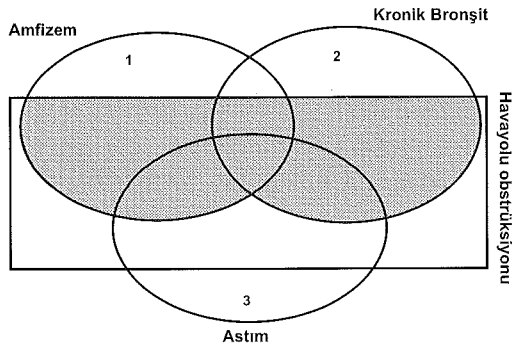


## KOAH'DA İNFLAMASYON VE TEDAVİSİ

Bilun GEMİCİOĞLU\*

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); kronik hava yolu daralmasının geliştiği kronik bronşit ve amfizem hastalığıdır, şeklinde basitçe tanımlanabilir.(1). Ancak Venn Diagramı (Şekil:1) ile tanımına bakıldığında, yine kronik hava yolu obstrüksiyonu bulunan, astımla içiçe olduğu ve kendi içinde değişik pek çok formunun bulunabileceği görülebilir. Bunlardaki değişebilen ağırlıktaki fizyopatoloji ve klinik bulgular nedeni ile, tedavide de bağıntılı olarak farklı yararlanımların olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.



Şekil 1. Değiştirilmiş ölçütlerde Venn Diagramı (1). Her yuvarlak yanında yazılı hastalığı göstermektedir. Dikdörtgen spirometre ile dokümanite edilmiş hava yolu obstrüksiyonunu belirtir. Gri alan KOAH olgularıdır. 1,2,3 havayolu obstrüksiyonunun henüz gelişmediği ilgili hastalıkları yansıtır.

### KOAH'DA İNFLAMASYON

KOAH'da inflamasyonun gelişiminde hücresel mekanizmalar bugün için tam ortaya konamamış olsa da, başlangıç noktası şüphesiz hastalığın gelişiminde yer alan kişisel ve çevresel etkenler olmaktadır. Kişiye bağlı etkenler arasında yer alan  $\alpha$  1 antitripsin eksikliğinin çeşitli formları KOAH'da fizyopatolojinin oluşmasında en kolay açıklanabilecek mekanizma olsa da çok küçük bir olgu grubunu kapsamaktadır. Çevresel

etkenlerin başında sigara vardır. Ancak sigara içenlerin %10-20'sinde KOAH gelişmesi genetik yatkınlığı, yine bu oranın doğu ülkelerinde daha düşük olması etnik faktörleri düşündürmektedir. Genetik yatkınlıkta TNF- $\alpha$  geni polimorfizmi, mikrozomal epoksid hidrolaz enzimi geni polimorfizmi,  $\alpha$ 1 antikimotripsin,  $\alpha$ 2 makroglobulin, vitamin-D bağlayan protein ile ilgili genetik bağlantılar üzerinde durulmaktadır (2,3) Yine bazı olgularda atopi ve bronş aşırı duyarlılığının KOAH gelişimi öncesinde var olduğu gözlenmiştir (2,3). Düşük doğum tartısının, A kan grubunun ve nonsekretuar Ig A eksikliğinin de risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (2,3).

Sigara olguların % 85'inde sorumlu etken olarak, çevresel etkilerinde başında yer alır (1). Bunun dışındaki diğer etkenler; çevre kirliliği (kükürt dioksit, partikül maruziyeti), meslek (kömür, silika, kadmiyum, çeşitli gaz ve tozlarla çalışanlar), özellikle ilk bir yaş içinde ve adenovirüslerle olan akciğer infeksiyonları, beslenmede düşük antioksidan vitaminler ve doymamış yağ asitleri ile fazla tuz ve alkol alınması, düşük sosyoekonomik yaşam, şeklinde sıralanabilmektedir (4).

KOAH gelişiminde genetik ve çevresel etkenler ile inflamasyonun ana fizyopatolojik değişiklikleri oluşturduğunun ortaya çıkışı son beş yıldaki çalışmalara dayanmaktadır. Çalışmalarda sigara içenlerde kronik bronşit gelişmemiş olsa da mukus gland hipertrofinin var olduğu görülmüş, ancak kronik bronşiti bulunan olgularda artmış inflamatuvar hücre ve sitokinler gözlenmiştir (5). KOAH gelişiminden sonra sigarayı bırakanlarda on yıl sonra da inflamasyon sürmektedir (6). Bu durum inflamasyonun fizyopatolojideki önemini vurgulamaktadır. Kronik inflamasyon sürecinde, mukus hipersekresyonu, akciğer parenkiminin harabiyeti ve hava yolu obstrüksiyonu oluşmaktadır (4,5). KOAH olgularında yapılan biyopsi çalışmalarında özellikle nötrofil, makrofaj ve CD8 lenfositlerden zengin bir inflamasyon gözlenmektedir (6,7). Periglandüler bölgede mast hücrelerinin, submukozada eozinofillerin artığıda saptanmıştır (7,8). Vasküler yatakta ELAM-1 ekspresyonu artmıştır (8). Bronkoalveoler lavaj ve indüklenmiş balgam çalışmalarında TNF- $\alpha$ , IL-8, LT-B4 artışı vardır (8,9). GM-CSF, IL-4 düzeylerinde de artma gözlenirken IL-5, IL-6, LT-D4 düzeyleri kontrollere göre değişmemiştir (6). Tüm bunların ışığı altında KOAH olgularında hücresel etkileşimler gözden geçirilirse; sigara gibi bir uyaran uygun genetik zeminde muhtemelen epitelde ilk uyarıya neden olmaktadır. Epitel metaplazik değişiklikler gösterirken aktive olarak monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ile makrofajı uyarır (8). Makrofaj TNF- $\alpha$  ile kendi kendini ve epiteli aktive edip, IL-8 sağlar. Bu da nötrofillerin ortamda

\*Prof. Dr. Bilun Gemicioğlu, İ.Ü: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı. 34303-İSTANBUL. Tel: 2125884800/1085

yoğunlaşmasına neden olur. Nötrofillerden salınarak yok edilemeyen proteazlar ve oksidanlar doku yıkımına ve özellikle nötrofil elastaz mukus sekresyonunda artışa yol açar. Bu arada makrofajın özellikle CD8 lenfositleri uyardığı gözlenir. CD8 lenfositlerden salınan IL-4 ile mast hücrelerinde de aktivasyon saptanabilir. Lenfosit ve makrofajlardan salınan GM-CSF epitelden salınan RANTES, eozinofil ve fibroblast aktivasyonu ile olayların daha da karışmasına ve kalıcı değişikliklerin oluşmasına katkıda bulunabilir .

### KOAH'da İnflamasyonun Tedavisi:

KOAH olgularında preklinik dönemde inflamasyonun ve hatta hava yolu hasarının başlamış olması nedeni ile tedaviden beklenen sınırlıdır. Tedavinin başlangıcındaki durum ve sonrasının ne olduğunu, ancak invazif metodlar, en net ortaya koyabilir. Ancak bunların yapılması mümkün olmadığından çalışmalarda indirekt metodlar kullanılmaktadır. KOAH da yaşam süreci ile en iyi korele eden parametre FEV1 (1. Saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm) olarak belirtilmiştir (10). Bu nedenle FEV1'deki düşüşü durduran veya azaltan tedavilerin bu kronik gidişi engellediği göz önüne alınarak çalışmalar yapılmıştır. Diğer parametreler; eksaserbasyonların ve semptomların azalması, yaşam kalitesi skorları olarak en sık göze çarpmaktadır. Direkt inflamasyonun azalması ile ilgili parametrelerin kullanıldığı çalışma sayısı son derece kısıtlıdır. Aşağıda anlatılacak tedavilerin sonucunda, KOAH olgularında süregelen kronik inflamasyonu kontrol altında tutabilen bir tedavi henüz ortaya konamadığı gözlenecektir. Bu amaç ile en çok araştırma steroidler ile yapılmış ve yapılmaktadır. Bunun yanında kullanılan bronkodilatatörlerin, mukolitiklerin indirekt olumlu etkileri olup, yeni geliştirilen antiinflamatuvar tedavi ajanları ile sonuçlar araştırılmaktadır.

### KORTİKOSTEROİDLER

Astımda en etkin antiinflamatuvar tedaviyi sağlayan kortikosteroidlerin, KOAH'da aynı başarıyı sağlayamadıkları gözlenmiştir. Bugün, akut eksaserbasyonlarda etkinliği kanıtlanmış olup, astmatik komponenti bulunan veya kısmi reversibl olgularda yararı bildirilmiştir (11). Diğer stabil olgulardaki kullanımı tartışmalı olup, genelde uzun dönemde sınırlı bir yarar sağladığı belirtilmektedir(11).

Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etki mekanizması, hücrelerde glukokortikoid reseptörleri aracılığı ile DNA düzeyinde protein sentezini etkileyerek oluşur. Gen transkripsiyonuna bağlı pek çok sitokin ve proteini

azaltarak veya artırarak bu etki sağlanır (12). Bu durumun hücreler düzeyinde yansımaları görülür. Kortikosteroidler in vitro alveoler makrofaj kaynaklı inflamatuvar mediatör ve sitokinleri inhibe etmekle birlikte, in vivo özellikle inhalasyon sonrası bu etki çok daha azdır. Nötrofiller steroid etkilerine pek hassas değildir. Hatta bunların apoptozunu engelliyerek artışlarına neden olduğuda bilinmektedir İn hale steroidlerin en önemli hedef hücresi epitelidir. Epitelde IL-8, RANTES, eotaxin, GMCSF, MIP-1 sitokinlerin ve COX-2, CPLA-2, endotelin-1 gibi inflamatuvar proteinlerin ekspresyonunu azaltırlar. T- lenfositlerden salınan IL-4 ve IL-5 düzeylerini düşürürler. Mast hücresine direkt inhibitövar etkileri olmamakla birlikte sürekli steroid tedavisinin mast hücre sayısını düşürdüğü saptanmıştır. Bunun IL-3 ve CSF azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Eozinofillerden mediatör salınmasını inhibe ederler. Ancak bu etki reaktif oksijen radikalleri ve bazik eozinofil proteinleri için zayıf bulunmuştur. Steroidler, endotel hücrelerinde direkt adezyon moleküllerinin ekspresyonuna etki etmemekle birlikte, sitokinler üzerinden bunları supresyona uğratırlar. Solunum yolu mikrosirkülasyonunda ödemi azaltırlar. Mukus sekresyonunu, lipokortin-1 sentezine bağlı azalttıkları gibi son çalışmalarda musin genleri MUC2, MUC5A ekspresyonunu da azalttıkları gösterilmiştir (12).

Verheggen ve ark.'nın (13) yaptığı çalışmada, sigara içenlerde normal kontrollere göre insan epitel hücresi kültürlerinin glukokortikoid bağlama afinitesi düşük bulunmuştur. Ancak bağlanma yeri sayısında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu durumun inhale glukokortikoid tedavi açısından daha detaylı ve daha çok olguda incelenmesi araştırmacılar tarafından da önerilmektedir.

KOAH olgularında akut eksaserbasyonlarda nötrofil sayısında artış olduğu ve buna rağmen oral veya inhale steroid tedavisinden hastaların yarar gördüğü bilinmektedir (11). Nitekim Lewellyn-Jones ve arkadaşları (14) 8 haftalık 1500µg flutikazon tedavisi ile balgamda nötrofil kemotaktik aktivitesinin azaldığını, proteinaz/anti-proteinaz dengesinin düzeldiğini , ancak süperoksit oluşumunda etkin olmadığını gözlemişlerdir. Confalonieri ve ark. (15) ise iki aylık beklometazon (BDP) tedavisi ile indüklenmiş balgamda KOAH grubunda kontrollere göre total hücrelerde %65, nötrofillerde %21 düşme saptamışlardır. Postma ve ark.'nın (16) çalışmalarında 6 haftalık 1600µg budesonid tedavi sonrasında serum IL-8 düzeylerinde azalma olduğu belirtilmiştir. Keatings ve ark.'nın (17) çalışmalarında ise 14 gün 1600µg budesonid ile indüklenmiş balgamda IL-8, TNFα, eozinofilik katyonik

protein düzeyleri değişmemiştir. 30 mg/gün prednizolon ile de aynı çalışmacılar aynı sonuçları elde etmişlerdir. Chanez ve ark. (18) çalışmalarında bronkoalveoler lavajda eozinofilik inflamasyonu bulunan olguların steroid tedavisinden yarar görerek %12 veya 200ml 'lik artış sağladıklarını belirtmişlerdir. Bu olgulardaki yüksek ECP düzeyi ve EG-2 pozitif hücre sayısı yanında, retiküler bazal membranın kalınlaşmış olması, astıma benzer bir durum olduğunu düşündürmüştür. Pizichini ve ark.'da (19) çalışmalarında ağır KOAH olgularından sadece balgamda %3'ün üstünde eozinofilisi olanların iki haftalık 30mg/gün prednizolon tedavisine efor dispnesinde azalma, FEV1'de ve yaşam kalitesinde düzelme ile cevap verdiklerini göstermişlerdir. Keatings ve ark. (17) ise çalışmalarında indüklenmiş balgamda yüksek ECP düzeyi olan olgularda 2 haftalık steroid tedavisi ile ECP düzeyinde anlamlı bir değişim sağlayamamışlardır. Bu tip astmatik komponenti bulunan olgularda uzun dönemli çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç vardır.

Oral steroid tedaviye stabil olgulardaki cevabın araştırıldığı çalışmaları Callahan ve ark. (20) meta-analiz yaparak değerlendirmişlerdir. İki haftalık oral steroid tedavi sonunda %20 üzerinde FEV1'de düzelme sağlayan olgular steroide cevap verir kabul edildiğinde, bu oran katılan çalışmalarda %0-56 arasında değişirken ortalama %10 olgu olarak bulunmuştur.

Oral steroid tedavinin akut dönemde etkinliğini gösteren pek çok çalışma vardır(20). Özellikle Thompson ve ark. (21) plasebo kontrollü çalışmalarında arteriyel PO2 ve solunum fonksiyonlarındaki düzelmeyi, semptomlara ilave olarak, tedavi alan grupta göstermişlerdir. KOAH'da 1972-1998 yılları arasında yayınlanmış 100'ün üzerinde inhale steroid çalışması bulunmaktadır. Bunlardan 12 tanesi randomize ve plasebo kontrollü olup, bir tanesinde bronş hiperreaktivitesine bakılarak izlenmiştir. (22). Bunlardan üç tanesi uzun süreli, randomize ve plasebo kontrollü olarak bulunmuştur (22,23). Van Grunsven ve ark.(23) 1983-1996 yılları arasında , orta ve ağır KOAH olgularında yüksek doz inhale steroidlerin etkisini araştırın, plasebo kontrollü ve uzun süreli saptanan 3 araştırmanın belgelerini ortak olarak değerlendirerek bir meta-analiz yapmışlardır. Toplam 95 olgu tedavi alan ve 88 olgu plasebo grubu olarak kriterlere uygun bulunup incelenmiştir. Sonuçta tedavi alan grupta 2 yıl sonunda FEV1'de başlangıca göre artış gözlenmiştir.

KOAH'da son dönemde çok merkezli, üç yıl süreli, plasebo kontrollü üç çalışma tamamlanarak 1999 yılı içinde sonuçları kongrelerde sunulmuştur. Bunlardan EUROSCOP (24) ve Copenhagen City (25) çalışmalarında 800µg/gün budesonid, ISOLDE (26)

çalışmasında 1000µg/gün flutikazon kullanılmıştır. EUROSCOP olgularının FEV1'si predikte değerini %77'si, ISOLDE'da %50'si, Copenhagen çalışmasında %85'i olduğu belirtilmektedir. Üç yılın sonunda, Copenhagen çalışmasında gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır. Diğer çalışmalarda FEV1 düşüşü azalmakla birlikte istatistiksel anlamlılık saptanamamıştır (11,22).

Stabil KOAH'da yüksek doz inhale steroidin etkisini Nichimura ve ark.(27) araştırmışlardır. Randomize plasebo kontrollü, 3mg/gün beklometazon dört hafta süre ile verilerek yapılan çalışmada FEV1'de ortalama 110ml'lik artış saptanmıştır. Beş kişilik küçük bir grupta ise bu artış 340ml olarak gözlenmiştir.

Uzun süreli inhale steroid tedavinin eksaserbasyonlara etkisi incelendiğinde ; Paggiarao ve ark. (28) çalışmasında inhale steroid kullanan grupta daha az eksaserbasyon kaydedilmiş ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Renkema ve ark. (29) çalışmalarında plasebo grubunda ciddi eksaserbasyon nedeni ile beş olgu çalışma dışı bırakılmış olsada, iki grubun yıllık ortalama eksaserbasyon sayıları, Dompelling ve ark.'nın (30) çalışmasında da olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya koymamıştır. EUROSCOP çalışmasında eksaserbasyonlarda anlamlı azalma görülmemekle birlikte iyi derecedeki olgular olmaları ve eksaserbasyon sayılarının çok az olması irdelenebilir. ISOLDE çalışmasında ise steroid kullanan KOAH olgularının eksaserbasyon sayısında anlamlı azalma saptanmıştır (11).

İnhale steroidlerin uzun dönemde semptomlara ve yaşam kalitesine etkilerini irdelleyen az sayıda çalışmaya bakıldığında genelde olumlu bir tablo ortaya çıkmaktadır. Paggiarao ve ark. (28) çalışmasında inhale steroid kullanan grupta semptom skoru azalırken yürüyüş uzaklığında anlamlı olarak artmaktadır. Renkema ve ark.'da (29) çalışmalarında anlamlı olarak semptom skorunda düşme gözlemlenmiştir. ISOLDE çalışmasında da inhale steroid kullanan grupta yaşam kalitesinde giderek artan bir sürecin varlığı dikkat çekici bulunmuştur (11).

Verhoeven ve ark.(31), altı aylık flutikazon tedavisinin KOAH ve bronş hiperreaktivitesi bulunan olgularda etkinliğini plasebo kontrollü olarak araştırmışlar. FEV1'de ve bronş hiperreaktivitesinde anlamlı bir değişim gözlemlenmezken, bronş biyopsisinde inflamatuvar hücrelerde azalma saptamışlardır.

Halen çok uzun dönemli inhale steroidlerin özellikle 'remodelling' bulguları üzerine etkilerinin de araştırılacak çalışmalar yoktur. Özellikle ilk altı ayda daha etkinmiş gibi görünmelerinin nedeni, semptomlara olumlu etkisi diğer araştırılması gereken noktalar olarak ortaya çıkmaktadır.

## MEDİATÖR ANTAGONİSTLERİ

### LTB4 İnhibitörleri

KOAH'lı olguların balgamında arttığı belirtilen LTB4, nötrofiller için önemli bir kemoatraktandır (32). Bu nedenle bunun pek çok antagonisti geliştirilmiştir. Ancak bugün için deneme döneminde bulunan ilaçlardır (32,33).

### Kemokin İnhibitörleri

Nötrofil kemotaksisinde pek çok kemokin görev almakla birlikte bunlar içinde en önemli gibi görünen IL-8'in antagonistleri en çok çalışılmaktadır (32). Ancak diğer kemokinler ile de süren araştırmalar bulunmaktadır (32).

### TNF- $\alpha$ (Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$ İnhibitörleri)

KOAH'lı olguların balgamında arttığı belirtilen TNF $\alpha$ , nötrofiller için önemli bir sitokin olan IL-8'i tetikler. TNF'ye karşı antikolar başka inflamatuvar hastalıklar içinde geliştirilmiş, ancak bunların uzun süreli kullanımında yan etkileri nedeni ile problemler ortaya çıkmıştır. Son dönemde TNF konvertaz üzerinden süren çalışmalarda daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir (32).

### Antioksidanlar

KOAH'da artmış bir oksidatif stres inflamasyonu sürekliliği tetiklemektedir. Bu nedenle denenen antioksidan vitaminlerden C ve E ile başarılı sonuçlar alınamamıştır. Aynı zamanda mukolitik etkisi bulunan N-asetilsistein, glutathionun seviyesini artırarak antioksidan etki sağlayabileceği düşünülerek çalışmalar geliştirilmiştir. 2 yıl süreli kullanımının FEV1 düşüşünü azalttığı belirtilmiştir. Ancak bu çalışmada kontrol grubunun olmayışı daha dikkatli çalışmaların yapılması gereğini ortaya çıkarmaktadır (32)

### Fosfodiesteraz-4 (PDE4) İnhibitörleri

Fosfodiesterazın inhibisyonu nötrofillerde siklik AMP düzeyini artırır. Bu durum nötrofillerin kemotaksis, aktivasyon, degranülasyon ve adheransını azaltır (32). Teofilinin zayıf bir fosfodiesteraz inhibitörü olduğu bilinmekle birlikte indüklenmiş balgamda nötrofil sayısında azalma sağladığı ortaya konmuştur (32). Fosfodiesteraz-4 inhibisyonu ayrıca makrofaj ve CD8 T lenfositlerinde fonksiyonlarını azaltacağı için KOAH inflamasyonunda büyük önem taşıyabilir. PDE4 inhibitörlerinin en çok görülen yan etkisi kusmadır. Deneme dönemindeki yeni geliştirilenlerde bu etki daha az olup orta derecedeki KOAH olgularının solunum fonksiyonlarında ve semptomlarında düzelme sağladığı belirtilmektedir (32,33).

### NF- $\kappa$ B İnhibitörleri

NF- $\kappa$ B, IL-8 ve TNF $\alpha$  ekspresyonlarını regüle eden bir transkripsiyon faktörüdür. Bu nedenle inhibisyonu için çeşitli yönlerden etkileyebilecek preparatlar hazırlanmaktadır. Ancak bunun tam anlamda inhibisyonu konağın savunmasında aksaklıklara yol açabilir(32).

### Adezyon Molekül Blokerleri

Nötrofillerin damardan çıkıp dokuya gelmesi sırasında. Özellikle  $\beta$ -2 integrinler nötrofil yüzeyinde, E-selektin damarda, ICAM-1 epitel hücrelerinde artmıştır. Bunlara yönelik monoklonal antikor denemeleri vardır. Ancak nötrofillerin engellenmesi infeksiyonlara meyli ve sepsis olasılığını artırmaktadır (32).

### IL-10

IL-10, geniş spektrumlu bir antiinflamatuvar ajandır. Makrofajdan IL-8 ve TNF $\alpha$  sekresyonunu inhibe eder. Başka inflamatuvar hastalıklarda denenen IL-10'un KOAH da da denemeleri sürmektedir. Bu arada teofilinin ve PDE4 inhibitörlerinin IL-10 seviyesini düşürdüğü de saptanmıştır (32).

### Kolşisin

Nötrofil aktivasyonunu ve nötrofil elastaz aktivitesini azaltır. KOAH olgularında nötrofil elastaz aktivitesini azalttığına dair kontrollü çalışmalar vardır (32).

### Proteaz İnhibitörleri

KOAH olgularında proteaz-antiproteaz dengesindeki bozukluğu gidermek üzere geliştirilmeye başlanmıştır. Bunların inflamasyona değil daha çok hava yolu obstruksiyonunun ilerlemesine etkileri mevcuttur. Geliştirilen bu preparatlar grup olarak sayılırsa; nötrofil elastaz inhibitörleri, katepsin inhibitörleri, matriks metalloproteinaz inhibitörleri,  $\alpha$ 1 antitripsin, sekretuar lökoproteinaz inhibitörleri, elafin, serpinler olarak sayılabilirler (32).

### Mukoregülatörler

Çok sigara içenlerde artmış mukus sekresyonu karakteristiktir. Yine KOAH olgularında artmış mukus hipersekresyonu, FEV1'de daha hızlı bir düşüş yaratmaktadır ve eksaserbasyonları artırmaktadır. Direkt antiinflamatuvar etkisi olmamakla birlikte mukoregülatörler KOAH'daki kısır döngünün kırılmasında bir basamağı sağlayabilirler. Bu nedenle geliştirilerek etkileri araştırılan ilaç grupları şunlardır; taşikinin antagonistleri, nöropeptit inhibitörleri, MUC gen baskılayıcıları, mukolitikler, makrolid antibiyotikler.

## GELECEKTE BEKLENEN

Yeni ilaçlara ihtiyaç olduğu belirgin bir gerçektir. Ancak bunun ne zaman gerçekleşebileceği bilinememesine göre özellikle KOAH'ın önlenmesine yönelik çalışmalar önem verilmelidir. Bu tedbirlerin başında sigara içilmemesi veya içenlere bıraktırma yöntemlerinin uygulanması gelmektedir. Yine erken dönemde hastalığın belirlenmesi, genetik risklilerin önceden saptanması fayda sağlayabilir. Bugün için halen ortaya konulamamış preventif tedaviler geliştirilebilir. Tüm tedavilerin yararının kısa sürede belirlenebilmesi için hangi parametrelerin daha anlamlı olacağını ortaya konması da gereklidir.

## SONUÇ

KOAH olgularında genetik ve çevresel etkenlerin oluşturduğu kronik bir inflamasyon vardır. Bu inflamasyonun baş rol hücreleri; nötrofil, makrofaj, CD8 lenfositlerdir. Bunların yanında epitel, eozinofiller, mast hücreleri, fibroblastlar yardımcı rol alır. Bu kronik inflamasyon sürecinde, artmış bir oksidan stres ve proteaz aktivitesi vardır. Bu durum mukus glandlarının hipertrofi ve hiperplazisine, akciğer parenkiminin harabiyetine ve kalıcı hava yolu obstrüksiyonunun oluşmasına yol açar.

Tedavide kronik inflamasyonun durdurulması hastalık sürecini etkileyebilecek en önemli basamağı oluşturacaktır. Ancak bugün için etkin bir antiinflamatuvar tedavi geliştirilememiştir. Kortikosteroidlerden %10 gibi bir olgularda anlamlı başarı sağlanmaktadır. Eksaserbasyonlarda da etkinlikleri kanıtlanmıştır. Ancak diğer stabil olgularda sonuçlar çelişkilidir.; Bir grup uzun süreli çalışmada, ilk altı aydan sonra FEV1 düşüşünü azaltmamış olsada eksaserbasyonların azalması ve yaşam kalitesinde düzelme sağlanması dikkat çekicidir. Diğer yeni geliştirilen ilaçlarla deneyimler yetersizdir. Bugün için seçilebilecek en uygun yol çevresel korunma tedbirlerinin sağlanarak KOAH gelişiminin engellenmesidir.

## KAYNAKLAR

1. Celli BR. Standarts for the optimal management of COPD. Chest 1998; 113 : 283s-287s.
2. Sandiford AJ, Weir TD, Pare PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1997; 10: 1380-1391.
3. Barnes PJ. Molecular genetics of COPD. Thorax

1999; 54: 245-252.

4. Siafakas N, Postma DS. Chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Monograph 1998; 3: 1-302.
5. Saetta M. Central airway inflammation in the development of COPD. Eur Respir Rev 1997; 7: 109-110.
6. Turato G, Di Stefano A, Maestrelli P ve ark. Effect of smoking cessation on airway inflammation in chronic bronchitis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1262-1267.
7. Saetta M. Airway pathology of COPD compared with asthma. Eur Respir Rev 1997; 7: 45, 221-215.
8. Jeffery PK. Structural and inflammatory changes in COPD. Thorax 1998; 53: 129-136.
9. Keatings VM, Barnes PJ. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma and normal subjects. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 449-453.
10. Anthonisen NR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Rev. 1995; 531: 310-314.
11. Postma DS, Kerstjens HA. Are inhaled glucocorticosteroids effective in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160: 66s-71s.
12. Barnes PJ. Mecanism of the glucocorticoids in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 154:2, 21s-26s
13. Verheggen MM, Adriensen-Soeting PWC, Berrevoets CA ve ark. Glucocorticoid receptor expression in human bronchial epithelial cells. Mediators of inflammation. 1998; 7: 275-281.
14. Llewellyn-Jones CG, Harris AJ, Stockley RA. Effects of fluticasone propionate on sputum of patients with chronic bronchitis and emphysema. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153: 616-621.
15. Confalonieri ME, Mainardi PR, Della S ve ark. Inhaled corticosteroids reduced airway inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1998; 53:583-585.
16. Postma DS, Peters I, Steenhuis EJ ve ark. Can corticosteroids slow down progression Eur Respir J. 1988; 1:21-26.
17. Keatings VM, Jatakanon A, Wordell YM, Barnes PJ. Effects of oral and inhaled corticosteroid on inflammatory indices in asthma and COPD. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 155: 542-548
18. Chanez PA, Vignola M, Enander I ve ark. Corticosteroid reversibility in COPD is related to the features of asthma. Am J Respir Crit Care Med

- 1997; 1555: 1529-1534.
19. Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P ve ark. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisolone in smokers with chronic obstructive bronchitis. 1998; *Am J Respir Crit Care Med.* 158: 1511-1517.
20. Callahan CM, Dittus RS, Katz BP Oral corticosteroid therapy in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1991; 114:216-223.
21. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P ve ark. Controlled trial of oral prednisolone in out patients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 407-412.
22. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Inhaled corticosteroids in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157; 3-11.
23. Van Grunsven PM, van Schayck CP, Derenne JP ve ark. Long term effect of inhaled corticosteroids in copd: meta-analysis. *Thorax* 1999; 54: 7-14.
24. Pauwels RA, Lofdahl CG, Pride NB ve ark. European Respiratory Society study on chronic obstructive pulmonary disease (EUROSCOP). *Eur Respir J.* 1992; 5: 1254-1261.
25. Vestbo J, Lange P, Sorensen C ve ark. The Copenhagen City Lung Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: A466.
26. Burge PS, Calverley P. Inhaled steroids in obstructive lung disease in Europe The ISOLDE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: A312
27. Nichimura K ve ark. Effect of high dose inhaled steroid in COPD. *Chest* 1999; 115: 31-37.
28. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran L ve ark. Multicentre randomised placebo controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with COPD. *Lancet* 1998; 351: 773-780.
29. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH ve ark. Effects of long term treatment with corticosteroid in COPD. *Chest* 1996; 109:1156-1162.
30. Dompelling E, van Schayck P, Molema J ve ark. Inhaled beclomethasone improves the course of asthma and COPD. *Eur Respir J.* 1992; 5: 945-952.
31. Verhoeven J ve ark. Effect of inhaled steroid in COPD patients with bronchial hyperreactivity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 115: 31-37
32. Barnes JP. Novel approaches and targets for treatment of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 72s-79s.
33. O'Bryne PM, Postma DS. The many faces of airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 41s-66s.