50.5±94.2
ALP (U/L)	254.1±205.8	209±63.3	192.6±81.7	334.4±301.7
LDH (U/L)	481.9±177.3	467.4±157.2	485±188.8	488.5±191.4
Total Protein (g/dl)	6.5±0.9	6.0±0.9	6.5±0.8	7.0±0.7
Albumin (g/dl)	3.3±0.7	3.1±0.7	3.2±0.6	3.6±0.7
Total Bilirubin (mg/dl)	0.7±0.4	0.7±0.4	0.8±0.5	0.7±0.3
pH	7.4 ± 0.1	7.3 ± 0.2	7.4 ± 0.1	7.4 ± 0.1
PaO ₂ (mmHg)	50.3 ± 20.3	39.4 ± 12.4	47.0 ± 11.0	67.3 ± 27.3
PaCO ₂ (mmHg)*	46.8 ± 24.8	67.3 ± 31.7	38.4 ± 14.8	33.8 ± 8.2
SaO ₂ (%)	76.7 ± 18.0	70.2 ± 18.4	74.8 ± 19.1	87.1 ± 14.2
HCO ₃ (mEq)*	27.6±8.0	34.2±7.4	23.0±6.2	26.0±6.0
FVC %	76.6 ± 24.1	65 ± 17.6	79 ± 18.9	81 ± 28.8
FEV ₁ %*	62.1 ± 26.1	39.2 ± 10.3	55.3 ± 19.8	77.4 ± 22.5
FEV ₁ /FVC*	62.4 ± 20.0	48.2 ± 11.5	47.6 ± 22.1	78.1 ± 5.7
FEF % ₂₅₋₇₅ %*	37.9 ± 26.9	15.0 ± 4.2	23.1 ± 10.6	57.9 ± 25.6

*p<0.05

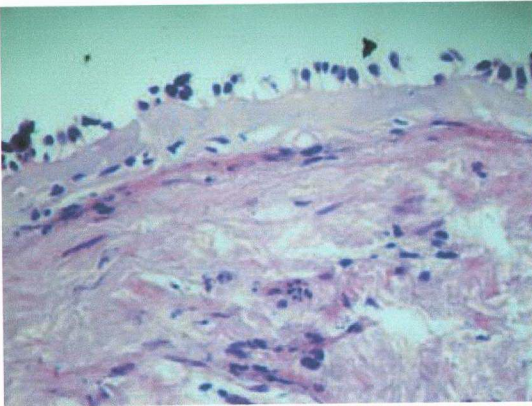
Bazal membran kalınlığı Grup 1, 2 ve 3’de sırasıyla 10.2±2.7, 10.3±2.9 ve 9.2±2.9 olarak bulundu. KOAHA olgularında bazal membran kalınlığı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmakla birlikte, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Resim 1’de normal bazal membran kalınlığına sahip bir hastanın, Resim 2’de bazal membran kalınlığı artan KOAH’lı bir hastanın patolojik resmi görülmektedir.

Resim 1. Normal bazal membran kalınlığı (HE x40)

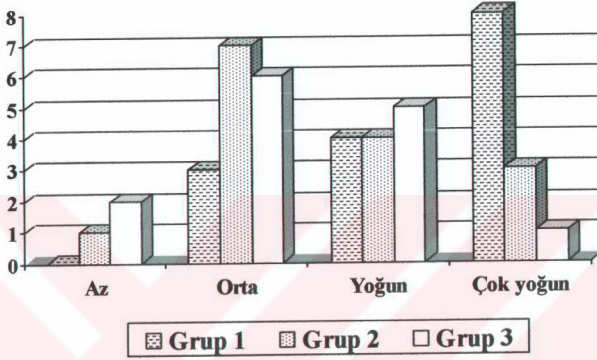


Resim 2. Bazal membran kalınlığı artan KOAH’lı olgu (HE x40)



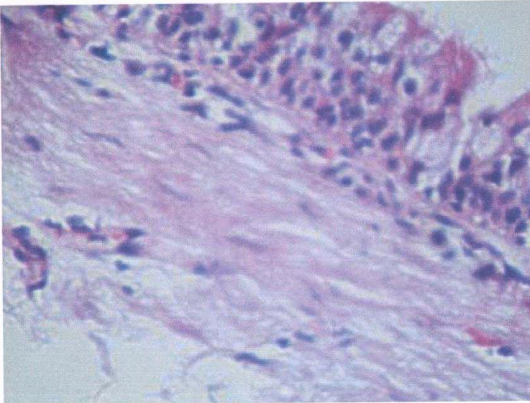
Şekil 1’de bronş biyopsi örneklerindeki inflamatuvar hücre yoğunluğu gruplara göre dağılımı görülmektedir ($p>0.05$).

Şekil 1. Bronşiyal biyopsilerde iltihap hücrelerinin yoğunluğu



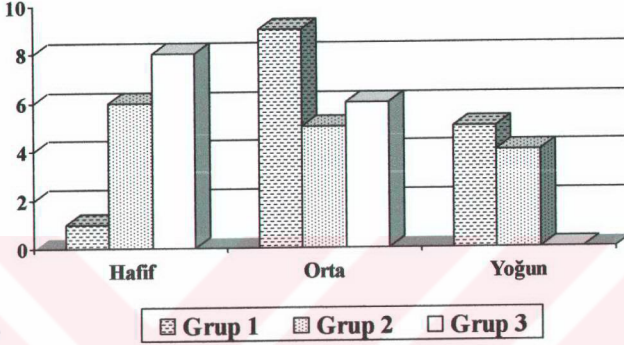
Resim 3’de hafif inflamasyon gösteren KOAH olgusunun patolojik kesitleri görülmektedir.

Resim 3. KOAH’lı hastada (Grup 2) hafif inflamasyon (HE x40)



Bronş biyopsi örneklerindeki nötrofil hücre yoğunluğu Grup 1'de belirgin olarak yüksek saptanmıştır ($p<0.05$) (Şekil 2).

Şekil 2. Bronşiyal biyopsilerde nötrofil hücrelerinin yoğunluğu



Bronş biyopsisinde lenfosit hücre yoğunluğunda gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p<0.05$).

Bronş biyopsi histiyosit ve plazma hücre oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p<0.05$).

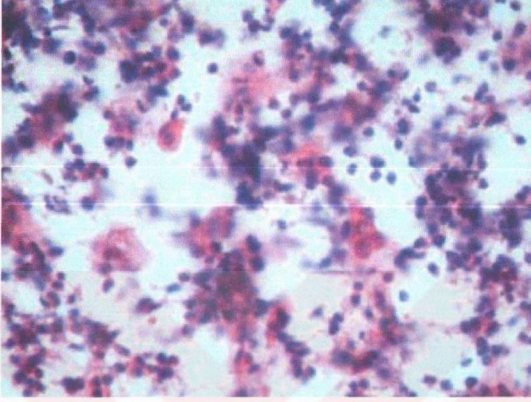
Hastaların bronş lavajında hücre dağılımı Tablo 6'da görülmektedir. Nötrofil oranları Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'de sırasıyla %79.2, %55.0 ve %23.3 olarak bulunmuştur ($p=0.000$).

Tablo 6. Bronş lavaj örneklerinde gruplara göre hücre dağılımları (%)

	Tüm Hastalar (n=47)	Grup 1 (KOAİ atak) (n=16)	Grup 2 (KOAİ) (n=16)	Grup 3 (KOAİ dışı) (n=15)
Nötrofil (%)	52.5±29.1	79.2±16.6	55.0±21.1	23.3±16.2
Lenfosit (%)	8.0±9.8	4.7±3.5	7.5±10.6	11.9±12.2
Makrofaj (%)	27.0±21.6	10.1±13.3	27.6±18.5	43.3±18.7
Monosit (%)	9.7±12.4	4.7±4.1	8.7±5.7	15.8±19.2
Eozinofil (%)	2.6±11.4	1.3±2.0	1.1±1.7	5.5±19.8
Bazofil (%)	0.1±0.9	0.01±0.2	0.1±0.5	0.1±0.4

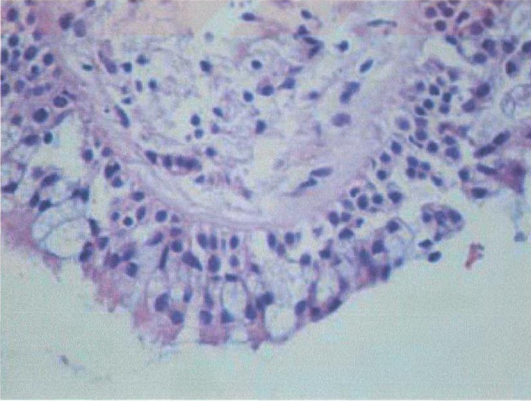
Nötrofilden zengin bronş lavajına sahip KOAH alevlenme tanısı alan bir hastanın resmi Resim 4’de görülmektedir.

Resim 4. Nötrofilden zengin bronş lavajı (HE x40)



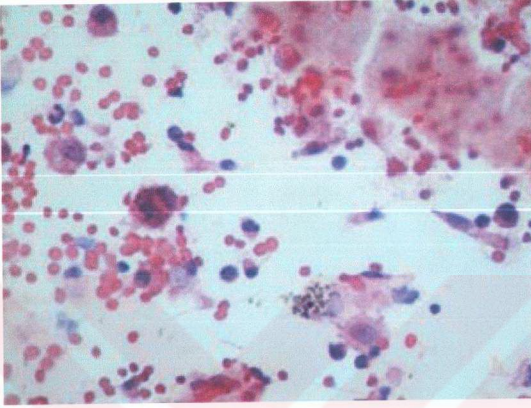
Resim 5’de lenfosit yanı sıra plazma hücrelerinden zengin bronş biyopsisine sahip KOAH tanılı bir hastanın resmi görülmektedir.

Resim 5. Orta düzeyde lenfosit ve plazma hücreden zengin bronş biyopsisi (HE x40)

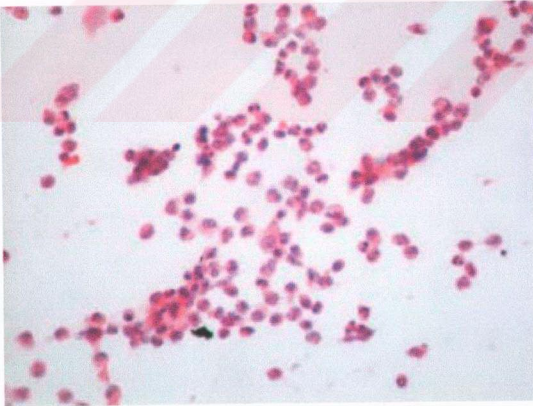


Resim 6'de makrofaj ve Resim 7 eozinofilden zengin bronş lavajına sahip olguların resimleri görülmektedir.

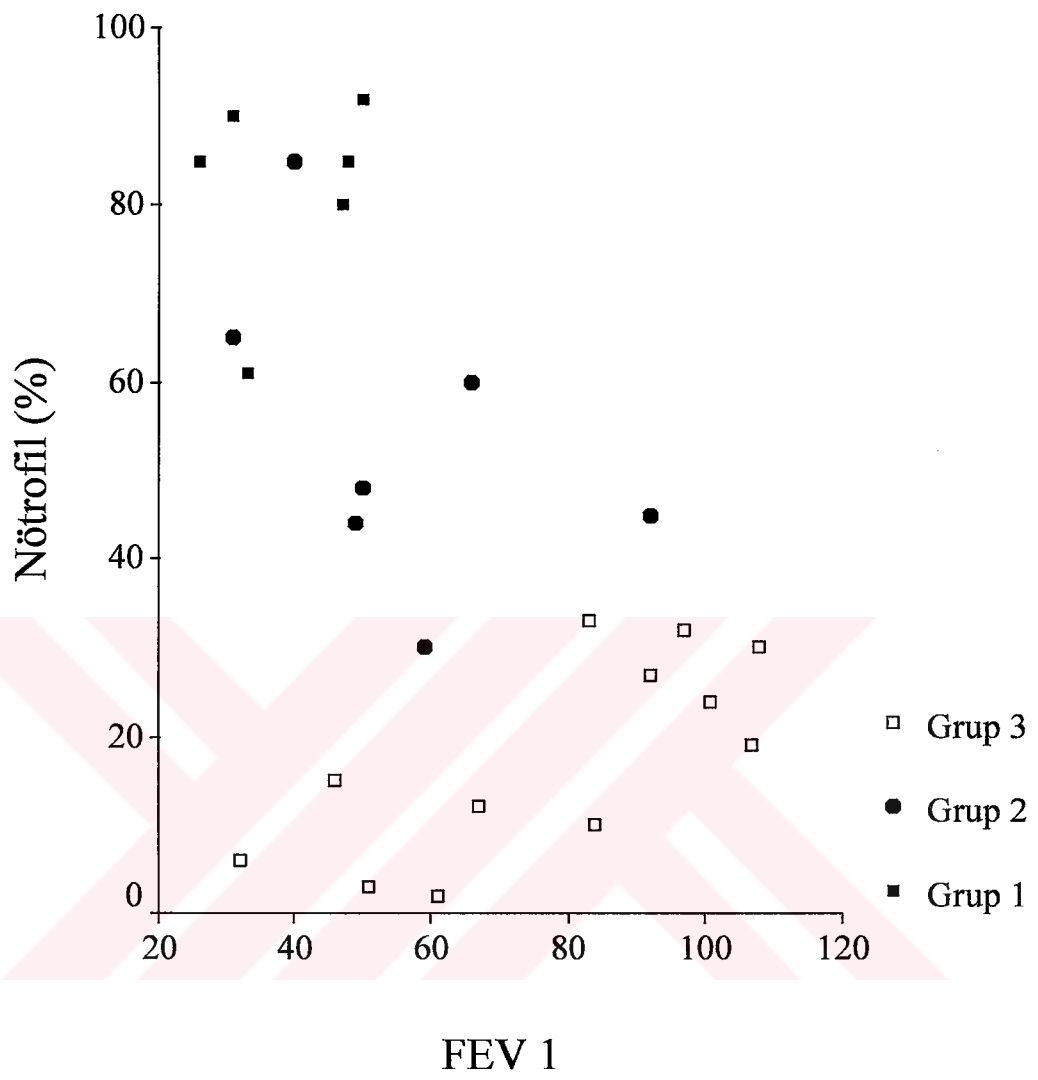
Resim 6. Makrofajdan zengin bronş lavajı (HE x40)



Resim 7. Eozinofilden zengin bronş lavajı (HE x40)



b.



4. TARTIŞMA

KOAH patofizyolojisinde, kronik hava yolu inflamasyonu önemlidir (1). İnflamasyonun varlığı serum, indükte balgam, ekshale solunum havası, bronkoskopik biyopsi ve BAL örneklerinde gösterilmiştir (1, 15, 23, 24, 73). Birçok çalışmada non-invaziv metodlar kullanılmaktadır. Bronkoskopik biyopsi ve BAL, hava yolunu göstermede daha yararlıdır, diğer yöntemlerde yaşanan üst solunum yolu örneklerinden bulaşma riski ortadan kaldırılmıştır (74).

FOB zor bir işlemdir, işlemin kendisi önemli komplikasyonlarla sonuçlanabilir. Solunum rezervi kısıtlı KOAH hastalarında, özellikle alevlenme döneminde FOB yapılması zordur. Alevlenme dönemlerinde, özellikle ağır evre hastalarda FOB işlemi önemli morbidite ve mortaliteyle sonuçlanabilir. KOAH'lı hastalarda, FOB ile bronşial biyopsinin elde edildiği pek çok çalışma vardır. Bu çalışmalar, KOAH'da büyük hava yollarındaki inflamatuvar oluşum hakkında değerli bilgi vermektedir (1, 23, 33).

Entübe olan ve mekanik ventilasyona bağlanan hastalara FOB yapılması, KOAH olgularında işleme bağlı gelişebilecek morbideteleri en aza indirebilir. Bu nedenle KOAH alevlenme dönemi ve stabil dönem inflamasyonunun karşılaştırıldığı bu çalışmada, hasta grupları entübe olan ve mekanik ventilatöre bağlanan hastalardan seçilmiştir. Hastaların mekanik ventilatöre bağlı ve sedasyon altında olması, işlemin daha efektif yapılmasına imkan sağlamaktadır. FOB'un KOAH'ta, havayolu patolojisini değerlendirmek için tanı ve araştırma amaçlı kullanımı son yıllarda artmaktadır. FOB, KOAH'lı hastalarda araştırma dışında eşlik eden endobronşial patolojilerin saptanması ve tanı konmasına olanak sağlar. Ayrıca hem biyopsi hem lavaj ile çok sayıda doku ve

sıvı materyal alınmasına imkan sağlar. Ek olarak bronşial fırçalama ve korumalı fırça yöntemlerle de kontamine olmayan mikrobiyolojik örnekler alınmasını sağlar. FOB'un araştırma amaçlı kullanımıyla ilgili çalışma sayısı, astıma oranla daha azdır. Tersine, klavuzlar düşük BHR nedeniyle KOAH'lı hastalarda bronkoskopiye astımlı hastalardakinden daha güvenli bulmaktadır. Bununla birlikte KOAH hastalarında, FOB yapılması ve biyopsi alınması için güvenilir FEV₁ aralığı konusunda net bir fikir yoktur. Solunum yolu problemi olan hastalarda işlem sırasında oksijen saturasyonu oksimetre ile takip edilmeli, vital bulgular monitörize edilmeli ve problemlı olgularda işlem sonlandırılmalıdır (74,75).

Hattotuwa ve ark. (75), FEV₁ değeri 1.3 L ve beklenen FEV₁ değeri %46.1 olan, 57 KOAH'lı hastaya FOB yaptıkları çalışmada sadece beş hastada yan etki saptanmış. Ayrıca ağır hastalık grubundaki bir hastada pnömotoraks gelişmiş. Üç hastada hemoptizi epizodu, iki hastada tedavi gerektirmeden düzelen plöretik göğüs ağrısı tesbit edilmiş. Hiçbir olguda ölüm saptanmamış. Bu çalışmada seçilmiş KOAH hastalarında, araştırma amaçlı FOB'un güvenle uygulanabileceğini ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda entübe olan ve mekanik ventilatöre bağlanan hastalara FOB işlemi yapılmıştır. Hasta seçilirken, kanama diatezi ve kardiak açıdan yüksek riskli hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Bronş lavajı sağ alt lobdan alındı. Büyük volümlerde alınacak BAL'ın FOB işlem süresini uzatacağı ve komplikasyonları artıracağı için, çalışmamızda BAL yerine bronş lavajı yapıldı. Biyopsi için 3-5 arasında örnek alındı. İşlem esnasında saturasyonları düşen gelişen 2 hastadan bronş lavajı yapılmadan, 3 hastada biyopsi alınmadan işlem sonlandırıldı. İşlem sonrası hiçbir hastada yeni bir solunum ve kalp yetmezliği gelişmedi. İşlemden sonra 24 saat süresince hastalar gözleme alındı. Bizim olgularımızdan hiçbiri, işleme bağlı olarak ölmedi.

Bronkoskopik biyopsi ile hava yolu duvarından örnek elde edilebilir, patolojik inceleme olanağı yanı sıra inflamasyon hücreleri sayılabilir. Biyopsilerde epitel bütünlüğü, bazal membran kalınlığı, müköz gland hiperplazi ve hipertrofisi, lenfosit alt tipleri, hava yolu epitelyumu ve subepiteldeki baskın olan hücre tipleri değerlendirilir. Bu bulguların saptanması, bronş biyopsinin balgam ve lavaj gibi yöntemlere göre üstünlüğüdür (75). Bronşial biyopsi için seçilen alan önemlidir. Biyopsi oldukça proksimal kartilajlı hava yollarından alınır. Bununla birlikte, KOAH'ta hava akımı kısıtlanması kartilajlı ve bronşiyal bezden yoksun membranöz bronşiollerdeki Kronik bronşitli sigara içenlerin büyük hava yollarından alınan biyopsiler bronşiyal bez

etrafında inflamatuvar hücre infiltrasyonunu göstermektedir. Bu inflamasyon sadece hava yolu duvarından değil, aynı zamanda küçük havayollarında da farklı olabilir. Bununla birlikte, büyük hava yollarından alınan bronş biyopsilerinin, balgamla karşılaştırılması küçük hava yolu biyopsilerinden daha iyi olabilir (76).

Bronş biyopsilerinde bazal membran kalınlığı ölçümleri, KOAH'lı olgularda kontrol grubundan daha yüksek saptanmıştır (13,77). Bazı çalışmalarda ise, bir fark saptanmamıştır (73, 78, 79). Bu çalışmalardaki farklılıklar, KOAH'da saptanan tüm inflamatuvar bulgularda olduğu gibi, hastalığın şiddeti, hastalık sürelerinin değişik olması, çalışmada kullanılan metodların farklılığı, çalışılan materyallerin akciğerin farklı kompartmanlarına ait olması gibi nedenlere bağlanabilir. Örneğin BAL örnekleri alveolar kompartman, balgam örnekleri bronşiyal kompartman hakkında bilgi verir. Genelde balgam nötrofilden zengin iken, BAL daha fazla makrofaj içerme eğilimindedir. Bununla birlikte bronş biyopsisi, BAL ve balgamda eozinofil sayıları arasında iyi bir korelasyon olduğu gözlenmektedir. (80).

KOAH'da inflamasyonun ana hücresi nötrofillerdir (1,24). Saetta ve ark, hastalığın şiddeti ile inflamasyon paterni arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada, kronik bronşit semptomları olan sigara içenlerde, normal akciğer fonksiyonuna sahip sigara içenlere ve ciddi hava akımı kısıtlanması olan ağır KOAH'lı hastalara, FOB yapmışlar ve biyopsi örneği almışlar. Kronik bronşitli ve normal solunum fonksiyonlu sigara içenler karşılaştırıldığında, ciddi KOAH'lı hastalarda artmış nötrofilik inflamasyon tespit etmişler (81). Başka bir çalışmada bronşiyal biyopsilerde ise baskın hücre tipi CD8(+) T lenfositler olduğu saptanmıştır (23). Bizim çalışmamızda da KOAH hastaların bronş biyopsilerinde nötrofilik hücrelerinin ön planda olduğu gösterildi.

Qui ve ark.(82), KOAH atak nedeniyle entübe olan hastalarda nötrofil ve ilgili hücre içi elastaz hücrelerini, stabil dönem KOAH ve sigara içmeyen başka nedenlerden dolayı entübe olan hastalara göre daha fazla saptamıştır. Bu çalışmada, ağır KOAH ataklarında alınan bronkoskopik biyopsilerde nötrofil toplanmasının belirgin olarak arttığı saptanmıştır.

Soler ve ark. (83), sigara içen hastalar, hafif, orta ve ağır KOAH'lı hastaların BAL örneklerinde nötrofil oranlarını sigara içmeyen kontrol grubuna göre daha yüksek saptamışlardır. Nötrofil oranları ağır KOAH grubunda en yüksek bulunmuştur.

Pesci ve ark. (37) yaptığı çalışmasında 12 sigara içen KOAH olgusunun bronş lavajında, IL-8 düzeyleri yüksek saptanmıştır. IL-8 düzeyleri, nötrofiller ve eozinofiller için kemotaktik faktörlerdir. Bu çalışmada, KOAH'lı hastalarda bronş lavajı IL-8 düzeyleri ile nötrofiller arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Benzer şekilde Mio ve ark.(54) KOAH olmayan sigara içenlerde BAL IL-8 düzeyi ve nötrofil sayısı arasında ilişki bulmuşlardır. Soler ve ark. (83) bakteriyel kolonizasyonunun da, hava yolu nötrofilisine katkısı olduğunu göstermiştir. 28 hafif, 11 orta ve 13 ağır KOAH'lı hastaya FOB'un yapıldığı çalışmada, FEV₁ ile nötrofil oranları, BAL IL-6 ve IL-8 oranları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. FEV₁ değerleri normal olan sigara içicilerinin santral hava yollarından alınan bronşial biyopsileri, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında artmış makrofaj ve T lenfosit sayısı bulunmuştur. BAL örneklerinin aksine, bronşial biyopside nötrofil sayısında artış gözlenmemesi dikkate değerdir. BAL'da yüksek, havayolu duvarında nisbeten düşük nötrofil sayısı, nötrofillerin dokudan hava yolu lümenine hızlı göçü ile açıklanabilir. Bizim çalışmamızda da bronş lavajı nötrofil oranı ile FEV₁ değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu da, hava yolu darlığı ile inflamasyonun şiddeti arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. İnflamasyon, hava yolu duvarında kalınlaşmaya ve lümeninde ilerleyici daralmaya yol açabilmektedir.

Aynı zamanda nötrofil sayısı ile VKİ arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Bu da özellikle ağır KOAH'lı hastalarda kilo kaybı ile inflamasyon arasında ilişki olabileceğini düşündürür. İnflamasyon belirteçlerinden, TNF- α artışı ile KOAH'lılarda kilo kaybının artması ile ilişki bazı çalışmalarda gösterilmiştir (39).

Sonuç olarak bu çalışmada atak nedeniyle entübe olan hastalarda hava yolu inflamasyon göstergeleri, stabil dönem KOAH ve diğer hastalara (KOAH olmayan) göre daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgular, KOAH ve KOAH ataklarında inflamasyonun önemli olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte KOAH patofizyolojisinde yer alan inflamasyon mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. KOAH'taki inflamasyona yönelik yeni deneysel ve klinik çalışmalar ve bunların devamında geliştirilecek yeni anti inflamatuvar ilaçlar, KOAH ve KOAH atak tedavisinde yeni ufuklar açacaktır.

5. SONUÇLAR

KOAH oluşumunda ve alevlenmelerde inflamasyon önemli rol oynamaktadır. İnflamasyon ve ataklar birbirini izleyen kaskat gibidir.

KOAH'da, inflamasyonun niteliği, hastalığın şiddeti, kullanılan yöntem, alınan örneğin lokalizasyonu ile değişmektedir.

İnflamatuvar hücreler ve inflamasyon belirteçleri, atak döneminde, stabil döneme göre belirgin olarak artmıştır. Sık ataklar, hastalığın daha hızlı progresyon göstermesine neden olmaktadır. Bu açıdan, atakların tedavisi, hastalığın prognozu açısından ayrı önem taşımaktadır.

İnflamasyonu engelleyecek tedavilerin geliştirilmesi, KOAH ve KOAH ataklarının tedavisinde önemli bir dönüm noktası olacaktır.

6. ÖZET

KOAH, tam olarak geri dönüşümü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Patofizyolojisinde sigara ve zararlı partiküllerle ilişkili inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda hava yolu inflamasyon göstergelerinin KOAH atak ve stabil dönem hastalarda karşılaştırılması amaçlandı.

KOAH atak tanısı ile mekanik ventilatöre bağlanan 16 hasta, KOAH atak dışı nedenlerle mekanik ventilatöre bağlanan 16 hasta ve KOAH dışı nedenlerle mekanik ventilatöre bağlanan 15 hastaya endotrakeal tüp içerisinde fiberoptik bronkoskopi yapıldı. İşlemden sağ akciğer alt lobdan bronşial lavaj ve bronş biyopsisi alındı.

Alınan örnekler patolojik ve sitolojik olarak değerlendirildi. Bronş lavajı nötrofil oranları, KOAH atak döneminde, KOAH stabil dönem ve kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ($p<0.05$). Bronş lavajı nötrofil sayısı ile sigara yükü ve hastalık süresi arasında pozitif korelasyon saptanırken, FEV₁ değeri arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0.05$).

Sonuç olarak KOAH'da özellikle atak döneminde olmak üzere inflamasyon önemli yer tutmaktadır. KOAH'da inflamasyona yönelik mekanizmaların tam anlaşılması ve bunlara yönelik tedavilerin geliştirilmesi, KOAH ve KOAH atak tedavisinde önemli ufuklar açacaktır.

Anahtar kelimeler: KOAH, KOAH alevlenmesi, fiberoptik bronkoskopi, inflamasyon, nötrofil

7. SUMMARY

COPD is a preventable and treatable phenomenon that is characterized by a limited air flow that is not fully reversible. Inflammation related to smoking and harmful particles plays an important role in its pathophysiology. In our study, we aimed to compare several parameters of airway inflammation in patients in the exacerbation period and the stable period of COPD.

Sixteen patients who were connected to a mechanical ventilator with the diagnosis of exacerbation of COPD, 16 patients who were connected to a mechanical ventilator with the diagnosis of COPD without exacerbation and 15 patients who were connected to a mechanical ventilator with a diagnosis other than COPD underwent fiberoptic bronchoscopy through the endotracheal tube. During the procedure, bronchial washing and a bronchial biopsy was obtained from the lower lobe of the right lung.

The specimens that were obtained were evaluated pathologically and cytologically. Neutrophil ratios from the bronchial washing were found to be higher in the exacerbation period of COPD when compared to the group in the stable period of COPD and the control group ($p < 0.05$). A positive correlation was observed between the neutrophil count in the bronchial washing, the smoking burden and the duration of illness whereas a negative correlation was observed between the FEV₁ values ($p < 0.05$).

In conclusion, especially in the exacerbation period of COPD, inflammation plays an important role. A better understanding of the underlying mechanisms of the inflammation in COPD and the development of treatment targeting this issue will lead to important steps toward the treatment of COPD and the exacerbation period of COPD.

Key words: COPD, exacerbation period of COPD, bronchoscopy, inflammation, neutrophil

KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society-European Respiratory Society position paper. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. 1-222.
2. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2000; 1(2):1-25.
3. www.goldcopd.org. GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) workshop report. Updated 2004.
4. Snider GL, Kleinerman J, Thurlbeck WM, Bengali ZK. The definition of emphysema: report of a National Heart, Lung and Blood Institute, Division of Lung Diseases, Workshop. Am Rev Respir Dis 1985; 132: 182-185.
5. Kocabaş A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı: Epidemiyoloji ve Doğal Gelişim. In: Umut S, Erdinç E (eds). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Turgut Yayıncılık, Ankara: 2000; 8-25.
6. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. MMWR 2002; 51: 1-16.
7. Baykal Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. Tüberküloz ve Toraks 1976; 24:3-18.
8. Samurkaşoğlu B. Epidemiyoloji ve risk faktörleri. In: Saryal SB, Acıcan T. (eds). Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ankara 2003; 9-20.

9. Anderson HR, Spix C, Medina S, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in six European cities: Results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997; 10: 1064-71.
10. Kerstjens HAM, Rijcken B, Schouten JP, Postma DS. Decline of FEV₁ by age and smoking status: facts, figures, and fallacies. *Thorax* 1997; 52: 820-827.
11. Jamal K, Cooney TP, Fleetham JA, Thurlbeck WM. Chronic bronchitis. Correlation of morphologic findings to sputum production and flow rates. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 719-22.
12. Peinado VI, Barbera JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1605-11.
13. Lacoste JY, Bousquet J, Chanez P, et al. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:537-48.
14. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1646-52.
15. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:530-4.
16. Peleman RA, Ryttila PH, Kips JC, et al. The cellular composition of induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13:839-43.
17. Thompson AB, Daughton D, Robbins RA, et al. Intraluminal airway inflammation in chronic bronchitis. Characterization and correlation with clinical parameters. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1527-37.
18. Stockley RA. Neutrophils and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2002; 121:151S-155S.
19. Stanescu D, Sanna A, Veriter C, et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV₁ in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax* 1996;51:267-71.
20. Turato G, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Effect of smoking cessation on airway inflammation in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1262-7.

21. Rutgers SR, Postma DS, ten Hacken NH, et al. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. *Thorax* 2000;55:12-8.
22. Di Stefano A, Maestrelli P, Roggeri A, et al. Upregulation of adhesion molecules in the bronchial mucosa of subjects with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:803–810.
23. O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV₁. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:852-7.
24. Chung KF. Cytokines. In: Barnes PJ, Drazen JM, Rennard S, Thomson NC (eds), *Asthma and COPD: Basic mechanisms and clinical management*. London: Academic Press, 2002: 261-71.
25. Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1666-72.
26. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:822-6.
27. Liu AN, Mohammed AZ, Rice WR, et al. Perforin-independent CD8(+) T-cell-mediated cytotoxicity of alveolar epithelial cells is preferentially mediated by tumor necrosis factor-alpha: relative insensitivity to Fas ligand. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20:849-58.
28. Mueller R, Chanez P, Campbell AM, et al. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Respir Med* 1996; 90:79-85.
29. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia and expression of interleukin-5 protein in asthma and in exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:766-74.
30. Zhu J, Qiu YS, Majumdar S, et al. Exacerbations of bronchitis: bronchial eosinophilia and gene expression for interleukin-4, interleukin-5, and eosinophil chemoattractants. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:109-16.
31. Kasahara Y, Tudor RM, Taraseviciene-Stewart L, et al. Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. *J Clin Invest* 2000;106:1311–9.

32. Eriş Gülbay B, Acıcan T. Patogenez ve inflamasyon. In: Saryal SB, Acıcan T (eds). Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. Bilimsel Tıp Yayınevi; Ankara: 2003; 21-33.
33. Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:893-8.
34. Hubbard RC, Fells G, Gadek J, et al. Neutrophil accumulation in the lung in alpha 1-antitrypsin deficiency. Spontaneous release of leukotriene B4 by alveolar macrophages. *J Clin Invest* 1991;88:891-7.
35. Beeh KM, Beier J, Kommann O, et al. Long term repeatability of induced sputum cells and inflammatory markers in stable, moderately severe COPD. *Chest* 2003; 123:778-83.
36. Yamamoto C, Yoneda T, Yoshikawa M, et al. Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8. *Chest* 1997; 112:505-10.
37. Pesci A, Balbi B, Majori M, et al. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1998;12:380-6.
38. Morrison D, Strieter RM, Donnelly SC, et al. Neutrophil chemokines in bronchoalveolar lavage fluid and leukocyte conditioned medium from nonsmokers and smokers. *Eur Respir J* 1998; 12: 1067-72.
39. Di FM, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1453-5.
40. Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, et al. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 819-24.
41. de Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, et al. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:633-7.
42. Takizawa H, Tanaka M, Takami K, et al. Increased expression of transforming growth factor-beta1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1476-83.

43. de Boer WI, van Schadewijk A, Sont JK, et al. Transforming growth factor beta1 and recruitment of macrophages and mast cells in airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1951-7.
44. Zheng T, Zhu Z, Wang Z, et al. Inducible targeting of IL-13 to the adult lung causes matrix metalloproteinase- and cathepsin-independent emphysema. *J Clin Invest* 2000; 106:1081-93.
45. Chalmers GW, Macleod KJ, Sriram S, et al. Sputum endothelin-1 is increased in cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13:1288-92.
46. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1277-85.
47. Capelli A, Di Stefano A, Gnemmi I, et al. Increased MCP-1 and MIP-1beta in bronchoalveolar lavage fluid of chronic bronchitics. *Eur Respir J* 1999; 14:160-5.
48. Balbi B, Bason C, Balleari E, et al. Increased bronchoalveolar granulocytes and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor during exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1997; 10:846-50.
49. Vignola AM, Chanez P, Chiappara G, et al. Transforming growth factor-beta expression in mucosal biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:591-9.
50. Tomaki M, Ichinose M, Miura M, et al. Elevated substance P content in induced sputum from patients with asthma and patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:613-7.
51. Lucchini RE, Facchini F, Turato G, et al. Increased VIP-positive nerve fibers in the mucous glands of subjects with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1963-8.
52. Wright JL, Lawson LM, Pare PD, et al. Morphology of peripheral airways in current smokers and ex-smokers. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:474-7.
53. Hunninghake GW, Crystal RG. Cigarette smoking and lung destruction. Accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:833-8.

54. Mio T, Romberger DJ, Thompson AB, et al. Cigarette smoke induces interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1770-6.
55. Masubuchi T, Koyama S, Sato E, et al. Smoke extract stimulates lung epithelial cells to release neutrophil and monocyte chemotactic activity. *Am J Pathol* 1998; 153:1903-12.
56. Sommerhoff CP, Nadel JA, Basbaum CB, Caughey GH. Neutrophil elastase and cathepsin G stimulate secretion from cultured bovine airway gland serous cells. *J Clin Invest* 1990; 85: 682-9.
57. Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker I, et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 813-6.
58. Maziak W, Loukides S, Culpitt S, et al. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:998-1002.
59. Rodriguez-Roisin R, MacNee W. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Siafakas NM (eds). *Management of chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Monograph* 1998; 3:107-26
60. Piquette CA, Rennard SI, Snider GL. Chronic bronchitis and emphysema. In: Murray JF, Nadel JA (eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 2000; 1187-245.
61. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. *JAMA* 1994; 272:1497-505.
62. Buist AS, Sexton GJ, Nagy JM, Ross BB. The effect of smoking cessation and modification on lung function. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 115-22.
63. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-303.
64. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *New Engl J Med* 1999; 340: 1948-53.

65. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med* 2000; 343:1902-9.
66. Poole P, Black P. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001; 322(7297): 1271-4.
67. Siafakas NM, Bouros D. Management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Siafakas NM, (eds). *Management of chronic obstructive pulmonary disease*. Sheffield: ERS Monograph, 1998: 264-77.
68. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93:391-8.
69. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106(2): 196–204.
70. Fuso L, Incalzi RA, Pistrelli R, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995; 98:272-7.
71. Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Care* 2003; 48(12): 1204-13.
72. Pierson DJ. Invasive mechanical ventilation. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR (eds). *Clinical respiratory medicine*. Mosby Publishers; Philadelphia, PA: 2004; 189–209.
73. Ollerenshaw SL, Woolcock AJ. Characteristics of the inflammation in biopsies from large airways of subjects with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 922–7.
74. British Thoracic Society bronchoscopy guidelines committee, a subcommittee of the standards of care committee of British Thoracic Society. *Thoracic Society Bronchoscopy guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy*. *Thorax* 2001; 56(I): i1-21.
75. Hattotuwa K, Gamble EA, O'Shaughnessy T, et al. Safety of bronchoscopy, biopsy and BAL in research patients with COPD. *Chest* 2002; 122:1909-12.

76. Cosio MG, Guerassimov A. Chronic obstructive pulmonary disease. Inflammation of small airways and lung parenchyma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:S21-5.
77. Pesci A, Majori M, Cuomo A, et al. Neutrophils infiltrating bronchial epithelium in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92: 863-80.
78. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P et al. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 301-6.
79. Trevisani L, Sartori S, Bovolenta MR et al. Structural characterization of the bronchial epithelium of subjects with chronic bronchitis and in asymptomatic smokers. *Respiration* 1992; 59: 136-44.
80. Maestrelli P, Saetta M, Di Stefano A, et al. Comparison of leukocyte counts in sputum, bronchial biopsies, and bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1926-31.
81. Saetta M. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 17-20.
82. Qui Y, Zhu J, Venkata B, et al. Biopsy neutrophilia, neutrophil chemokine and receptor gene expression in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Care Med* 2003; 168: 968-75.
83. Soler N, Ewig S, Torres A, et al. Airway inflammation and bronchial microbial patterns in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 14: 1015-22.