

deomed®

Deomed Yayıncılık

Editörler / Z. Kartalođlu, O. Okutan

KOAH'a Eşlik Eden Durumlar / Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

16.5 x 24 cm, X + 178 Sayfa

ISBN 978-975-8882-55-7

Birinci baskı © Deomed, 2016.

www.deomed.com

KOAH'da Sistemik İnflamasyon ve Oksidatif Stres

Systemic inflammation and oxidative stress in COPD

Summary

The co-existence of presence of systemic inflammation in COPD and of several comorbidities is the most popular research area recently in pulmonology. Although it is a controversial issue, the presence of low-grade ongoing systemic inflammation in COPD is an accepted conception. However, in a recent study, systemic inflammation has revealed in a small group of COPD patients. The presence of oxidative stress has been accused of developing of COPD by inflammatory cells, as a part of systemic inflammation, and cigarette smoke. By exploring the role of oxidative stress, with various complex mechanisms, in the pathogenesis of COPD, will provide new therapeutic options in the treatment of COPD.

KOAH, zararlı gaz ve partiküllere karşı akciğerde anormal inflamatuvar yanıt ile ilişkili genellikle ilerleyici hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın temelinde bulunan kronik inflamasyon, küçük hava yollarında daralma ve yapısal değişikliklere, akciğer parankiminde ise alveoler tutamalarda hasara yol açarak hastalığın gelişimini ortaya çıkarmaktadır.^[1]

KOAH ve Sistemik İnflamasyon

Başta sigara içimi olmak üzere kronik irri-tanlara karşı akciğerlerde görülen anormal inflamatuvar yanıtın muhtemelen genetik olarak belirlenmiş bir sürecin etkisinde geliştiği kabul edilmektedir. Sigara içmeyenlerde de görülen bu anormal inflamatuvar yanıtın nedeni ise henüz net olarak ortaya konamamıştır. KOAH'daki inflamatuvar yanıt hem doğuştan hem de kazanılmış immünite ile ilişkilidir.

KOAH'daki inflamasyon, büyük hava yolları, küçük hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damar duvarında yer alır. CD8⁺ sitotoksik T lenfositler, nötrofil ve makrofajların artışı ile birlikte bu inflamatuvar hücreler, çeşitli inflamatuvar medyatörün, proinflamatuvar sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımına neden olmaktadır. Böylece KOAH'a özgü hava yolu, parankim ve pulmoner damar duvar değişiklikleri ortaya çıkmaktadır.^[2]

KOAH, pulmoner ve ekstrapulmoner etkileri nedeni ile oldukça karmaşık bir hastalıktır (Tablo 3.1).^[3,4]

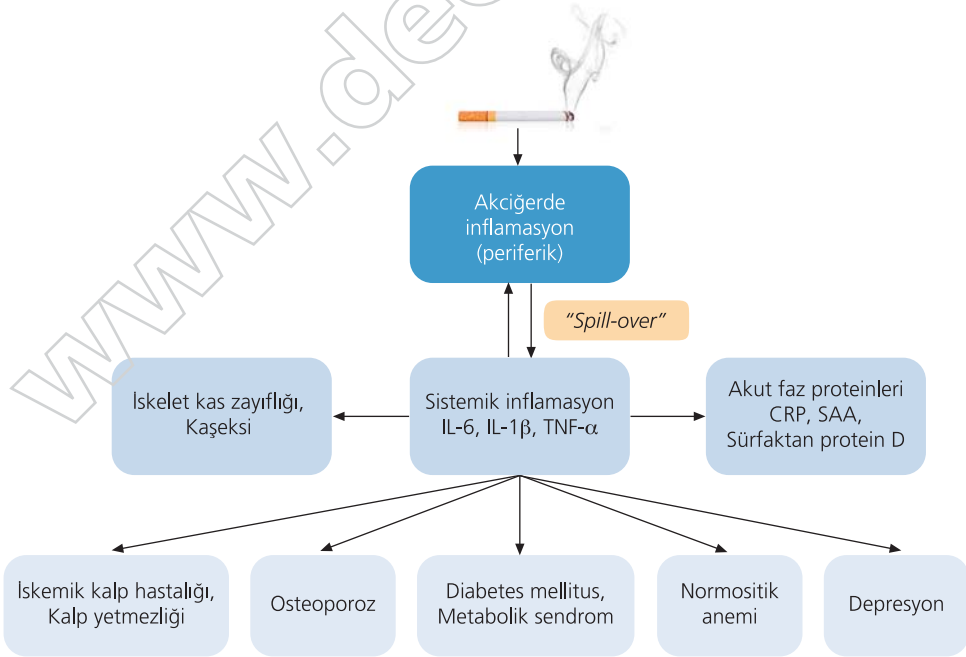
KOAH'da düşük dereceli, çeşitli hücreler ile moleküllerin yer aldığı, karmaşık ve kalıcı bir inflamasyon varlığını gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. KOAH'da özellikle ileri evre hastalıkta ve alevlenmeler sırasında, sistemik inflamasyon varlığını gösteren çeşitli sitokinler, akut faz proteinleri, kemokinlerin

arttığı ve sirkülasyondaki hücrelerde anormal değişiklikler olduğu gösterilmiştir.^[3] KOAH çeşitli sistemik etkileri olan bir hastalıktır aynı zamanda var olan sistemik inflamasyonun, çeşitli eşlik eden hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (**Şekil 3.1**). KOAH ve eşlik eden hastalıklar, mortalite riskini arttırmakta, yaşam kalitesini bozmakta, hastalığın kontrol altına alınmasını engellemektedir. KOAH gelişiminde en önemli etyolojik neden olan sigaranın sistemik inflamasyona neden olduğu bilinmekle birlikte, KOAH'da çok daha abartılı sistemik inflamasyon bulguları mevcuttur. KOAH'da sistemik inflamasyon kaynağının, akciğerdeki inflamasyondan mı yayıldığı (*"spill-over"*) yoksa eşlik eden durumlara bağlı oluşan inflamasyonun mu yol açtığı halen tartışmalıdır. KOAH'lı hastalarda balgam ve kan örneklerinde inflamatuvar medyatörler arasındaki ilişkinin olmaması *"spill-over"* teorisine karşı bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Sigara dumanına maruziyet, kemik iliği stimülasyonu, iskelet kası, akciğer hiperinflasyonu, doku hipoksisi, immünolojik bozukluklar ile

Tablo 3.1: KOAH'da izlenen sistemik etkiler ve eşlik eden durumlar.

Sistemik etkiler	Eşlik eden durumlar
Kas disfonksiyonu	Kardiyovasküler hastalık
Kaşeksi	Akciğer kanseri
Anemi	Osteoporoz
Otonomik disfonksiyon	Diyabet
Sistemik inflamasyon	Anksiyete/Depresyon
	Obstrüktif uyku apne sendromu

enfeksiyonlar KOAH'da görülen sistemik inflamasyonun kaynağı olarak tanımlanmaktadır.^[2-4] KOAH'da var olan sistemik inflamasyonun akciğer fonksiyonlarındaki hızlı kayıp ve alevlenmelerle de ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[5,6] Bu nedenle, hastalıkla mücadelede yeni tedavi yaklaşımların ortaya konmasında bu mekanizmaların netleşmesi oldukça yararlı olacaktır. Yazının bu bölümünde sistemik inflamasyonda yer alan komponentlerin kısaca açıklanmasına çalışılacaktır.



Şekil 3.1: KOAH'da sistemik inflamasyon ve ilişkili komorbid hastalıklar.^[9] Not: Sigara ve inflamasyon ilişkili akciğer kanseri de bir başka komorbid hastalık olarak burada yer alabilmektedir.

Sitokinler

İnterlökin-6 (IL-6): Çeşitli eşlik eden hastalıklar (kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, diyabet gibi) ve KOAH'da, periferik kanda IL-6 düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. IL-6 aynı zamanda karaciğerden bir akut faz proteini olan C-reaktif protein sentezlenmesine yol açar. Yüksek IL-6 düzeylerinin, hava yolu kısıtlaması olmaksızın, tek başına iskelet kaslarında zayıflamaya neden olduğu saptanmıştır.^[7]

Tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α): KOAH'da plazma TNF-α ve reseptör düzeylerinin arttığı, bunun iskelet kaslarında atrofi, zayıflama, kaşeksi ve hipoksemi varlığı ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[8-11]

IL-1β: Kaşeksi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. KOAH'da daha çok IL-1β polimorfizmlerinin var olduğu iddia edilmektedir.

Kemokinler: CXCL8 (IL-8) ve diğer başka CXC kemokinleri, KOAH'da nötrofil ve monositlerin akciğerlerde toplanmasını sağlarlar. Yine kas zayıflığı ile de ilişkili oldukları gösterilmiştir.^[12]

Adipokinler: Yağ hücrelerinden salınan bir adipokin olan leptinin, enerji dengesinde önemli olup, KOAH'da normal diürenal varyasyonunu kaybettiği ve plazma konsantrasyonunda azalma eğilimi olduğu gösterilmiştir.^[3]

Akut Faz Proteinleri

C-reaktif protein (CRP): Akut faz proteini olan CRP, KOAH'da en popüler araştırma konularından birisidir. Özellikle KOAH alevlenmelerinde (bakteriyel/viral) plazma düzeylerinde artma olduğu bilinmektedir. Bu nedenle KOAH alevlenme tanısında yardımcı olabileceği vurgulanmaktadır. Fakat stabil KOAH'da da yüksek plazma CRP düzeylerinin varlığı nedeni ile hangi kesme değerini kullanılabileceği henüz net değildir. Hafif-orta düzey KOAH'da yüksek plazma değerleri ile mortalite arasında ilişki bulunmaktadır.^[13] Alevlenme sonrası 2. hafta sonunda yüksek CRP varlığının alevlenme tekrarını göstermede duyarlı olduğu gösterilmiştir.^[14]

CRP'nin, IL-6 etkisiyle karaciğerden sentezlenmesi nedeni ile direkt olarak eşlik eden hastalıkla ilişkiden ziyade sistemik inflamasyonun önemli bir belirteci olabileceği düşünülmektedir.

Fibrinojen: Özellikle sık alevlenmeye sahip KOAH'lı hastalarda plazma fibrinojen düzeyi yüksek saptanmış, yine daha düşük FEV₁ ve sık hastane yatışları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[12,3]

Serum amyloid (SA)-A: Ciddi KOAH alevlenmelerinde yüksek plazma (SA)-A düzeyleri saptanmıştır. Akut faz proteini olarak CRP'den farklı şekilde inflamasyonlu dokudan salınmaktadır. Gram negatif bakterilere bağlanarak doğal savunmayı oluştursa da pek çok proinflamatuvar özelliklere de sahiptir. Örneğin; "Tool like receptor"-2'ye bağlanarak NF-κβ aktivasyonu ile inflamasyonu aktifleştirir.^[15]

Sürfaktan protein D: Tip 2 pnömonistlerden salınan ve mikroorganizmalara karşı doğal savunmada görev alan kollektin ailesine üye olan bir glikoproteindir. KOAH'da serum konsantrasyonunun arttığı, hastalık ciddiyeti ve semptom ilişkisinin CRP'den daha iyi olduğu gösterilmiştir.^[16]

Dolaşımdaki İnflamatuvar Hücreler

KOAH'lı hastalarda yapılan çalışmalarda dolaşımdaki lökositlerde çeşitli anormallikler olduğu gösterilmiştir. Bu durum, akciğer kaynaklı inflamatuvar medyatörlerin, periferik dolaşımdaki hücrelere ya da kemik iliği üzerine olan etkilerini ya da akciğerlerde sigara içimine yanıt olarak artmış olan inflamasyonu göstermektedir. Bu anormal özelliklerin, başta akciğerler ve diğer organları etkilemesiyle, çeşitli eşlik eden hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabileceği bildirilmiştir. Sistemik inflamatuvar yanıtta, kemik iliği aktivasyonu ile dolaşıma lökositlerin ve trombositlerin salınımı da gerçekleşmektedir.^[3]

Epitelyal hücreler

Sigara dumanı ve diğer zararlı etkenler, hava yolu epitel hücrelerini etkileyerek TNF-