

# KOAH PATOGENEZİ VE FİZYOPATOLOJİSİ

## İlknur BAŞYİĞİT

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

e-mail: ilknur.basyigit@gmail.com

### PATOGENEZ

Zararlı partikül ve gazlara karşı hava yollarında ve akciğer parankiminde gelişen anormal inflamatuvar yanıtın, KOAH patogenezinde temel rol oynayan patoloji olduğu kabul edilmektedir. Bu anormal inflamatuvar yanıt, akciğerin normal savunma ve tamir mekanizmalarını bozarak, doku hasarına neden olur. Sonuçta KOAH'a özgü kronik hava akımı obstrüksiyonu ve diğer fizyolojik anormallikler ortaya çıkar (1,2). Ayrıca inflamasyon, proteaz/antiproteaz ve oksidan/antioksidan dengesini bozarak da KOAH patogenezinde katkıda bulunmaktadır (şekil 1) (2). Oksidan stres ve proteaz/antiproteaz dengesizliği tümüyle inflamasyon nedeniyle olabileceği gibi sigaranın içerisindeki oksidan maddeler nedeniyle oksidatif aktivitenin artışı veya alfa-1 antitripsin eksikliği gibi genetik nedenlerle antiproteaz aktivitenin azalması da bu süreçlerin gelişimini etkileyebilir (3).

### KOAH patogenezinde inflamasyon

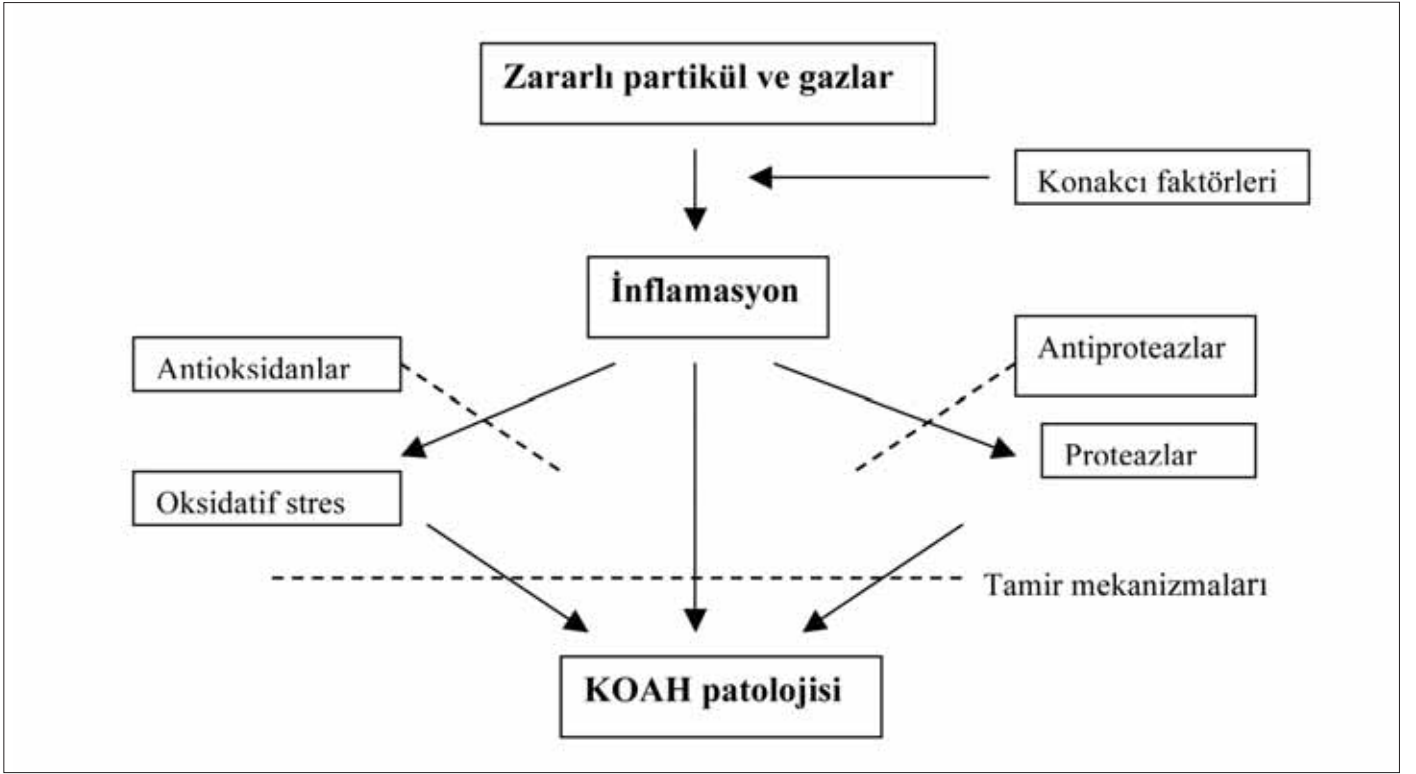
Son yıllarda inflamasyonun, havayolları, parankim ve pulmoner damarlar gibi sadece akciğere sınırlı olmayıp sistemik olarak da çizgili kaslarda, sistemik damarlarda ve periferik kanda var olduğu gösterilmiştir (4).

KOAH'ta santral ve periferik hava yollarının tümünde başlıca makrofaj, nötrofil ve T-lenfositlerin (özellikle CD8 +) bulunduğu karakteristik bir inflamasyon mevcuttur (2,4). Nötrofiller daha çok hava yolu lümeninde, makrofajlar lümeninde, bronş duvarında ve parankimde, lenfositler ise parankimde ve bronş duvarında artmıştır (1). Aslında bu hücrelerinin hangilerinin ne ölçüde patogeneze katkıda bulunduğu tam olarak bilinmemektedir. Ancak bu hücrelerin ve bunlardan salgılanan çeşitli mediyatörlerin arasında belirgin bir etkileşim bulunduğu açıktır (3).

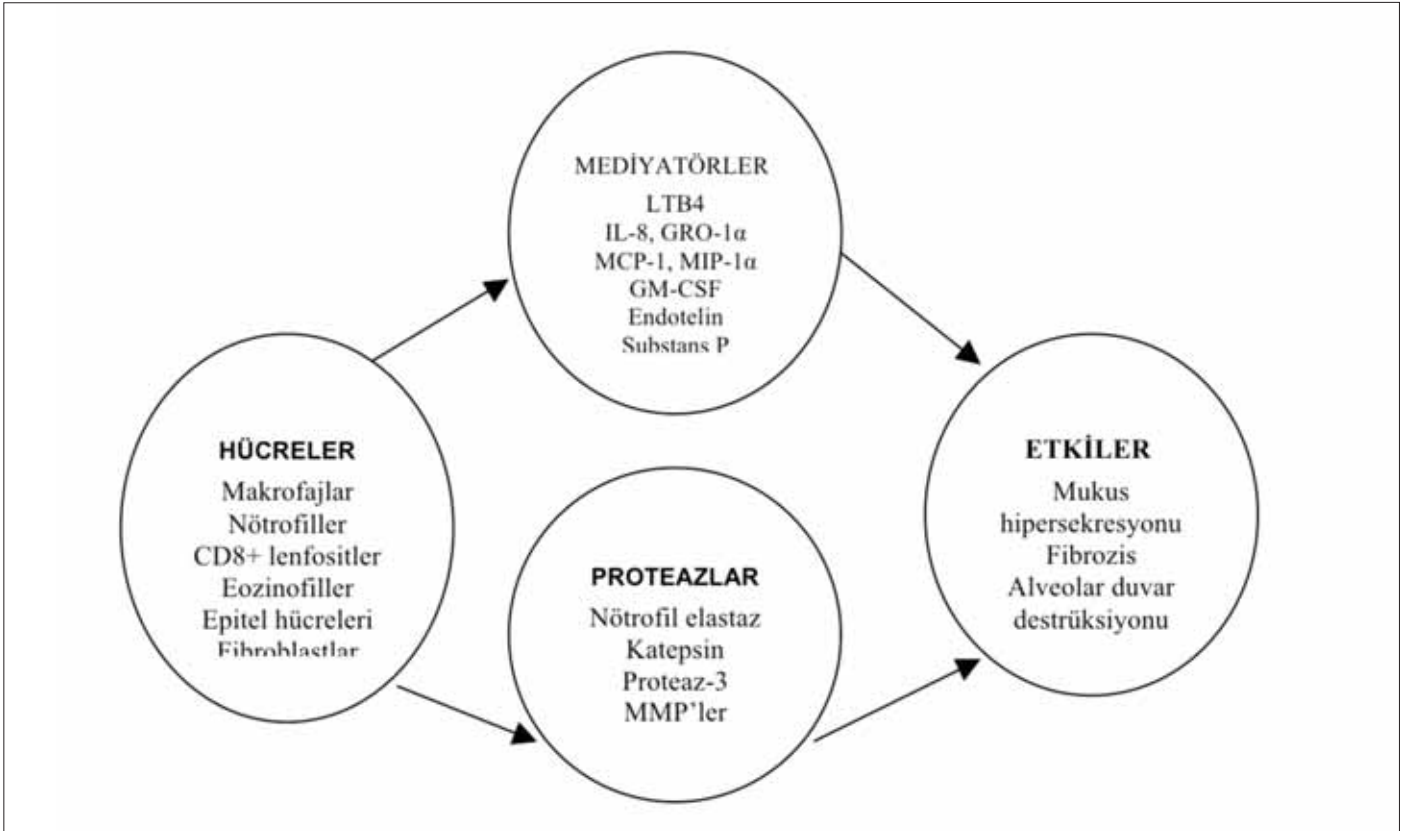
Makrofajların, gerek nötrofil kemotaktik faktörler ve mediyatörler (interlökin-8, tümör nekroz faktör-alfa, lökotrien-B4 gibi), gerekse proteolitik enzimler (matriks metalloproteinazlar) üreterek, KOAH'taki inflamatuvar süreci yönlendirdiği düşünülmektedir. Kemotaktik faktörlerce hava yollarına çekilen nötrofiller, nötrofil elastaz ve diğer proteazları salgılayarak parankim harabiyetine katkıda bulunmakta, çeşitli sitokinlerin salınımını artırmakta ve mukus sekresyonunda artışa neden olmaktadır (2). T lenfositlerin salgıladıkları enzimler ve sitokinler ile (perforin, garanzim, tümör nekroz faktör-alfa) hücre hasarına katkıda buldukları ve inflamasyonun devamlılığından sorumlu oldukları düşünülmektedir. Astımda temel rol oynayan eozinofillerin ise KOAH patogenezindeki rolleri tam olarak ortaya konamamış fakat atak sırasında hava yollarında eozinofil aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (3). KOAH'ta ayrıca hava yolu epitel hücrelerinin de doğal bronkodilatör (nitrik oksit ve prostasiklin E2 gibi) salgılamalarının azaldığı, bronkokonstrüktörlerin salınımını artırarak ve hava yoluna inflamatuvar hücre göçünü sağlayacak sitokinler (interlökin-2 ve 8) serbestleştirerek hava akımı kısıtlanmasına ve hücre hasarına katkıda buldukları düşünülmektedir (4). KOAH patogenezinde rol oynayan inflamatuvar hücre ve mediyatörler şekil 2'de gösterilmiştir.

### KOAH patogenezinde oksidan/antioksidan denge

KOAH'da artmış oksidan aktivitenin kaynağı, sigara dumanı ve aktifleşmiş nötrofil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücrelerden salınan oksidan maddelerdir (1,4). Normal bireylerde akciğerlerde bulunan süperoksit dismutaz, glutatyon, vitamin C gibi antioksidanlar oksidatif strese organizmayı korurlar. Fakat KOAH'da artmış oksidan strese karşılık antioksidan seviyelerinde de azalma olduğu gösterilmiştir (5).



Şekil 1. KOAH patogenezi (1)



Şekil 2. KOAH patogeneziindeki inflamatuvar hücreler ve mediyatörler (3)

KOAH'lı hastalarda periferik kanda, ekspiryum havasında ve indüklenmiş balgam incelemelerinde hidrojen peroksit, 8-izoprostan gibi oksidatif stres belirteçlerinin arttığı, bu artışın ataklarda daha belirgin hale geldiği ortaya konmuştur (1).

Oksidanlar, lipid ve nükleik asit gibi çeşitli biyolojik moleküller ile reaksiyona girerek hücre hasarına ve disfonksiyonuna yol açarlar. Bunun yanı sıra matriks metalloproteaz (MMP) gibi proteazları aktive ederek ve sekretuar lökoproteaz inhibitörü (SLPI) gibi antiproteazları inaktive ederek proteaz/antiproteaz dengesizliğine neden olurlar. Çeşitli inflamatuvar genlerin transkripsiyonunu artırarak inflamasyonun devamını kolaylaştırdıkları gibi direkt bronkokonstrüktif etkileri ile de hava akımı kısıtlanmasına katkıda bulunurlar (3).

Son yıllarda, oksidatif stres nedeniyle artan histon deasetilaz aktivitesinin, KOAH'lı hastalarda inhaler kortikosteroid yetersiz yanıt ile ilişkili olduğu da ileri sürülmektedir (1).

### **KOAH patogenezinde proteaz/antiproteaz denge**

KOAH'da hem inflamasyonun ve oksidatif stresin etkisi ile hem de başta nötrofiller olmak üzere aktive olmuş inflamatuvar hücrelerden salgılanan proteolitik etkili enzimler nedeni ile proteaz aktivite artmıştır (3). Buna karşılık başta alfa-1 antitripsin olmak üzere alfa-2 makroglobulin, SLPI, elafin ve doku matriks metalloproteaz inhibitörü (TIMP) gibi antiproteazların aktivitesinde azalma mevcuttur (4).

Alveol duvarının temel proteini olan elastin başta nötrofil elastaz olmak üzere pek çok proteaz tarafından yıkıma uğratılır (3). Bu destrüksiyon, amfizem gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (1). KOAH'da tespit edilen diğer proteazlar arasında, nötrofil kaynaklı katepsin G, makrofaj kaynaklı elastaz, katepsin S ve L ve lenfosit kaynaklı garanzim ve perforinler sayılabilir (4,6).

### **FİZYOPATOLOJİ**

KOAH'ta meydana gelen fizyopatolojik değişiklikler; hava akımı kısıtlanması ve hava hapsi, gaz değişim anormallikleri, silyer disfonksiyon ve mukus hipersekresyonu, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ve sistemik bulgular olarak sıralanabilir (şekil 3) (1). Bu fizyopatolojik değişiklikler KOAH'lı hastalarda nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkarma, egzersiz performansında azalma, hipoksemi, hiperkapni, kilo kaybı ve depresyon gibi semptom ve bulguların ortaya çıkmasına neden olur.

### **Hava akımı kısıtlanması ve hava hapsi**

KOAH'da tespit edilen en temel fizyopatolojik değişiklik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz hava akımı kısıtlanmasıdır. Hava yolu içerisindeki inflamasyon, ödem, fibrozis, parankim harabiyeti nedeniyle hava yolu açıklığının korunamaması ve ekspiratuvar itici gücün azalması hava akımı kısıtlanmasına katkıda bulunur. Solunum fonksiyon

testinde obstrüksiyonla uyumlu bulgular tespit edilir. Yani hastaların FEV<sub>1</sub> ve FEV<sub>1</sub>/FVC değerleri azalmış bulunur. Erken dönemde hastalarda FVC korunmuştur (7).

Hava yolu darlığı, alveollerin hava yoluna uyguladıkları elastik geri çekim basıncında (elastik recoil) ve ekspiratuvar itici güçte azalma inspirasyonla alınan havanın ekspiryumda tamamıyla dışarı atılamamasına yani hava hapsine neden olur. Hava hapsi, egzersiz başta olmak üzere solunum frekansının arttığı durumlarda daha belirgin hale gelir (dinamik hiperenflasyon). Hava hapsinin KOAH'lı hastalarda erken dönemde geliştiği ve egzersiz dispnesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (1,7).

İleri dönem KOAH'da aşırı artmış rezidüel volüm (RV) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) nedeniyle, diyafragma disfonksiyonu meydana gelir ve inspiratuvar akımlarda kısıtlanma tespit edilebilir (7).

### **Gaz değişimi anomalileri**

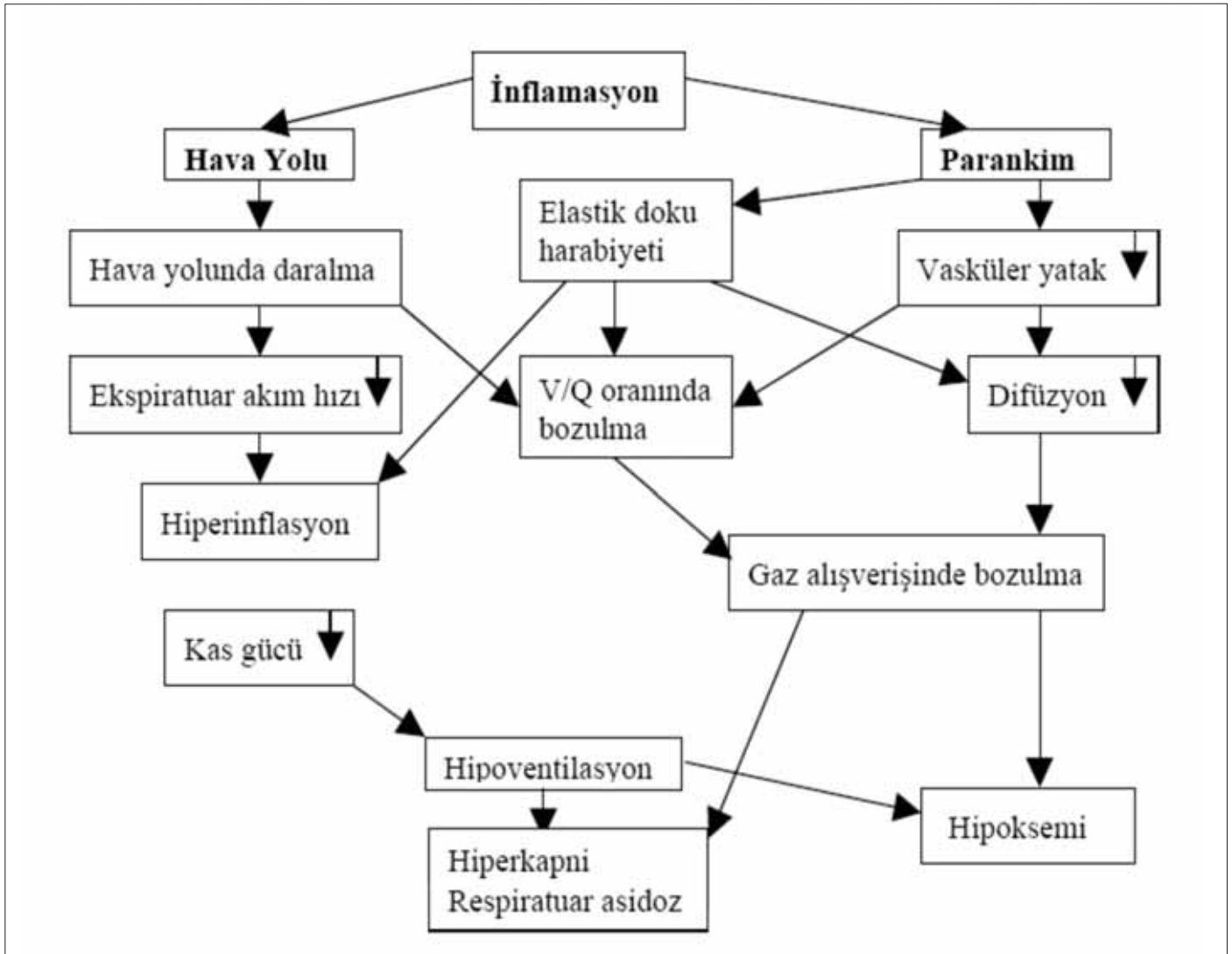
KOAH olgularında hipokseminin en önemli nedeni ventilasyon perfüzyon (V/Q) dengesizliğidir. Periferik hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle azalmış ventilasyon, damar yatağında destrüksiyon, aşırı şişkin alveollerin mekanik basıncı ve hipoksemik vazokonstrüksiyon nedeniyle azalmış perfüzyon V/Q dengesizliğinin başlıca nedenleri olarak sayılabilir (7). İlerlemiş hastalarda, solunum kas güçsüzlüğü nedeniyle meydana gelen alveoler hipoventilasyon ise hiperkapninin en önemli nedenidir (1).

### **Mukus hipersekresyonu**

Sigara dumanı ve diğer iritanlara bağlı olarak submukozal bezlerde genişleme ve goblet hücre sayısındaki artış mukus hipersekresyonuna neden olur. Hastalarda kronik öksürük ve balgam çıkarma yakınmasının bulunduğu kronik bronşit ile ilişkilidir, her zaman hava akımı kısıtlanması ile birlikte olmayabilir. KOAH patogenezinde rol oynayan bir çok mediyatör ve proteaz mukus sekresyonunda artışa neden olabilir (1).

### **Pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale**

KOAH'lı hastalarda pulmoner arter basıncının artışına neden olabilecek bir çok faktör vardır fakat bunlardan en önemlisi hipoksemiye bağlı gelişen pulmoner vazokonstrüksiyondur. KOAH'da inflamasyonun sadece hava yollarına sınırlı olmadığı, damar yatağında var olan lenfositten zengin inflamasyonun endotel disfonksiyonuna ve intima da fibrozise yol açarak damar lümeninde daralmaya ve sonuçta pulmoner hipertansiyona yol açtığı gösterilmiştir. Bunların dışında, amfizemde meydana gelen parankimal destrüksiyon, damar yatağında harabiyete neden olarak; hipoksemiye bağlı polisitemi, kanın viskozitesini artırarak; adezyon moleküllerinin artışı, mikroembolileri ve trombüs gelişimini kolaylaştırarak; hiperkapni ve asidoz, damar düz kasında kontraksiyona yol açarak pulmoner hipertansiyona katkıda bulunur (7).



**Şekil 3.** KOAH' ta fizyopatolojik değişimler (3)

Pulmoner arter basıncının yükselmesi, hastalığın ileri dönemlerinde sağ ventrikül hipertrofisine ve sağ kalp yetersizliğine (kor pulmonale) neden olur (1).

### Sistemik etkiler

Son yıllarda, özellikle ağır olgularda mortaliteyi belirgin etkileyen sistemik bulgular giderek daha çok tanımlanmaya başlanmıştır (tablo 1). Bu etkilerden TNF-alfa, IL-6 gibi inflamatuvar mediyatörlerin ve toksik oksijen radikallerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Periferik kanda artmış CRP düzeyleri ile ilişkili kardiyovasküler ko-morbiditeler ise yine son yıllarda ortaya konmaya başlanmış ve artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (1).

Sonuç olarak; temelinde kronik inflamasyonun olduğu, koruyucu mekanizmalar ile dengelenemeyen oksidatif stres ve proteolitik aktivite artışının katkıda bulunduğu bir seri patogenetik olay, hava akımı kısıtlanması, hava hapsi, mukus hipersekresyonu ve gaz değişim anomalileri gibi fizyopatolojik değişikliklere neden olarak KOAH gelişimine yol açar.

**Tablo 1.** KOAH'da sistemik etkiler (1)

- Kaşeksi, yağsız beden kitlesi kaybı
- İskelet kas güçsüzlüğü: apoptoz, atrofi
- Osteoporoz
- Depresyon
- Normokrom normositer anemi
- Kardiyovasküler hastalık riskinde artış; artmış CRP seviyeleri ile ilişkili

### KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report; 2009.

2. *Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2000; 1 (ek 1): 1-25.*
3. *Gülbay BE, Acıcan T. Patogenez ve inflamasyon. In Saryal S, Acıcan T. ed. Güncel bilgiler ışığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; 2003: 21-33.*
4. *Yıldırım N. KOAH patogenezi. In Umut S, Yıldırım N. ed. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); 2005: 41-57.*
5. *Rahman I, MacNee W. Oxidant/antioxidant imbalance in smokers and chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1996; 51: 348-50.*
6. *Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 49-52.*
7. *Yıldırım N. KOAH fizyopatolojisi. In Umut S, Yıldırım N. ed. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); 2005: 58-70.*