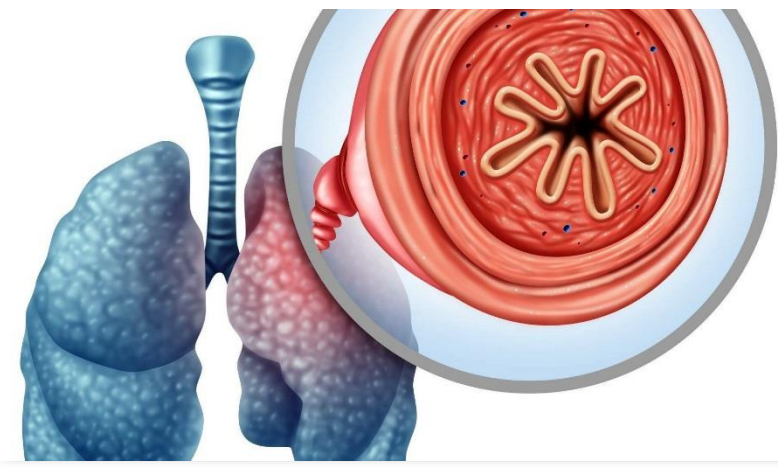




KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI

Tanım ve Epidemiyoloji, Hastalık gelişimi ve ilerlemesine etkili faktörler, Patoloji, Patogenez, Fizyopatoloji

Hazırlayan:Araş. Gör. Mine TÜL YAMAN

Moderatör: Prof. Dr. Esra UZASLAN

Sunum Planı

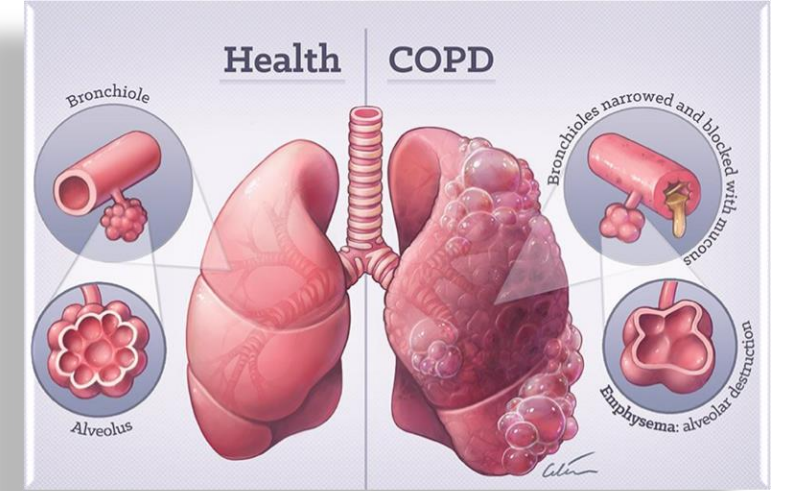
- Tanım
- Epidemiyoloji
- Hastalık gelişimi ve ilerlemesine etkili faktörler
- Patoloji
- Patogenez
- Fizyopatoloji



Tanım

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı;

- Zararlı partikül veya gazlara maruziyet ve anormal akciğer gelişimini içeren konakçı faktörlerin neden olduğu
- Hava yolu ve/ veya alveol yapısında bozulmalara bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize
- Yaygın, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır

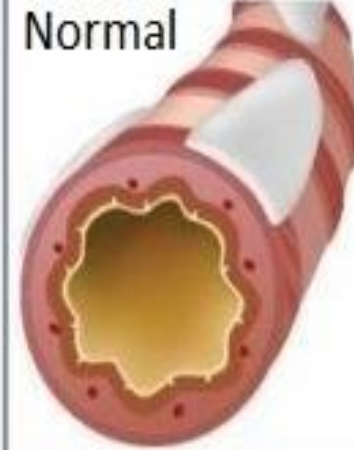


TANIM

KOAH hava yollarının (bronşit, bronşiolit) ve/veya alveollerin (amfizem) kalıcı, sıklıkla progresif hava akımı obstrüksiyonuna neden olan anormalliklerine bağlı kronik solunum yolu semptomları (nefes darlığı, öksürük, balgam üretimi ve/veya alevlenmeler) ile karakterize bir akciğer hastalığıdır

Kronik bronşit

Normal



KOAH



Amfizem

Normal



KOAH





GOLD 2022 ile eklenen tanımlamalar

Erken KOAH

- KOAH, yaşamın erken dönemlerinde başlayabilir ve uzun sürede ortaya çıkabilir
- Başlangıcı belirlemek her zaman mümkün değil, kolay olmayabilir
- Klinik olarak erken KOAH, semptomların ve fonksiyonel kısıtlılıkların erken dönemi
- Biyolojik olarak erken KOAH, patofizyolojik olayların erken dönemidir

Hafif KOAH

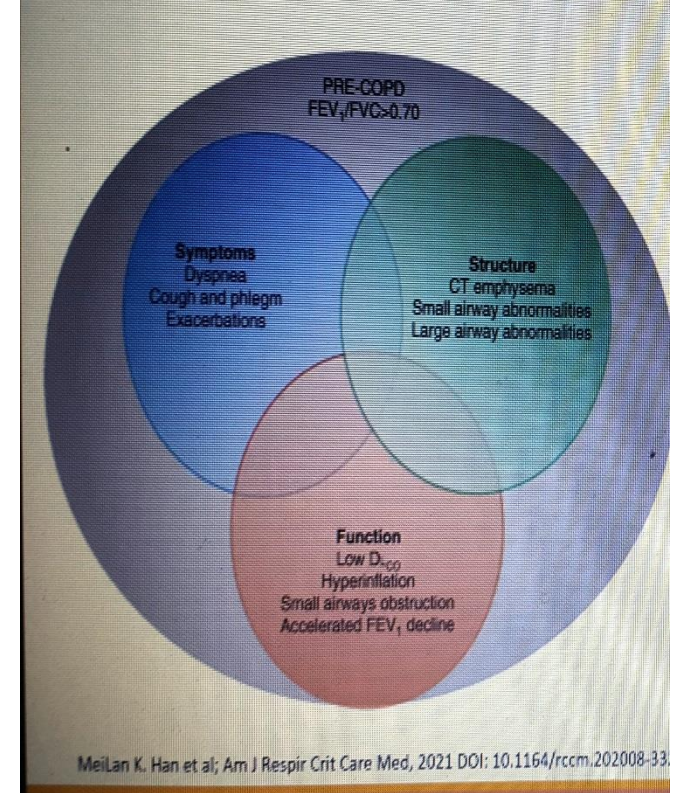
- Hafif hastalık olarak kabul edilebilir
- Her yaşta ortaya çıkabilir
- İlerleyebilir
- İlerlemeyebilir

Gençlerde KOAH

- Kronolojik olarak genç yaştaki , 20-50 yaş arası KOAH'lılar
- KOAH genç yaşlarda bile yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olabilir
- Sağlığı genç yaşlardan itibaren olumsuz etkilemesine rağmen tanı ve tedavi gençlerde yetersiz kalabilir
- Erken erişkinlik döneminde zirve akciğer fonksiyonlarına ulaşmamış veya genç yaşlarda hızlanmış FEV1 kaybı olan olgular
- Ailede solunum yolu hastalıkları, erken yaşam olayları, 5 yaş öncesi solunum problemleri ile hastaneye yatış

Pre-KOAH

- Birey herhangi bir yaşta olabilir
- Hava akımı kısıtlaması olmadan solunum semptomlarına sahip
- Hastaların semptomlarına yapısal ve/ veya işlevsel anormallik eşlik edebilir, etmeye de bilir
- İlerleyen zamanlarda hava akımı kısıtlaması gelişebilir, veya gelişmeyebilir
- Pre-KOAH herkesde KOAH gelişmeyecek, ancak yakın takip ve risklere yönelik yaklaşım; sigaranın bırakılması, mesleksen maruziyet



KOAH Taksonomisi

- Genetik KOAH (COPD-G)
- Anormal Akciğer Gelişimine Bağlı KOAH (KOAH-D)
- Çevresel KOAH
- Enfeksiyonlara Bağlı KOAH (KOAH-I)
- KOAH ve Astım (KOAH-A)
- Nedeni Bilinmeyen KOAH (KOAH-U)
- Karışık Nedenlerin KOAH (KOAH-M)

Genetik KOAH (COPD-G)

- Tek bir gen kusurlu serpin ailesi A üyesi 1 (SERPINA1) ile amfizem gelişimidir (alfa-1 antitripsin eksikliği)
- Karakteristik olarak genç bireyleri, sigara içenleri etkiler ve öncelikle alt lob amfizemi ile kendini gösterir

Anormal Akciğer Gelişimine Bağlı KOAH (KOAH-D)

- Normalde kadınlar 16-18 yaşlarında, erkekler 20-25 yaşlarında akciğer fonksiyonlarının zirvesine ulaşırlar
- Anormal Akciğer Gelişimine Bağlı KOAH (KOAH-D) olan hastalarda çeşitli faktörlerle akciğer gelişimi tam olmaz

Rahimde, bebeklik döneminde ve ergenlik döneminde;

Çevresel maruziyet

Tekrarlanan enfeksiyonlar

Yetersiz beslenme

Genetik faktörler



Akciğer büyümesini değiştirebilir ve KOAH'a katkıda bulunabilir

Erken yetişkinlikte ve geç yetişkinlikte akciğer fonksiyonunda azalma olmadan KOAH teşhisi konur

Çevresel KOAH



Sigara kullanımı KOAH (KOAH-C)

- Sigaranın yanmasıyla ortaya çıkan solunan ürünlere anormal bir inflamatuvar yanıttır
- Sigara içenlerin hepsinde hava akımı kısıtlaması gelişmez, bu da diğer mekanizmaların sorumlu olabileceğini düşündürür
 - 1) Proteazlar ve antiproteazlar arasında dengesizlik
 - 2) Otoimmünite ve akciğer yıkımı ile sonuçlanan anormal immünolojik reaksiyon
 - 3) Kontrolsüz otofaji, artmış apoptoz ve ya hızlanmış akciğer yaşlanması süreci

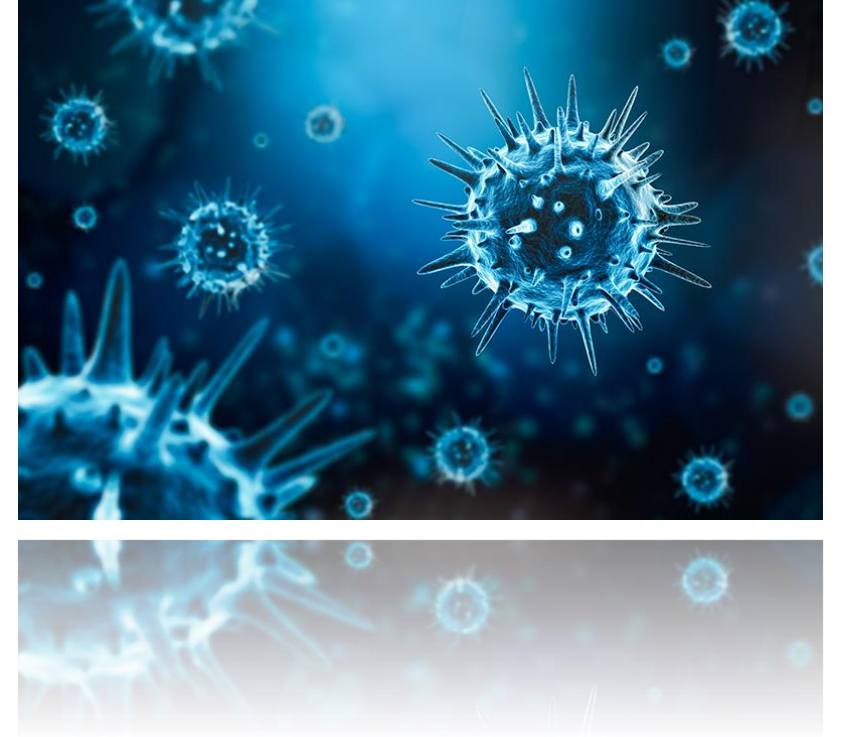
Çevresel KOAH

Biyomas ve kirliliğe maruz kalma sonucu gelişen KOAH (KOAH-P)

- Sigara kaynaklı KOAH'a göre daha az amfizem ve daha fazla hava yolu tutulumu gözlenir
- Akciğer fonksiyonlarında daha yavaş düşüş mevcuttur
- Kadınlarda daha çok görülür

Enfeksiyonlara Bağlı KOAH (KOAH-I)

Sigara içmeyen kişilerde önceden geçirdiği akciğer enfeksiyonları nedeniyle kalıcı hava akımı kısıtlaması görülür



KOAH ve Astım (KOAH-A)

Astımı olan bazı hastalarda
değişen derecelerde
akciğer elastik geri çekilme
kayı ve amfizem olduğu
gözlenmiştir

Ciddi, kontrol edilemeyen
astımı olan hastalarda
diğer çevresel risk
faktörleri olmaksızın kronik
hava akımı kısıtlaması
gelişebilir

Nedeni Bilinmeyen KOAH (KOAH-U)

KOAH-U, akciğer fonksiyonunu etkileyebilecek cinsiyet, mesleki maruziyet, eğitim, disanaptik akciğer büyümesi, epigenetik fenomen ve yoksulluk faktörlerinin bir çoğunun etkileşiminin sonucu olabilir

Birden Çok Nedenle Oluşan KOAH (KOAH-M)

Genetik, enfeksiyonlar, çevresel faktörler, astım, anormal akciğer gelişimi faktörlerinin bir kaçının bir arada bulunmasıdır



Epidemiyoloji

- 2019 yılında Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'na göre dünyada 212 milyon KOAH'lı hasta bulunmaktadır
- Gelişmiş ülkelerde 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansı %10-12
- KOAH prevalansı ülkeler ve coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermekte ve %3-21 arasında değişmektedir



- BOLD çalışmasında 29 ülkenin verilerine bakıldığında
 - KOAH prevalansı (Evre II+) %10.1 bulunmuştur (erkeklerde %11.8, kadınlarda %8.5)
 - Hiç sigara içmeyenlerde KOAH prevalansının %3-11 arasında olduğu gözlenmiştir
- Hastalık prevalansının gelecek 40 yılda artacağı ve 2060 yılında KOAH'tan ölümlerin 5.4 milyona ulaşacağı öngörülmektedir

- 2000 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan çalışmada
 - En sık görülen ölüm nedenleri arasında  KOAH üçüncü sırada
 - DALY nedenleri arasında  KOAH sekizinci sırada
- 2018 Sağlık İstatistikleri Yıllığı'na göre 2002-2017 yılları arasında
 - KOAH'a sekonder DALY düzeyi %41.81 artış gözlemlendi
 - Erkeklerde %54.62
 - Kadınlarda ise %26.75 düzeyinde gerçekleşti
- KOAH nedeniyle ölümler, 2009-2019 yılları arasında %18.1 oranında artmıştır

Türkiye’de tüm ölümler içinde solunum hastalıklarına bağlı ölüm oranı

2010 yılında
%8.3

2019 yılında
%12.9

KOAH ve bronşektazi

%5,4

2019 Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre Türkiye’de solunum sistemi hastalıkları, dolaşım sistemi hastalıklarından (%36.8) ve tümörlerden (%18.4) sonra en sık görülen üçüncü ölüm nedenidir

2019 Küresel Hastalık Yüğü Çalışması’na göre Türkiye’de en çok öldüren hastalıklar sıralamasında iskemik kalp hastalıkları, inme ve akciğer kanserinden sonra KOAH dördüncü sırada yer almakta

- 2004 Ocak ayında Adana ilinde BOLD metodolojisi kullanılarak yapılan prevalans çalışması yapılmış
- Bu ildeki 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansı
 - Sabit oran ölçütü kullanıldığında %19.1 (erkeklerde %28.3, kadınlarda %10.3),
 - GOLD evre (2-4) ölçütü kullanıldığında ise %10.5 (erkeklerde %15.4, kadınlarda %6) olarak saptanmıştır
- Daha sonraki yıllarda değişik illerde değişik yöntemlerle yapılan KOAH prevalans çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir
- Bu çalışmalarda, KOAH prevalansı dünyanın diğer ülkelerinde de görüldüğü gibi, kentlere göre kırsal alanlarda daha yüksek bulunmuştur

Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey

[Hakan Gunen](#)¹, [Suleyman Savas Hacievliyagil](#), [Ozkan Yetkin](#), [Gazi Gulbas](#), [Levent Cem Mutlu](#), [Erkan Pehlivan](#)

Affiliations expand

- PMID: 19013377

Malatya ili ve çevresinde KOAH prevalansını belirleme çalışması

- Kentsel ve kırsal bölgelerden altmış küme rastgele seçilmiş
- KOAH'ın epidemiyolojisi ile ilgili bir anket, 18 yaşın üzerindeki her katılımcıya bir göğüs hastalıkları uzmanı tarafından uygulanmış
- Her deneğe standart spirometrik ölçüm ve erken bronkodilasyon testi uygulandı

BULGULAR

- Toplam 1160 katılımcı çalışmayı tamamladı (%93)
- Kadınların yaklaşık %25,5'i ve erkeklerin %57,2'si sigara içicisi
- Katılımcıların yaklaşık % 6.9'unda KOAH saptanmış (F/M=1/4)
- 40 yaş üstü mevcut sigara içenlerde KOAH prevalansı %18
- Genç sigara içenlerde prevalansı %4.5 saptanmış
- Biyomas maruziyeti, kırsal kesimde yaşayan kadın hastalar arasında KOAH gelişimi açısından risk olarak saptanmış
- KOAH gelişiminde, sigara dumanının risk oranı, biyomas ve mesleki maruziyetten sırasıyla 3.4 ve 3.3 kat daha yüksek bulunmuş

Risk Faktörleri

Genetik

Yaş

Cinsiyet

Sigara

Mesleksel faktörler

İç ve dış ortam hava kirliliği

Biyomas yakıtları

Akciğer gelişimi

Sosyoekonomik düzey

Astım ve hava yolu hiperreaktivitesi

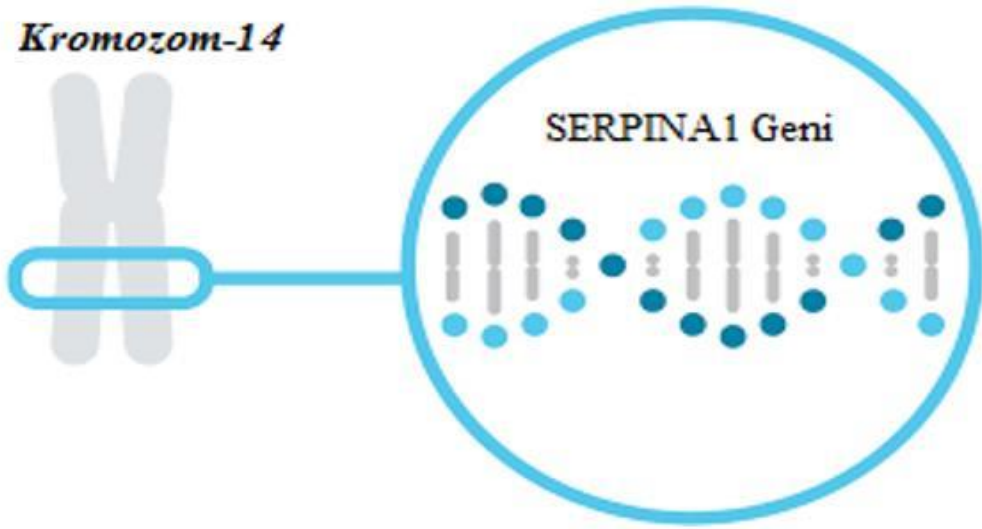
Kronik bronşit

Enfeksiyonlar

Genetik

En iyi bilinen genetik risk faktörü kalıtsal alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir.

Kromozom-14



Yaş

İleri yaş, KOAH için bir risk faktörü

Yaşlanmak mı yoksa yaşlanma sırasındaki kümülatif maruziyetler mi KOAH'a yol açmakta bilinmemekte

Cinsiyet

- Geçmişte KOAH'ın prevalansı ve mortalitesinin erkeklerde daha yüksek olduğu bildirilmiş
- Kadın ve erkeklerin toplumdaki sigara içme dağılımına göre değişmekle birlikte, günümüzde eşit olduğu bilinmekte
- Bazı çalışmalarda kadınların tütün dumanına daha duyarlı olduğu ve daha şiddetli hastalık geliştiği bildirilmiş
- Cinsiyete bağlı immün yolak farklılıkları ve hava yolu hasarındaki patern ilişkisine yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır



Sigara

- En iyi bilinen risk faktörüdür
- KOAH hastalarının büyük çoğunluğunda (%80) sigara öyküsü vardır
- İçim süresi ve miktarı hastalık şiddetini etkiler
- İçim süresi ve yoğunluğunun eşik düzeyi kişiden kişiye değişir
- Sigara içenlerin %50'sine yakınında KOAH gelişebilir
- Hiç sigara içmeyenlerde, daha hafif hastalık, daha az semptom ve daha düşük düzeyde sistemik enflamasyon gözlenir



Sigara

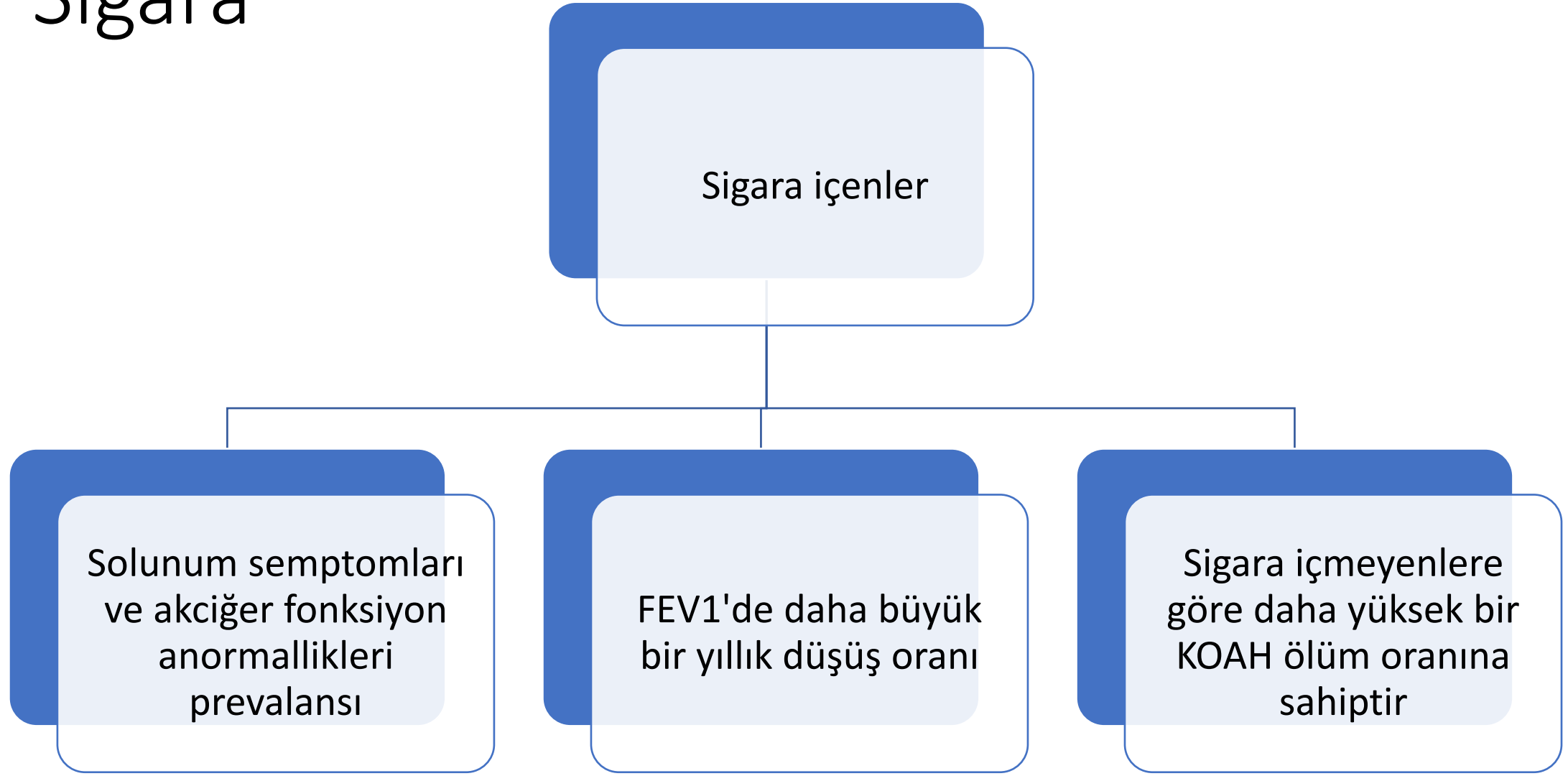
- Bazı çalışmalar 40 paket/yılın üstünde sigara içmenin spirometride hava akımı kısıtlanmasını göstermede en iyi değişken olduğunu göstermiştir ¹
- Yeni bir çalışmada KOAH riskini tahmin etmede sigara içme süresinin paket/yıl indeksinden daha güçlü olduğu bildirilmiştir ²
- Çalışmalar; ³
 - Sigara içimi ve akciğer fonksiyonları arasında “doz-yanıt eğrisi” olmadığını
 - Bazı bireylerin daha az paket/yıl ile ağır hastalık geliştirdiğini
 - Bazı bireylerin çok paket/yıl sigara içimine rağmen az ya da hiç semptom göstermediğini göstermiş

1-Simel D, Rennie D. *The Rational Clinical Examination: Evidence-Based Clinical Diagnosis*. New York: McGraw Hill, 2008

2-Bhatt SP, Kim YI, Harrington KF. Smoking duration alone provides stronger risk estimates of chronic obstructive pulmonary disease than pack-years. *Thorax* 2018;73:414.

3-Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006;367:1216.

Sigara



Mesleksel Faktörler

- İş yerinde duman, kimyasal maddeler ve toza sürekli maruziyet KOAH gelişiminde temel risk faktörleridir
- Maruziyet yoğun ve uzun süreli olduğunda, sigara içiminden bağımsız olarak KOAH' a neden olabilir
- Mesleksel maruziyette KOAH oranı %19.2'dir
- Maruziyete eşlik eden sigara içimi KOAH riskini arttırır



Mesleksel Faktörler

- Plastik, tekstil, kauçuk, deri üretimi, gıda mamullerinin üretimi ve taşınması, otomotiv tamiri, kozmetik ürünlerinin üretimi gibi tozlu ve dumanlı iş sahasında çalışanlar risk altındadır
- Bu iş sahalarındaki en önemli etken maddeler
 - Tahıllar
 - İzosiyonatlar
 - Kadminyum
 - Kömür ve diğer mineral tozlar
 - Ağır metaller
 - Yapıştırıcılar
 - Kaynak dumanları

İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği



- Tipik olarak partikül maddeler, ozon, azot veya kükürt oksitleri, ağır metaller ve diğer sera gazlarından oluşur
- Düşük ve orta gelirli ülkelerde riskin % 50'sinden sorumlu
- Pişirme yağı dumanı, kerosen dumanı, tütsü dumanı, pestisitler ve mobilyacılıkta kullanılan diğer uçucu organik bileşikler gibi diğer iç ve dış ortam hava kirleticileri potansiyel risklerdir
- Akciğer gelişiminin bozulmasına neden olur
- KOAH alevlenmeleri, hastaneye yatışlar ve mortalite riskini artırmaktadır

Biyomas

Açık ateşte, sobalarda yakılan odun, tezek, bitki kökleri ve kömür yüksek düzeyde iç ortam hava kirliliğine yol açar

Isınma veya yemek pişirme amacıyla kullanılan biyomas yakıtları iyi havalandırılmayan evlerde iç ortam hava kirliliğine yol açar

Bu yakıtlar KOAH gelişiminde önemli bir risk faktörüdür

Tüm dünyada yaklaşık 3 milyar insan evlerinde ısınma ve yemek pişirme amacıyla biyomas yakıt ve kömür kullanmaktadır

Effects of biomass smoke on pulmonary functions: a case control study

This article was published in the following Dove Press journal:
International Journal of COPD
19 July 2016
[Number of times this article has been viewed](#)

- Çalışmaya Kars'ın doğusunda yer alan Kağızman köyünde yaşayan ve biyomas maruziyeti olan toplam 115 kadın dahil edildi
- Kontrol grubu, aynı bölgede yaşayan ve biyomas maruziyeti olmayan 73 kadından oluşuyordu

	Study group, n (%)	Control group, n (%)	P-value
Small airway disease (FEF ₂₅₋₇₅ <60[%])	27 (23.4)	4 (5.5)	0.038
Obstruction (FEV ₁ /FVC <70[%])	22 (19.1)	10 (13.0)	0.223
Restriction (FEV ₁ /FVC >70[%], FVC < 80[%])	20 (17.3)	10 (13.0)	0.189

- Biomas dumanına maruz kalma, özellikle gelişmekte olan ÷lkelerin kırsal alanlarında, solunum fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunudur
- Maruziyetin süresi ve yoğunluğu arttıkça, solunum fonksiyon testi sonuçlarının kötüleşme olasılığı daha yüksektir

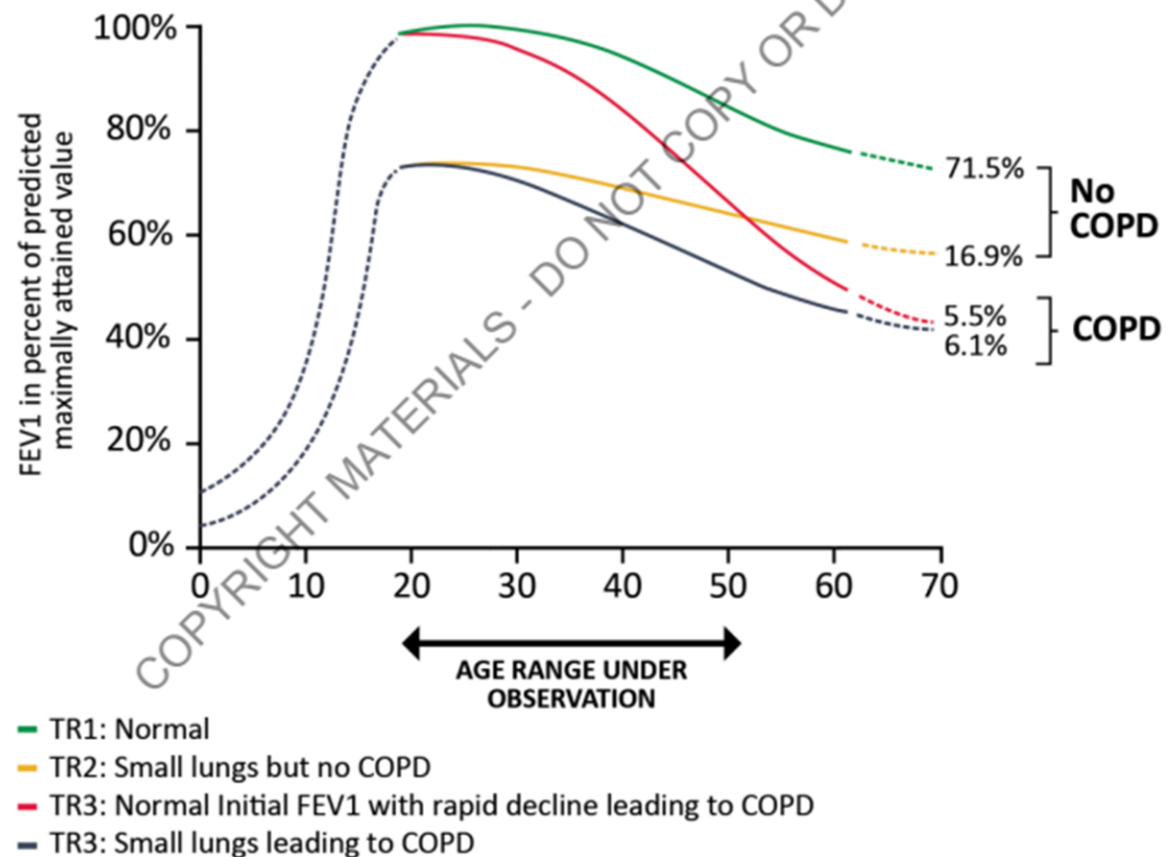


Akciğer Gelişimi

- Doğumda, akciğer tam olarak gelişmemiştir
- Akciğer fonksiyonu yaklaşık 20-25 yaşında (kadınlarda daha erken) maksimuma ulaşır
- Gebelikte veya çocuklukta akciğer gelişimini etkileyen faktörlere “çocukluk çağı dezavantaj faktörleri” denir
- Azalmış maksimal akciğer fonksiyonu, KOAH gelişimi için riski artırabilir
- Doğum ağırlığı ile yetişkinlikte FEV1 arasında pozitif bir ilişki olduğu gözlenmiştir
- Hastaların yaklaşık% 50'sinin FEV1'deki hızlanan düşüş nedeniyle, diğer% 50'sinin anormal akciğer büyümesi ve gelişimi nedeniyle KOAH geliştirdiği gözlenmiştir

FEV1 Trajectories (TR) Over the Life Course

Figure 1.1



Note: This is a simplified diagram of FEV1 progression over time. In reality, there is heterogeneity in the rate of decline in FEV1 owing to the complex interactions of genes with environmental exposures and risk factors over an individual's lifetime [adapted from Lange et al. NEJM 2015;373:111-22].

Sosyoekonomik Düzey

- Yoksulluk pek çok risk faktörüne maruziyet olasılığını artırır
- Sosyo-ekonomik durum, sadece mesleki maruziyetlerden dolayı değil, yaşam tarzı nedeniyle risk faktörlerine maruziyete ( evresel tütün dumanı, diğer irritanlar, eğitim düzeyi vb.) de neden olur
- Bu nedenle KOAH riskinde artışa neden olur

Astım ve Hava Yolu Hiperreaktivitesi

- Astım KOAH gelişimi için bir risk faktörüdür
- Astımlı hastaların yaklaşık %20'sinde geri dönüşümsüz hava akımı obstrüksiyonu ve difüzyon kapasitesinde azalma olur
- Astımlı kişilerde, astımı olmayanlara göre KOAH gelişme riskinin 12 kat fazla olduğu gözlenmiş
- Astım tanısı olmadan da bronşiyal hiperreaktivite bulunabilir
- Bronşiyal hiperreaktivite hafif KOAH'lı hastalarda aşırı FEV1 azalması için bir risk faktörüdür

Kronik Bronşit

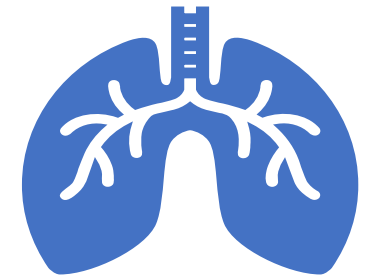
- Sigara içen genç yetişkinlerde kronik bronşit KOAH gelişme riskini artırır
- Mukus hipersekresyonu, artmış FEV1 azalmasına neden olur

Enfeksiyonlar

- Çocukluk döneminde geçirilen solunum sistemi enfeksiyonları, erişkin dönemde akciğer fonksiyonlarında azalma ve solunumsal semptomlarla ilişkilidir
- KOAH alevlenmelerinde rol oynar
- Tüberküloz geçiren kişilerin %26- 68'inde hava akımı obstrüksiyonu gelişir
- Tüberkülozun hava akımı obstrüksiyonu gelişme riskini 2-6 kat artırır
- HIV enfeksiyonu sigara ile ilişkili amfizem gelişimini hızlandırır

Patoloji

- KOAH gelişen hastaların akciğerlerinde inhalasyon yoluyla alınan zararlı gaz ve partiküller aşırı inflamatuvar yanıtı neden olur
- Kronik inflamatuvar yanıt
 - Parankimal doku harabiyetine (amfizem)
 - Normal doku tamir ve savunma mekanizmalarında bozulmaya (küçük hava yollarında fibrozis) yol açar



Patoloji

Bu patolojik değişiklikler ;

Patogenez

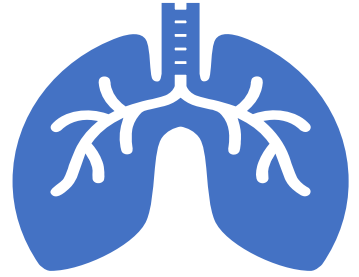
- KOAH'ın temel özelliği, tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanmasıdır
- Küçük hava yolları yeniden yapılanır
- Parankimin amfizematöz yıkımı sonucu elastik geri çekim gücü azalır



FEV1 'in ilerleyici azalmasına
Akciğerlerin ekspirasyonda yeterince boşalamamasına
Statik ve dinamik hiperinflasyona neden olur

Mekanizmalar

- 1-Kronik inflamasyon
- 2-Proteaz-antiproteaz dengesizliği
- 3-Oksidan-antioksidan dengesizliği
- 4-Yaşla ilgili değişiklikler ve hücresel yaşlanma
- 5-Otoimmünite
- 6-Enfeksiyonlar
- 7-İmmün düzenlemede bozulma
- 8-Tamir mekanizmalarında bozulma

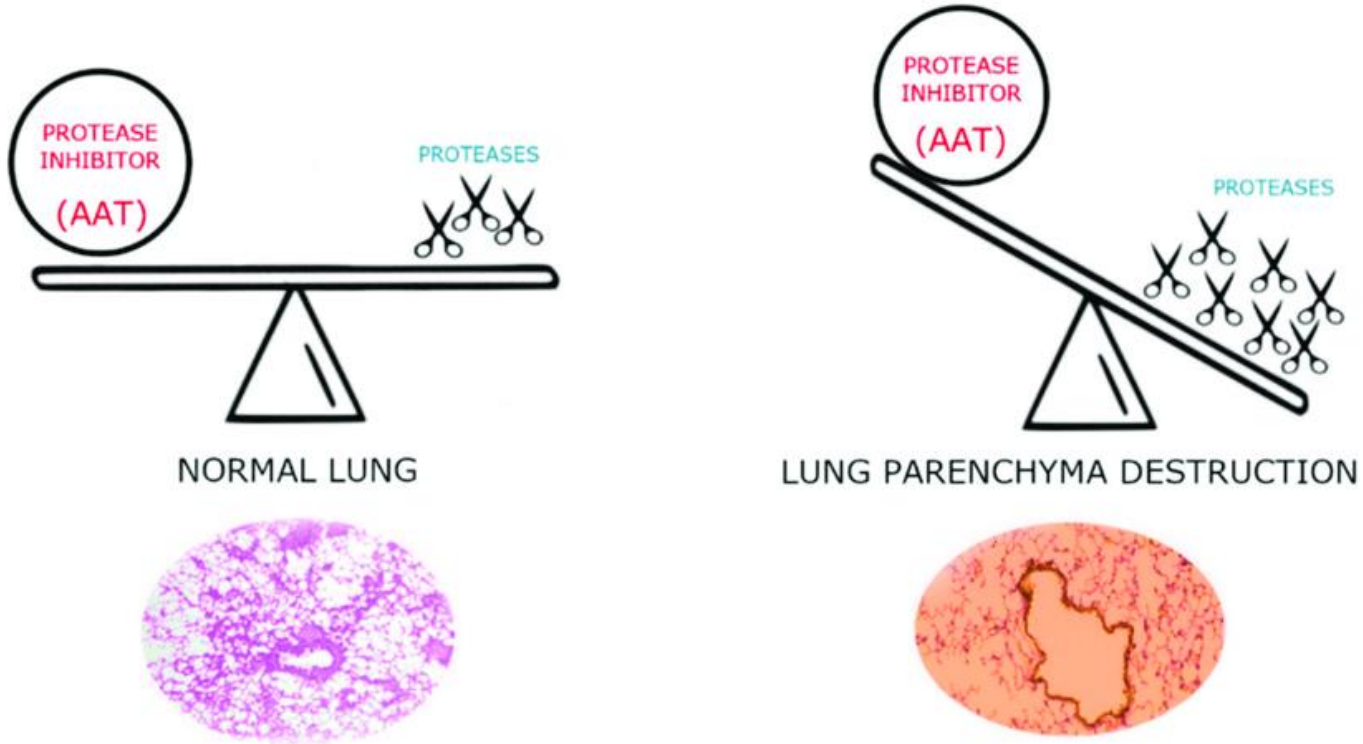


Kronik İnflamasyon

KOAH'lı hastalarda;

- Sigara içen fakat akciğer hastalığı olmayan kişilerle karşılaştırıldığında KOAH'lılarda sigara dumanı inhalasyonu, akciğerde kronik inflamasyona neden olur
- Sigaranın bırakılsa da bu inflamasyonu devam eder
- Genetik duyarlılık, epigenetik değişiklikler, oksidatif stres gibi faktörler inflamasyonun şiddetlenmesine katkıda bulunur
- Otoimmünite hastaların bir kısmında akciğerde inflamasyonunun devam etmesine katkı sağlar

Proteaz-Antiproteaz Dengesizliği



- Proteazlarla antiproteazlar arasındaki dengesizlikten amfizem oluşur
- Bu dengesizlik akciğer parankiminde yıkıma neden olur
- Alfa-1 antitripsin eksikliğinde erken yaşlarda, proteinaz-antiproteinaz dengesizliği amfizem gelişimine neden olur

Proteaz-Antiproteaz Dengesizliği

Sigara dumanı veya biyomas maruziyeti;

- Akut pulmoner yanıtı tetikler
- Alveoler makrofajları aktive olur
- Nötrofiller akciğere göçer
- Endojen antiproteazları inaktive olur



Makrofaj, nötrofil ve CD8+T hücrelerinin birikimi devam eder

Makrofaj ve nötrofiller proteaz (nötrofil elastaz, proteinaz-3, matriks metalloproteinazlar (MMP) ve kathepsinlerin salınmasına neden olur

Proteazlar birbirlerini aktive ederek veya onların endojen inhibitörlerini inhibe ederek birbirlerini destekler

Oksidan-Antioksidan Dengesizliği



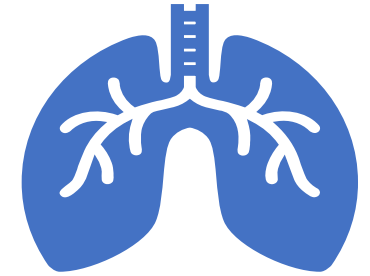
Oksidan-antioksidan dengesizliği aşırı oksidatif strese neden olur



Oksidatif stres

Yaşla İlgili Değişiklikler ve Hücresel Yaşlanma

- Tekrarlayıcı sigara dumanı maruziyetine bağlı zedelenmelerde doku tamiri ileri derecede bozulur
- Hücreler çoğalma özelliğini kaybeder fakat metabolik olarak aktivitelerini sürdürür
- İnflamasyonda artış, hücre tamirinde azalma olur
- Bireyler karsinogeneze eğilimli hale gelir



Otoimmünite

- İlerlemiş KOAH'lı hastalarda B-hücre lenfoid folliküllerinin saptanmıştır
- Bir grup KOAH'lı hastanın serumunda farklı otoantikörlerin saptanmıştır
- Bazı çalışmalarda amfizem şiddeti ile korelasyon gösteren antielastin antikorlar ve Th1 yanıtın varlığı gösterilmiştir
- Bazı çalışmalarda ise bu bulgu gösterilememiş, hastalık durumunun değil, tütün dumanına maruziyetin antielastin konsantrasyonunun ana belirleyicisi olduğu bildirilmiştir

Enfeksiyonlar

Solunum sistemi enfeksiyonları KOAH'ın seyrini ve patogenezi etkiler;

- Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar alevlenmelerin en önemli nedenidir
- Stabil KOAH'lı hastalarda alt solunum yollarının solunumsal patojenlerle kolonizasyonu ve kronik enfeksiyonu inflamasyonun şiddetlenmesine ve sürmesine neden olabilir
- Hastalık şiddetlendikçe, kronik bakteriyel kolonizasyon ve enfeksiyonun sıklığı artar



İmmün Düzenlemede Bozulma

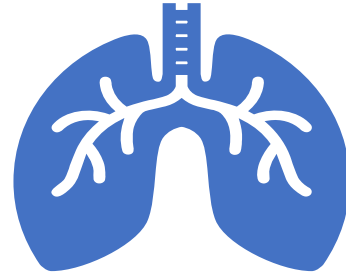
Düzenleyici T lenfositler (Treg)

Tamir mekanizmalarında bozulma

- Akciğer homeostazının devamı için hücresel apoptozis ve matriks yıkımı sürekli olarak hücresel yenilenme ve matriks tamiri ile kompanse edilir
- Akciğerdeki kök hücreler epitel hasarı ile aktive olur
- Sigara dumanı;
 - Alveoler tamiri sınırlar
 - Fibrozise neden olan TGF- β 'nın da dahil olduğu tamir sürecini bozar

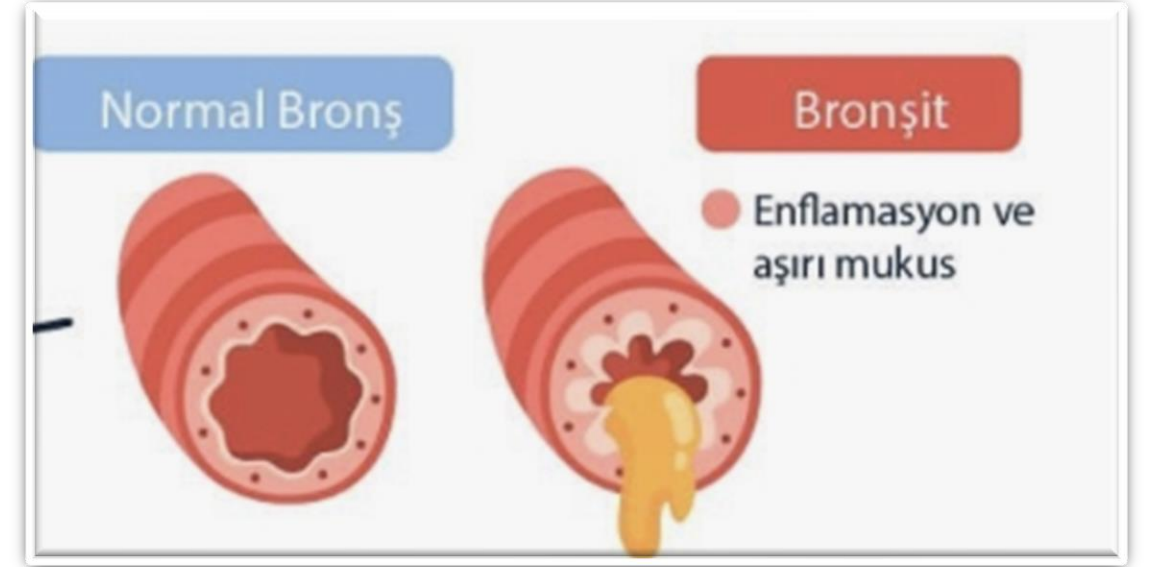
Fizyopatoloji

1. Aşırı Mukus Sekresyonu
2. Hava Akımı Kısıtlanması ve Hava Hapsi
3. Gaz Değişimi Anormallikleri
4. Pulmoner Hipertansiyon
5. Sistemik Özellikler
6. Alevlenmeler



Aşırı Mukus Sekresyonu

- KOAH'ta mukus hipersekresyonunun nedeni, kronik hava yolu iritasyonuna bağlı olarak goblet hücrelerinin sayısında artış ve submukozal bezlerin genişlemesidir
- Kronik bronşitin bir özelliğidir
- KOAH'lı hastaların hepsi semptomatik mukus hipersekresyonuna sahip değildir



Hava Akımı Kısıtlanması ve Hava Hapsi

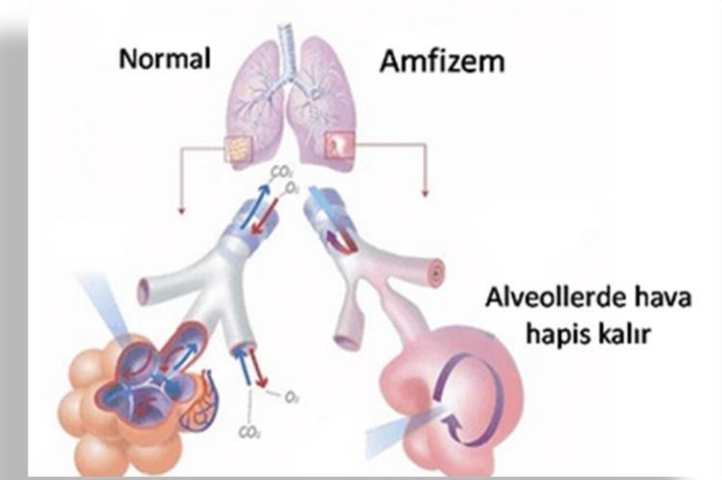
KOAH'ın en belirgin fizyopatolojik bulgusu ekspiratuvar hava akımı kısıtlanmasıdır

Eforla daha da belirginleşir

Hava akımı kısıtlaması;

Hava Akımı Kısıtlanması ve Hava Hapsi

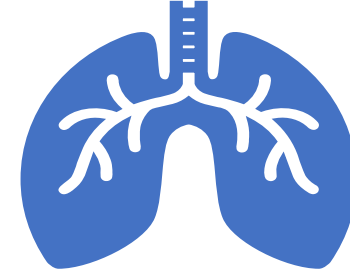
- Periferik hava yolunda gelişen obstrüksiyonlar ekspirasyon fazında hava çıkışını engeller
- Hava hapsi gelişir
- Hiperinflasyonla sonuçlanır
- Hiperinflasyon,
 - Özellikle egzersiz sırasında (dinamik hiperinflasyon) fonksiyonel reziduel kapasiteyi artırarak, inspiratuvar kapasiteyi azaltır
 - Dispneye ve egzersiz kapasitesinde azalmaya neden olur



Gaz Değişimi Anormallikleri

KOAH'lı hastalarda ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği

- Solunum mekaniğinde değişme
- Pulmoner hiperinflasyon
- Hızlı yüzeyel solunum
- Gaz alış verişinde bozulma
- Solunum yetmezliğine neden olabilir
- Hipoksemi ve hiperkapni ile sonuçlanır



Gaz Değişimi Anormallikleri

- Hastalık ilerledikçe oksijen ve karbondioksit gaz değişimi kötüleşir
- Ventilatuvar dürtünün azalmasına bağlı olarak ventilasyon azalır
- Hiperinflasyon ve ventilatuvar kasların çalışmasında bozulma solunum işindeki artışa neden olur
- Şiddetli obstrüksiyon, karbondioksit birikimine neden olabilir
- KOAH'ta hipoksemi gelişiminde en önemli mekanizma, V/Q dengesizliğidir
- Alveoler ventilasyondaki anormallik ve pulmoner damar yatağının azalması V/Q dengesizliğini daha da bozar

Pulmoner Hipertansiyon

- KOAH'ta hastalığın ileri evrelerinde hafif-orta şiddette pulmoner hipertansiyon gelişebilir
- Progresif seyrettiği durumda sağ ventrikül dilatasyonu ve kor pulmonale ile sonuçlanabilir



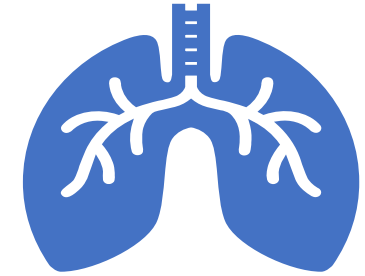
Küçük pulmoner arterlerin hipoksik vazokonstrüksiyonuna bağlıdır

İntimal hiperplazi

Düz kas hipertrofisi/hiperplazisi

Sistemik Özellikler

- KOAH' lı hastaların çoğu komorbiditeye sahiptir ve komorbiditeler hastaların yaşam kalitesi ve yaşam süresini etkiler
- Hava akımı kısıtlaması ve özellikle hiperinflasyon kardiyak fonksiyonları ve gaz değişimini etkiler



Sistemik Özellikler

- KOAH'ta düşük şiddetli sistemik bir inflamasyon geliştiği de kanıtlanmıştır
- Sistemik inflamasyon;
 - İskelet kas atrofisi ve kaşeksi gelişimine katkıda bulunur
 - İskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, osteoporoz, anemi, diyabet, metabolik sendrom ve depresyon gibi komorbiditelerin gelişimini başlatabilir veya şiddetini artırabilir

Sistemik Özellikler

- Sistemik inflamasyon;



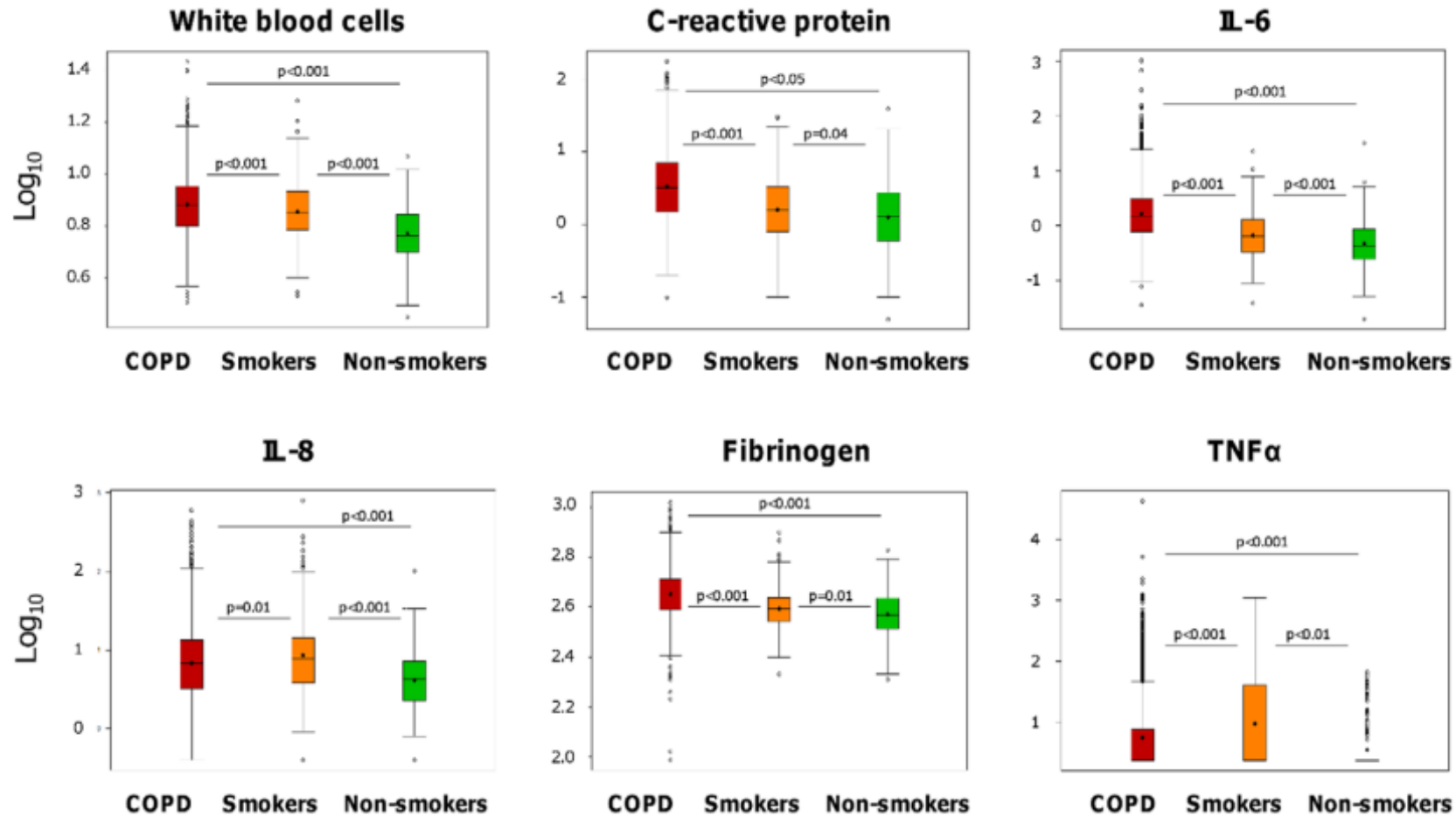
Akciğer periferinde inflamasyon

TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinlerin sistemik dolaşıma geçmesi

C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A ve sürfaktan protein D gibi akut faz proteinlerinin artmasına neden olur

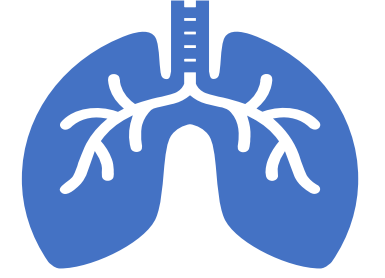
- Ataklar sırasında bu artış daha da belirgindir
- Kandaki CRP düzeyleriyle hava akımı kısıtlanması ve hastalık şiddeti arasında korelasyon bulunmaktadır

KOAH da Persistan Sistemik İnflamasyon



Agustí A, et.al.; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012;7(5):e37483.

Alevlenmeler



- Alevlenmelerin başlıca nedenleri
 - Bakteriyel veya viral enfeksiyonlar
 - Çevresel kirleticiler
 - Bilinmeyen nedenler
- Pnömoni, tromboemboli ve kalp yetmezliği gibi durumlar;
 - Alevlenmeye benzer bir tablo oluşturabilir
 - Varolan bir alevlenmeyi şiddetlendirebilir
- Alevlenme sırasında hiperinflasyonda artış ve ekspiratuvar akımlarda azalma olur ve bu durum dispnede artışa neden olur
- Ventilasyon/perfüzyon dengesindeki bozulma da hipoksemiye yol açar

Sonuç

KOAH sık görülen yaygın bir hastalıktır

KOAH' lı hastaların semptomlarına neden olan havayolları ve parankimde ki yapısal değişiklikler oldukça iyi tanımlanmıştır

KOAH gelişimini engellemek için, KOAH'a neden olan risk faktörlerinin tanımlanması ve risk grubundaki bireylerin erken tanınması önemlidir

Teşekkürlerimle...

