

2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Patoloji, Patogenez ve Patofizyoloji

Uzm. Dr. Fatma DEMİRCİ ÜÇSULAR, Doç. Dr. Gülistan KARADENİZ

SBÜ, Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, İzmir

ÖZET

KOAH patogenezi tam olarak anlaşılammış, genetik-epigenetik-çevresel faktörlerin etkili olduğu heterojen kompleks bir immün disregülasyon hastalığıdır. Sigara ve zararlı partiküllerin tetiklediği başta hava yolları olmak üzere akciğer parankimi ve damarları etkileyen kronik inflamasyon, oksidatif stres, proteaz aktivitesi, oto antijenler ve mikrobiyomun patogeneizde rol aldığı bir çeşit inflamatuvar yıkım ve yaşlanma şeklidir. İlerleyici hava akımı kısıtlılığı ve hava hapsi sonucu solunumsal semptomlar ve gaz değişiminde bozulma eşlik etmektedir. Kronik inflamasyon sistemik etkilere neden olmakta ve komorbiditeler eşlik edebilmektedir. Son dönemde ise *cor pulmonale*, pulmoner hipertansiyon, alevlenmeler ve morbiditeler ile mortalite görülebilmektedir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); sigara ve zararlı partiküllerin akciğerlerde kronik inflamasyon ve yapısal değişikliklere neden olduğu, tam olarak geri dönüşü olmayan hava akımı kısıtlaması ile seyreden heterojen bir hastalıktır. Kronik inflamasyon; hem akciğer parankiminde destrüksiyon ile amfizeme, hem de tamir ve savunma mekanizmalarının bozulması ile küçük hava yollarında fibrozise neden olur. Bu patolojik değişiklikler hem küçük hava yolu hastalığı (hava yolu inflamasyonu, fibrozis, lümen tıkaçları, hava yolu direncinde artış), hem de parankimal harabiyet (alveoler duvar hasarı, elastik recoilde azalma) sonucu hava hapsi, statik ve dinamik hiperinflasyon ve ilerleyici hava akımı kısıtlılığı ile sonuçlanır. KOAH'ın patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin patogeneizde farklılıklara neden olduğu bildirilmektedir (1,2).

PATOLOJİ


Patolojik değişiklikler özel inflamatuvar hücrelerin artışı ile gelişen kronik enflamasyon ve tekrarlayan

zedelenme ve tamir süreçleri sonucu yapısal değişiklikleri içerir. Bu değişiklikler başlıca hava yollarında ve akciğer parankiminde olmakla birlikte pulmoner damarlar da görülmektedir. KOAH'daki histopatolojik özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir (3). Ayrıca, bu patolojik değişiklikler amfizem, kronik bronşit ve alfa-1 antitripsin eksikliği gibi altta yatan hastalık formuna, bireysel duyarlılığa ve hastalığın ağırlığına göre değişebilmektedir (1,4). Ek olarak, sistemik inflamasyon olabilmekte ve bu sistemik inflamasyon multipl komorbid hastalıkların eşlik etmesine neden olabilmektedir (1).

1. Hava Yolları

KOAH'da hava yolu anormallikleri arasında kronik inflamasyon, goblet hücrelerinin sayısında artış, mukus bezlerinde hiperplazi, fibrozis, küçük hava yollarında daralma ve sayısında azalma ile amfizemde alveolar duvar harabiyetinin neden olduğu hava yolu kollapsı yer alır (5). Kronik bronşit ve amfizemdeki kronik inflamasyonda, hava yollarında başlıca CD8+

Tablo 1. KOAH'da histopatolojik/patolojik özellikler.

Hava yolları	Akciğer parankimi	Pulmoner damarlar
<ul style="list-style-type: none"> Hava yollarında inflamatuvar hücre infiltrasyonu Respiratuvar bronşiyolit, Terminal ve respiratuvar bronşiyollerin inflamasyon ve fibrozisi Terminal bronşollerde azalma Goblet hücre metaplazisi, submukozal bezlerde genişleme (artmış mukus üretimi) Skuamoz metaplazi Silier disfonksiyon Düz kaslarda hipertrofi 	<ul style="list-style-type: none"> İnflamatuvar hücre infiltrasyonu Elastik doku harabiyeti Amfizem (terminal bronşiyollerin distalinde hava boşluklarında anormal genişleme) 	<ul style="list-style-type: none"> İntimal kalınlaşma Media tabakasında düz kas hiperplazisi
 <p>Hava yollarında direnç artışı İlerleyici hava akımı kısıtlılığı Hava hapsi Gaz değişiminde anormallikler Kor pulmonale Pulmoner Hipertansiyon</p>		

T-lenfositler, nötrofiller ve CD68+ monosit/makrofajlar rol oynamaktadır (6).

2. Akciğer Parankimi

Amfizem, terminal bronşiyollerin distalini başka ifade ile asinüs olarak bilinen respiratuvar bronşiyoller, alveol kanalları, alveol keseleri ve alveollerden oluşan yapıları etkilemektedir. Bu yapılar kılcal damarlar ve interstisyum ile birlikte akciğer parankimini oluşturmaktadır. Asinüslerin etkilenen kısmına göre amfizem alt tipleri bulunmaktadır (7).

a. Proksimal asiner (Santrlobüler) amfizem: Asinüsün merkezi kısmı olan respiratuvar bronşiyolünün anormal genişlemesi veya destrüksiyonu ile meydana gelir. Genellikle sigara içimi ile ilişkilidir, ancak kömür işçilerinin pnömokonyozunda da görülebilir.

b. Panasiner (Panlobüler) amfizem: Asinüsün tüm bölümlerinin genişlemesi veya yıkımı ile meydana gelir. Sıklıkla alfa-1 antitripsin eksikliği ile ilişkilidir.

dir. Ancak sigara içenlerde santrlobüler amfizem ile birlikte görülebilir.

c. Distal asiner (Paraseptal) amfizem: Ağırlıklı olarak alveolar kanallar etkilenir. Tek başına veya diğer amfizem tipleri ile kombine görülebilir. Tek başına görüldüğünde, genç kişilerde spontan pnömotoraks ile ilişkilidir.

3. Pulmoner Damarlar

Küçük pulmoner arterlerin kronik hipoksik vazokonstriksiyonuna bağlı olarak pulmoner damarlarda intimal hiperplazi ve düz kas hipertrofisi/hiperplazisi meydana gelmektedir (8).

PATOGENEZ

KOAH hastalarında sigara dumanı gibi iritanlar anormal inflamatuvar yanıt ile kronik inflamasyona neden olmaktadır. Bu inflamasyonun mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Sigara içmemiş bazı kişilerde de KOAH gelişebilmektedir, bu kişiler-

deki kronik inflamasyon mekanizması da henüz tam olarak bilinmemektedir. Oksidatif stres ve aşırı proteaz aktivitesi patogeneze etkilidir. Genetik ve çevresel faktörlerin patogeneze farklılıklara neden olduğu, ayrıca oto-antijenler ve akciğer mikrobiyomunun da patogeneze rol aldığı belirtilmektedir (1,9). Akciğerin mikrobiyomu canlı ve cansız mikrobiyotadan (bakteri, virüs ve mantar) oluşur. KOAH'ın patogenezinde, hastalık progresyonunda ve alevlenmelerde mikrobiyotada değişiklikler görülmektedir (10).

KOAH Patogenezinde Rol Alan Mekanizmalar


1. Kronik inflamasyon: Genetik, epigenetik değişiklikler gibi konakçı faktörleri ile oksidatif stres ve aşırı proteaz aktivite inflamasyonda rol oynamaktadır. KOAH'lı hastalarda, sigara içiminin bırakılmasından sonra da hava yolu inflamasyonu devam etmektedir (11). İnflamasyonda CD8 (+) lenfositler ve nötrofiller önemli hücrelerdir.

2. Proteaz-antiproteaz dengesizliği: KOAH'da inflamatuvar hücrelerden ve epitelial hücrelerden proteaz salınımı artar. Proteazlarla antiproteazlar arasındaki dengesizlik akciğer parankiminde yıkımla sonuçlanır. Erken yaşlarda alfa-1 antitripsin eksikliğinde, proteinaz-antiproteinaz dengesizliği proteolitik aktiviteyi artırarak amfizem gelişimine yol açar. Ayrıca akciğer parankiminin önemli bir bağ doku bileşeni olan elastinin, proteazlar tarafından yıkılması amfizem gelişiminde önemlidir. Sigara dumanı ve biyomass maruziyeti, endojen antiproteazları inaktive edebilir. Makrofaj ve nötrofillerden birçok proteaz (nötrofil elastaz, proteinaz-3, matriks metalloproteinazlar (MMP)) ve kathepsinler salınır (12,13).

3. Oksidan-antioksidan dengesizliği: KOAH'lı hastalarda ekshale edilen havada, balgamda ve sistemik dolaşımda hidrojen peroksit ve 8-izoprostan gibi oksidatif stres biomarkerları artmaktadır. Oksidatif stres, alevlenmelerde daha da artış gösterir. Oksidanlar sigara dumanı ve diğer inhale irritanlar aracılığı ile kronik irritasyon sonucu makrofaj ve nötrofil gibi aktive inflamatuvar hücreler tarafından salınır. Birçok antioksidan genin düzenleyicisi olarak bilinen transkripsiyon faktörü Nrf2 düzeyinin azalması ile KOAH'da endojen antioksidanlar da azalabilmektedir. Oksidan-antioksidan dengesizliği hava yolu inflamasyonunu ve alveoler epitel ve endotel hücre ölümünü (apoptozis) tetikleyen oksidatif stresin artışına neden olur (14,15). Ayrıca, KOAH alevlenmelerinde oksidan/antioksidan dengesizliğinin oksidan lehine anlamlı olduğu saptanmıştır. Oksidatif stresin tesbitinin hastalığın progresyonunu izlemede faydalı olabileceği bildirilmiştir (16,17). Oksidatif stres ayrıca inflamasyon, DNA hasarı ve yaşlanma, anti-proteaz aktiviteyi azaltarak fibrozis ve amfizem gelişmesi ile histon deasetilaz-2 aktivitesini azaltarak steroid direnci gelişmesi mekanizmalarında rol oynamaktadır (Tablo 2) (18).

4. İnflamatuvar hücreler ve inflamatuvar mediyatörler: KOAH'da periferik hava yollarında, akciğer parankiminde ve vasküler alanda makrofajlar, nötrofiller ve Tc1, Th1, Th17 ve ILC3 hücrelerini içeren lenfositler artmaktadır. Bir kısım hastada eosinofiller, Th2 veya ILC2 hücreleri de artar. Tüm bu inflamatuvar hücreler ile birlikte epitel hücreleri ve diğer yapısal hücrelerden birçok inflamatuvar mediyatörler salınır (19).

Tablo 2. KOAH'da artmış oksidatif stres mekanizmaları ve sonuçları.

Azalmış NRF-2 MPO Azalmış SOD 							
Artmış Oksidatif Stres							
NFkB artma	p38MAPK artma	Otoantikörler	SIRT1 azalma	DNA hasarı	HD2 azalma	Antiproteazlar azalma	TGF-β artma
İnflamasyon			Yaşlanma & Kanser		Steroid direnci	Fibrozis ve amfizem	
NRF-2: Nükleer faktör-2, MPO: Myeloperoksidaz, SOD: Süperoksit dismutaz, NFkB: Nükleer faktör-kB transkripsiyon faktörü, MAPK: Mitokondrial aktive edici protein kinaz, SIRT-1: Sirtülin-1, HD-2: Histon deasetilaz-2, TGF-β: Transforming Groth Faktör.							

Nötrofiller: Nonbakteriyel nedenlere kıyasla, bakterilere bağlı gelişen KOAH alevlenmelerinde nötrofilik hava yolu inflamasyonu daha sık görülür. Nötrofilik inflamasyonda IL-8, lökatrien B4 ve TNF- α en önemli mediatörlerdendir. Nötrofillerden salınan nötrofil elastaz ve matriks metalloproteinaz nekroza neden olur. Salınan bu mediatörlerin azalması ile alevlenmeye bağlı semptomlar da azalır (20-24).

Eozinofiller: Genellikle Eozinofiller ve Th2 hücreleri alerjik hava yolu hastalıklarında artar. Yapılan son çalışmalarda stabil dönemde KOAH'lı hastaların %20-40'ında balgamda eozinofili saptanmıştır (25,26). Ayrıca, balgam eozinofilisi olan hastalarda hastalığın daha ağır seyrettiği, alevlenmelerin daha sık görüldüğü ve periferik eozinofilisi olan hastaların inhale kortikosteroidler ile daha iyi tedavi edildiği bildirilmiştir (27-29).

Makrofajlar: Alveolar makrofajlar invaziv patojenlere karşı fagositoz yoluyla inflamatuvar yanıtta önemli rol oynarlar. KOAH hastalarında makrofaj disfonksiyonu nedeniyle patojenler yeterince fagosite edilemez. Bakterial kolonizasyona ve dirençli enfeksiyonlara neden olur. KOAH alevlenmelerinin patogenezinde alveolar makrofajların bozulmuş fagositoz fonksiyonu olduğu bildirilmiştir (30,31).

Lenfositler: CD8 T hücreleri hava yolu epitel destrüksiyonuna ve sitotoksik etkisi ile doku hasarına neden olur (32).

Hava yollarında inflamatuvar yanıtı regüle eden protein fosfataz 2A (PP2A) aktivitesinin KOAH hastalarında azaldığı gösterilmiştir (33). Bazı çalışmalarda FPR (formylated peptid reseptörü) 1 ve FPR 2 aktivasyonunun nötrofil migrasyonu, degranülasyonu, ROS(reactive oxygen species) üretimi ve fagositoziste önemli rolleri olduğu bildirilmiştir (34,35). Ayrıca, ROS'un aşırı üretimi oksidatif strese neden olur ve bu durum KOAH'ın gelişiminde önemli bir rol alır (36,37).

5. Peribronşiyoler ve interstisyel fibrozis: Sigara içicilerinde ve KOAH'lılarda peribronşiyoler fibrozis ve interstisyel opasiteler geliştiği, büyüme faktörlerinin aşırı salındığı bildirilmektedir (38-40). İnflamasyon veya hava yollarının tekrarlayan hasarlanması, kas ve fibrotik dokunun artışına neden olabilir. Bu durum amfizem gelişiminin öncü bulgusu olan küçük hava yolu daralmasına ve hasarlanmasına yol açabilir (41,42).

6. Astım ve KOAH arasındaki inflamasyonun farkı: Hem astım hem KOAH hava yollarında kronik

inflamasyon ile ilişkili olmasına rağmen, iki hastalıkta inflamatuvar hücre ve mediatörlerde farklılıklar vardır (43). Ancak bazı KOAH hastalarında artmış eozinofilik inflamasyon görülebilir (44).

7. İmmün regülasyonda bozulma: Kontrolsüz inflamasyonu önleyen regülatuar T lenfositlerin (Treg) KOAH'lı hastalarda azalırken, proinflamatuvar T-helper-17 hücrelerin arttığı bildirilmiştir.

Sigara dumanı ve diğer zararlı partiküller epitelial hücrelerde toll-like reseptörler gibi patern tanıyıcı reseptörleri uyarak makrofajlar ve nötrofillerin artışına neden olur. Bu hücrelerden kemotaktik faktörlerin (CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP10) ve CXCL11 (I-TAC) gibi) salınmasını tetikler. CD8+ T hücreleri, dendritik hücreler, B lenfosit hücreleri ve eozinofiller hava yolu mukozasını infiltre eder. İnflamatuvar kaskat başlar. TNF- α , IFN- γ , proteazlar, inflammatuar sitokinler ve kemokinler (IL-1, IL-6, IL-8) ve growth faktörleri gibi inflamatuvar mediatörler salınır. Elastinde azalma ve amfizem gelişir. Akciğerlerde CD8 sitotoksik T lenfosit, CD4 T helper 1 ve T helper 17 artar. Nötrofilik inflamasyon oluşur. Epitelial hücre ve makrofajlardan salınan TGF- β küçük hava yolu fibrozisi ile sonuçlanan fibroblast stimülasyonuna neden olur. Epitelial hücre ve makrofajlardan ayrıca LTB4, IL-8, TNF- α , CXC kemokinler (MCP-1, GRO- α , and GM-CSF) gibi nötrofil kemoatraktanlar salınır. Sigara dumanı reaktif oksijen türleri(ROS) düzeyindeki artış ile oksidatif strese yol açar. Nötrofiller ICAM-1'e bağlanır. İnflamatuvar hücrelerden salınan proteazların etkisi ile konnektif doku yıkımı ve amfizem gelişir. Nötrofil elastaz epitelial bariyer disfonksiyonuna, mukus hipersekresyonuna ve mukosilier klirenste azalmaya neden olur. Tüm bu kompleks immün disfonksiyonlar klinik olarak KOAH ile sonuçlanır (45).

8. Telomer kısalması ve yaşlanma: KOAH hastalarında oksidatif stresin bir sonucu olarak telomer kısalması, hücresel yaşlanma, DNA hasarı, mitekondriyal disfonksiyon azalmış otofaji mekanizmaları sonucunda akciğerlerde hızlı bir yaşlanma görülmektedir (18). Teomer kısalması hızlı yaşlanmanın bir belirtisi olup, 10 yıldan fazla takip edilen KOAH hastalarında hızlı telomer kısalması ile gaz değişimi ve hiperinflasyonun artan kötüleşmesi arasında bir ilişki olduğu prospektif bir çalışmada gösterilmiştir. Daha kısa telomerler tüm sebeplere bağlı mortalite için riski arttırır (46). Easter M. ve arkadaşları yaşlanmanın sigara gibi KOAH için de büyük risk faktörlerinden biri olduğunu, telomer kısalığı, epigenetik değişiklikler, beslenme alışkanlığındaki değişiklikler,

mitokondrial disfonksiyon, hücre yaşlanması, kök hücre azalması ve kronik inflamasyon gibi birçok yaşlanma yollarının KOAH patomekanizmaları arasında sayılabileceğini bildirmişlerdir (47). Dokularda apoptozis ve hücre yenilenmesi arasında bir denge vardır. Sigara alveolar tamir mekanizmalarını bozmaktadır.

KOAH patogenezinde rol alan mekanizmalar Tablo 3'te özetlenmiştir.

PATOFİZYOLOJİ

KOAH'da kronik inflamasyon sonucu oluşan yapısal değişiklikler sonucu hava akımı kısıtlılığı gelişmekte, özellikle ekspiyumda hava akımı kısıtlılığı sonucu hava hapsi oluşmaktadır. Hava akımı kısıtlılığı ve hava hapsi gaz değişimini bozmakta ve hastalarda solunum yetmezliği gelişmektedir. Başlıca fizyopatolojik değişiklikler:

1. Hava Akımı Kısıtlanması ve Hava Hapsi

Ekspiratuvar hava akımı kısıtlanması KOAH'ta görülen en önemli fizyopatolojik değişikliklerdir. Küçük hava yolu inflamasyonu, peribronşiyal fibrozis, mukus hipersekresyonu FEV₁'de, FEV₁/FVC oranında azalmaya neden olur (48). Hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle periferik hava yollarında havanın yeterince ekshale edilememesine bağlı hiperinflasyon (hava hapsi) gelişir. Fonksiyonel rezidüel kapasite artar, inspiratuvar kapasite azalır ve hastada efor dispnesi

görülmür. Hiperinflasyon hastalarda gelişen egzersiz dispnesinin ana nedenlerindedir (49,50).

2. Gaz Değişimi Anormallikleri

Ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği ve hiperinflasyon KOAH'lı hastalarda gaz değişim anormallikleri ve solunum yetmezliği ile sonuçlanabilir. Hastalığın ilerlemesi ile hipoksemi ve hiperkapni gelişir. Hipoksemi gelişiminde en önemli mekanizma olan V/Q dengesizliği alveoler ventilasyondaki bozulma ve pulmoner vasküler yatağın bozulması ile daha da artar (51,52).

3. Mukus Hipersekresyonu

Kronik bronşitin bir özelliğidir. Produktif öksürüğe neden olur. Hava akımı kısıtlılığı ile ilişkili veya ilişkisiz olabilir. Ayrıca, her KOAH'lı hastada görülmeyebilir. Kronik hava yolu iritasyonu goblet hücre sayısında artışa ve submukozal bezlerin genişlemesine neden olur. Bazı mediatörler ve proteazlar EGFR reseptörlerini aktive ederek mukus sekresyonunu aktive ederler (53).

KOAH hava yolu düz kas kalınlaşması, mukus hipersekresyonu ve epitelial hücre metaplazisini içeren irreversible hava yolu remodelingi ile karakterizedir. Bu nedenle KOAH, müsin ve MUC5AC salınımı ile seyreden muko-obstrüktif bir hastalık olarak isimlendirilir. Yapılan çalışmalarda mukus hipersekresyonunun

Tablo 3. KOAH patogenezinde rol alan mekanizmalar.

Kronik inflamasyon	Pek çok hücre ve mediatörlerin rol aldığı kronik inflamasyon hasara neden olarak patolojik bulgulara ve semptomlara neden olmaktadır
Proteaz-antiproteaz dengesizliği	Nötrofillerden salınan; serin proteaz, elastaz, kathepsin G, proteaz 3 Macrofajlardan; Sistein proteaz, kathepsin E-A-L-S, Matriks metalloproteazlar (MMP-8, MMP-9, MMP-12) gibi proteazlar artmaktadır
Oksidan-antioksidan dengesizliği	Tablo 2'de özetlenmiştir
İnflamatuvar hücre ve mediatörler	Nötrofiller, Makrofajlar, T lenfositler (CD8 ağırlıklı) ve B lenfositler ile Eozinofiller yer almaktadır IL-8, LTB4, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 ve growth faktörleri ve pek çok mediatörler
Peribronşiyoler ve interstisyel fibrozis	İnflamasyon veya hava yollarının tekrarlayan hasarlanması, kas ve fibrotik dokunun artışına neden olmaktadır
İmmun regülasyonda bozulma	İnflamasyonu önleyen regülatuar T lenfositler (Treg) azalırken, proinflamatuvar T-helper-17 hücreler artmaktadır. Makrofajlarda fagosit disfonksiyonu görülebilmektedir. Artmış inflamasyon sonucu proteaz aktivite artarak yıkıma neden olmaktadır
Telomer kısalması ve yaşlanma	Oksidatif stresin bir sonucu olarak telomer kısalması, hücre yaşlanması, DNA hasarı, mitokondriyal disfonksiyon azalmış otofaji mekanizmaları sonucunda akciğerlerde hızlı bir yaşlanma görülmektedir

akciğer fonksiyonları, hospitalizasyon sıklığı ve mortalite ile güçlü ilişkili olduğu gösterilmiştir (54).

4. Pulmoner Hipertansiyon

Küçük pulmoner arterlerin hipoksik vazokonstriksiyonu, intimal hiperplazi ve düz kas hipertrofi/hiperplazisi nedeniyle ileri evre KOAH'lı hastalarda hafif-orta pulmoner hipertansiyon gelişir (55). Hafif KOAH'lılar veya amfizeme yatkın sigara içenlerde de pulmoner vasküler kan akımında anormallikler görülebilmekte ve hastalığın progresyonuna neden olmaktadır (56). KOAH'ta hava yollarında olduğu gibi endotel hücre disfonksiyonu nedeniyle pulmoner damarlarda inflamasyon görülür. Amfizemde gelişen pulmoner vasküler yatakta kayıp nedeniyle pulmoner dolaşımda basınç artar. Progressif pulmoner hipertansiyon sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ kalp yetmezliğine yol açar (1).

Yapılan bir çalışmada toraks bilgisayarlı tomografide ölçülen pulmoner arter çapının alevlenme riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (57).

5. Sistemik Özellikler

Çoğu KOAH'lı hastada sigara, yaş, inaktivite gibi benzer risk faktörleri nedeniyle başka kronik hastalıklar ile birliktelik görülür (58). Hava yolu kısıtlılığı ve hiperinflasyon kardiak fonksiyonları da etkiler (59). KOAH'ta akciğerdeki inflamasyon yanısıra, sistemik bir inflamasyon da geliştiği bilinmektedir. Akciğerdeki sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β ve IL-6 vb.) sistemik dolaşıma geçişi ile akut faz proteinlerinde (C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A, sürfaktan protein D vb.) özellikle alevlenmeler esnasında artış görülür. Sistemik inflamasyon nedeniyle, iskelet kas erimesi, kaşeksi görülebilir. Aynı zamanda KOAH'lı hastalarda iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, metabolik sendrom, normositik anemi, diyabet, osteoporoz ve depresyon gibi komorbiditeler de ortaya çıkar veya mevcut komorbiditenin kötüleşmesine neden olur (19).

6. Alevlenmeler

Alevlenmeleri; tedavide değişiklik gerektirecek semptomlarda ani kötüleşmeler olup sıklıkla görülmektedir. Alevlenmeler akciğer fonksiyonlarındaki düşüşü hızlandırmakta, yaşam kalitesini bozmakta ve mortaliteyi arttırmaktadır. Alevlenmelerde; viral ve bakteriyel nedenli solunumsal enfeksiyonlar, çevresel maruziyetler veya bilinmeyen nedenlerden dolayı hava yolu epitel hücrelerinde hasar gelişir. Sitokinler, mediatörler ve kemokinler salınır ve hava yolu inflamasyonu artar. İmmün hücrelerin

infiltrasyonu, Th1/Th2 oranı ve apoptozis artışı ve adaptif immun yanıt disfonksiyonu sonucu; mukus hipersekresyonu, ödem ve bronkokonstrüksiyon gelişir. Ekspiratuar hava yolu kısıtlılığı ve dinamik hiperinflasyon artar. Semptomlarda artış ile birlikte sistemik inflamasyonda ve kardiyovasküler komorbiditelerde artış görülür (60-62). Genellikle enfeksiyonlar alevlenmeleri tetikler. Bakteriyel enfeksiyonlara göre viral enfeksiyonlar alevlenmelerin başlıca nedenini oluşturmaktadır (63). Ayrıca, bakteriyel-viral enfeksiyon birlikteliği, bakterilere konak yanıtının yetersizliği ve akciğer mikrobiyomu KOAH alevlenmelerinde tetikleyici diğer faktörlerdir (59). Pnömoni, tromboemboli, akut kalp yetmezliği gibi diğer nedenler KOAH alevlenmelerini taklit edebilir veya kötüleştirebilir (1).

KOAH birçok immun regülatörlerin ve inflamatuvar yolakların düzensizliğinden kaynaklanan heterojen ve kompleks bir hastalıktır. Bu immün disfonksiyon sonucu hava yollarında kronik inflamasyon ve fibrozis, parankimde yıkım ve damarlarda kalınlaşmalar oluşur. Bunların sonucunda ilerleyici hava akımı kısıtlılığı, hava hapsi ile hastalarda solunumsal semptomlar, solunum yetmezliği, alevlenmeler, morbidite ve mortalite gelişebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2022 Report. <http://goldcopd.org>
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: updated 2014. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.pdf. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014; 35: 71-86.
3. Berg K, Wright LL. The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Progress in the 20th and 21st Centuries. *Arch Pathol Lab Med—Vol 140, December 2016*.
4. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014; 35: 71-86
5. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365:1567.
6. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009; 360:2445.
7. Han MK, Dransfield MT, Martinez FJ. Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging. *Uptodate*. Nov 16, 2021. www.uptodate.com

8. Harkness LM, Kanabar V, Sharma HS, et al. Pulmonary vascular changes in asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 29:144.
9. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, et al. Host response to the lung microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:438-45.
10. Lei Wang, Ke Hao, Ting Yang, Chen Wang. Role of the Lung Microbiome in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Lei Wang, Ke Hao, Ting Yang, Chen Wang. *Chinese Medical Journal* September 5, 2017 Volume 130 Issue 17
11. Decramer M, Janssen W, Miravitlis M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2012;379:1341-51.
12. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Nov;160(5 Pt 2):S49-52. doi: 10.1164/ajrccm.160.supplement_1.13.
13. Johnson SR. Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone. *Thorax*. 2016 Feb;71(2):105-6. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-208204.
14. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007; 30:1180-5.
15. Malhotra D, Thimmulappa R, Viji N, et al. Heightened endoplasmic reticulum stress in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of Nrf2-regulated proteasomal activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180: 1196-207.
16. Zinellu E, Zinellu A, Fois AG, Pau M, Scano V, Piras B, Carru C and Pirina P. Oxidative Stress Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: A Systematic Review. *Antioxidants* 2021, 10, 710. <https://doi.org/10.3390/antiox10050710>
17. Barnes, P. J. New anti-inflammatory treatments for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2013;12: 543-559.
18. Barnes PJ, Burney PGJ, Silverman EK et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Dis Primers* 2015 Dec 3;1: 1506. doi: 10.1038/nrdp.2015.76
19. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138 (1):16-27.
20. Murphy TF, Brauer AL, Grant BJB, et al. Moraxella catarrhalis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(2):195-9.
21. Perotin JM, Dury S, Renois F, et al. Detection of multiple viral and bacterial infections in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot prospective study. *J Med Virol* 2013;85(5):866-73.
22. Sethi S, Wrona C, Grant BJB, et al. Strain-specific immune response to Haemophilus influenzae in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(4):448-53.
23. Schneider D, Ganesan S, Comstock AT, et al. Increased cytokine response of rhinovirusinfected airway epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(3):332-40.
24. Leigh R, Pizzichini MMM, Morris MM, et al. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J* 2006;27(5): 964-71.
25. Eltboli O, Bafadhel M, Hollins F, et al. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils. *BMC Pulm Med* 2014;14(1):112.
26. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356(9240):1480-5.
27. Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med* 2017;5(12):956-67.
28. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015;3(6):435-42.
29. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting b-2 agonist efficacy in COPD. *Thorax* 2016;71(2):118-25.
30. Hiemstra PS. Altered macrophage function in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10(Suppl):S180-5
31. Berenson CS, Kruzel RL, Eberhardt E, et al. Phagocytic dysfunction of human alveolar macrophages and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect Dis* 2013;208(12):2036-45.
32. Frickmann H, Jungblut S, Hirche TO, Groß U, Kuhns M, Zautner AE. The influence of virus infections on the course of COPD. *Eur J Microbiol Immunol*. (2012) 2:176-85. doi: 10.1556/EuJMI.2.2012.3.2
33. Doherty DF, Nath S, Poon J, Foronjy RF, Ohlmeyer M, Dabo AJ, et al. Protein phosphatase 2a reduces cigarette smoke-induced cathepsin s and loss of lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. (2019) 200:51-62. doi: 10.1164/rccm.201808-1518OC
34. Dorward DA, Lucas CD, Chapman GB, Haslett C, Dhaliwal K, Rossi AG. The role of iformylated peptides and formyl peptide receptor 1 in governing neutrophil function during acute inflammation. *Am J Pathol*. (2015) 185:1172-84. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.01.020
35. Bozinovski S, Anthony D, Anderson GP, Irving LB, Levy BD, Vlahos R. Treating neutrophilic inflammation in COPD by targeting ALX/FPR2 resolution pathways. *Pharmacol Ther*. (2013) 140:280-9. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.07.007
36. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clin Sci*. (2017) 131:1541-58. doi: 10.1042/CS20160487
37. McGuinness A, Sapey E. Oxidative stress in COPD: sources, markers, and potential mechanisms. *J Clin Med*. (2017) 6:21. doi: 10.3390/jcm6020021.
38. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med* 2011;364:897-906.
39. Putman RK, Hatabu H, Araki T, et al. Association between interstitial lung abnormalities and all-cause mortality. *JAMA* 2016;315:672-81.

40. Churg A, Tai H, Coulthard T, Wang R, Wright JL. Cigarette smoke drives small airway remodeling by induction of growth factors in the airway wall. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1327-34.
41. Rennard SI, Wachenfeldt K. Rationale and emerging approaches for targeting lung repair and regeneration in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8:368-75.
42. Hogg JC, McDonough JE, Gosselink JV, Hayashi S. What drives the peripheral lung-remodeling process in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:668-72.
43. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 2008;8:183-92.
44. Global Initiative for Asthma. 2015 Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). 2015 (accessed 14 October 2018).
45. Guo-Parke H, Linden D, Weldon S, Kidney JC, Taggart CC. Mechanisms of Virus-Induced Airway Immunity Dysfunction in the Pathogenesis of COPD Disease, Progression, and Exacerbation. *Frontiers in Immunology*. June 2020. Volume 11. Article 1205
46. Cordoba-Lanus E, Cazorla-Rivero S, Garcia-Bello MA, et al. Telomere length dynamics over 10-years and related outcomes in patients with COPD. *Respir Res* 2021; 22(1): 56.
47. Easter M, Bollenbecker S, Barnes JW, Krick S. Targeting Aging Pathways in Obstructive Pulmonary Disease Int. *J. Mol. Sci.* 2020, 21, 6924; doi:10.3390/ijms21186924.
48. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-53.
49. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam YM, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:622-9.
50. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, et al. Pulmonary gas exchange abnormalities in mild chronic obstructive pulmonary disease. Implications for dyspnea and exercise intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1384-94.
51. Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* 2009;106:1902-8.
52. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, Guenette JA, Jensen D, Mourad SM, Nader JA, O'Donnell DE, Canadian Respiratory Research Network. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jun 15;191(12):1384-94.
53. Burgel PR, Nadel JA. Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. *Eur Respir J* 2008;32:1068-81.
54. Boucher, R.C. Muco-Obstructive Lung Diseases. *New Engl. J. Med.* 2019, 380, 1941-1953.
55. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev* 2014;23:350-5.
56. Alford SK, van Beek EJ, McLennan G, Hoffman EA. Heterogeneity of pulmonary perfusion as a mechanistic image-based phenotype in emphysema susceptible smokers. *Poc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Apr 20;107(16):7485-90.
57. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012;367:913-21.
58. Miller J, Edwards LD, Agusti A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013;107:1376.
59. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005;26:420-8.
60. Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations *Clin Chest Med* 41. 2020; 421-438. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.06.007>
61. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10: 1285-91.
62. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TMA, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007;29(3): 527-34.
63. Ritchie AI, Farne HA, Singanayagam A, et al. Pathogenesis of viral infection in exacerbations of airway disease. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(Suppl 2):S115-32.