

KOAH'DA PATOLOJİ

Pınar ATASOY

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

e-mail: pinara33@yahoo.com

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tüm dünyada en fazla morbidite ve mortaliteye yol açan hastalıklardan biridir. Yetişkin ölüm nedenleri sıralamasında 4. sırada yer almakta, 2020 yılında da 3. sıraya yükseleceği öngörülmektedir (1). Bu nedenle 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü yetkililerinden oluşan GOLD, (Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease) KOAH tanı ve tedavisi ile koruyucu hizmetler konusunda ortak bir strateji uygulama kararı almıştır (1). GOLD, KOAH'ı "hava akımının geri dönüşümsüz olarak kısıtlandığı bir hastalık durumu" olarak tanımlar (1,2). Akciğerin zararlı gazlara karşı geliştirdiği inflamatuvar bir reaksiyondur ve genellikle ilerleyici vasıftadır (1,3,4). Hava akımındaki kısıtlılık; havayollarındaki obstrüksiyon sonucu ya da elastik akciğer dokusunun yeterli geri çekme (recoil) uygulayamaması nedeniyledir (1-3).

KOAH tek bir hastalıktan ziyade hava akımında kısıtlılığa yol açan tüm durumları-kronik bronşit, amfizem ve obstrüktif bronşiolit- kapsar (1,3). Kronik bronşit ve obstrüktif bronşiolitte, inflamasyon, fibrozis ve düz kas proliferasyonu hava yollarındaki direnç artışından sorumludur. Amfizemdeki alveol bütünlük kaybı ve parankim hasarı elastisitenin kaybına ve recoil azalmasına yol açar. KOAH'ın farklı morfolojik tipleri olan kronik bronşit, amfizem ve obstrüktif bronşiolitte ortak etken sigara içimi olduğundan bu değişiklikler çoğunlukla aynı hastada farklı oranlarda bulunabilir. Bu yazıda KOAH'ın farklı morfolojik formları olan kronik bronşit, amfizem ve obstrüktif bronşiolitin patolojik özellikleri son literatür bilgileri eşliğinde yeniden gözden geçirilmektedir.

KRONİK BRONŞİT

Klinik olarak birbirini takip eden 2 yıl, 3 aydan kısa süreli olmayan ve başka bir hastalığa bağlı gelişmeyen prodüktif öksürük hastalığın kardinal bulgusudur (5,6). Yıllar boyu başka solunum bozukluğu gözlenmezken zaman geçtikçe egzersiz sırasında dispne ve siyanoz ortaya çıkabilir (7). Hastalığın havayollarında yol açtığı patolojik değişiklikler; mukus üretiminde artış, epitelyal değişiklikler, inflamasyon, düz kas hipertrofisi ve submukozal glandlarda hiperplazi şeklinde özetlenebilir (1,2).

Mukus üretimindeki artış başlıca 2-4 mm çaplı intermedier bronşları etkiler (6). Bunun esas nedeni bronşlardaki mukus salgılayan glandların boyutlarındaki artıştır (2). Bu artış, müköz gland tabakası kalınlığının, epitel ve kıvrımdak arasındaki duvar kalınlığına oranı (Reid indeksi) ile saptanabilir (6,7). Mukusun fazla üretiminden EGFR (epidermal growth faktör reseptörü) yolağının aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır (8,9). Başta sigara dumanı olmak üzere diğer toksik gazlara maruziyet EGF'ün artmasına yol açar (1,6). Sonuçta EGFR'leri uyarılır, bu da submukozal glandların ve goblet hücrelerinin proliferasyonuna yol açar. Mikroskopide, bronş lümeninde müköz tıkaçlar ile goblet hücrelerinde hiperplazi izlenir. Küçük bronşların epitelinde atrofi, skuamoz metaplazi ve silier anormallikler tanımlanmıştır (3,10). Astımdan farklı olarak epitelde dökülme ve bazal membran kalınlaşması saptanmaz.

İnflamasyon mukozayı, submukozal gland tabakasını ve kas dokusunu etkiler. Hastalığın aktif fazında da kronik dönemde de büyük havayollarında gözlenen mononükleer iltihap hücreleri; başta CD8+ T hücreleri, makrofajlar ve plazma hücreleridir (11). Nötrofiller ise yalnızca

hastalığı ağır olguların alevlenme dönemlerinde gözlenir (1). Tekrarlayan viral enfeksiyonlar CD8+ T lenfositlerin sayısının artmasına, dolayısıyla CD4+/CD8+ oranının değişmesine yol açar. CD8+ T lenfositler etkin bir inflammatuar mediatör olan nekrozis faktör-alfa serbestleştirerek akciğer hasarına yol açabilir (1,5,10). Diğer bir varsayım; sigara dumanının otoantijen üretimini sağlayarak CD8+ T lenfosit sayısını arttırmasıdır.

Kronik bronşitte düz kas hipertrofisi de gelişir ancak bronşların bir kısmında düz kas tabakası bulunmadığından bunu saptamak güçtür (1). Havayollarındaki düz kas kalınlaşması obstrüktif bronşiolitte daha belirgin bir özelliktir (1).

OBSTRÜKTİF BRONŞİOLİT

Çapı 2 mm'in altında olan küçük ve periferik havayollarının inflamasyonu karakterlidir. Müköz materyal içeren kollabe lümenler tipik morfolojik özelliğidir. Küçük havayollarında seröz ve Clara hücrelerinin yerini goblet hücrelerinin alması mukusun sürfaktandan daha fazla üretilmesine yol açar (12). Sonuçta bronşiolerde yüzey gerilimi artar ve stabilizasyonunu kaybeden bronşioler kollabe olur.

İnflamasyonda rol oynayan ana hücreler makrofajlar ve CD8+ T hücreleridir. Saetta ve arkadaşları (11) KOAH'ı olan ve olmayan sigara içicilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında ilk grupta peribronşial inflamasyonda daha fazla CD8+ T hücrelerine rastlamışlardır. İnflamasyonun şiddeti de küçük havayollarında obstrüksiyon ile yakın korelasyon göstermektedir (13,14). Stabil hafif veya orta şiddetli KOAH olgularında makrofajlar, şiddetli olanlarda ise nötrofil lökositler inflamasyondaki baskın hücrelerdir (13). İlginc olarak hastalığın hafif şiddetli alevlenme durumlarında eozinofiller baskın hücreler iken şiddetli alevlenme durumlarında nötrofil lökositler başı çeker (15).

Mikroskopide, küçük havayollarının epiteli altında prolifer fibroblast ve myofibroblastlar ile artmış miktarda hücreler arası matriks maddesi saptanır. Olasılıkla yara iyileşmesindeki benzer bir mekanizma sorumludur (16). Prolifere fibroblastlar ve myofibroblastlar tekrarlayan hasarların onarımı sonucu gelişen skar dokusu olarak düşünülebilir (17). Küçük havayollarının yapısal olarak bu şekilde şekillenmesi (remodelling) lümenin daralmasına ve akabinde periferik havayollarında direncin artmasına yol açar (16).

Şiddetli KOAH olgularında pulmoner damarlarda da daraltıcı şekillenmeler izlenir.

Kronik hastalıklarda normal akciğer gelişiminde rol oynayan büyüme faktörlerinin (EGF, FGF, PDGF, GM-CSF vb) aktivitelerini devam ettirerek havayollarındaki işlev kaybına yol açtıkları varsayılır. Sigara dumanı gibi çevresel etkenler, mesleki maruziyetler ve kronik enfeksiyonlar büyüme faktörlerini uyararak işlev kaybına yol açan fibrozi tetikler (6). Küçük bronş ve bronşiolerde, duvardaki düz kas hipertrofisi ve mural ödem havayollarındaki daralmayı daha da artırır (16). Düz kastaki hipertrofi obstrüktif bronşiolitteki ana bulgulardan biridir (3).

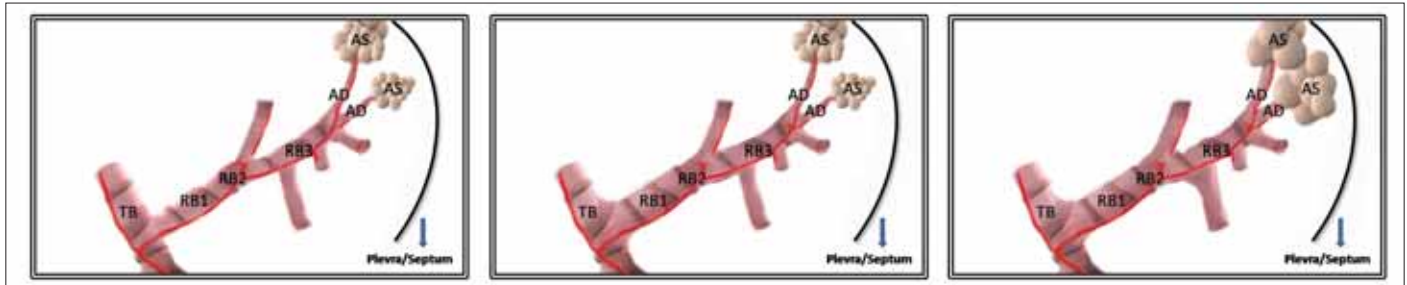
İnflamasyon ilerledikçe, ekspriyonda bronşiolerin açık kalmasını sağlayan bronşiol-alveol tutunma bölgelerinde kopmalar oluşur. Bu bağlantıların kopması elastik akciğer dokusunun geri çekme (recoil) özelliğini kaybetmesine ve havayollarında kollapsa yol açar. Alveoler bağlantılarının kopmasının ana sorumlusu matriksin yeniden şekillenmesinde önemli rol oynayan matrik metalloproteinazlarıdır. Sonuçta, alveollerdeki bu bağlantı kayıpları bronşiolitle sinerjistik etki göstererek KOAH'taki hava yolu obstrüksiyonunu arttırmada önemli rol oynarlar (15,16).

AMFİZEM

“Terminal bronşiol distalindeki hava boşluklarının anormal kalıcı genişlemesi” olarak tanımlanmaktadır (1,7,18). Bu genişlemenin nedeni belirgin fibrozisin eşlik etmediği havayolu duvar harabiyetidir.

Tipleri

Amfizemin sınıflandırılmasında, genişlemenin lobül içerisindeki anatomik lokalizasyonu esas alınır (1,7,18). Amfizem tiplerine geçmeden önce Miller'ın sekonder lobul yapısını hatırlamakta fayda vardır (18). Bu yapı, interlobular septa ya da plevra ile dört taraftan sınırlanmış, özellikle periferik akciğer alanlarında gros olarak da izlenebilen, sayısı 3 ile 5 arasında değişen asinustan oluşur (18) (şekil 1). Asinus ise terminal bronşiol ve distalindeki 3 farklı kuşak respiratuar bronşiol (alveoler duktus, sakkul ve alveol) yapısından oluşan akciğer parankimini belirtir ve gros olarak tanımlanamaz.



Şekil 1. (a) TB: Terminal bronşiol RB_{1,2,3}: Respiratuar bronşioler AD: Alveoler duktus AS: ALveolar keseler, (b) Santrasiner amfizem. Genişleme respiratuar bronşiolerde belirgin, alveoler duktus ve keseler normal, (c) Panasiner amfizem: Hava boşluklarındaki genişleme boyunca uniform olarak izlenmekte

Santrasiner (santrlobuler) amfizem

Bu amfizem tipinde asinusların santral ve proksimal kısımları tutulur, distal alveoller sağlamdır (2,7,18). Bu nedenle aynı lobülde hem amfizematöz hem de normal hava boşlukları görülür. Lezyonlar akciğerin üst loblarında daha sık ve şiddetlidir (2,18). Üst lobta sıklıkla posterior ve apikal segment, alt loblarda ise sıklıkla üst segment etkilenmiştir (7,18). Amfizematöz boşlukların duvarında sıklıkla siyah renkli pigment birikimi bulunur. Bronş ve bronşiol çevresi genellikle inflamedir. Şiddetli olgularda distal asinuslar da tutularak panasiner amfizemden ayırt edilemez bir görünüme yol açabilir (7,18). Santrasiner amfizem karakteristik olarak ağır düzeyde sigara içenlerde ortaya çıkar. Hastaların çoğunda kronik bronşitle birliktelik gösterir (18).

Panasiner (panlobuler) amfizem

Bu tipte, 'pan' ekinden de anlaşıldığı üzere asinuslardaki genişleme, respiratuar bronşiol düzeyinden alveollere kadar uzanır. Normal bir akciğerde küçük alveoller alveoler duktuslardan ve respiratuar bronşiolardan kolaylıkla ayrılır. Panlobuler amfizemde ise alveoller genişleyerek keskin açılarını kaybettiğinden duktuslarla olan boyut farkı azalır (2,7,18). İnflamasyon minimaldir. Akciğerin alt bölgelerinde daha sık, anterior sınırlarında daha yaygındır. En şiddetli tutulum akciğer bazalindedir. Bu amfizem tipi α -1 antitripsin eksikliği ile ilişkilidir.

Distal asiner (paraseptal) amfizem

Bu tipte asinusun yalnızca distal kısmı etkilenmiştir. Amfizem, plevraya komşu alanlarda, lobüllerin kenarında ve septum boyunca daha çarpıcıdır. Akciğerin üst yarısında daha belirgin olup fibrozis, skarlaşma ve atelektazi alanlarına komşu gelişir (7,18). Karakteristik bulgusu birbiriyle devamlılık gösteren, multipl ve 0.5-2 cm arasında değişen çapa sahip genişlemiş hava boşluklarıdır. Gençlerde görülen spontan pnömotoraks olgularının çoğunun altta yatan nedeni olan amfizem tipidir (7,18).

Fibrozisin eşlik ettiği havayolu genişlemesi (irregüler amfizem)

Asinuslardaki tutulumu düzensiz olduğundan "irregüler" amfizem olarak adlandırılır. Hemen daima skar dokusu ile ilişkili olduğundan otopsilerin büyük çoğunluğunda dikkatli bir incelemeyle saptanabilen en sık amfizem tipidir. Çoğu klinik bulgu vermez ve önemsizdir (7,18).

Patogenez

Amfizemin yaygın olan iki tipinin-santrasiner ve panasiner- gelişimi hakkındaki ayrıntılar henüz kesinleşmemiş de olsa, alveol duvar hasarını en iyi açıklayan hipotez, oksidan-antioksidan dengesizliğinin de yardımcı olduğu proteaz-antiproteaz mekanizma bozukluğudur (7,18,19). Proteaz-antiproteaz teorisi alveol duvarı hasarından elastaz gibi proteazlar ile antiproteazlar arası dengesizliği sorumlu tutar (19). Bu teoriyi destekleyecek şekilde, α -1

antitripsin eksikliği olan bireyler sigara içtikleri takdirde amfizem gelişme riskleri çok artmıştır. Karaciğerde sentez edilen, serum ve dokularda yaygın olarak bulunan α -1 antitripsin, nötrofillerden salgılanan proteazların majör inhibitörüdür (7,18). Alfa-1 antitripsin eksikliği ile ilişkili en yaygın fenotipli bireylerin %80'inde erken yaşta, sigara içimiyle şiddeti artan semptomatik amfizem gelişir. Proteaz-antiproteaz teorisini destekleyen ikinci gözlem de elastini yıkan proteolitik enzim papainin trakeal enjeksiyonunun ardından amfizem gelişimidir (18).

Antielastaz aktivitesine sahip diğer moleküller bronşial mukusta bulunan sekretuar lökoproteinaz inhibitörü ve serumda bulunan α -1 makroglobulindir (19). Başlıca kaynağı nötrofiller olan elastazlar, makrofajlar, mast hücreleri, pankreas ve bakteriler tarafından da oluşturulur. Akciğer dokusunu sindirme yeteneğine sahip elastaz aktivitesi normal şartlarda α -1 antitripsin tarafından engellenebilir. Akciğerdeki nötrofil sayısını arttıracak ya da elastaz içeren granüllerini salgılayacak herhangi bir uyarı elastolitik aktiviteyi uyarır. Uyarılmış nötrofillerden salgılanan serbest radikaller de α -1 antitripsinin aktivitesini azaltıcı etki gösterir. Elastik doku yıkımının denetimsiz kalması da amfizem ile sonuçlanır. Alfa-1 antitripsin eksikliği olanlarda hasardan primer olarak nötrofillerdeki elastaz sorumluyken, sigara ilişkili amfizemde makrofaj proteazları da önemli rol oyar (18). Ek olarak ortamda bulunan CD8+ T hücreleri alveol epitelinde apoptozise yol açarak ya da makrofajların toplanmasını sağlayarak sürece katılıyor olabilir (19). Sigara dumanının olasılıkla VEGF reseptörlerini inhibe ederek endotel fonksiyonlarını bozduğu ve böylelikle apoptozise yol açtığı düşünülmektedir (19,20).

Proteaz-antiproteaz hipotezi sigaranın olumsuz etkisini de açıklar. Sigara içenlerde elastaz miktarı artmış, buna karşın antielastaz aktivitesi azalmıştır (19). Sigara içenlerin alveollerinde nötrofiller ve makrofajlar birikir. Nikotin direkt kemoatraktan etkisiyle nötrofil ve makrofajları ortama çekerken dumanda bulunan reaktif oksijen türevleri de inflamasyona katkı sağlar (21). Sigara içiminin sonucu artan makrofajlardaki elastaz, α -1 antitripsin tarafından inhibe edilemediği gibi kendisi de proteolitik olarak sindirilir. Günümüzde elastaza ek olarak makrofaj ve nötrofil kaynaklı matriks metalloproteinazlarının (MMP) da doku yıkımında rolü olduğu yönünde kanıtlar artmaktadır (1,21). Örneğim, kronik hastalığı olanlarda BAL sıvılarında MMP-2 ve MMP-9 miktarı artmış bulunmuştur (10). İmmünohistokimyasal olarak matriks metalloproteinazlarının da hem endotel ve epitel hücrelerinde hem de inflamatuar hücrelerde ekspresyonunun artması, patogenezdeki rolünü desteklemektedir (10).

Sigaranın amfizem patogenezindeki bir rolü de akciğer dokusunda süregelen bir oksidan-antioksidan dengesizliği oluşmasıdır. Normalde, süperoksit dismutaz ve glutatyon gibi antioksidanların desteğiyle akciğerdeki oksidatif hasar minimumda tutulur (19). Sigara dumanı bu antioksidan mekanizmaları tüketmekle kalmaz, dumanda bulu-

nan serbest radikaller de doku yıkımına yol açımına yol açar. Sigara dumanının öncelikle respiratuvar bronşiolerin bifürkasyonuna çarpması bu bölgeye nötrofil ve makrofaj akımına yol açar. Bu da sigara içenlerde santrasiner bölge tutulumunu açıklar.

Alfa-1 antitripsin eksikliği olan bireylerde ise asinusun tamamında antiproteaz yoktur. Nötrofiller akciğer dolaşımından geçerken düşük düzeyde de olsa süregelen bir inflamasyona yol açarlar. Perfüzyonun -dolayısıyla nötrofil sayısının- en fazla olduğu alt akciğer bölümlerinin sık tutulumu da bu patogenezi desteklemektedir (7).

Morfoloji

Panasiner afizemde, aşırı büyümüş akciğerler göğüs ön duvarında kalbi örter. Santrasiner amfizemde ise makroskopi daha az etkileyicidir. Genel olarak akciğerin üst üçte ikilik bölümü daha fazla etkilenmiştir (7). Büyük apikal kabarcıklar veya büller, skara sekonder gelişen irregüler amfizem ve distal amfizem için daha karakteristiktir (7). Mikroskopide, fokal fibrozis gösteren ince septayla ayrılmış anormal genişlemiş alveoller izlenir. Alveol-bronşiol bağlantılarında kayıp dikkati çeker. Kohn porlarındaki genişleme nedeniyle septumlar alveol boşluklarında çomak benzeri kör çıkıntılar oluştururlar. Akciğer dokusunda, sıklıkla kronik bronşit ve bronşiolit bulguları da izlenir (7).

KOAH'ta geç dönemde sıklıkla pulmoner hipertansiyon da gelişir (1). Sigara dumanı, olasılıkla endotel kökenli gevşetici faktörleri etkisizleştirerek damar endotelinde işlev kaybına yol açar (22,23). Akciğer mikro-damarlarındaki değişiklikler hastalığı hafif-orta düzeyde olanlarda daha çok intima tabakasında şiddetli ve çok şiddetli hastalarda tüm duvarı tutar. Bu hastaların damar duvarında belirgin fibroelastik kalınlaşma ve düz kas proliferasyonu dikkati çeker (4). Barbera ve arkadaşları vasküler değişiklikleri damar duvarını infiltre eden inflamasyona bağlamaktadır (24).

SONUÇ

Son yıllarda, spirometrik ölçüm yöntemlerindeki hızlı gelişmeler sayesinde akciğer fonksiyon değişiklikleri ayrıntılı olarak değerlendirilebilmektedir. Buna karşın kronik bronşit, obstruktif bronşiolit ve amfizem gibi ayrı morfolojik bulgulara yol açan hastalıkların ortak bir akciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı olduğunun keşfi oldukça yenidir (GOLD, 2001).

Üzerinde çok çalışılmış olmasına rağmen KOAH patogenezi hakkında açıklığa kavuşmamış pek çok konu bulunmaktadır. Sigara dumanı, sebep-sonuç ilişkisi net olarak gösterilmiş bir etken gibi görünürken, sigara içenlerin sınırlı bir kısmında hastalık gelişimi genetik faktörlerin de olası rolünü aklı getirmektedir. KOAH patogenezindeki moleküler mekanizmaların keşfi sayesinde daha etkin tedavi yöntemlerine ulaşmak mümkün olabilecektir. Örneğin KOAH

gelişiminde etkin rol oynadığı kabul gören hücre içi inflamasyon yollarının blokajıyla belki de hastalığın erken döneminde kontrol altına alınması sağlanacak; böylelikle hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasına yardımcı olunabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Sziası M, Dolinay T, Nemes Z, Strausz J. Pathology of chronic pulmonary disease. *Pathol Oncol Res* 2006; 12: 52-60.
2. Chung KF. The role of airway smooth muscle in the pathogenesis of airway wall remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 347-54.
3. Turato G, Zuin R, Saetta M. Pathogenesis and pathology of COPD. *Respiration* 2001; 68: 117-28.
4. Hogg JC, Timen W. The pathology of chronic pulmonary disease. *Ann Rev Pathol Mech Dis* 2009; 4: 435-59.
5. Medical Research Council: Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. *Lancet* 1965; i: 775-9.
6. Hogg JC. Bronchiolitis in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 489-93.
7. Husein AN, Kumar V. The Lung. In Kumar AV, Abbas AK, Fausto N ed. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 7th ed. Elsevier Saunders; 2005; 711-72.
8. Richter A, O'Donnell RA, Powell RM et al. Autocrine ligands for the epidermal growth factor receptor mediate interleukin-8 release from bronchial epithelial cells in response to cigarette smoke. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27: 85-90.
9. Rohde G, Wiethage A, Borg I. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization: a case control study. *Thorax* 2003; 58: 37.
10. Bergeron C, Boulet LP. Structural changes in airway diseases: Characteristics, mechanisms, consequences, and pharmacologic modulation. *Chest* 2006; 129: 1068-87.
11. Saetta M, Baraldo S, Corbino L, et al. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 711-7.
12. Shapiro SD, Ingenito EP. The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: Advances in the past 100 years. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 32: 367-72.
13. 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.
14. Saetta M, Turato G, Baraldo S, et al. Goblet cell hyperplasia and epithelial inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1016-21.
15. Hansell TT, Barnes PJ, Celi PR. Introduction: definitions, burden and causation. In: *Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. (Eds: Hansell TT, Barnes PJ, Celi PR), The Parthenon Publishing group, 2004, pp 1-19.
16. Jeffery PK. Remodelling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 28-38.
17. Molet S, Hamid Q, Davoine H, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 430-8.

18. Wright JL, Churg A. *Advances in the pathology of COPD. Histopathology* 2006; 49: 1-9.
19. MacNee W. *Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 258-66.
20. Kanazawa H, Asai K, Hirata K, Yoshikawa J. *Possible effects of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med* 2003; 114: 354-8.
21. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, et al. *Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1304-9.
22. Peinado VI, Barbera JA, Abate P, et al. *Inflammatory reaction in pulmonary vascular arteries of patients and mild chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1605-11.
23. Santos S, Peinado VI, Ramirez J, et al. *Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1250-6.
24. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. *Pulmonary hypertension in COPD: old and new concepts. Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55: 445-9.