

5. PATOGENEZ, PATOLOJİ, FİZYOPATOLOJİ

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KOAH sigara dumanı, toksik gaz ve partiküllere maruziyet sonucu akciğerde enflamasyon, doku hasarı, tamir ve savunma mekanizmalarındaki hasarlanma ile oluşur.
- KOAH'daki enflamasyon, normal sigara içicilerinde görülen enflamasyona benzer olup daha abartılı biçimde seyreder.
- KOAH'daki patolojik değişiklikler büyük hava yolları, küçük hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda gelişir.
- Enflamasyondaki başlıca hücreler; makrofajlar, nötrofiller ve CD₈+ T lenfositlerdir.
- Akciğerdeki enflamasyon oksidan-antioksidan ve proteazüantiproteaz dengesindeki bozulma sonucu daha da artar.
- KOAH'daki bu patolojik değişiklikler sonucu mukus hipersekresyonu, hava akımı kısıtlanması, hiperinflasyon, gaz değişim anormallikleri ve kor pulmonale gelişir.
- KOAH'da akciğerler ve hava yollarının yanı sıra sistemik bir enflamasyon da mevcuttur.

KOAH; sigara dumanı, toksik gaz ve partiküllere maruziyet sonucu akciğerde enflamasyon, doku hasarı, tamir ve savunma mekanizmalarında hasarlanma ile oluşan bir hastalıktır [1]. KOAH'daki enflamasyon normal sigara içicilerindeki enflamasyona, enflamatuvar hücre profili ve belirteçler bakımından çok benzerdir. Ancak KOAH'da normal sigara içicilerine göre daha abartılı bir enflamatuvar yanıt oluşur. Bu yanıt; aşırı mukus üretimi, hava yollarında fibrozis ve daralma, parankimal yapılarda ve damarlarda hasarlanmaya neden olur. Bunun sonucu olarak hava hapsi ve hava akımı kısıtlanması ortaya çıkar. Bazı KOAH hastaları sigara içicisi değildir. Bu hastalardaki enflamasyonun özellikleri bilinmemektedir. Sigarayı bırakmış kişilerde enflamatuvar değişikliklerin devam ettiği gözlenmektedir. Bu nedenle olayda enflamatuvar sürecin devamlılığını sağlayan endojen mekanizmalar, örneğin otoimmünite veya persistan enfeksiyonlardan şüphe edilmektedir [2]. Biomas maruziyetinin ve pasif sigara içiminin benzer bulguları tetiklediği gösterilmiştir [3]. Hücrel enflamasyon, oksidatif stres ve proteaz-antiproteaz dengesizliğinin yarattığı etkiler nedeniyle artar [4].

5.1. Patogenez: KOAH'daki kronik enflamasyonun başlıca sorumlusu olan enflamatuvar hücreler, akciğerin farklı anatomik bölgelerinde farklı oranlarda bulunur. Enflamatuvar hücreler salgıladıkları belirteçler aracılığı ile birbirleriyle ve yapısal hücrelerle etkileşime geçerek hastalığın oluşmasına neden olurlar (Şekil 1).

5.1.1. Enflamatuvar Hücreler ve Etkileri

Makrofajlar: Makrofaj sayısı; hava yolu lümeni, akciğer parankimi ve balgamda artmıştır. Makrofajlar KOAH enflamasyonunun temel hücrelerinden biri konumundadır. Salgıladıkları tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin 8 (IL-8) ve lökotrien B4 (LTB4) gibi kemoatraktan mediyatörler ile nötrofilik enflamasyonu artırmaktadır [5,6].

Nötrofiller: KOAH'da nötrofil sayısı hava yolu lümeninde ve balgamda artmıştır. Nötrofiller, nötrofil elastaz gibi serin proteazlar salgılayarak mukus hipersekresyonunda ve alveol destrüksiyonunda rol oynar [5].

T lenfositler: KOAH'da total T lenfosit sayısı akciğer parankiminde, periferik ve santral hava yollarında artmıştır. T lenfositlerin çoğunluğu CD₈+ sitotoksik (Tc1) T lenfositlerden oluşur. CD₄/CD₈ oranı tersine dönmüştür. Ortamda daha az oranda bulunan CD₄+ T lenfositler Th1 yönünde dönüşüm gösterirler. T lenfositler; perforin, granzim B ve TNF- α salgılayarak sitoliz ve alveoler epitelyal hücrelerin apoptozisine neden olur [5].

B lenfositler: Küçük hava yollarında ve lenfoid folliküllerde bulunurlar. Bu hücrelerin artışı kronik enfeksiyonu ya da hastalığın patogenezindeki olası bir otoimmün mekanizmayı düşündürmektedir [2].

Eozinofiller: Eozinofiller bazı hastaların balgamında ve hava yolu duvarında artar. Alevlenmelerde eozinofil sayısı daha da artar ve bu durum alevlenmelerde steroidlerin etkili olmasının bir açıklaması olabilir. Enflamatuvar hücrelerden makrofaj, nötrofil ve T lenfosit sayısı ile hava akımı kısıtlanması ve hastalığın ağırlığı arasında doğrusal bir ilişki gözlenmiştir [7].

İnhale edilen sigara dumanı ve diğer iritanlar, epitelyal hücrelerini ve makrofajları uyarırlar. Bu uyarım sonrası makrofajlar çeşitli kemotaktik faktörler salgırlar. Kemotaktik faktörler arasında olan CC kemokin ligand 2 (CCL2) [monosit kemotaktik protein 1 (MCP 1)], periferik monositleri CC-kemokin reseptör 2 (CCR2) reseptörleri aracılığı ile ortama çeker. Bu monositler ortamda doku makrofajlarına diferansiye olurlar. Diğer makrofaj kaynaklı mediyatörler olan CXC kemokin ligand 1 (CXCL1) [growth related onkogen alfa (GROalfa)] ve CXC kemokin ligand 8 (CXCL8 veya IL-8, CCR2) reseptörleri aracılığı ile nötrofilleri ortama çekerler. İritan inhalasyonu ile uyarılan epitelden ve makrofajdan CXCL9 (MIG), CXCL10 [interferon γ inducible protein 10 (IP10)] ve CXCL11 (eotaksin 1) salgılanır. Bu mediyatörler CXCR3 reseptörleri aracılığı ile Th1 ve Tc1 hücrelerini ortama çeker. Ortama gelen Tc1 hücreler interferon gamma (IFN- γ) salgılayarak CXCL9 ve 10 salgılanımını stimüle ederler. Ortama toplanan enflamatuvar hücrelerden nötrofil elastaz ya da matris metalloproteaz 9 (MMP9) gibi proteazlar salgılanır. Bu moleküller elastin degradasyonu ve alveoler duvar destrüksiyonu ile; amfizeme, goblet hücrelerinde ve submukozal bezlerde salgı artışı ile kronik bronşite neden olur. Epitelden salgılanan büyüme hormonları fibroblastları uyarır, fibroblastlar küçük hava yollarında fibrozise ve hava yolu duvarında kalınlaşmaya neden olur.

5.1.2. Yapısal Hücreler

Hava yolu epiteli: Önemli bir sitokin kaynağı olan epitel, sigara dumanı ve iritanlarla aktive olur.

Fibroblastlar: Fibroblastların aşırı üretimi ve aktivasyonu "Transforming Growth Factor Beta" (TGF- β) gibi büyüme faktörleri aracılığı ile ekstrasellüler matris artışına ve fibrozise neden olur [8].

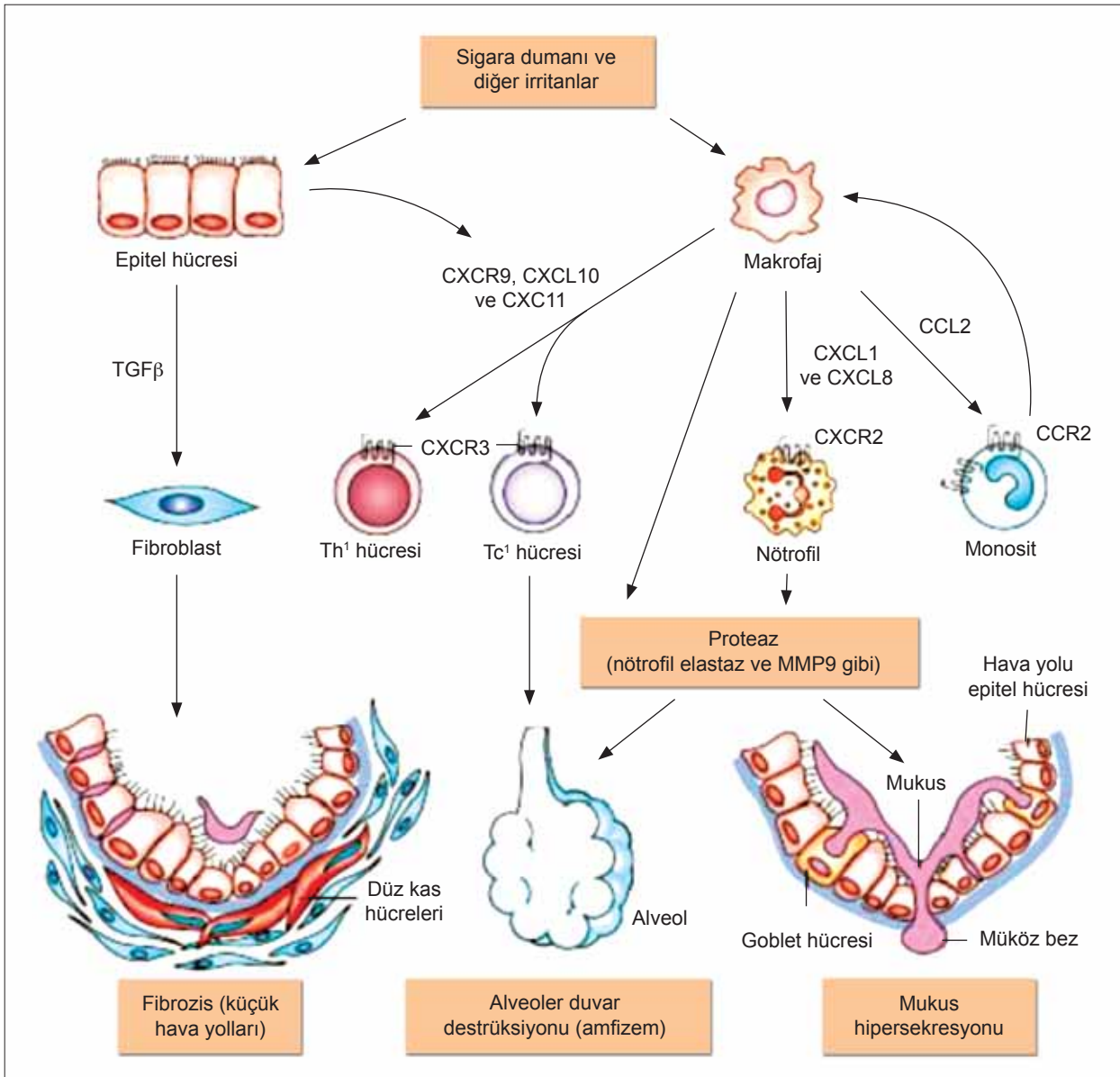
5.1.3. Oksidan-Antioksidan Dengesizliği

KOAH'da oksidan-antioksidan dengesi oksidanlar lehine bozulmuştur. Bu durum hem oksidan yükteki artış, hem de antioksidanlardaki azalmadan kaynaklanabilir. Oksidanlar bir başka deyişle reaktif oksijen türleri (ROS), ekzojen olarak tütün dumanından ya da endojen olarak fagositlerden ve diğer hücrelerden kaynaklanır. Oksidanlar; 1) akciğer hücrelerini direkt hasara uğratarak, 2) mukus hipersekresyonu yaparak, 3) antiproteazları inaktive ederek, 4) direkt proteazların etkinliğini artırarak, 5) plazma

eksudasyonuna neden olarak, 5) redoks duyarlı transkripsiyon faktörleri üzerinden akciğer enflamasyonunu artırarak, akciğer patogeneziye katkıda bulunurlar. Oksidatif stres ayrıca histon deasetilaz aktivitesini azaltarak da enflamatuvar genlerin ekspresyonunu artırmaktadır [9].

5.1.4. Proteaz-Antiproteaz Dengesizliği

KOAH'da proteaz-antiproteaz dengesizliğinin iki nedeni; 1) antiproteaz aktivitenin azalması veya inaktivasyonu, 2) proteaz aşırı üretimi ya da aktivasyon artışıdır. KOAH'da, nötrofilik elastaz dışında, nötrofil kaynaklı katepsin G, nötrofil proteinaz 3 ve makrofaj kaynaklı katepsinler gibi proteazlar ve çeşitli matris metalloproteazlar (MMPs) da rol oynar. Bu proteazlar alveol duvarı elastinini ve kollajeni yıkıma uğratar ve ayrıca mukus sekresyonunu artırır. Dokulardaki başlıca antiproteaz proteinler; alfa-1 antitripsin (A1AT), sekretuvar lökoproteinaz inhibitörü (SLPI), doku MMP inhibitörü (TIMP)'dür [10].



Şekil 1. KOAH patogeneziye katkıda bulunan enflamatuvar ve immün hücrelerin etkileşimi ve salınan mediatörler (8 nolu kaynaktan modifiye edilmiştir)

Tablo 1. KOAH'daki hücreyel ve yapısal değişiklikler [1]

	Hücreyel İnfiltrasyon	Yapısal Değişiklikler
Büyük hava yolları (Trakea ve iç çapı >2 mm olan bronşlar)	Makrofaj CD ₈ ⁺ T lenfosit Nötrofil (ağır olgularda) Eozinofil (bazı hastalarda ve alevlenmelerde)	Goblet hücre hiperplazisi Submukozal bezlerde hipertrofi Epitelde skuamöz metaplazi
Küçük hava yolları (iç çapı <2 mm olan bronşiyoller)	Makrofaj CD ₈ ⁺ lenfosit (hava akımı obstrüksiyon düzeyi ile ilişkili) B lenfosit (lenfoid folliküller) Fibroblast Nötrofil (az miktarda/ağır olgularda) Eozinofil (az miktarda/hafif ve alevlenmelerde)	Hava yolu duvarında kalınlaşma Peribronşiyal fibrozis Hava yolu lümeninde daralma Alveoler tutamak kaybı
Akciğer parankimi (solunumsal bronşiyoller ve alveol)	Makrofaj CD ₈ ⁺ T lenfosit	Alveol duvar harabiyeti Epitel apoptozisi Sentirasiner amfizem Panasiner amfizem
Pulmoner damarlar	Makrofaj CD ₈ ⁺ T lenfosit	Endotelial disfonksiyon İntimal kalınlaşma Mediyal hipertrofi (daha az sıklıkla) Adventisyal enflamasyon

5.2. Patoloji: KOAH'daki patolojik değişiklikler; proksimal hava yolları, periferik hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda görülür (Tablo 1) [1]. Patolojik değişiklikler; enflamatuvar hücre infiltrasyonuna, bu infiltrasyonun neden olduğu kronik enflamasyona ve tamir mekanizmalarının uygunsuz çalışması sonucu gelişen yapısal değişikliklere bağlıdır [1,6,11].

5.3. KOAH ve Astım'da Enflamasyondaki Farklılıklar: Astım ve KOAH her ikisi de hava yollarının kronik enflamatuvar hastalıkları olmakla beraber bu iki hastalıktaki enflamasyon öğeleri birbirinden farklıdır. Bu durum bu iki hastalıktaki semptomların, fizyolojik etkilerin ve tedavi yanıtlarının farklı olmasına neden olur. Bununla beraber ağır astım ve KOAH'daki enflamasyon ciddi düzeyde benzerlik göstermektedir. Bazı KOAH hastalarında astıma benzer bir biçimde eozinofilik enflamasyon görülürken, bazı sigara içen astım hastalarında KOAH'dakine benzer yapısal değişiklikler gelişir (Tablo 2) [1,12,13].

5.4. Fizyopatoloji: KOAH'a özgü fizyopatolojik değişiklikler sırasıyla; aşırı mukus sekresyonu, siliyer disfonksiyon, hava akımı kısıtlanması, akciğer hiperinflasyonu, gaz alışverişinde bozulma, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaledir [1,14].

5.4.1. Aşırı Mukus Sekresyonu ve Siliyer Fonksiyon Bozukluğu

KOAH'da lökotrienler, proteazlar ve nöropeptidler gibi enflamatuvar belirteçlerin etkisiyle mukus salgılayan bez-

lerde hiperplazi ve goblet hücrelerinde sayısal artış meydana gelir [1]. Epidermal büyüme faktörü (EGF); mukus hücre hiperplazisi ve aşırı mukus sekresyonu üzerinde önemli rol oynamakta, sigara dumanı gibi uyarıların mukus sekresyonu üzerine etkilerini düzenlemektedir [15].

5.4.2. Hava Akımı Kısıtlanması

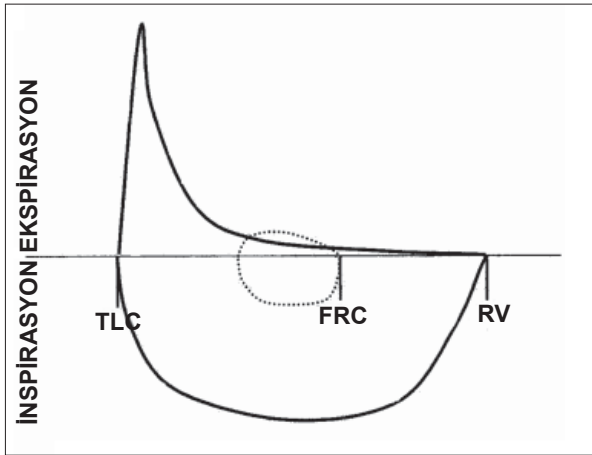
KOAH'ın en belirgin fizyopatolojik bulgusu eforla daha da belirginleşen ekspiratuvar hava akımı kısıtlanmasıdır (Şekil 2) [1,14,16]. Ekspiratuvar hava akım kısıtlılığı; mukoza enflamasyonu ve ödem, hava yollarında yeniden yapılanma, peribronşiyoler fibrozis ve sekresyonların etkisiyle hava yolu direncinin artması ve elastik yapının parçalanması sonucunda hava yollarını açık tutan alveoler tutamakların kaybı ile ekspirasyon akımı için gerekli itici basıncın azalması sonucunda ortaya çıkar [14].

KOAH'da hava yolu obstrüksiyonu genellikle geri dönüşümsüz olup, elastin-kollagen ağının parçalanması sonucunda gelişen elastik 'recoil' (geri çekim basıncı) kaybı ve periferik hava yollarında gelişen fibrozis, distorsiyon ve obliterasyona bağlıdır. Obstrüksiyonun geri dönüşümlü bölümü; hava yolu düz kas kontraksiyonu, aşırı mukus sekresyonu ve enflamasyona bağlıdır [17-19].

KOAH'da erken dönemde periferik hava yollarında obstrüksiyon vardır ve maksimum akım volüm eğrisinin ekspiratuvar kolunda konkavlaşma gözlenir. Orta-ileri KOAH'da ise başta FEV₁ olmak üzere tüm hava akım hızlarında azalma, hava yolu direncinde (Raw) artma, akciğer volümlerinde ve statik akciğer kompliyansında artma, geri çekim basıncında azalma gözlenir.

Tablo 2. Astım ve KOAH'daki enflamasyon farklılıkları [1]

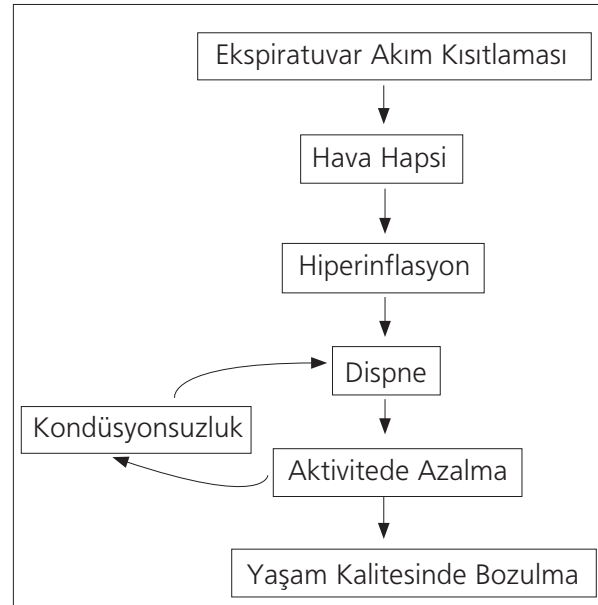
	KOAH	ASTİM	ÇOK AĞIR ASTİM
Hücreler	Nötrofiller++ Makrofajlar+++ CD ₈ ⁺ T hücreleri	Eozinofiller ++ Makrofajlar+ CD ₄ ⁺ T hücreleri	Nötrofiller+ Makrofajlar CD ₄ ⁺ T hücreler CD ₈ ⁺ T hücreler
Temel mediatörler	IL-8, TNF- α , IL-1 β , IL-6 NO+	Eotaksin, IL-5, IL-13 NO+++	IL-8, IL-5, IL-13 NO++
Oksidatif stres	+++	+	++
Hastalık bölgesi	Küçük hava yolları, Akciğer parankimi Pulmoner damarlar	Büyük hava yolları	Büyük hava yolları Küçük hava yolları
Sonuçlar	Skuamöz metaplazi Müköz metaplazi Küçük hava yollarında fibrozis Parankim harabiyeti Pulmoner vasküler yeniden yapılanma	Frajil epitel Müköz metaplazi Bazal membranda kalınlaşma Bronkokonstrüksiyon	
Tedavi yanıtı	Sınırlı bronkodilatatör yanıt Steroide kötü yanıt	Belirgin bronkodilatatör yanıt Steroide iyi yanıt	Sınırlı bronkodilatatör yanıt Steroide iyi yanıt



Şekil 2. KOAH olgularında hava akımı kısıtlanması (Akım volüm halkasında, hastalığın erken döneminde ekspiratuvar akımlar kısıtlanır. Tepe akım noktasından itibaren akımlar konkav veya kollaps tipi düşüş göstererek azalır. Sağlıklı erişkinde tidal solunum istirahatte ve egzersiz sırasında maksimal akım volüm halkasının içinde yer alır. Egzersiz sırasında kişinin artan ventilatuvar ihtiyacını karşılayacak şekilde, akciğer volümlerini ve akım hızlarını arttıracak rezervi daima bulunur. Buna karşılık ileri dönem KOAH'lı hastalarda ekspirasyonda tidal akım maksimal akım hızına eşittir, zaman zaman onu geçebilir. Inspiratuvar akımlar hiperinflasyona ve solunum kas yorgunluğuna paralel olarak azalabilir.)

5.4.3. Pulmoner Hiperinflasyon

Ekspiratuvar hava akım kısıtlanması ve alveoler duvar hasarı nedeniyle destek yapısından yoksun kalan periferik hava yollarının ekspirasyon sırasında pozitif pleval basıncın etkisiyle dinamik kompresyona uğrayarak erken kapanması, hava hapsi ve pulmoner hiperinflasyona neden olur. Hastalığın erken dönemlerinde rezidüel volüm (RV) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) artar, ileri dönemde buna total akciğer kapasitesinde (TLC) artma da eklenir [6]. Hava yollarında hava akımına karşı direncin artması, hızlı ve yüzeysel solunum nedeniyle normal ekspirasyon tamamlanmadan bir sonraki inspi-



Şekil 3. KOAH'da ekspiratuvar akım hızlarında azalma ve pulmoner hiperinflasyon, dispne, kondüsyon kaybı, efor kapasitesinde kısıtlama ile yaşam kalitesinde bozulma nedenidir

rasyonun başlaması, hava hapsi gibi faktörler dinamik hiperenflasyona yol açar. Bu etki efor sırasında daha da belirginleşir. Her bir solukla alınan hava volümünün ekspirasyonda yeterince atılamaması nedeniyle, ekspirasyon sonu alveol içi basınç (intrensek PEEP- PEEPi) yükselebilir. Pulmoner hiperinflasyona bağlı olarak yüksek akciğer volümlerinde soluma, hastanın ventilatuvar pompası üzerine olumsuz etki gösterir ve mekanik dezavantaja neden olur. Bu hastalarda, istirahatte hava hapsi nedeniyle inspiratuvar kapasite (IC) ve inspiratuvar yedek hacim (IRV) belirgin olarak azalır, efor sırasında da inspiratuvar kapasite progresif olarak azalmaya devam

eder, hasta daha yüksek volümlerde hızlı ve yüzeysel solunum yapar. Bu durum solunum kasları üzerindeki mekanik işin ve oksijen tüketiminin artması sonucunda dispne, pulmoner gaz alışverişinde bozulma, solunum işinde artma, solunum kas yorgunluğu ve egzersiz kapasitesinde azalmaya neden olur [18,20] (Şekil 3).

5.4.4. Solunum Kas Fonksiyonları

KOAH'lı hastalarda solunum işinde artma, akciğer hiperinflasyonunun yarattığı mekanik dezavantaj, malnütrisyon ve sistemik enflamasyona bağlı kas kütle kaybı, elektrolit dengesizlikleri, gaz alışverişinde bozulma gibi çeşitli faktörlerin etkisiyle solunum kas fonksiyon bozukluğu gelişir ve özellikle inspiratuvar kas gücü azalır. Orta-çok ağır KOAH'lı hastaların yaklaşık yarısında maksimal inspiratuvar ve ekspiratuvar ağız basıncında azalma gözlenebilir.

5.4.5. Solunum Kontrolü

KOAH'da hava yolu obstrüksiyonunun şiddetiyle orantılı olarak solunum dürtüsü artar, solunum frekansında artma ve tidal volümde (V_T) azalmayla karakterize hızlı yüzeysel solunum biçimi ortaya çıkar. Hızlı ve yüzeysel solunum; solunum kasları, göğüs kafesi ve abdomen mekanizmasını olumsuz etkiler.

5.4.6. Gaz Alış-Verişi

KOAH'lı hastalarda ventilasyon/perfüzyon (\dot{V}/\dot{Q}) dengesizliği; solunum mekanizmasında değişim, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı yüzeysel solunum biçimi gaz alışverişinde bozulmaya ve solunum yetmezliğine neden olabilir [19]. KOAH'da hipoksemi gelişiminde önemli mekanizma, \dot{V}/\dot{Q} dengesizliğidir. Ventilasyon/perfüzyon oranı yüksek ve düşük alveoler birimler bulunabilir ve gaz alışverişini etkiler. Fizyolojik şant ve fizyolojik ölü boşluk oranları da normal kişilere göre belirgin olarak artar [21,22]. FEV_1 'in %50'nin üzerinde olduğu hastalarda \dot{V}/\dot{Q} dengesizliği kısmen vardır ve hafif dereceli bir hipoksemiye neden olur. Bundan periferik hava yollarında ortaya çıkan yapısal değişimler sorumludur. Hastalığın orta-çok ağır evrelerinde ise, \dot{V}/\dot{Q} dengesizliği ve ölü boşluk oranı çok daha belirgin bulunmuştur [21,22]. Alevlenmeler sırasında \dot{V}/\dot{Q} dengesizliği daha da artar, ancak birkaç haftalık tedavi sonrasında düzelir. Bu bulgu alevlenmeler sırasındaki \dot{V}/\dot{Q} dengesizliğinin bir bölümünün geri dönüşümlü olduğunu, mukus tıkaçları, bronş duvarı ödemi, bronkokonstrüksiyon ve hava hapsi gibi faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [22].

5.4.7. Pulmoner Hipertansiyon

KOAH'da hastalığın ileri evrelerinde hafif-orta şiddette pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Progresif seyrettiği durumda sağ ventrikül dilatasyonu ve kor pulmonale ile sonuçlanabilir. KOAH'da pulmoner hipertansiyon prekapiller tiptedir ve pulmoner vasküler direnç artışıyla ilişkili-

dir. Sigara dumanı ve enflamasyon endotel hücre hasarına ve fonksiyon bozukluğuna neden olur. Endotel fonksiyon bozukluğu vazoaaktif faktörler ve büyüme faktörleri arasında dengesizliğe yol açarak damar düz kas hücreleri proliferasyonunu tetikler. Endotelin-1 (ET-1), anjiyotensin gibi vazokonstriktörler ve nitrik oksit (NO), prostasiklin gibi vazodilatörler arasındaki denge bozulur. Pulmoner hipertansiyon gelişiminde bir diğer faktör hipoksidir. Akut hipoksi pulmoner vazokonstriksiyona neden olurken, kronik hipoksi vasküler yatakta yeniden yapılanmaya (remodelling) yol açar [23].

5.4.8. Sistemik Enflamasyon

KOAH'da akciğerler ve hava yollarındaki enflamasyonun yanısıra, mekanizması kesin olmamakla birlikte düşük şiddetli sistemik bir enflamasyon geliştiği de kanıtlanmıştır. Akciğer periferindeki enflamasyon TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinlerin sistemik dolaşıma dökülmesine yol açarak C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A ve sürfaktan protein D gibi akut faz proteinlerinin artmasına neden olmaktadır. Alevlenmeler sırasında bu artış daha da belirgindir. Sistemik enflamasyon iskelet kas atrofisi ve kaşeksiye neden olmaktadır, komorbid durumları başlatmakta veya şiddetini arttırmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi), osteoporoz gibi durumlarda da KOAH'da olduğu gibi TNF- α , IL-6, fibrinojen ve CRP'nin artmış bulunması, bütün bu hastalıkların benzer bir sistemik enflamasyonun sonucu olduğunu düşündürmektedir. Kandaki CRP düzeyleriyle, hava akımı kısıtlanması ve hastalık şiddeti (FEV_1 , FVC, IC/TLC, GOLD evreleri, BODE indeksi) arasında korelasyon bulunmaktadır [1].

KAYNAKLAR

1. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Updated 2008, chapter 4: 24-30.
2. Barnes PJ. The Citokine Network In COPD. Am J Respir Cell Mol Biol. 2009; 41: 631-8.
3. Barnes PJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 2000; 343: 269-80.
4. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: molecular and cellular mechanisms. Eur Respir J 2003; 22: 672-88.
5. Turato G, Zuin R, Saetta M. Pathogenesis and pathology of COPD. Respiration 2001; 68: 117-28.
6. 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.
7. Barnes PJ. Immunology of Asthma and Chronic Obstructive Lung Disease. Nature Reviews 2008; 8: 183-92.
8. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2005; 2: 50-60.
9. Owen CA. Proteinases and Oxidants as Targets in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proc Am Thorac Soc 2005; 2: 373-85.

10. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp C, Fabbri L. Cellular and structural bases of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1304-9
11. Köktürk N, Tatlıcioğlu T, Memiş L, Türkkani G. The cellular inflammation of bronchial biopsies in chronic obstructive pulmonary diseases. *Tuberk Toraks* 2003; 51: 123-31.
12. Kopturk N, Tatlıcioğlu T, Memiş L, Akyurek N, Akyol G. Expression of transforming growth factor beta1 in bronchial biopsies in asthma and COPD. *J Asthma* 2003; 40: 887-93.
13. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic pulmonary disease-2007 update. *Can Respir J* 2007; 14(suppl B): 5B-32B.
14. Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004; 59: 992-6.
15. Milic-Emili J. Expiratory flow limitation. Detection and clinical implications. *Chest* 2000; 117(suppl): 219S-23S.
16. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709-21.
17. O'Donnell DE. Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exercise* 2001; 33 (7 Suppl): S647-55.
18. Paré PD, Bai TR. Airway wall remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 1996; 6: 259-63.
19. O'Donnell DE, Reville SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770-7.
20. Rossi A, Poggi R, Roca J. Physiologic factors predisposing to chronic respiratory failure. *Respir Care Clin N Am* 2002; 8: 379-404.
21. Rodriguez-Roisin R, Wagner PD. Clinical relevance of ventilation-perfusion inequality determined by inert gas elimination. *Eur Respir J* 1990; 3: 469-82.
22. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008; 134: 808-14.
23. Barnes PJ, Celli BE. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85.